



HAL
open science

L'antibiothérapie probabiliste dans l'infection spontanée du liquide d'ascite chez le patient atteint de cirrhose : facteurs de risque d'échec et efficacité

Juliette Leroux

► To cite this version:

Juliette Leroux. L'antibiothérapie probabiliste dans l'infection spontanée du liquide d'ascite chez le patient atteint de cirrhose : facteurs de risque d'échec et efficacité. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03396791

HAL Id: dumas-03396791

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03396791>

Submitted on 4 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Juliette LEROUX

Née le 9 janvier 1993 à Mont Saint Aignan

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 OCTOBRE 2021

**« L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DANS L'INFECTION SPONTANEE DU
LIQUIDE D'ASCITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE CIRRHOSE :
FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC ET EFFICACITE »**

Président du jury : Pr Guillaume Savoye

Directrice de thèse : Dr Caroline Lemaitre

Membres du jury : Pr Pierre Michel

Pr Martine Pestel Caron

Et Dr Odile Gorla

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in improbations.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie

Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikael **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO** Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Liste des abréviations	17
Introduction	18
I. <i>La cirrhose</i>	18
1) Définition de la cirrhose	18
2) Épidémiologie de la cirrhose	18
3) Étiologies de la cirrhose	19
4) Évolution de la cirrhose	19
II. <i>L'ascite</i>	22
1) Définition de l'ascite	22
2) Physiopathologie de l'ascite	22
3) Prise en charge de l'ascite	23
4) Évolution et complications de l'ascite	24
III. <i>L'infection spontanée du liquide d'ascite</i>	25
1) Généralités sur les infections bactériennes chez le patient atteint de cirrhose	25
2) Définition de l'infection spontanée du liquide d'ascite	26
3) Physiopathologie de l'infection spontanée du liquide d'ascite	27
4) Facteurs de risque de l'infection spontanée du liquide d'ascite	28
5) Prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite	29
6) Prise en charge de l'infection spontanée du liquide d'ascite	30
7) Pronostic de l'infection spontanée du liquide d'ascite	32
8) Cas particulier de la bactériascite	33
IV. <i>Bactériologie et antibiorésistance</i>	34
1) Définitions de bactériologie	34
2) Écologie bactérienne du patient atteint de cirrhose	34
3) Antibiorésistance chez le patient atteint d'une cirrhose	37
Objectifs	39
I. <i>Problématique</i>	39
II. <i>Objectifs</i>	39
Matériel et méthodes	40
I. <i>Population étudiée</i>	40
II. <i>Recueil des données</i>	40
III. <i>Critère de jugement principal</i>	41
IV. <i>Analyses statistiques</i>	41
Résultats	43
I. <i>Description de la population à l'inclusion</i>	43
1) Diagramme de flux	43
2) Caractéristiques démographiques et des étiologies de la cirrhose de la population	44
3) Caractéristiques des antécédents avant l'infection spontanée du liquide d'ascite	45
4) Scores au moment de l'infection spontanée du liquide d'ascite	47
II. <i>Caractéristiques de l'infection spontanée du liquide d'ascite</i>	48
1) Lieu d'acquisition.....	48
2) Caractéristiques de la ponction d'ascite au diagnostic	48
2.1. Données générales de la ponction d'ascite au diagnostic	48
2.2. Données bactériologiques détaillées de la ponction d'ascite au diagnostic	49
3) Caractéristiques de la ponction d'ascite de contrôle	52
III. <i>Description de l'hospitalisation lors de l'infection du liquide d'ascite</i>	54
1) Caractéristiques de la biologie sanguine	54
1.1. Données de la biologie sanguine au diagnostic de l'infection du liquide d'ascite	54
1.2. Données de la biologie sanguine au moment de la ponction d'ascite de contrôle	55
2) Description des autres événements lors de l'hospitalisation	55
3) Lieux d'hospitalisation	56
IV. <i>Caractéristiques de l'antibiothérapie choisie</i>	58

V.	<i>Caractéristiques en fonction du temps</i>	60
VI.	<i>Facteurs de risque d'échec de l'antibiothérapie de première ligne</i>	63
	1) Analyse univariée	63
	2) Analyse multivariée	64
VII.	<i>Analyse pronostique, survie</i>	66
	1) Données descriptives concernant le suivi	66
	2) Analyse de Cox univariée sans décès toutes causes et transplantation hépatique	66
	3) Analyse de Cox univariée sans décès toutes causes	68
	Discussion	71
	Conclusion	78
	Références	79
	Annexes	83
	Résumé	85

Liste des abréviations

ACLF : Acute on Chronic Liver Failure
ALD : affection de longue durée
BGN : bacille Gram négatif
BGP : bacille Gram positif
BHRe : bactérie hautement résistante émergente
BMR : bactérie multirésistante
C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération
CGN : cocci Gram négatif
CGP : cocci Gram positif
CHC : carcinome hépatocellulaire
CJP : critère de jugement principal
EASL : European Association for the Study of the Liver
EBLSE : entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu
EPC : entérobactéries productrices de carbapénémases
ERG : entérocoque résistant aux glycopeptides
HAS : Haute Autorité de Santé
HR : Hazard ratio
HTP : hypertension portale
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IRA : insuffisance rénale aiguë
ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite
MELD : Model for End-Stage Liver Disease
NASH : nonalcoholic steatohepatitis
OR : Odds ratio
PDR : pandrug resistance bacteria
PNN : polynucléaires neutrophiles
SARM : staphylococcus aureus résistant à la méticilline
SHR : syndrome hépato-rénal
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
SSR : soins de suites et de réadaptation
TP : taux de prothrombine
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
XDR : extensively drug resistance bacteria

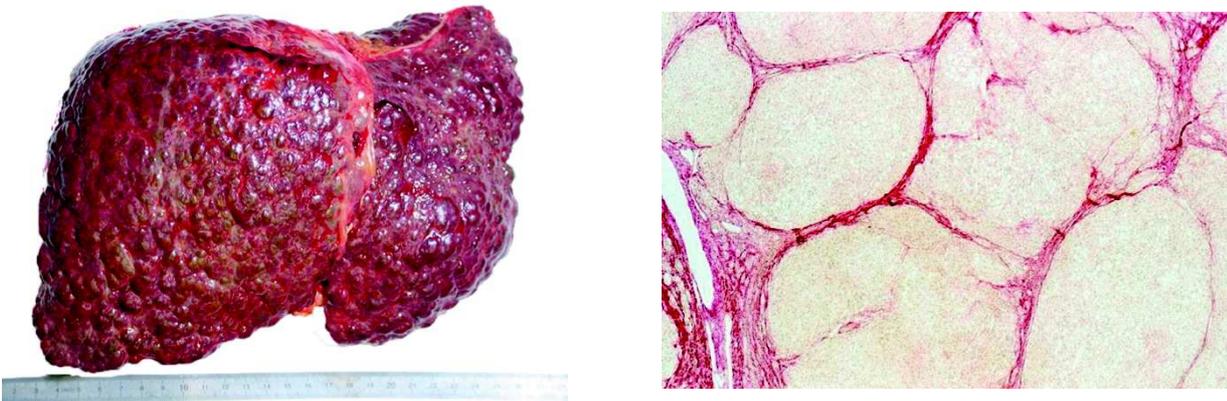
Introduction

I. La cirrhose

1. Définition de la cirrhose

La cirrhose est une maladie hépatique irréversible, définie histologiquement par une désorganisation architecturale du parenchyme hépatique avec une fibrose annulaire, conduisant à une insuffisance hépatocellulaire mettant en jeu le pronostic vital. Il existe une inflammation chronique hépatique qui entraîne la destruction des cellules du parenchyme ainsi que leur régénération anarchique sous forme de nodules. Elle conduit à la perte des fonctions de l'organe et donc à de multiples complications.

Historiquement, pour en faire le diagnostic, il était nécessaire d'effectuer une biopsie hépatique pour mettre en évidence les anomalies histologiques caractéristiques. Actuellement, cette étape n'est plus indispensable, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments d'ordre clinique, biologique et morphologique et éventuellement de tests non invasifs.



Images 1 et 2. Aspect macroscopique et microscopique de la cirrhose. Nodules limités par de la fibrose (coloration de rouge Sirius, fibrose apparaissant en rouge) (1)

2. Épidémiologie de la cirrhose

En France, sa prévalence en 2017 est estimée à 200 000 personnes. L'incidence annuelle serait de 150 à 200 cas par million d'habitants et l'âge moyen du diagnostic est de 55ans. Les patients atteints de cirrhose représentaient 15% des patients tout confondu, admis

en hospitalisation conventionnelle en 2015. Quant à la mortalité, le nombre de décès lié à cette pathologie est estimé à 15 000 par an (1) (2).

Elle est reconnue comme une affection de longue durée (ALD) par la Haute Autorité de Santé (HAS), compte-tenu de l'importante morbi-mortalité.

3. Étiologies de la cirrhose

Les étiologies sont multiples, et toute maladie chronique hépatique peut mener à la cirrhose après plusieurs années d'évolution. En revanche, toutes les personnes exposées à un facteur de risque de cirrhose ne développent pas la maladie, celle-ci ne se déclare que dans 10 à 20% des cas. Les causes et les mécanismes associés à cette vulnérabilité ne sont pas encore connus, mais ils pourraient dépendre d'une susceptibilité génétique.

Les causes les plus fréquentes sont la consommation excessive d'alcool, les virus hépatotropes (hépatite chronique B et C) et la stéatohépatite métabolique, représentant plus de 90% des cas. Il existe d'autres causes plus rares comme : l'hépatite chronique B-Delta, la cholangite biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, la cirrhose biliaire secondaire, l'hépatite auto-immune, l'hémochromatose génétique, l'hépatite toxique ou l'insuffisance cardiaque.

4. Évolution de la cirrhose

L'histoire de la maladie commence en général par une phase asymptomatique puis surviennent les complications ou décompensations aiguës telles que les hémorragies digestives liées à l'hypertension portale (HTP), l'ascite, les œdèmes des membres inférieurs, les infections (notamment l'infection du liquide d'ascite), l'insuffisance rénale (*Tableau 20*) allant jusqu'au syndrome hépatorénal (SHR), l'encéphalopathie hépatique (*Tableau 21*), et enfin le carcinome hépatocellulaire (CHC).

L'évolution est ponctuée de phases de compensation et de décompensation, pendant lesquelles l'objectif principal est de revenir à une situation stable et durable. Depuis quelques années, le score ACLF (« Acute-on-Chronic Liver Failure ») est utilisé, il représente une forme de décompensation aiguë de la cirrhose, associé à une ou des défaillance(s) d'organe(s) et à un mauvais pronostic (*Tableau 1*).

