

Sepsis chez le cirrhotique

E. WIEL¹, K. FAURE², E. KIPNIS³, M. COLIN⁴, G. LEBUFFE³

Points essentiels

- Les infections bactériennes sont une complication fréquente chez les patients atteints de cirrhose.
- L'infection est directement responsable de 30 à 50 % des décès observés chez les patients cirrhotiques, soit 20 fois supérieure à une population non cirrhotique.
- Même si la translocation bactérienne n'est pas la source exclusive de sepsis chez le patient cirrhotique, c'est une des principales voies d'infection.
- Les critères de SRIS ne sont pas adaptés aux patients cirrhotiques.
- Toute fièvre chez un patient cirrhotique nécessite une consultation médicale.
- La fièvre étant inconstante lors d'une infection chez le patient cirrhotique, il faut savoir rechercher une infection devant toute décompensation de la cirrhose même en l'absence de fièvre.

1. Pôle de l'Urgence, SAMU Régional de Lille, UF de Recherche Hospitalière, Département Universitaire d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence, CHRU de Lille, 5, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex et Université de Lille 2. Tél. : 03 20 44 46 38. Fax : 03 20 44 49 15. E-mail : e-wiel@chru-lille.fr

2. Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 5, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex et Université de Lille 2. Tél. : 03 20 44 52 54. E-mail : k-faure@chru-lille.fr

3. Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Claude-Huriez, Département Universitaire d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence, CHRU de Lille, 5, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex et Université de Lille 2. Tél. : 03 20 44 45 08. E-mail : g-lebuffe@chru-lille.fr; e-kipnis@chru-lille.fr

4. Pôle d'Hépatogastro-entérologie, Unité de Soins Intensifs, CHRU de Lille, 5, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex et Université de Lille 2. Tél. : 03 20 44 54 87. E-mail : carie_molin@hotmail.com

- Les patients cirrhotiques présentent un état hémodynamique hyperdynamique avec un débit cardiaque élevé, des pressions artérielles relativement basses et des résistances vasculaires systémiques basses.
- La démarche thérapeutique doit se faire dans les meilleurs délais en priorisant la réanimation hémodynamique et l'introduction précoce d'une antibiothérapie.
- Le remplissage vasculaire ne souffre d'aucun retard et constitue une urgence dans sa mise en route, l'albumine semble être le produit de choix du remplissage chez le patient cirrhotique.
- L'amine de première intention est la noradrénaline.
- Chez les patients cirrhotiques sévères (score Child et Pugh > 11) en choc septique, l'administration d'hydrocortisone à doses substitutives diminue la durée du choc et augmente la survie.
- Le patient cirrhotique présentant des risques d'hypoglycémie spontanée liée à la défaillance hépatique, il n'est pas recommandé de proposer un contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive.
- L'antibioprophylaxie joue un rôle fondamental, notamment en cas d'hémorragie digestive, où elle diminue l'incidence des infections sévères et la mortalité.
- Il n'y a pas d'indication, à l'heure actuelle, à la décontamination digestive ou oro-pharyngée chez le patient cirrhotique septique.

Les infections bactériennes sont une complication fréquente chez les patients atteints de cirrhose (1-3). L'infection est plus fréquente chez le cirrhotique décompensé que compensé (4). Les mécanismes de cette augmentation de susceptibilité aux infections des patients cirrhotiques restent encore mal connus. Alors que l'incidence annuelle estimée de sepsis est de l'ordre de 300/100 000 ou 1 % des admissions à l'hôpital dans la population générale, elle est de 30 à 50 % des admissions à l'hôpital des patients cirrhotiques (5). Une fois hospitalisés, entre 15 et 35 % des patients cirrhotiques vont développer une infection nosocomiale comparés au taux de 5 à 7 % dans la population générale non cirrhotique. Le développement d'une infection en association avec une réponse inflammatoire systémique plus marquée chez les patients cirrhotiques entraîne une défaillance de plusieurs organes dont le rein avec aggravation rapide de la fonction hépatique et apparition d'une encéphalopathie grevant le pronostic vital (6). Cette triple association (réponse inflammatoire systémique, infection et dysfonctions d'organe) définit le sepsis sévère (7). Alors que la mortalité du sepsis sévère dans la population générale est de 30 % à 28 jours (40 % globalement), elle passe à 80 % chez les patients cirrhotiques (2,6,7). Concernant l'état de choc septique, la mortalité reste elle aussi élevée : la médiane de survie chez les cirrhotiques est de 9 jours comparée à 30 jours pour une population non-cirrhotique (6,7). Ceci est expliqué par une plus grande sévérité du choc septique chez les cirrhotiques liée à l'existence préalable d'une altération de la

fonction hépatique et son aggravation rapide. De fait, la mortalité hospitalière des patients cirrhotiques présentant une infection est de l'ordre de 15 %, soit 2 fois supérieure à celle des patients sans infection. De plus, l'infection est directement responsable de 30 à 50 % des décès observés chez les patients cirrhotiques. Les infections chez le cirrhotique sont principalement des infections bactériennes à bacille Gram négatif ou cocci Gram positif. Les sites infectés sont essentiellement le liquide d'ascite, le tractus urinaire, les poumons et les bactériémies sans porte d'entrée identifiée (1,4).

Cet exposé rappellera, après les définitions du sepsis, les mécanismes physiopathologiques permettant de comprendre les spécificités cliniques du sepsis dans le cadre de la cirrhose mais aussi de proposer de nouvelles approches thérapeutiques. L'identification et la stratification du risque de sepsis aux urgences constituent une étape essentielle de la prise en charge car elles vont permettre d'initier la démarche diagnostique et thérapeutique dans les meilleurs délais. Le rôle des structures d'urgences est donc particulièrement sensible dans la détection de cette situation clinique particulière et difficile du patient cirrhotique.

1. Définition du sepsis

Le sepsis, quelle qu'en soit la gravité, est défini par la présence d'une infection (documentée ou fortement suspectée) et de signes caractérisant la « réponse inflammatoire » de l'organisme à celle-ci, le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS).

1.1. Les critères classiques de SRIS

La classification des états septiques adoptée depuis 1992, et toujours d'actualité, est basée sur l'intensité de la réponse de l'organisme à l'infection (8). Elle distingue les sepsis « non compliqués » des sepsis sévères et des chocs septiques, caractérisés respectivement par l'apparition de dysfonction d'organes et une hypotension qui persiste malgré le remplissage vasculaire. Ces 3 syndromes sont considérés comme les phases d'aggravation successives de l'infection et de la réponse inflammatoire, et le pronostic diffère nettement entre les 3 stades. En effet, la mortalité (à 28 jours) passe respectivement de 10-15 à 20-30 % et 40-50 % entre le stade de sepsis, sepsis sévère et de choc septique pour la population générale.

Cette classification est basée sur 4 éléments cliniques très simples et « larges » caractérisant le « syndrome de réponse inflammatoire systémique » (fièvre, tachycardie, tachypnée, hyperleucocytose) ; qui avaient justement pour objectif de permettre l'identification précoce des états septiques, en particulier des sepsis sévère à un stade précoce (8), indiquant de prendre rapidement les mesures thérapeutiques appropriées. Par convention, il est nécessaire que 2 des critères soient présents pour parler de SRIS ou, dans un contexte d'infection, de sepsis (Tableau I).

Tableau 1 – Critères de Bone (8)

Sepsis « non compliqué » : infection avec inflammation systémique, 2 critères parmi :

- température $> 38,3$ °C ou $< 35,5$ °C ;
- tachycardie > 90 b.min⁻¹ ;
- tachypnée > 20 c.min⁻¹ ou PaCO₂ < 32 mmHg ou VM ;
- leucocytes $> 12\,000$ mm⁻³ ou $< 4\,000$ mm⁻³.

Sepsis grave : sepsis avec dysfonction d'organe, c'est-à-dire 1 critère parmi :

- pression artérielle (PA) systolique ≤ 90 mmHg (ou diminuée de 40 mmHg) ;
- troubles de conscience ;
- oligurie < 30 mL.h⁻¹ ;
- PaO₂/FiO₂ ≤ 250 mmHg ;
- lactate $\geq 2,0$ mmol.L⁻¹.

Choc septique : sepsis sévère avec pression artérielle (PA) systolique ≤ 90 mmHg (ou diminuée de 40 mmHg), ne répondant pas à un remplissage « suffisant ».

2 obstacles à l'utilisation des critères de SRIS ont cependant été rapidement soulignés : 1) les critères de SRIS sont tellement larges qu'ils n'ont aucune spécificité, en tous cas en réanimation (80 % des patients ont ces critères), et l'identification de l'infection devient alors prépondérante ; 2) même avec ces critères larges, il persiste un nombre substantiel de patients ne remplissant pas les critères de SRIS alors qu'ils ont, à l'évidence, une infection grave et les autres signes de sepsis sévère. Enfin, la définition empirique de ces critères fait que leur valeur est discutée et mal précisée. Les critères de SRIS restent cependant un moyen « de dépistage », simple mais peu spécifique, des états septiques. Il est d'ailleurs possible que leur valeur soit meilleure en dehors de la réanimation, en particulier aux urgences, et ces critères cliniques simples sont directement utilisables en préhospitalier bien qu'il n'existe pas de validation formelle des critères de SRIS dans les structures d'urgence.