Les critères diagnostics de l'ACLF ont été établis suite à une étude européenne multicentrique observationnelle prospective, appelée CANONIC en 2011, sous l'égide de « l'EASL – Chronic Liver Failure (CLIF) Consortium » et publiés en 2013. Les défaillances d'organes étaient définies par un score dérivé du SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), le CLIF-SOFA. Il existait un facteur précipitant chez 58% des patients de cette étude, qui

pouvait être : une infection bactérienne (le plus fréquent), une consommation excessive d'alcool dans les trois derniers mois, une hémorragie digestive ou autre.

L'ACLF est un syndrome dynamique et doit se déterminer dans la semaine qui suit l'admission du patient et doit être réévalué au cours de l'hospitalisation. Les malades ayant une ACLF sont ensuite classés en trois grades de sévérité croissante déterminant la mortalité à 28 jours (3).

Tableau 1. Score ACLF

Catégorie	Définition		Mortalité à 28 jours
Grade 1	<i>1a</i>	Défaillance rénale isolée (créatinine $\geq 177\mu\text{mol/L}$ ou épuration extrarénale)	22%
	<i>1b</i>	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons) associée à une dysfonction rénale (créatinine entre 133 et $168\mu\text{mol/L}$) et/ou à une encéphalopathie hépatique de grade 1 ou 2 selon West Haven	
	<i>1c</i>	Défaillance cérébrale associée à une dysfonction rénale	
Grade 2	Deux défaillances d'organe		32%
Grade 3	Trois défaillances d'organe ou plus		78,6%

La cirrhose à un stade évolué, engage le pronostic vital. La gravité de la maladie est évaluée par un score pronostic utilisé en pratique courante, le score de Child-Pugh. Il associe des données cliniques et biologiques, et correspond à la somme des points de chaque item. La gravité est croissante avec la valeur du score : classe A 5-6 points, classe B 7-9 points et classe C 10-15 points (*Tableau 2*).

Dans le cas de la cirrhose compensée, la plupart des patients sont classés Child-Pugh A. A l'inverse, la cirrhose décompensée correspond plutôt à une classe B ou C.

Ce score de gravité ne prend pas en compte toutes les complications de la cirrhose, notamment les hémorragies digestives et le carcinome hépatocellulaire.

Tableau 2. Score de Child-Pugh selon Pugh et al

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion, asterixis	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	<35	35-50	>50
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28
Taux de prothrombine (%)	>50	40-50	<40

Un autre score permet de prédire la mortalité précoce, c'est le score de MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (*Équation 1*). Il est calculé selon une formule accessible sur

internet, et intègre exclusivement des données biologiques, ce qui le rend plus objectif. Il va de 6 à 40 points et est surtout utilisé pour prioriser l'attribution des greffons aux receveurs les plus gravement atteints. Ainsi, les patients ayant un score ≥ 15 sont greffés plus rapidement.

$$\text{MELD} = (3,8 \times \ln[\text{bilirubine mg/dL}]) + (11,2 \times \ln[\text{INR}]) + (9,6 \times \ln[\text{créatinine mg/dL}]) + 6,43$$

Équation 1. Score de MELD selon Malinchoc et al

La transplantation hépatique est le seul « traitement » spécifique et curatif de la cirrhose. Les patients éligibles sont ceux dont le score MELD est le plus élevé et dont l'espérance de vie à trois mois est la plus faible. La priorisation des candidats à la greffe reste délicate à l'heure actuelle en raison des besoins supérieurs au nombre d'organes disponibles. Les critères de sélection sont donc régulièrement réévalués.

En France chaque année, environ 1000 patients sont transplantés, avec une survie à 5 ans de plus de 80% et une durée de vie du greffon de plus de 20 ans (4).

II. L'ascite

1. Définition de l'ascite

L'ascite est définie par l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. La cirrhose est la cause d'ascite la plus fréquente (80%), et l'ascite est la complication la plus fréquente de la cirrhose (40% des malades) (5). Elle est un obstacle à la vie professionnelle et sociale du patient, mène souvent à une hospitalisation, et nécessite un traitement chronique.

En pratique courante, elle est classée en trois stades en fonction de la quantité de liquide (*Tableau 3*).

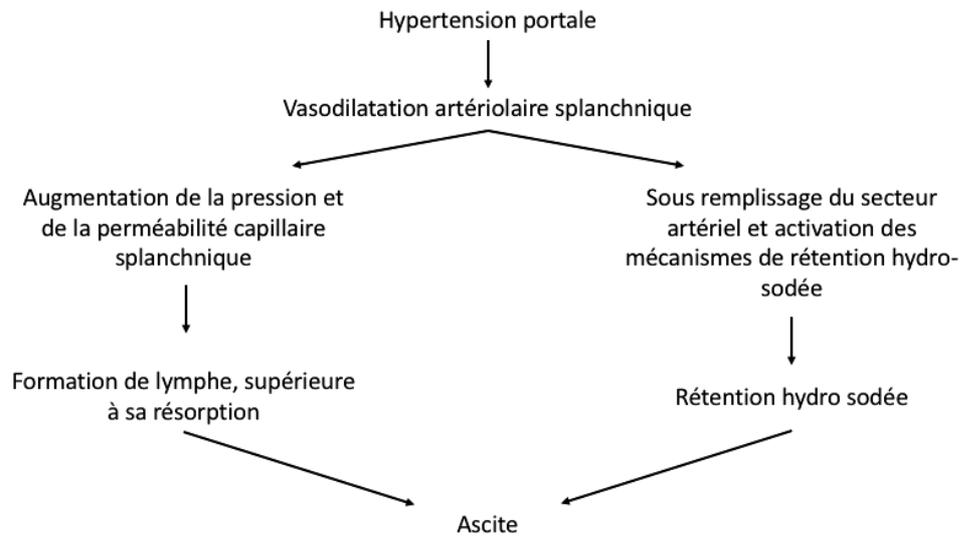
Tableau 3. Grades de l'ascite

Grade 1	Faible : cliniquement non détectable
Grade 2	Modérée : entraînant une distension abdominale symétrique modérée
Grade 3	Volumineuse : distension abdominale marquée

2. Physiopathologie de l'ascite

C'est une complication hémodynamique, secondaire à l'hypertension portale. Elle est issue de la vasodilatation artérielle splanchnique qui, simultanément, induit un sous-remplissage artériolaire et une augmentation de la pression dans les capillaires splanchniques. Le phénomène de sous-remplissage artériel entraîne l'activation de mécanismes de rétention sodée (système rénal rénine-angiotensine-aldostérone, et système nerveux sympathique). L'hypertension portale et la diminution de la résistance vasculaire splanchnique sont à l'origine d'une augmentation de la production de lymphes, qui ne peut plus être compensée par l'augmentation du retour lymphatique dans la circulation systémique. En conséquence, ces deux anomalies mènent à la fuite de liquide dans la cavité abdominale et à la formation d'ascite (6) (*Figure 1*).

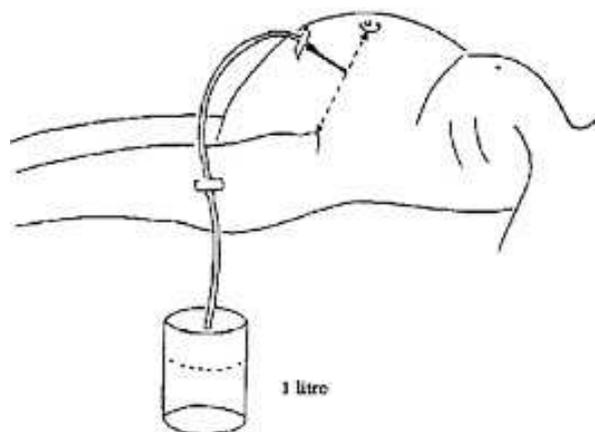
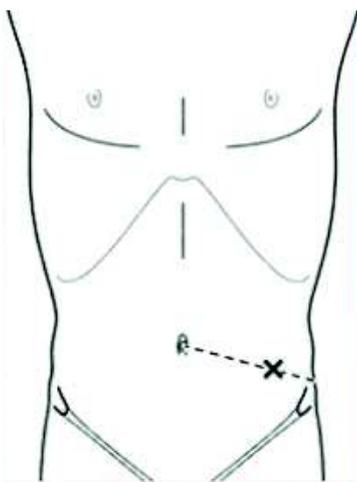
Figure 1. Physiopathologie de l'ascite



3. Prise en charge de l'ascite

Le traitement de l'ascite repose sur le régime hyposodé (2-4g/jour) et les diurétiques (spironolactone et furosémide). Lorsque l'ascite est contrôlée, il est possible de diminuer progressivement les diurétiques jusqu'à leur arrêt éventuel.

Lorsque l'ascite est tendue, son traitement symptomatique repose sur la ponction évacuatrice. La ponction se fait dans des conditions d'asepsie, avec du matériel stérile à usage unique. Classiquement, elle est effectuée en fosse iliaque gauche à la jonction des deux tiers – un tiers de la ligne joignant l'ombilic à l'épine iliaque antéro-supérieure.



Images 1 et 2. Technique de la ponction d'ascite

Suite à l'évacuation de l'ascite, des mécanismes complexes entrent en jeu par l'activation de systèmes anti-natriurétiques et d'une dysfonction circulatoire, pouvant entraîner l'altération de la fonction rénale. Afin d'éviter l'insuffisance rénale, il est recommandé d'effectuer une expansion volémique par albumine humaine concentrée de 20g pour 2L d'ascite évacués au-delà du 5^{ème} litre.

4. Évolution et complications de l'ascite

Lorsque la cirrhose et l'hypertension portale évoluent, l'ascite peut entraîner diverses complications.

Dans certaines situations, elle peut devenir difficile à traiter et donc réfractaire à la prise en charge. Elle est alors définie comme une ascite qui persiste malgré le traitement médical bien conduit, ou impossible à traiter suite aux complications des diurétiques. La présence d'une ascite réfractaire marque un tournant dans l'histoire de la maladie et est associée à une diminution significative de l'espérance de vie. Les options thérapeutiques sont alors : les ponctions d'ascite évacuatrices itératives, le TIPS et la transplantation hépatique.

L'ascite peut également s'infecter, entraîner un syndrome ventilatoire restrictif ou une hernie ombilicale avec le risque d'étranglement ou de rupture, qui est une indication à une prise en charge chirurgicale en urgence.

De manière générale, l'apparition d'une ascite est de mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans qui passe de 80% chez un patient compensé à environ 30% chez un patient atteint d'une cirrhose décompensée avec de l'ascite (5).

III. L'infection spontanée du liquide d'ascite

1. Généralités sur les infections bactériennes chez le patient atteint de cirrhose

L'infection bactérienne chez le patient cirrhotique, est fréquente et c'est une complication majoritairement tardive et synonyme d'une maladie évoluée, le plus souvent décompensée.

Les infections bactériennes touchent près de 25-35% des patients cirrhotiques hospitalisés (7), elles seraient plus fréquentes encore dans les centres universitaires que dans les centres hospitaliers généraux (46% VS 29%) selon une étude française en 2016 (8). Dans cette étude, les infections les plus fréquentes étaient les infections du liquide d'ascite (Figure 2). Dans 75% des cas, l'infection était diagnostiquée dans les 48 premières heures de l'hospitalisation, et dans 25% elle était nosocomiale. Les signes clinico-biologiques d'infection bactérienne peuvent être subtiles chez ces patients, c'est pourquoi il faut la rechercher devant toute cirrhose décompensée.

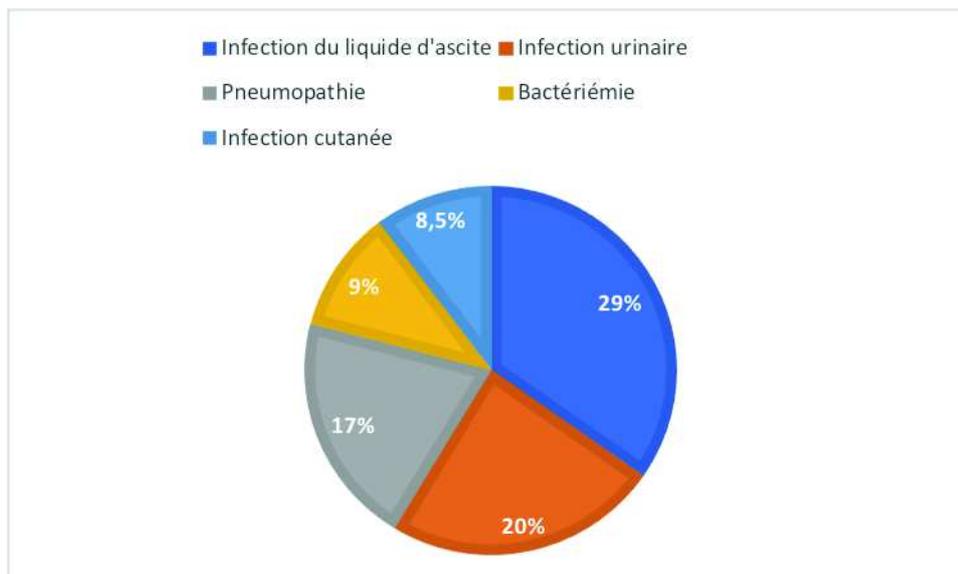


Figure 2. Répartition des infections bactériennes chez le patient atteint de cirrhose (8)

La prise en charge de ces infections est marquée le plus souvent par des gestes invasifs et des séjours d'hospitalisation prolongés, pouvant eux-mêmes être à l'origine d'infections nosocomiales. Elles entraînent également une altération de la qualité de vie et une augmentation des coûts de santé.

La prévention de leur survenue est un enjeu majeur de la prise en charge, avec comme principal objectif de diminuer leur incidence dans les populations à haut risque de développer une forme sévère. Surtout que l'antibiorésistance de cette catégorie de malades est en constante progression. La prophylaxie est d'autant plus importante chez les patients en attente de transplantation, et a tout son intérêt dans deux situations qui sont l'hémorragie digestive et la présence d'ascite.

Pour finir, elles sont grevées d'un pronostic péjoratif majeur. La progression peut être rapidement sévère et le risque de décès est très élevé. Ceci peut s'expliquer par un état circulatoire précaire (vasodilatation artérielle splanchnique et altération de la fonction cardiaque) et par la diminution de la tolérance hépatique et des autres organes à l'agression. Une importante revue de la littérature a montré que l'infection bactérienne multipliait par 4 la mortalité des patients cirrhotiques, même si la mortalité à court terme a tendance à régresser depuis ces vingt dernières années avec l'amélioration de la prise en charge (9).

2. Définition de l'infection spontanée du liquide d'ascite

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) est une complication fréquente de la cirrhose et est associée à un mauvais pronostic. Elle concerne 1,5-3,5% des patients en ambulatoire et environ 10% des patients hospitalisés (10), elle survient le plus souvent chez un patient classé Child-Pugh C.

Cliniquement, elle peut être asymptomatique ou se manifester par une hyperthermie ou une hypothermie, des douleurs abdominales, une diarrhée, un syndrome inflammatoire biologique, une encéphalopathie hépatique, une hémorragie digestive, une altération de la fonction rénale ou hépatique. Devant le caractère asymptomatique potentiel et non rare, il est nécessaire d'effectuer une ponction d'ascite exploratrice systématique chez tout patient admis à l'hôpital présentant une décompensation.

Le diagnostic de l'infection du liquide d'ascite repose donc sur la ponction qui montrera un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) supérieur à 250/mm³, en l'absence de perforation digestive ou de foyer infectieux intra-abdominal. Son aspect macroscopique peut montrer un liquide d'aspect trouble mais il peut également rester citrin.

L'analyse bactériologique peut être positive ou négative. Elle est d'ailleurs majoritairement négative, dans 60% des cas (11). Dans la situation où la ponction est polymicrobienne, il est essentiel de rechercher un diagnostic différentiel (perforation digestive ou foyer infectieux intra-abdominal).

Il y a certains cas d'ISLA fongiques, c'est une complication rare, moins reconnue et moins étudiée, survenant dans moins de 5% des cas. Les données observationnelles montrent

un plus mauvais pronostic (12), qui peut s'expliquer par le délai prolongé de culture, le manque de signes cliniques et donc un traitement antifongique tardif.

Il faut bien différencier les ISLA des infections secondaires du liquide d'ascite. La définition est semblable à celle de la péritonite. Cela inclut les infections liées à une perforation ou une inflammation d'un organe intra-abdominal ou de la paroi abdominale. L'infection secondaire peut concerner jusqu'à 5% des patients atteints d'une cirrhose (13). Il est important de les différencier des ISLA car le pronostic, la démarche diagnostique et la prise en charge sont très différents. Cliniquement, on retrouve des symptômes abdominaux souvent localisés, une culture polymicrobienne, un taux de PNN dans l'ascite très élevé, un taux de protides dans l'ascite augmenté ou une mauvaise réponse au traitement. Ils doivent bénéficier d'un scanner abdominopelvien en urgence et d'un avis chirurgical.

3. Physiopathologie de l'infection spontanée du liquide d'ascite

L'interaction entre les modifications du microbiote intestinal, l'altération de la perméabilité intestinale, la translocation bactérienne et le dysfonctionnement immunitaire systémique représente les piliers fondamentaux du développement de l'ISLA. Cette série d'évènements facilite la translocation bactérienne de la lumière intestinale vers les ganglions lymphatiques mésentériques, puis vers la circulation portale et systémique, d'où le liquide d'ascite peut être éventuellement colonisé (*Figure 3*).

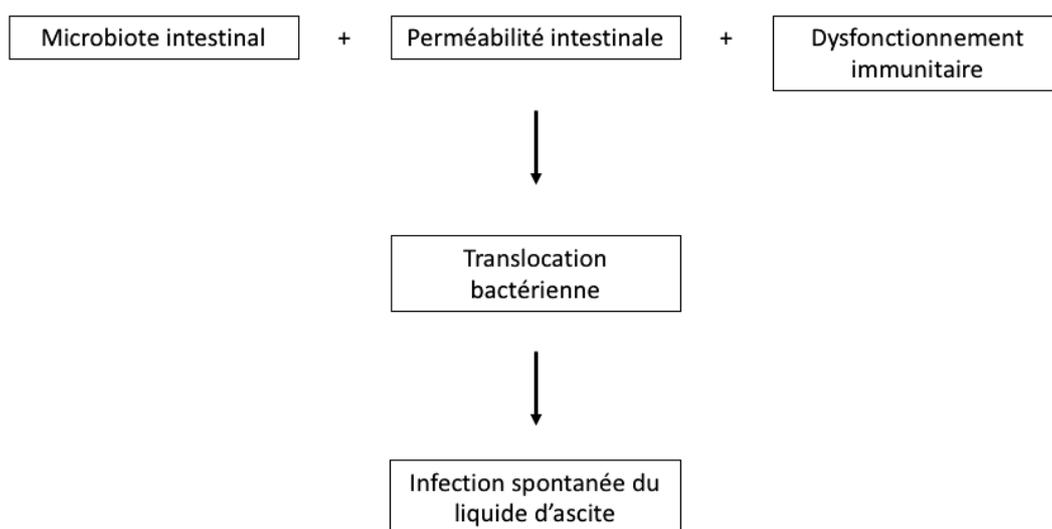


Figure 3. Physiopathologie de l'infection spontanée du liquide d'ascite

Les altérations du microbiote intestinal peuvent prendre différentes formes : des changements quantitatifs (pullulation microbienne) ou qualitatifs (dysbiose). La physiopathologie de la dysbiose dans cette population est méconnue. Dans le cadre de l'hypertension portale, la microcirculation de la muqueuse intestinale est altérée en partie, par la réduction du flux sanguin muqueux, ce qui favorise la pullulation microbienne intestinale et affecte son intégrité favorisant la perméabilité intestinale et donc la translocation. De plus, la diminution de la motilité intestinale et la présence d'une entéropathie portale majorent ce risque.

Le dysfonctionnement immunitaire chez ces patients constitue un état complexe d'immunosuppression parallèlement à un état pro-inflammatoire persistant. D'une part, la cirrhose induit la réduction du nombre de cellules immunitaires circulantes, ainsi qu'une diminution de la synthèse hépatique. Et d'autre part, il existe une synthèse excessive de cytokines pro-inflammatoires.

4. Facteurs de risque de l'infection spontanée du liquide d'ascite :

Des facteurs systémiques et généraux augmentent le risque d'ISLA : l'intensité de l'insuffisance hépatocellulaire (score de CHILD-Pugh C, bilirubine $>54\mu\text{mol/L}$, thrombopénie $<98\text{G/L}$), une prédisposition génétique, un antécédent d'ISLA, la présence d'une hémorragie digestive, un taux de protéines $<15\text{g/L}$ dans l'ascite (14).