Cependant, la définition actuellement acceptée des critères de SRIS ne peut pas être entièrement applicable aux patients cirrhotiques pour les raisons suivantes (9) :

- diminution des taux de polynucléaires due à l'hypersplénisme ;
- élévation de la fréquence cardiaque de base liée à un état hémodynamique hyperdynamique ;
- hyperventilation de base liée à l'encéphalopathie hépatique ;
- élévation brutale de la température fréquemment observée chez le patient cirrhotique.

1.2. Identification des patients en sepsis sévère et choc septique

Le stade de gravité suivant est celui du sepsis sévère constitué, qui impose une prise en charge rapide et d'emblée « agressive ». Par définition, le sepsis sévère est l'association d'un sepsis à une ou plusieurs dysfonctions d'organes. Contrairement à la situation précédente, celle-ci pose un peu moins de problèmes de définition, et ne pose que le problème de l'identification précoce des signes et symptômes reflétant les dysfonctions d'organes, avant l'aggravation vers un choc septique... mais celle-ci est essentielle.

Le principe du rattachement de ces symptômes et signes à un sepsis sévère est qu'ils ne sont pas *a priori* expliqués par une autre cause que l'infection, ce qui peut être difficile en présence de dysfonctions d'organe aiguë ou chronique préalable comme c'est le cas chez le patient cirrhotique. Même si la présence d'une seule dysfonction suffit à affirmer le diagnostic de sepsis sévère, il est considéré nécessaire qu'une dysfonction, autre que celle directement en rapport avec le foyer infectieux, existe pour porter le diagnostic de sepsis sévère (ex. : une PaO₂ basse ne suffit pas en cas d'infection pulmonaire). En pratique dans la population générale, les dysfonctions circulatoires, respiratoires et l'encéphalopathie sont initialement au premier plan, les altérations biologiques (créatinine, coagulation, et surtout hépatique) étant le plus souvent d'apparition plus tardive, en l'absence de choc d'emblée patent. Ceci n'est pas le cas chez le patient cirrhotique où co-existent les altérations biologiques avec un risque d'aggravation rapide de la fonction hépatique expliquant que le sepsis chez le cirrhotique est d'emblée grave.

L'apparition ou la **persistance de l'hypotension (PAS < 90 ou PAM < 65 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion** (lactate > 4 mmol.L⁻¹, oligurie), malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis sévère, ou d'emblée, chez un patient ayant des signes d'infection, définit le choc septique (8). Son identification ne pose, en principe, pas de problème mais reflète un stade d'évolutivité avancée, de pronostic plus péjoratif et nécessitant des soins spécialisés en réanimation.

2. Physiopathologie intégrée : pourquoi le sepsis est « grave » chez les patients cirrhotiques ?

2.1. Réponse inflammatoire induite par le sepsis au cours de la cirrhose

Les patients cirrhotiques présentent des taux élevés d'endotoxine encore appelée lipopolysaccharide (LPS), un composant de la paroi externe des bactéries Gram négatif. De la même manière, les taux plasmatiques de TNF- α et d'IL-6 sont plus élevés chez le patient cirrhotique présentant une infection bactérienne récente comparés aux patients non cirrhotiques. Des études expérimentales menées chez le rat cirrhotique ont montré une réponse cytokinique pro-inflammatoire (TNF- α , IL-6 et IL-1 β) accrue après administration de LPS (10). Par ailleurs, il a été montré dans des études menées *ex vivo* que la production par les monocytes de cytokines pro-inflammatoires induite par le LPS était plus marquée dans des conditions de cirrhose comparées aux contrôles (11). Le TNF- α induit l'apoptose hépatocytaire chez des animaux cirrhotiques alors que les hépatocytes normaux sont protégés par l'activation *via* la voie du NF- κ B de processus anti-apoptotiques (12). La production de cytokine induite par le LPS est médiée *via* une *up-regulation* de la production d'endothéline 1. En effet, l'utilisation d'un inhibiteur non spécifique des récepteurs de l'endothéline (le tezosentan) est associée à une réduction de la production de cytokines et une