Pour exemple, une étude allemande a montré que le fait d'avoir une mutation de NOD2 était lié à une altération de la fonction de barrière intestinale et donc était un facteur de risque génétique d'ISLA et également de mortalité plus importante (15).

Les avis divergent concernant l'implication des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans l'ISLA, qui favoriseraient la pullulation bactérienne. Plusieurs études rétrospectives et une méta-analyse montrent un risque 2,7 fois supérieur d'ISLA chez les patients traités par IPP (16). Alors qu'une autre étude prospective au Brésil, n'a pas montré de différence significative (17). Dans le doute, il paraît raisonnable de les prescrire que dans le cadre d'indications formelles et d'éviter de les laisser au long cours sans réévaluation, d'autant plus chez un patient avec une cirrhose décompensée (18).

Il en est de même pour les bêtabloquants non cardiosélectifs. Certaines études montraient une diminution significative de l'incidence de l'ISLA, en limitant la perméabilité intestinale (19). Alors qu'une autre, n'a pas observé de différence significative (20). Dans tous les cas, l'utilisation des bêtabloquants doit être prudente et ils doivent être interrompus lorsqu'une ISLA survient.

5. Prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite :

La plupart des infections du liquide d'ascite était liée à un bacille Gram négatif (BGN) et donc l'antibioprophylaxie se devait de cibler ces germes en priorité. L'antibiotique doit également être sûr d'utilisation, abordable, et diminuer efficacement le risque d'ISLA tout en préservant la flore anaérobie protectrice du patient. C'est pourquoi les fluoroquinolones étaient utilisées préférentiellement jusqu'alors, et notamment la norfloxacine 400mg par jour selon les recommandations HAS de 2007 (21). L'utilisation de l'antibioprophylaxie lorsqu'il y a une ascite, a montré une diminution de l'incidence des infections. Mais ceci, peut être aux dépens d'une augmentation de l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR) (22,23), et doit donc faire l'objet d'une sélection des malades pouvant en bénéficier.

La prévention primaire rencontre quelques controverses depuis plusieurs années. Il est recommandé à l'heure actuelle de la réserver aux patients ayant un taux de protides inférieur à 15g/L et présentant un risque élevé d'ISLA, décrit par la présence d'au moins un des critères suivants : cirrhose classée CHILD-Pugh au moins B9 et bilirubine totale $\geq 51\mu\text{mol/L}$, ou une fonction rénale altérée avec une créatinine $\geq 105,6\mu\text{mol/L}$ ou une hyponatrémie $\leq 130\text{mmol/L}$ (5).

Les patients ayant déjà présenté une ISLA ont un risque de récurrence à un an de 60-70%. Un seul essai randomisé sur la norfloxacine, en double aveugle, contrôlé contre placebo, a été effectué chez les patients ayant fait un épisode d'ISLA. Le traitement a réduit la probabilité de récurrence de 68% à 20%. Dans ce cas, il est proposé d'introduire également le même traitement en prévention secondaire (24,25).

Quelques facteurs de risque de récurrence ont été mis en évidence, comprenant : le sexe féminin, l'encéphalopathie hépatique, une infection urinaire et un taux de protides dans le liquide d'ascite $<10\text{g/L}$ (26).

Chez ces patients, elle permettrait de réduire la mortalité à 3 et 6 mois. Dans les autres cas, elle n'est pas conseillée, en l'absence de bénéfice clair sur le pronostic à court terme (5). Elle est indiquée jusqu'à disparition de l'ascite ou jusqu'à la transplantation hépatique.

Suite à l'avis de la commission de transparence du 21/03/2018, la HAS a déclaré le déremboursement de la norfloxacine. La production et la disponibilité de cet antibiotique sont amenées à diminuer progressivement. Malheureusement, il existe encore peu d'études ayant évalué l'efficacité d'autres antibiotiques en prophylaxie primaire ou secondaire. Il existe quelques données sur trois autres molécules : la ciprofloxacine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la rifaximine. La rifaximine est notamment en cours d'évaluation dans la prophylaxie de l'ISLA, les données sont donc encore insuffisantes pour recommander d'emblée ce traitement, il sera réservé aux patients ayant une encéphalopathie hépatique en prévention des récurrences.

En première intention, il est maintenant recommandé d'introduire de la ciprofloxacine à 500mg par jour. C'est la seule fluoroquinolone étudiée à ce jour en alternative à la norfloxacine. Malgré l'impact non négligeable des fluoroquinolones sur le microbiote digestif, et sur le risque d'émergence de BMR, les experts ont considéré que cette molécule restait indiquée en première intention. Elle a montré une meilleure efficacité sur l'Escherichia Coli et un risque d'utilisation moins important que le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

En deuxième intention, il est possible d'utiliser le triméthoprim-sulfaméthoxazole à 800/160mg une fois par jour (Bactrim® Forte). Son emploi nécessite une surveillance du bilan hématologique, rénal et de l'examen cutané.

Enfin, il est possible pour les malades de poursuivre la norfloxacine, s'ils acceptent de prendre à leur charge son coût. Cette option est envisageable, tant que le produit est encore disponible (27).

Tableau 4. Recommandations pour la prévention de l'ISLA (27)

<i>Molécule</i>	<i>Posologie</i>	<i>Remarques</i>
Norfloxacine	400mg 1 fois par jour	A la charge du patient
Ciprofloxacine	500mg 1 fois par jour	Surveillance des tendinopathies, prévention de la photosensibilisation Posologie à adapter à la fonction rénale
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	800/160mg 1 fois par jour	Surveillance de la toxicité hématologique, rénale, cutanée et hépatique Supplémentation en acide folinique si anémie ou neutropénie ou carence en folates
Rifaximine	550mg 2 fois par jour	Si encéphalopathie hépatique associée Sinon dans le cadre de l'essai Propila-Rifax en prophylaxie primaire

6. Prise en charge de l'infection spontanée du liquide d'ascite

La prise en charge de l'ISLA repose sur l'administration immédiate d'une antibiothérapie intra-veineuse probabiliste et de perfusions d'albumine.

Il est important, afin de choisir au mieux l'antibiothérapie probabiliste, de classer l'infection en fonction de son lieu d'acquisition (7,24) car le profil bactérien en dépend. Ceci a permis de mettre à jour les recommandations (5), conseillant l'utilisation précoce d'antibiotiques à large spectre (Tableau 5). La moitié des cas d'ISLA est présente au moment de l'admission à l'hôpital alors que le reste se développe au cours de l'hospitalisation (11).

Tableau 5. Recommandations concernant l'antibiothérapie de première ligne selon l'EASL 2018 (5) (7)

	<i>Définition</i>	<i>Antibiothérapie empirique</i>
Communautaire	Infection présente à l'admission ou se développant dans les 48 heures suivant l'admission En l'absence de contact avec le système de soins au cours des 3 mois précédents	Céphalosporine de troisième génération (C3G) Ou pipéracilline-tazobactam si zone à forte prévalence de BMR
Associée aux soins	Infection présente à l'admission ou se développant dans les 48 heures suivant l'admission Chez un patient ayant eu un contact avec le système de soins au cours des 3 derniers mois (hospitalisation, en institution ou en maison de convalescence, hémodialyse)	Pipéracilline-tazobactam si sepsis peu important et zone à faible prévalence de BMR Sinon, carbapénème seul ou combiné à la daptomycine, vancomycine ou linezolid si forte prévalence de BMR, Gram positif ou sepsis important
Nosocomiale	Infection se développant plus de 48 heures après l'admission	

Il est préférable de ne pas choisir comme traitement empirique, un antibiotique néphrotoxique. L'antibiothérapie de première ligne recommandée est une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone). Ce choix d'antibiothérapie empirique est issu d'une étude importante des années 90, à l'époque où le cefotaxime permettait de couvrir la plupart des organismes responsables des ISLA, et montrait également que ses concentrations dans le liquide d'ascite étaient élevées (11).

Ensuite, il est primordial de prendre en compte la gravité de l'infection et le profil de résistance local. La piperacilline-tazobactam est recommandée en première intention pour les ISLA liées aux soins et les nosocomiales dans les régions où la prévalence des infections par BMR est faible. Puis le méropénème seul et/ou combiné à des glycopeptides ou à la daptomycine est conseillé pour les ISLA liées aux soins quand elles sont sévères ou dans les zones à forte prévalence de BMR, et pour les ISLA nosocomiales en général.

Les ISLA nosocomiales sont plus difficiles à traiter, car plus souvent associées à des bactéries Gram positif, et sont associées à un plus mauvais pronostic.

Dans une étude rétrospective publiée en 2019, seuls 33% des patients avaient un germe sensible à l'antibiothérapie probabiliste utilisée. Elle mettait également en évidence la prédominance des bactéries Gram positives (63% contre 36% pour les Gram négatives) (28).

La durée recommandée de ce traitement est de 5 à 7 jours, en fonction de l'évolution du malade (24).

Il est indispensable de vérifier l'efficacité de la prise en charge, par un nouveau contrôle de la ponction d'ascite à 48 heures du début de l'antibiothérapie. La rémission de

l'ISLA est définie par la diminution des PNN de plus de 25% par rapport à la formule initiale et/ou la stérilisation de la culture. Cette diminution est observée dans plus de 90% des cas chez les survivants alors qu'elle est présente chez moins de 70% des cas chez les non-survivants (11). Si ce n'est pas le cas, il y a une forte probabilité d'échec du traitement, et il faut suspecter une infection causée par une bactérie résistante à l'antibiothérapie choisie, indiquant la nécessité de modifier le traitement.

En parallèle de l'antibiothérapie, il est recommandé d'administrer de l'albumine le premier jour et le troisième jour à la posologie de 1,5g/kg et 1g/kg respectivement. Son but étant de diminuer le risque de survenue d'un syndrome hépatorénal, puisque l'insuffisance rénale est un facteur pronostic majeur de l'ISLA. Pour les mêmes raisons, il est indiqué d'éviter ou d'arrêter tout traitement néphrotoxique (antihypertenseur, diurétiques) ainsi que les bêtabloquants.

7. Pronostic de l'infection spontanée du liquide d'ascite

Les complications liées à l'ISLA peuvent être sévères, elle peut entraîner une encéphalopathie hépatique, une insuffisance rénale aigüe, un sepsis sévère voire le décès. Le syndrome hépatorénal peut se développer chez 33% des patients avec une ISLA, c'est un des meilleurs facteurs prédictifs de mortalité hospitalière, qui peut alors atteindre 67%.

C'est pourquoi il est important d'en faire le diagnostic précocement et de commencer un traitement antibiotique probabiliste rapidement. Il a d'ailleurs été prouvé dans une étude observationnelle qu'une ponction d'ascite tardive (>12 heures après l'admission) était associée à une augmentation de la mortalité de 2,7 fois (29).

Le risque d'ISLA augmente avec la progression de la maladie et elle entraîne elle-même une détérioration de la cirrhose.

La mortalité hospitalière est actuellement de moins de 30%, elle peut être en lien direct avec l'ISLA ou avec ses complications et les décompensations secondaires (hémorragie digestive, encéphalopathie, syndrome hépatorénal).

La mortalité à 30 jours est comprise entre 26 et 48%. Certains facteurs pronostics de la mortalité à 30 jours ont été mis en évidence, comme la résistance aux C3G, l'inefficacité du traitement empirique et l'infection nosocomiale. Cette relation a également été prouvée pour l'insuffisance rénale aigüe, le sepsis sévère, l'instabilité hémodynamique, la gravité de la maladie hépatique et la présence d'un CHC (26).

Quant à la probabilité de survie à un an après un épisode d'ISLA est de 30-50% et diminue à 25-30% à deux ans, puis à 15,2% à 5 ans (5). Ce pronostic sombre lié à l'ISLA montre l'importance d'évaluer chaque survivant après un épisode d'ISLA pour une transplantation hépatique.

8. Cas particulier de la bactériascitie

Parfois, il est possible de retrouver une ascite avec une culture positive mais un taux de PNN inférieur à 250/mm³, c'est la définition de la bactériascitie, elle est moins fréquente. Elle a une prévalence de 8-11% chez les patients ayant une cirrhose avec de l'ascite (30).

La physiopathologie est encore méconnue, mais l'hypothèse la plus courante implique la colonisation bactérienne de l'ascite par translocation à partir de la lumière intestinale ou par translocation secondaire à partir d'une infection concomitante provenant de sites extra-digestifs (respiratoire, urogénital). L'absence de réponse inflammatoire peut signifier soit une phase précoce d'une réelle ISLA soit une infection spontanément résolutive.

Dans ce cas, si le patient présente un syndrome inflammatoire biologique ou des symptômes cliniques, elle doit être prise en charge comme une réelle infection du liquide d'ascite. Si à l'inverse, il n'y a aucun argument, la ponction doit être de nouveau réalisée afin de reconstrôler les PNN et la culture. Elle peut être juste témoin d'une colonisation transitoire.

IV. Bactériologie et antibiorésistance

1. Définitions de bactériologie

Les différentes bactéries peuvent présenter des résistances naturelles, qui sont d'origine constitutionnelle, et qui touchent toutes les bactéries d'une même espèce. Ces résistances définissent les spectres d'activité des antibiotiques, par exemple, les BGN sont résistants aux glycopeptides et les streptocoques aux aminosides.

D'autre part, il y a les résistances acquises, qui font suite à une pression de sélection aux antibiotiques. C'est la survenue d'une souche résistante dans une espèce auparavant sensible aux antibiotiques.

Une BMR est définie comme une bactérie ayant acquis une non-susceptibilité à au moins un agent dans trois catégories antibactériennes différentes incluant les bêta-lactamines. Parmi les BMR, on retrouve par exemple : les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) pour lesquels presque toutes les bêta-lactamines sont inactives, et les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE, résistance aux pénicillines et aux C3G).

Le stade suivant de résistance définit les BHRe, les bactéries hautement résistantes émergentes, avec un risque majeur d'échec thérapeutique. Ces bactéries sont commensales du tube digestif et résistantes à de nombreux antibiotiques. Dans cette catégorie on retrouve les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).

2. Écologie bactérienne du patient atteint d'une cirrhose

Historiquement, chez le patient cirrhotique, les infections bactériennes sont majoritairement à BGN. Les bactéries les plus susceptibles de transloquer dans les ganglions mésentériques chez le cirrhotique sont *Escherichia coli* et la *Klebsiella pneumoniae*.

Plus particulièrement dans l'ISLA, on retrouvait dans 75% des cas un germe aérobie Gram négatif, la *Klebsiella pneumoniae* représentant 50% d'entre eux. Le reste (25%) était causé par des germes aérobies gram positifs, les plus fréquents étant le *Streptococcus pneumoniae* ou les streptocoques du groupe viridans (30,31).

Le liquide d'ascite contenant un certain taux d'oxygène, on observe rarement des germes anaérobies. Dans la majorité des cas, on isole un seul organisme (92%).

Mais plus récemment, nous faisons face à une recrudescence des infections à cocci Gram positif (CGP), surtout dans le cadre des infections nosocomiales ou liées à des gestes invasifs (32) (*Figure 4*).



(33) **Figure 4.** Prévalence mondiale des ISLA à bactérie Gram positive

En France, actuellement, les CGP sont les germes prédominants dans le liquide d'ascite, les taux pouvant aller de 47,4% (34) à 56,1% des cas (35).

Cette dernière étude rétrospective française a prouvé en 2014 la modification de l'écologie bactérienne concernant le liquide d'ascite. Après les CGP, les BGN représentaient 40,4% des infections (*Figure 5*).

Il n'y avait pas de différence significative observée concernant la distribution des germes en fonction des ISLA et des bactériascities, hormis une légère tendance non significative aux BGN dans les ISLA.

Il était également démontré que les CGP étaient prédominants dans les infections nosocomiales et liées aux soins. Cependant, les pneumocoques et les *Staphylococcus aureus*, étaient plus fréquents dans les épisodes non-nosocomiaux, alors que les entérocoques étaient plus souvent isolés dans les épisodes liés aux soins ou nosocomiaux.

Si l'on considérait les infections chez les patients recevant une antibioprophylaxie par quinolone, les germes les plus fréquemment isolés étaient les entérocoques (50% des cas, contre 15,6% chez ceux ne recevant pas de quinolone).

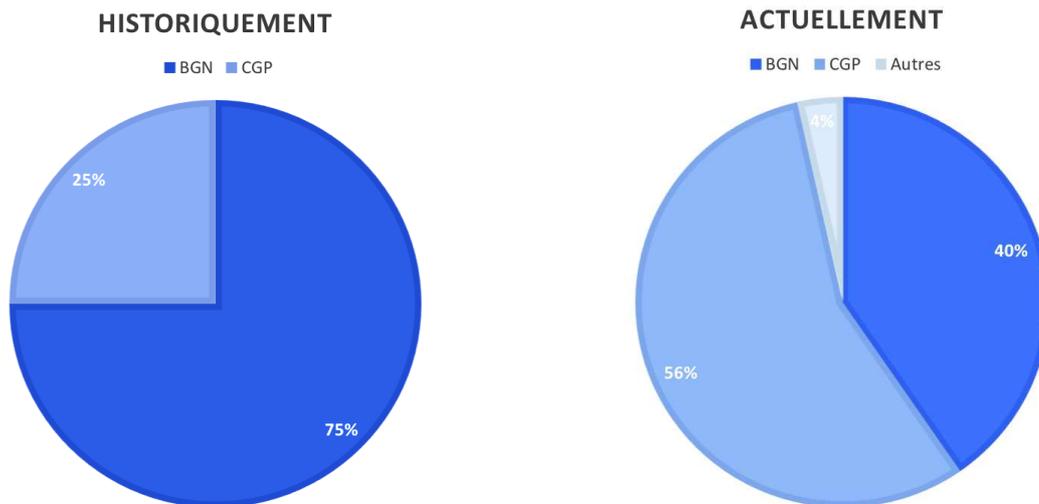


Figure 5. Évolution de l'écologie bactérienne des ISLA

Une revue récente a permis d'établir la prévalence des principales bactéries dans l'ISLA, rassemblant des données internationales. Elle confirmait l'augmentation des bactéries Gram positives sur la majorité des continents, parmi lesquelles les plus fréquentes étaient le *Streptococcus* spp, l'*Enterococcus* spp et le *Staphylococcus* spp (36).

Tableau 6. Bactéries isolées dans les infections du liquide d'ascite (36)

<i>Germe</i>	<i>Prévalence</i>
Bactéries Gram négatives	48-59%
Escherichia Coli	25-33%
Klebsiella spp	8-13%
Pseudomonas aeruginosa	1-10%
Autres BGN	3-6%
Bactéries Gram positives	48-62%
Enterococcus spp	9-24%
Staphylococcus coagulase negative	27%
Streptococcus viridans	10-15%
Staphylococcus spp	13-19%
Streptococcus pneumoniae	3%
Staphylococcus aureus	5-13%
Bactéries multirésistantes	27-34%

La cirrhose entraîne également un risque accru aux infections fongiques. Une étude rétrospective coréenne, montrait que cela concernait jusqu'à 3,6% des ISLA, les levures les plus fréquentes étaient : le *Candida albicans*, le *Candida glabrata*, le *Candida krusei*, le *Cryptococcus spp* puis l'*Aspergillus spp* (37).

3. Antibiorésistance chez le patient atteint d'une cirrhose

Les antibiotiques sont les médicaments qui ont probablement permis de sauver le plus de vies humaines. Mais leur utilisation massive est marquée par l'émergence de BMR, tout particulièrement les entérobactéries (38).

L'infection à une bactérie résistante nécessite d'avoir été préalablement colonisé par cette bactérie puis d'avoir été exposé à des antibiotiques et dans la plupart des cas d'avoir séjourné dans un établissement de santé. Ainsi, l'antibiothérapie va exercer une pression de sélection en éliminant les bactéries sensibles et en laissant survivre les bactéries résistantes. Le fait de séjourner dans un établissement de santé (hôpital, clinique, soins de suites et de réadaptation SSR) va entraîner une pression de colonisation, centralisant les patients porteurs de bactéries résistantes et pouvant amener à la contamination d'autres patients. Enfin, un patient hospitalisé traité par antibiothérapie a à fortiori un risque plus important de développer des résistances par l'accumulation des deux processus cités précédemment mais également par le fait que sa résistance à la colonisation diminue.

Le fait d'avoir une antibiothérapie et donc un affaiblissement du microbiote en espèces sauvages laissent la place à l'implantation de bactéries résistantes. Le phénomène est particulièrement observé avec les antibiotiques ciblant les anaérobies (C3G, amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolone) et/ou à élimination biliaire (ceftriaxone).