La protéine C synthétisée par le foie voit ses taux diminués chez le patient cirrhotique et ce d'autant plus qu'il existe un sepsis sévère (2). Ainsi, l'impossibilité d'obtenir des taux adéquats de protéine C activée est un des mécanismes contribuant au développement du sepsis sévère. La littérature ne rapporte pas d'étude s'étant intéressé aux concentrations plasmatiques de protéine C activée chez les patients cirrhotiques. Cependant, chez les patients présentant une dysfonction hépatique fulminante, l'activité de la protéine C est réduite. Cela pourrait être un des mécanismes soulignant la susceptibilité de ces patients au sepsis, la protéine C activée participant à la modulation de la réponse innée et de la coagulation à l'infection et à l'immunomodulation au cours du sepsis.

La production de monoxyde d'azote (NO) est habituellement augmentée en cas de cirrhose, les taux les plus élevés étant retrouvés chez les patients ayant une fonction hépatique très altérée. Avec les infections bactériennes, le LPS induit l'activité de la NO synthase (NOS inductible), particulièrement au niveau hépatique, contribuant à l'augmentation de production de TNF- α et de nitrates (17). Les concentrations plasmatiques de nitrates et de nitrites, métabolites du NO, sont corrélées à ceux de l'endotoxine et sont augmentées suggérant un lien entre les taux d'endotoxine et la production de NO au cours de la cirrhose. La libération de cytokines et d'endotoxines au cours du sepsis contribue également à une augmentation de production de NO qui est le médiateur d'effets néfastes de l'infection en réagissant avec les ions superoxydes formant les espèces réactives de l'oxygène. Ces dernières se lient de manière irréversible à divers composants de la chaîne respiratoire mitochondriale affectant la respiration cellulaire et précipitant la mort cellulaire. En effet, divers modèles expérimentaux de cirrhose ont montré une augmentation de la formation de dérivés S-nitrosothiols qui ont des actions inhibitrices sur l'agrégation plaquettaire. Cela pourrait, en partie, expliquer pourquoi l'infection est associée à une augmentation du risque de saignement de varices au cours de la cirrhose (18).

2.2. Rôle de la translocation bactérienne dans la pathogénie du sepsis au cours de la cirrhose

La translocation bactérienne se définit comme la migration de micro-organismes viables de la lumière intestinale vers la circulation lymphatique mésentérique et d'autres sites extra-intestinaux. Chez les patients cirrhotiques, la translocation bactérienne est significativement plus élevée chez les patients Child C (30 %) comparé au Child B (8 %) et Child A (3 %) (19). En fait, le seul facteur prédictif indépendant de translocation est la classification de Child-Pugh. Cet élément est corroboré par des études expérimentales et semble être lié à l'immunodépression présentée par ces patients (20). Même si la translocation bactérienne n'est pas la source exclusive de sepsis chez le patient cirrhotique, c'est une des principales voies d'infection. Elle est responsable de la péritonite bactérienne spontanée, de bactériémie et d'infections postchirurgicales. Elle contribue à la morbidité et mortalité du sepsis en détériorant les conditions hémodynamiques déjà altérées par la cirrhose. Ces anomalies hémodynamiques sont étroitement liées à une augmentation de production de TNF- α et de NO endothélial.

3. Aspects cliniques et biologiques

Nous avons vu que les critères de SRIS ne sont pas clairement applicables au patient cirrhotique. La **fièvre** n'est pas un élément constant pour affirmer la présence d'une infection. Cependant, étant donné que le patient cirrhotique présente un statut d'immunodépression constant, toute fièvre doit faire rechercher une infection bactérienne afin de la traiter dans les meilleurs délais : c'est une urgence diagnostique et thérapeutique. Il faut rappeler que l'infection bactérienne est la principale cause de mortalité des patients cirrhotiques, la mortalité étant 20 fois supérieure à une population non cirrhotique (21). Toute fièvre chez un patient cirrhotique nécessite donc au moins une consultation médicale. La fièvre étant inconstante lors d'une infection chez le patient cirrhotique, il faut savoir rechercher une infection devant toute décompensation de la cirrhose même en l'absence de fièvre. L'examen clinique permet dans 50 % des cas de trouver la porte d'entrée. Une étude menée en réanimation a montré que les patients cirrhotiques présentant un choc septique avaient une température significativement plus basse (35,5 °C) comparés aux patients sans cirrhose (37,6 °C). Cet élément était corrélé à la mortalité (6). Les situations non-infectieuses où la fièvre est prédominante ne devront être évoquées qu'une fois l'infection éliminée, comme la fièvre liée au *delirium tremens* chez un patient en cours de sevrage, la fièvre liée à une hépatite alcoolique aiguë et la fièvre paranéoplasique sur carcinome hépato-cellulaire compliquant la cirrhose. Dans ces cas, elle dépasse rarement 38 °C-38,5 °C.