L'augmentation progressive de l'utilisation des carbapénèmes en raison de l'incidence élevée des EBLSE favorise l'émergence des bactéries résistantes aux carbapénèmes et donc l'évolution vers des bactéries extrêmement résistantes aux traitements (« extensively drug resistance bacteria », XDR). Les XDR sont définies par la non-susceptibilité à au moins un agent dans toutes les catégories d'antibactérien sauf deux ou moins. A l'extrême, l'évolution peut se faire vers l'apparition de bactéries pandorésistantes (« pandrug resistance bacteria », PDR) définies par la non-susceptibilité à tous les agents de toutes les catégories d'antibiotiques. Il est donc important de surveiller de manière active les patients à risque d'être colonisés ou infectés par ces types de bactéries et de prévenir leur dissémination.

L'épidémiologie, les facteurs de risques et les conséquences cliniques des infections à BMR dans la cirrhose sont encore mal connus.

Une étude prospective en 2012 a permis d'évaluer la prévalence des BMR chez le patient cirrhotique, montrant ainsi des BMR dans 4% des infections communautaires, 14% des

infections liées aux soins et 35% des infections nosocomiales. Les EBLSE étaient le principal organisme multirésistant identifié, suivi du *Pseudomonas aeruginosa*, du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et de l'*Enterococcus faecium* (7). L'efficacité de l'antibiothérapie de première ligne utilisée était de 40% pour les ISLA nosocomiales, 73% pour celles liées aux soins et enfin de 83% pour les communautaires.

La mortalité et le choc septique étaient significativement plus élevés dans les infections causées par des souches multirésistantes. L'origine nosocomiale de l'infection, une prophylaxie à long terme par norfloxacine, une infection récente par une BMR et l'utilisation récente de bêta-lactamines étaient indépendamment associées au développement d'infections multirésistantes.

Une étude prospective internationale de 2019, a confirmé la présence des BMR dans 30% des infections bactériennes chez le patient atteint de cirrhose (39). L'incidence des EBLSE est en augmentation depuis une vingtaine d'années, comme l'*Escherichia Coli* et *Klebsiella pneumoniae* qui deviennent résistantes aux C3G (40). Ce qui est encore plus redoutable mais qui reste rare en France, c'est l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC).

Le profil des bactéries à l'origine des ISLA varie en fonction de la zone géographique et peut même être différent d'un hôpital à un autre. Les EBLSE dominent en Europe de l'Est et en Asie, alors que le *Staphylococcus aureus* méti-R et l'*Enterococcus* résistant à la vancomycine dominent aux Etats-Unis et en Amérique du Sud. L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques à large spectre dans la population de patients atteints de cirrhose est un problème de santé publique tout comme dans la population générale et affecte donc l'efficacité de l'antibiothérapie empirique utilisée pour l'ISLA remettant en cause l'utilisation des C3G en curatif et les quinolones en prévention. Afin de les traiter il est de plus en plus nécessaire d'utiliser des agents connus pour être néphrotoxiques, comme les aminosides ou la vancomycine.

La résistance bactérienne multiplierait par quatre le risque de mortalité de l'ISLA (41). Tout ceci explique qu'en parallèle, le taux d'échec de l'antibiothérapie classique basée sur les C3G augmente et que la mortalité liée à ces infections reste élevée.

L'industrie pharmaceutique a un rôle primordial à jouer dans le développement de nouveaux antibiotiques pour faire face à ces germes émergents. Récemment de nouveaux glycopeptides, céphalosporines, oxazolidinones, carbapénèmes ont été développés, même si parmi eux peu visent les BMR Gram négatives. Cependant, aucune donnée actuelle concerne l'utilisation de ces traitements dans la cirrhose.

Objectifs

I. *Problématique*

L'infection spontanée du liquide d'ascite chez le cirrhotique est synonyme de mauvais pronostic dans l'histoire de la maladie, entraînant de multiples complications ainsi qu'un haut risque de mortalité à court-moyen terme. Le risque de décès suite à un syndrome hépatorénal, à une hémorragie digestive liée à l'HTP ou au CHC a régressé tandis que celui de l'ISLA stagne. De plus, c'est l'infection bactérienne la plus fréquente chez le patient atteint de cirrhose.

L'efficacité de l'antibiothérapie de première ligne participe grandement au devenir du patient, ce qui est d'autant plus vrai à l'heure de l'émergence des BMR et au changement de profil bactérien de ces patients. Il est donc primordial de choisir l'antibiothérapie la plus adaptée pour le patient concerné.

II. *Objectifs*

En regard de ces éléments, nous avons souhaité mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque d'échec de l'antibiothérapie de première ligne dans l'infection spontanée du liquide d'ascite chez le patient atteint de cirrhose. Puis dans un second temps, nous aimerions déterminer le pronostic de nos patients en fonction de l'efficacité ou non du traitement.

Matériel et méthodes

I. Population étudiée

Entre avril 2009 et avril 2019, nous avons inclus tous les cas atteints d'une cirrhose au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, présentant une infection spontanée du liquide d'ascite. Cette étude est donc rétrospective, observationnelle, monocentrique.

Les critères d'exclusion étaient les infections secondaires du liquide d'ascite, les bactériascities et ceux n'ayant pas reçu d'antibiothérapie. Nous avons également exclu les ISLA qui n'ont pas bénéficié de ponction de contrôle à 48 heures du début de l'antibiothérapie. Ce qui impliquait par conséquent, l'impossibilité d'évaluer le critère de jugement principal chez ces patients. Les raisons pour lesquelles le contrôle n'a pu être effectué étaient : quantité insuffisante de liquide d'ascite, transfert dans un autre hôpital, décès précoce ou indéterminée.

Tous les épisodes d'ISLA ont été pris en compte sur la période, sans tenir compte de l'identité du malade, un même patient a donc pu être inclus à plusieurs reprises, exception faite de l'analyse de survie et de l'analyse de Cox.

II. Recueil des données

Pour chaque patient, nous avons recueilli rétrospectivement les informations disponibles dans le dossier médical informatisé.

Nous avons choisi de recueillir tout d'abord des données concernant le terrain sur lequel intervenait l'infection, comme :

- Le sexe, l'âge, les valeurs anthropométriques
- L'étiologie de la cirrhose
- Quelques antécédents non liés à l'hépatopathie chronique
- Les décompensations antérieures de la maladie hépatique
- Les traitements habituels et une éventuelle antibiothérapie dans les 3 mois précédents

Puis ensuite, les éléments présents au moment l'infection, par exemple :

- Le score de CHILD PUGH (*Tableau 2*), le score de MELD (*Équation 1*) et MELD-Na, le score ACLF (*Tableau 1*), qui ont été calculé au moment du diagnostic de l'ISLA
- Le lieu d'acquisition de l'infection (*Tableau 5*) : ambulatoire, liée aux soins, nosocomiale
- Les caractéristiques de la première ponction d'ascite et du contrôle à 48 heures

- Les valeurs de la biologie sanguine au moment du diagnostic de l'infection et à 48 heures
- L'antibiothérapie probabiliste choisie, sa durée, ses changements éventuels
- Les autres décompensations de la cirrhose pendant l'hospitalisation
- Les lieux d'hospitalisation pendant tout le séjour et sa durée

Enfin, nous avons relevé les informations portant sur le pronostic jusqu'à avril 2021 :

- La mortalité pendant l'hospitalisation, puis la mortalité à 30 jours, 3 mois, 1 an
- La transplantation hépatique
- La récurrence à 3 mois

III. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la diminution des PNN d'au moins 25% et la stérilisation si la culture était positive, sur la ponction d'ascite de contrôle à 48 heures.

IV. Analyses statistiques

Les variables continues sont rapportées avec leur moyenne \pm déviation standard ou médiane [1^{er}, 3^{ème} quartile] en fonction de la distribution normale ou non des données, elle-même évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles sont quant à elles rapportées en nombre et pourcentages (%). Le test du chi² ou exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles alors que le test de Student ou celui de Mann-Whitney/Wilcoxon a été utilisé pour les variables continues. Le risque alpha de première espèce a été fixé à 5%.

Afin d'identifier les facteurs de risques associés au critère de jugement principal, chacune des variables a été incluse dans une analyse de régression logistique (analyse univariée). Les variables significativement associées avec le critère de jugement principal ($p < 0.05$) en analyse univariée ont ensuite été incluses dans un modèle de régression logistique multivariée, la sélection finale étant basée sur les mesures d'adéquation les plus favorables (critère d'information d'Akaike). Les données sélectionnées pour ce modèle ont été restreintes aux caractéristiques du patient ou de l'infection du liquide d'ascite au moment du diagnostic essentiellement. C'est pourquoi, les informations concernant les autres événements ayant eu lieu au cours de l'hospitalisation n'ont pas été incluses dans le modèle. L'antibiothérapie probabiliste utilisée n'a pas non plus été retenue pour le modèle, car elle semblait être le corolaire des germes isolés.

Le seuil idéal à utiliser dans la régression logistique pour les variables continues a été identifié grâce à une méthode de machine learning supervisée appelée « arbres décisionnels »

(package *party* dans R, fonction *ctree*). Cette méthode appartient à la famille des arbres non paramétriques où chaque nœud est automatiquement déterminé par régression binaire et permettant de scinder au mieux la cohorte selon le critère de jugement principal.

L'impact sur la survie sans décès toute cause ou transplantation hépatique du critère de jugement principal a été évalué à l'aide d'une analyse de Cox univariée. Par la suite, des courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier ont été tracées, comparées par le test du Log-rank, pour l'analyse cumulative de la survie sans décès toute cause ou transplantation hépatique à 30 jours, 3 mois et 1 an post hospitalisation. Pour ces analyses, seule la première hospitalisation pour ISLA a été prise en compte et les patients ont été censurés lors du dernier contact hospitalier.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.0.2, R Project for Statistical Computing).

Résultats

I. Description de la population à l'inclusion

1) Diagramme de flux

Quatre cent quatre-vingt-seize infections du liquide d'ascite ont été prises en charge au CHU de Rouen d'avril 2009 à avril 2019, parmi lesquelles 149 ont été exclues pour ce travail. Les exclusions concernent les cas répondant à la définition de bactériascitie (n=76) et ceux n'ayant pas reçu d'antibiothérapie (n=7). Les derniers exclus sont ceux n'ayant pas eu de ponction d'ascite de contrôle à 48 heures du début de l'antibiothérapie (n=83).

Parmi les 347 cas inclus, 240 patients (69%) ont un critère de jugement positif et donc un contrôle de la ponction d'ascite à 48 heures en faveur d'une efficacité, et 107 (31%) ont un critère de jugement négatif, cette fois ci témoin de l'échec de l'antibiothérapie de première ligne choisie.