Les **principaux sites d'infection** sont le liquide d'ascite (30-35 %), les urines (25-30 %), les poumons et enfin les bactériémies sans porte d'entrée évidente. Dans 50 à 70% des cas, les cultures des prélèvements à visée microbiologique sont positives. Les principaux organismes retrouvés sont les bacilles Gram négatif dont l'*Escherichia coli* (60 % des cas), les cocci Gram positif dans 30-35 % des cas et mixte dans 5 à 10 % des cas (22). Pour les infections nosocomiales, l'épidémiologie est très différente avec 60 % de cocci Gram positif et 30-35 % de bacille Gram négatif, ceci étant le fait de l'usage de procédures thérapeutiques et la fréquente prescription antérieure d'antibiotiques au cours des décompensations de cirrhose. À côté d'*E. coli*, les principales bactéries isolées sont *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Streptococcus pneumoniae*. Les infections fongiques (15 % des cas) (2) et virales sont plus rares.

Le **syndrome de défaillance multiviscérale** (SDMV) est fréquent chez les patients cirrhotiques avec un sepsis sévère. Bien qu'encore une fois les mécanismes conduisant à ce SDMV restent mal connus, la production excessive de cytokines pro-inflammatoires semble jouer un rôle important. Le SDMV est d'autant plus fréquent au cours de la cirrhose que la décompensation de la cirrhose elle-même est génératrice de défaillances hépatique, circulatoire et rénale le plus souvent intriquées.

La **défaillance hépatique**. Il est maintenant bien montré que le sepsis altère rapidement la fonction hépatique chez le patient cirrhotique avec mise en jeu du

pronostic vital (23). Comme nous l'avons vu dans le précédent chapitre, la mort hépatocytaire semble due à une apoptose induite par le TNF- α et/ou une nécrose induite par l'endothéline 1. Il a été montré, dans des conditions expérimentales de cirrhose, que le stress du réticulum endoplasmique bloque la synthèse de toutes les protéines hépatiques, processus impliqué dans la dysfonction hépatique mais reste à valider dans l'association cirrhose et sepsis sévère. Cette défaillance hépatique est par ailleurs responsable d'épisodes d'hypoglycémie spontanée.

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA) (ou péritonite bactérienne spontanée). Sa mortalité est de 50 % à 2 mois. Le tableau clinique associe une fièvre (dans 50 % des cas), des douleurs abdominales et une diarrhée. Parfois elle est asymptomatique. Le diagnostic se fait par ponction du liquide d'ascite et analyse cytot bactériologique (présence de plus de 250 polynucléaires neutrophiles/mm³ d'ascite). La présence de micro-organismes n'est pas nécessaire pour affirmer l'infection.

La défaillance rénale. Elle survient chez 33 % des patients présentant une ILA et chez 27 % des patients présentant un sepsis hors ILA (24). Les mécanismes restent encore obscurs. En dehors du choc septique, les patients cirrhotiques en sepsis sévère peuvent présenter un début d'insuffisance rénale ayant ou non répondu au remplissage vasculaire. L'insuffisance rénale n'ayant pas répondu au remplissage se définit comme un syndrome hépato-rénal de type 1. En cas de choc septique, l'insuffisance rénale est liée à une nécrose tubulaire aiguë ischémique.

Altération de la coagulation. Nous l'avons vu, la cirrhose est associée à une diminution de la synthèse de facteurs procoagulants (V, VII, X et prothrombine) et de facteurs anticoagulants (protéine C, protéine S et antithrombine) associée à une thrombopénie (hypersplénisme ou auto-anticorps). Le sepsis sévère par activation de la voie du facteur tissulaire et par consommation augmente ces déficits (2).

Dysfonction circulatoire. Les patients cirrhotiques présentent un état hémodynamique hyperdynamique avec un débit cardiaque élevé, des pressions artérielles relativement basses, et des résistances vasculaires systémiques basses (6). Ces paramètres sont aggravés par le sepsis sévère avec une diminution de la réponse aux catécholamines.

Dysfonction respiratoire. La décompensation d'une cirrhose entraîne fréquemment des complications pulmonaires liées à la présence de l'ascite mais aussi aux troubles de la conscience avec risque de pneumopathie d'inhalation en cas d'encéphalopathie hépatique. L'incidence du SDRA est plus élevée en cas de cirrhose et en cas d'association cirrhose et sepsis la mortalité est plus élevée (25). Ceci semble lié, entre autres, à l'hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires et de NO. Il faut noter que la mortalité des patients cirrhotiques sous ventilation mécanique va de 50 à 100 % selon les séries (26).

Dysfonction neurologique. Elle est de mauvais pronostic et est plus marquée en cas de choc septique (60-68 % des cas) qu'en cas de sepsis sévère (21-33 % des cas) (27). Il semblerait qu'il existe une action synergique entre le processus pro-inflammatoire (TNF- α , IL6, IL1 β , NO) et les mécanismes induisant l'encéphalopathie hépatique. L'altération neuropsychique induite par une hyperammoniémie provoquée chez des patients cirrhotiques présentant un SRIS, n'est plus observée une fois le SRIS résolu (28).

Syndrome du compartiment abdominal. Il est observé aussi bien chez des patients septiques non cirrhotiques (augmentation de la perméabilité intestinale, remplissage vasculaire « appuyé », œdème intestinal) que cirrhotiques non septiques (tension due à l'ascite). Ceci entraîne dysfonction rénale par altération de la perfusion rénale, dysfonction respiratoire par augmentation de la pression thoracique et dysfonction hémodynamique.

4. Prise en charge thérapeutique

La démarche thérapeutique doit se faire dans les meilleurs délais en priorisant la réanimation hémodynamique et l'introduction précoce d'une antibiothérapie, suivie d'une réanimation plus spécialisée dans un second temps.

Réanimation hémodynamique. La survenue d'une défaillance circulatoire au cours du sepsis est un événement de mauvais pronostic. À la phase aiguë, l'atteinte cardiovasculaire est la défaillance la plus fréquemment observée. La défaillance vasculaire et la dysfonction myocardique représentent des éléments déterminants de l'altération de la perfusion tissulaire à la phase précoce du choc septique (In 29). Ils sont à l'origine de l'insuffisance circulatoire avec diminution de la saturation veineuse en oxygène (SvO₂) et hyperlactatémie. Rivers et al. ont établi un protocole dont la mise en pratique dans les 6 premières heures a permis la correction rapide des paramètres macrocirculatoires (pression artérielle moyenne \geq 65 mmHg, pression veineuse centrale entre 8-12 mmHg et saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂) \geq 70 %) (30). Dans cette étude randomisée, l'optimisation thérapeutique comportait un protocole de remplissage vasculaire, une perfusion de dobutamine et/ou d'amines vasopressives (voire de faibles doses de dobutamine) et un protocole de transfusion assujettis au but d'obtenir une SvcO₂ \geq 70 % reflétant un équilibre entre les besoins accrus en oxygène lors de l'infection sévère et le transport en oxygène aux tissus. Il faut toutefois garder à l'esprit que la correction de la défaillance hémodynamique bien qu'un élément majeur du pronostic ne permet pas la correction de l'ensemble des défaillances d'organes (31). En effet, il persiste une altération de la perfusion tissulaire par altération de la distribution régionale de l'oxygène et du fonctionnement microcirculatoire (31).

Chez le patient cirrhotique, nous avons vu qu'en cas de choc septique la pression artérielle de base est plus basse, le profil hémodynamique est hyperdynamique, la pression veineuse centrale est plus élevée et l'hématocrite plus bas que les

patients non cirrhotiques en sepsis sévère (2). Le protocole d'optimisation hémodynamique doit donc être adapté chez le patient cirrhotique présentant un sepsis sévère ou un choc septique.

Le *remplissage vasculaire* ne souffre d'aucun retard et constitue une urgence dans sa mise en route avant tout autre traitement dès le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique posé. Le choix du produit de remplissage peut se porter sur un colloïde ou un cristalloïde sachant qu'aucune supériorité de l'un ou de l'autre n'a été démontrée dans les différentes méta-analyses publiées. L'utilisation d'albumine pourrait trouver une indication privilégiée dans ce contexte (étude SAFE) (32). L'albumine semble être aussi le produit de choix chez le cirrhotique. Une étude randomisée menée chez des patients cirrhotiques souffrant d'une péritonite bactérienne spontanée sans signe de choc en dehors des patients à faible risque de mortalité a montré que l'utilisation d'albumine à 20 % permettait une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale et une réduction de la mortalité d'un facteur 3 passant de 29 % à 10 % (27). Il semblerait que l'albumine à 20 % ait des effets supérieurs en termes de correction hémodynamique macrocirculatoire que les HEA à 6 % (33). Cependant ces données sur l'efficacité de l'albumine à 20 % ne peuvent pas être extrapolées aux patients cirrhotiques présentant une infection bactérienne en dehors de la péritonite bactérienne spontanée, aucune étude n'ayant été menée à ce jour dans ce contexte.