Par la suite, le groupe avec un critère de jugement principal (CJP) négatif sera nommé groupe A et le groupe avec un critère de jugement positif sera nommé groupe B.

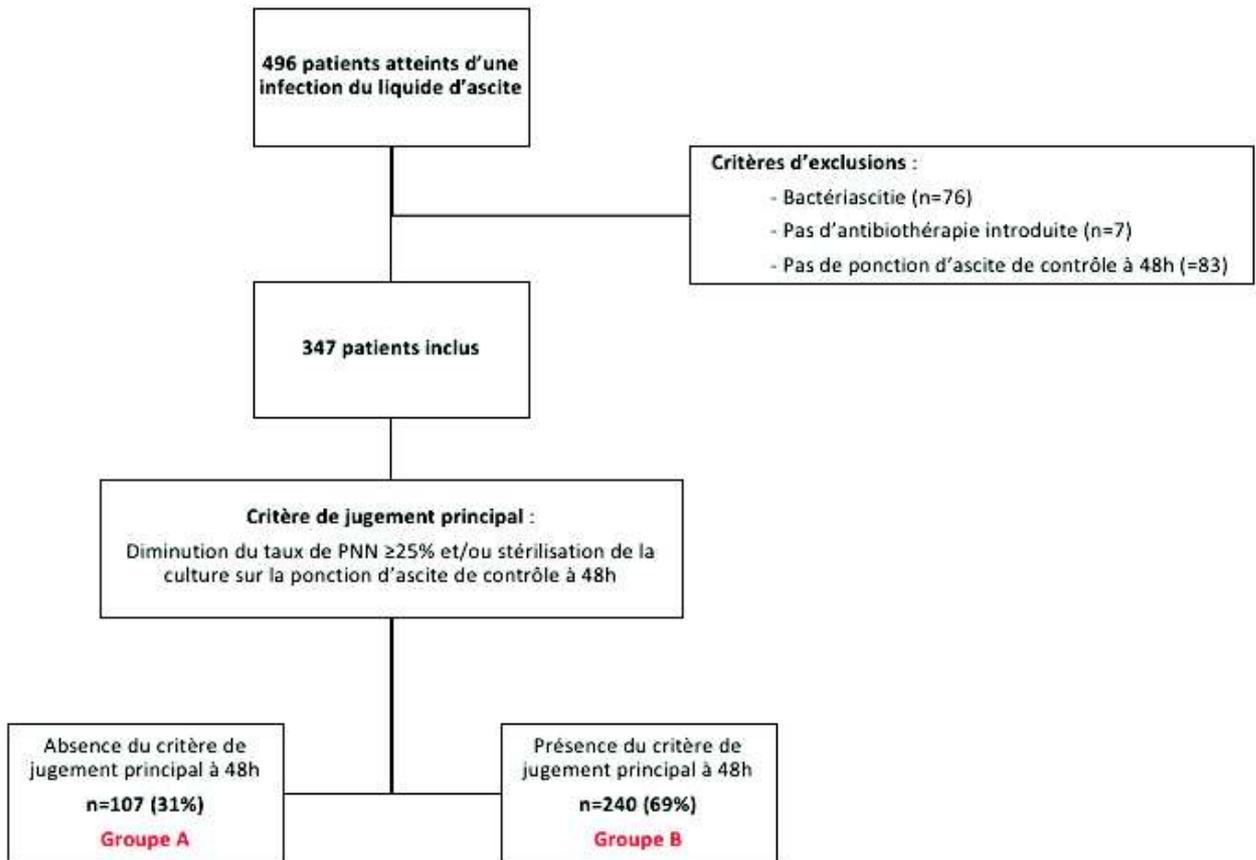


Figure 6. Diagramme de flux

2) Caractéristiques démographiques et des étiologies de la cirrhose de la population

La population totale étudiée est composée de 22% de femmes, l'âge médian est de 62ans \pm 7ans. Ces caractéristiques ne diffèrent pas significativement en fonction de nos groupes A et B ($p>0.05$), il est toutefois noté que les femmes sont plus nombreuses dans le groupe B (n=58, 24%) ($p=0.2$).

Les étiologies les plus fréquentes étaient :

- L'alcool dans 87% des cas, qu'il soit sevré ou non,
- Ensuite il était retrouvé la stéatohépatite métabolique (ou NASH) dans 21% des cas,
- Puis les étiologies virales B et C confondues concernaient 11% des malades.

Plus en détail, l'étiologie était mixte chez 89 patients (26%), impliquant à chaque fois l'alcool, que la consommation soit sevrée ou non. Les causes plus rares étaient : cardiaque (1,7%), auto-immune (1,2%), biliaire primitive (0,9%), biliaire secondaire (0,3%), l'hémochromatose (2,6%), médicamenteuse (0,6%) et indéterminée (2%).

Il existe une différence significative concernant l'étiologie virale ($p = 0.033$), notamment le VHC ($p = 0.02$), retrouvés plus fréquemment dans le groupe où la ponction d'ascite de contrôle montrait une efficacité à 48heures.

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
DEMOGRAPHIE				
Sexe féminin n(%)	77 (22)	19 (18)	58 (24)	0.2
Age, ans médiane(Q1,Q3)	62 (55, 69)	62 (56,70)	62 (55,69)	0.5
IMC, kg/m3 médiane(Q1,Q3)	26.2 (23.7, 29.9)	27.1 (24.7, 31.4)	26 (23.6, 29.6)	0.3
ETIOLOGIES DE LA CIRRHOSE				
Ethylique n(%)	301 (87)	93 (87)	208 (87)	>0.9
Sevrée	180 (52)	59 (55)	121 (50)	0.4
Non sevrée	121 (35)	34 (32)	87 (36)	0.4
NASH n(%)	72 (21)	21 (20)	51 (21)	0.7
Virales n(%)	38 (11)	6 (5.6)	32 (13)	0.033
VHC	36 (10)	5 (4.7)	31 (13)	0.02
VHB	2 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.4)	0.5
Autres n(%)	35 (10)	13 (12)	22 (9.2)	0,4
Indéterminée n(%)	7 (2)	4 (3.7)	3 (1.2)	0.2

Tableau 7. Démographie et étiologies. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

3) Caractéristiques des antécédents avant l'infection spontanée du liquide d'ascite

Pour ce qui est des antécédents, il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations, et il était retrouvé : 28 insuffisants rénaux chroniques, 62 insuffisants cardiaques et un tiers de diabétiques (n = 114).

Concernant les traitements habituels, plus de la moitié (54%) prenait des IPP, près d'un tiers avait une prévention primaire ou secondaire par de la norfloxacine. Dans le groupe A, il y avait plus fréquemment une prise d'antibiotique dans les trois mois précédents, sans différence significative ($p=0.2$).

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
ANTECEDENTS n(%)				
Insuffisance rénale chronique	28 (8.1)	9 (8.4)	19 (7.9)	0.9
Insuffisance cardiaque	62 (18)	20 (19)	42 (18)	0.8
Diabète	114 (33)	30 (28)	84 (35)	0.2
TRAITEMENTS HABITUELS n(%)				
Inhibiteur pompe à protons	157 (54)	48 (52)	109 (55)	0.6
Norfloxacine	82 (28)	28 (30)	54 (27)	0.6
Bétabloquant non cardiosélectif	77 (27)	27 (29)	50 (25)	0.5
Antibiothérapie dans les 3 mois	132 (39)	46 (45)	86 (37)	0.2

Tableau 8. Antécédents avant l'ISLA. Groupe A = CJP négatif ; Groupe B = CJP positif.

Parmi les inclus, 31% des malades avaient déjà présenté une ISLA, l'épisode avait eu lieu dans les 3 mois précédents chez 67 patients (19%) et au-delà de 3 mois chez 59 (17%). Dans le groupe A, il est tout de même noté plus fréquemment un antécédent d'ISLA que dans le groupe B ($p = 0.3$).

Concernant les autres antécédents liés à la cirrhose, 30% ont eu une hémorragie digestive liée à l'hypertension portale, 34% ont fait une encéphalopathie hépatique auparavant, et 72 (21%) étaient atteints d'un carcinome hépatocellulaire.

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
ANTECEDENTS LIES A LA CIRRHOSE n(%)				
Infection du liquide d'ascite	107 (31)	37 (35)	70 (29)	0.3
Hémorragie digestive liée à l'hypertension portale	105 (30)	34 (32)	71 (30)	0.7
Encéphalopathie hépatique	116 (34)	34 (32)	82 (34)	0.6
CHC	72 (21)	23 (21)	49 (21)	0.8

Tableau 9. Antécédents avant l'ISLA. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

4) Scores au moment de l'infection spontanée du liquide d'ascite

Seul un avait un score de CHILD-PUGH A (soit 0.3%), alors que la plupart étaient CHILD-PUGH C (n=249, soit 76%).

Plus en détail, la répartition au sein du score CHILD-PUGH B était plutôt homogène ; B7 = 30%, B8 = 34%, B9 = 36% ; alors que la répartition du score CHILD-PUGH C était plus inégale ; par exemple, C10 = 23% et C15 = 2%.

Dans le groupe où le critère de jugement principal est positif, le score de CHILD-PUGH B est plus fréquent, avec une valeur de p proche de la significativité (p=0.065).

Le score de MELD médian au moment de l'infection était de 22 [17-28].

Quant au score ACLF, deux différences significatives (p<0.001) sont à relever : l'ACLF 0 est plus fréquemment retrouvé dans le groupe B, et l'ACLF 3 dans le groupe A.

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
SCORES				
CHILD n(%)				
A	1 (0.3)	1 (1)	0 (0)	0.3
B	78 (24)	17 (17)	61 (27)	0.065
C	249 (76)	81 (82)	168 (73)	0.1
Indéterminé	19 (5.5)	8 (7.5)	11 (4.6)	0.3
MELD, médiane(Q1,Q3)	22 (17,28)	23 (18,29)	22 (17,27)	0.3
MELD Na, médiane (Q1,Q3)	26 (22,31)	26 (22,32)	26 (22,30)	0.6
ACLF n(%)				
0	188 (54)	41 (39)	147 (61)	<0.001
1a	41 (12)	16 (15)	25 (10)	0.2
1b	10 (2.9)	3 (2.8)	7 (2.9)	>0.9
1c	3 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.8)	>0.9
2	56 (16)	18 (17)	38 (16)	0.8
3	48 (14)	27 (25)	21 (8.8)	<0.001

Tableau 10. Scores au diagnostic de l'ISLA. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

II. *Caractéristiques de l'infection spontanée du liquide d'ascite*

1) Lieu d'acquisition

Concernant le lieu d'acquisition, 77% (n=266) des ISLA étaient diagnostiquées dans les 48 heures suivant l'admission (n=60 soit 17% ambulatoire, n=206 soit 60% liées aux soins) et 23% (n=80) des infections étaient nosocomiales. La répartition est pratiquement identique pour les deux groupes ($p \geq 0.9$).