L'altération conjointe de la fonction cardiaque et circulatoire se traduit cliniquement par une hypotension réfractaire au remplissage et péjorative sur un plan pronostique. Il faut tenir compte de l'hétérogénéité de la diminution de la réponse vasculaire périphérique aux agonistes α -adrénergiques qui, associée à l'hétérogénéité locorégionale du tonus vasculaire, entraîne une anomalie de la redistribution du débit sanguin aux dépens du territoire splanchnique. Au cours du choc septique, le remplissage vasculaire doit être rapidement accompagné d'une administration de drogues vaso-actives. L'agent de première intention est la noradrénaline. Elle est préférée à la dopamine en raison d'une plus faible répercussion sur la fréquence cardiaque, augmentant moins le volume d'éjection systolique et présentant un effet moins pro-arythmogène (In 29). La dopamine doit donc être abandonnée. L'utilisation de la dobutamine est recommandée après remplissage vasculaire et introduction de noradrénaline lorsque l'index cardiaque est inférieur à $2,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ et lorsque la SvcO_2 est inférieure à 70 % malgré un remplissage vasculaire bien conduit et une transfusion visant à corriger toute anémie. La dobutamine est la seule amine à diminuer la pression capillaire d'occlusion par son action inodilatatrice qui lui confère des propriétés intéressantes sur les circulations régionales mais au prix parfois d'une diminution de la PAM, d'où son utilisation principalement à faibles doses en association avec la noradrénaline au cours du sepsis. L'adrénaline n'est pas recommandée en première intention car elle accroît la demande en oxygène et compromet le débit sanguin splanchnique. Elle n'est pas supérieure en termes de mortalité à l'association noradrénaline-dobutamine. Ces conclusions ont été tirées d'études

vs le groupe contrôle maintenant une glycémie entre 180-200 mg.dL⁻¹) chez des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique (27,38). Le patient cirrhotique présentant des risques d'hypoglycémie spontanée liée à la défaillance hépatique, il n'est pas recommandé de proposer un tel contrôle glycémique dans ce contexte.

La protéine C activée. L'étude PROWESS a montré que l'administration de protéine C humaine recombinante permettait de réduire la mortalité des patients en sepsis sévère à haut risque de mortalité (In 29). Cependant, étaient exclus de cette étude, les patients cirrhotiques ou avec une hypertension portale en raison du risque élevé de saignement. Son utilisation (exclusivement en service de réanimation) n'est donc pas à ce jour recommandée dans ce contexte.

Traitement spécifique : l'épuration rénale et/ou hépatique. La controverse reste à ce jour d'actualité concernant les modalités d'épuration rénale chez les patients critiques (hémodiafiltration ou hémodialyse, continue ou intermittente, conventionnelle ou intensive). Une étude randomisée à faible effectif a montré une augmentation de la survie de patients avec une cirrhose décompensée avec syndrome hépato-rénal de type 1 en attente de greffe hépatique traités par le système MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*) comparé à l'hémodiafiltration conventionnelle (39). Le système MARS n'a pas encore été évalué chez les patients cirrhotiques septiques. Le bénéfice de l'épuration extra-rénale d'un patient cirrhotique septique reste à démontrer.

5. Place de la prévention du sepsis chez le cirrhotique

Nous l'avons vu, le patient cirrhotique présente un risque accru d'infection par rapport à la population générale, le plus souvent lié au phénomène de translocation bactérienne. La prévention par une antibioprofylaxie adaptée joue donc un rôle fondamental, notamment en cas d'hémorragie digestive.

Hémorragies digestives aiguës. L'incidence élevée d'infection dans ce contexte est connue depuis longtemps (In 9). Il a été montré que l'infection prédisait la récurrence de saignement. Une méta-analyse a montré une réduction de l'incidence des infections sévères (comme les bactériémies ou la péritonite bactérienne spontanée) et de la mortalité lors de l'administration d'une antibioprofylaxie chez des patients présentant une hémorragie sur varices œsophagiennes (40). Il a été montré par ailleurs que l'incidence de sepsis est significativement plus basse chez des patients chez qui l'hémorragie est contrôlée, comparée aux patients dont l'hémorragie n'est pas contrôlée. La ceftriaxone intraveineuse (1 g/jour pendant 7 jours) semble supérieure à la norfloxacine orale (800 mg/jour pendant 7 jours) notamment chez les patients avec une cirrhose avancée (définie par au moins 2 des 3 signes suivants : encéphalopathie, ascite ou bilirubinémie > 3 mg.dL⁻¹) et une hémorragie des varices œsophagiennes (41).

3. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003 ; 124 : 1016-20.
4. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001 ; 33 : 41-8.
5. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 207-14.
6. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Kistetter P, Mamzer MF, Vanjak D et al. Clinical, hemodynamic and metabolic characteristics and ICU outcome of septic shock in patients with cirrhosis. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 746-50.
7. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995 ; 274 : 968-74.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 ; 101 : 1656-62.
9. 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 : 718-25.
10. Lechner AJ, Velasquez A, Knudsen KR, Johanns CA, Tracy TF Jr, Matuschak GM et al. Cholestatic liver injury increases circulating TNF-alpha and IL-6 and mortality after *Escherichia coli* endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1550-8.
11. Deviere J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J et al. Excessive in vitro bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology* 1990 ; 11 : 628-34.
12. Liu ZG, Hsu H, Goeddel DV, Karin M. Dissection of TNF receptor 1 effector functions: JNK activation is not linked to apoptosis while NF-kB activation prevents cell death. *Cell* 1996 ; 87 : 565-76.
13. Urbanowicz W, Sogni P, Moreau R, Tazi KA, Barriere E, Poirel O et al. Tezosentan, an endothelin receptor antagonist, limits liver injury in endotoxin challenged cirrhotic rats. *Gut* 2004 ; 53 : 1844-9.
14. Tazi KA, Bièche I, Paradis V, Guichard C, Laurendeau I, Dragere D et al. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 1075-88.
15. Galbois A, Thabut D, Tazi KA, Rudler M, Mohammadi MS, Bonnefont-Rousselot D et al. Ex vivo effects of high-density lipoprotein exposure on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in patients with severe cirrhosis. *Hepatology* 2009 ; 49 : 175-84.
16. Riordan SM, Skinner N, Nagree A, McCallum H, McIver CJ, Kurtovic J et al. Peripheral blood mononuclear cell expression of Toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003 ; 37 : 1154-64.
17. Heller J, Sogni P, Barriere E, Tazi KA, Chauvelot-Moachon L, Guimont MC et al. Effects of lipopolysaccharide on TNF- α production, hepatic NOS2 activity, and hepatic toxicity in rats with cirrhosis. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 376-81.
18. 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.
19. Cicera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 32-7.

20. Garcio-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 1835-41.
21. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections. *Rom J Gastroenterol* 2003 ; 12 : 297-302.
22. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009 ; 50 : 000-000.
23. Sanchez W, Kamath PS. Prevention and treatment of acute liver failure in patients with chronic liver disease. In: *Advances in the Therapy of liver diseases*. Arroyo V, Sanchez-Fueyo A, Fernandez-Gomez J, Fornis X, Ginès P, Rodés J, eds. Barcelona, Spain: Ars Medica 2008 : 73-9.
24. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Foros X, Francitorra A et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994 ; 20 : 1495-501.
25. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1076-81.
26. Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, Musch A, Zikermann H, Dumoulin FL et al. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1564-71.
27. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L 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.
28. 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.
29. Wiel E, Joulin O, Pétillet P, Lebuffe G, Vallet B. État septique aigu (choc septique). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'Urgence, 25-090-A-10, 2007.
30. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-77.
31. Vallet B, Wiel E, Lebuffe G. Resuscitation from circulatory shock. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of critical care*. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005 ; 905-10.
32. The SAFE study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2247-56.
33. Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, Jimenez W, Bosch J, Arroyo V et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005 ; 42 : 627-34.
34. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Herbert PC, Cooper DJ et al. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 877-87.
35. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 536-55.
36. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1589-96.

37. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1288-95.
38. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. German competence network sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 125-39.
39. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 277-86.
40. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poinard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1655-61.
41. Fernandez J, Ruiz-del-Arbol L, Gomez C, Durandez R, Seradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 1049-56.
42. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection : a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 1204-9.
43. Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008 ; 14 : 189-97.
44. AFSSAPS. Practice recommendations for diagnosis and antibiotic therapy of adult community urinary tract infections. *Med Mal Inf* 2008 ; 38(S3) : S203-52.
45. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immuno-compétent. *Med Mal Inf* 2006 ; 36 : 235-44.