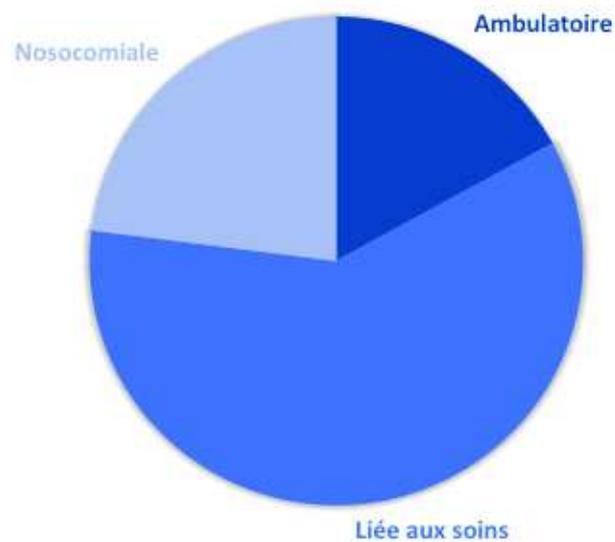


Figure 7. Lieu d'acquisition de l'ISLA

2) Caractéristiques de la ponction d'ascite au diagnostic

2.1 *Données générales de la ponction d'ascite au diagnostic*

Lors du diagnostic de l'ISLA, les patients avaient une ponction d'ascite contenant un taux médian de PNN de 1137/mm³ [412-3534] et de protides à 13g/L [8-19]. Il y a une légère tendance pour le groupe B en faveur d'un taux de PNN plus important que dans le groupe A. Pour ce qui est du taux de protides, il était retrouvé un taux moins important dans le groupe B, avec une médiane à 12g/L [8-18] et un $p < 0.006$.

Concernant la bactériologie, au moins un germe était isolé dans 50% des cas. Des bactéries étaient plus fréquemment retrouvées dans le groupe où l'antibiothérapie de première ligne s'avérait inefficace (58% contre 47% dans le groupe B, $p = 0.062$). Parmi toutes

les cultures positives, 159 (91%) étaient monomicrobiennes, sans différence significative entre les 2 groupes (groupe A = 53 soit 85% et groupe B = 106 soit 94%, $p=0.1$). Toutefois, la proportion de cultures polymicrobiennes était plus importante dans le groupe en échec de l'antibiothérapie ($n=8$, 13%) par rapport au groupe B ($n=7$, 6.2%) ($p=0.2$).

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
DONNEES CLASSIQUES				
médiane(Q1,Q3)				
Taux de PNN /mm ³	1 137 (412, 3 534)	913 (369, 3 560)	1 138 (444, 3 518)	0.5
Taux de protides g/L	13 (8,19)	15 (11,20)	12 (8,18)	0.006
Culture positive	175 (50)	62 (58)	113 (47)	0.062

Tableau 11. Caractéristiques de la ponction d'ascite au diagnostic. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

2.2 Données bactériologiques détaillées de la ponction d'ascite au diagnostic

En termes de germes, sur la population totale, il est retrouvé autant de BGN que de CGP (51% chacun).

Cependant, quand on prend comme référence les cultures positives, la proportion de BGN montre une différence significative ($p=0.014$) pour le groupe A, ils étaient identifiés dans 37 ponctions, soit 60% des cultures positives, comparé au groupe B ($n=53$, 47%).

Il a été identifié un seul Cocci Gram négatif (CGN) (0.6%), qui est dans le groupe B, et 6 bacilles Gram positif (BGP) (3.4%) majoritairement dans le groupe A ($n=4$, 6.5%) sans différence significative ($p>0.9$ et $p=0.076$ respectivement).

Seulement deux éléments fongiques (*Candida tropicalis* et *Candida albicans*) ont été isolés sur l'ensemble des ponctions, sans différence significative ($p=0.094$).

Au sein des germes retrouvés, 11 (6.3%) étaient définis comme BMR. La répartition entre les deux groupes était différente, et de manière significative ($p=0.005$) avec 8 germes résistants dans le groupe A (13%) et 3 dans le groupe B (2.7%).

	Population culture positive (n=175)	Groupe A (n=62)	Groupe B (n=113)	Valeur de p
DONNEES BACTERIOLOGIQUES n(%)				
Bacille Gram Négatif	90 (51)	37 (60)	53 (47)	0.014
Cocci Gram Positif	89 (51)	27 (44)	62 (55)	>0.9
Cocci Gram Négatif	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.8)	>0.9
Bacille Gram Positif	6 (3.4)	4 (6.5)	2 (1.8)	0.076
Levure	2 (1.1)	2 (3.2)	0 (0)	0.094
Germe BMR	11 (6.3)	8 (13)	3 (2.7)	0.005

Tableau 12. Données bactériologiques sur les cultures positives. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

Plus dans le détail, parmi les BGN, les cultures ont mis en évidence :

- 64 (37%) Escherichia Coli, dont 25 (40%) dans le groupe A et 39 (35%) dans le groupe B (p=0.4)
- 4 (2.3%) Enterobacter complexe cloacae, dont 2 (3.2%) dans le groupe A et 2 (1.8%) dans le groupe B (p=0.6).
- 6 (3.4%) Klebsiella pneumoniae, dont 3 (4.8%) dans le groupe A et 3 (2.7%) dans le groupe B (p=0.4)
- Et 18 (10%) autres BGN, dont 9 (15%) dans le groupe A et 9 (8%) dans le groupe B (p=0.2). Ces autres BGN sont représentés par : des bacteroides, des BGN non identifiés précisément, un Citrobacter, un Morganella morganii, des Klebsiella oxytoca ou varicola, des Pasteurella, un Serratia, un Haemophilus influenzae, un Yersinia enterocolitica et un seul Pseudomonas aeruginosa.

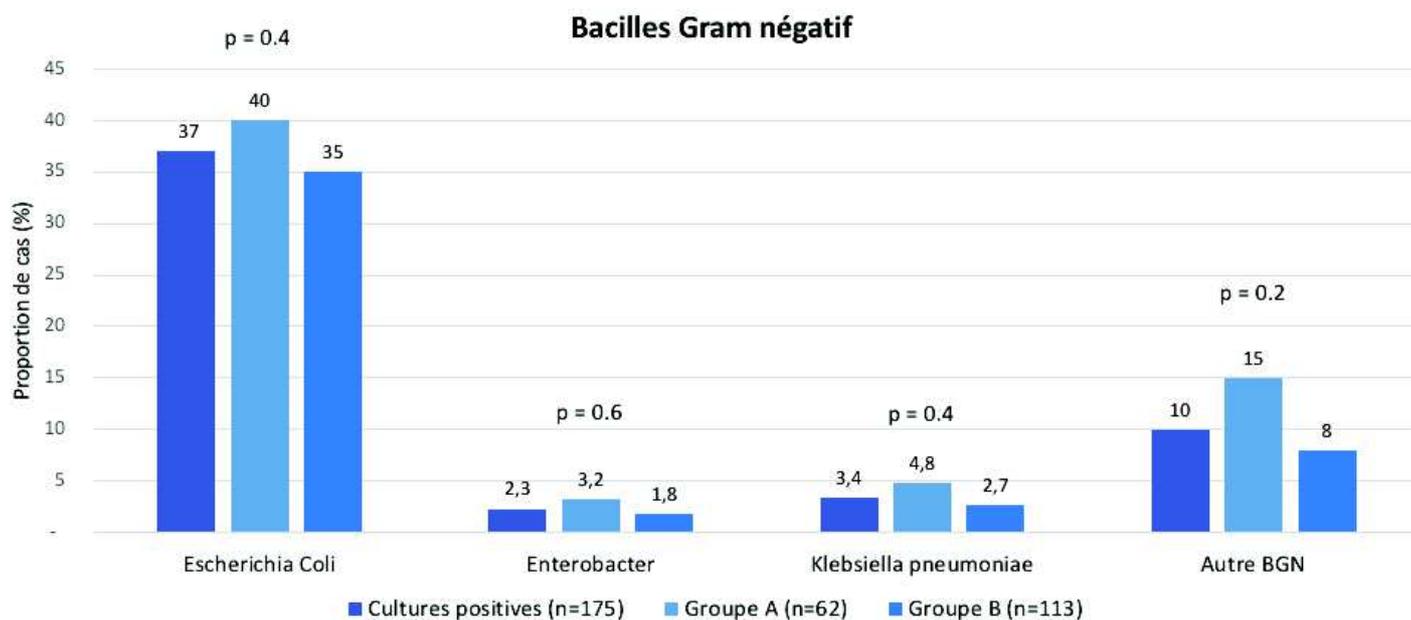


Figure 8. Description des différents bacilles Gram négatif. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

Concernant les CGP, il a été identifié :

- 18 (10%) entérocoques, dont 9 (15%) dans le groupe A et 9 (8%) dans le groupe B ($p=0.2$). Les entérocoques comprennent les *Enterococcus cecorum*, *faecalis*, *faecium* et *gallinarum*.
- 56 (32%) streptocoques, dont 9 (15%) dans le groupe A et 47 (42%) dans le groupe B, avec une différence significative ($p<0.001$). Parmi les streptocoques, il a été isolé des *Streptococcus parasanguinis*, du groupe *mitis* ou *oralis*, *agalactiae*, *anginosus*, *bovis*, *constellatus*, *cristatus*, *gallolyticus*, *milleri*, *salivarius*, *vestibularis*.
- 6 (3%) *Staphylococcus aureus*, dont 5 (8.1%) dans le groupe A et 1 (0.9%) dans le groupe B, avec une différence significative ($p=0.022$). D'autres staphylocoques ($n=4$, 2.3%) ont été isolés et considérés comme pathogènes ou appartenant à une culture polymicrobienne : 1 *Staphylococcus haemolyticus*, 3 *Staphylococcus* à coagulase négative.
- 7 (4%) pneumocoques, dont 2 (3.2%) dans le groupe A et 5 (4.4%) dans le groupe B ($p>0.9\%$).

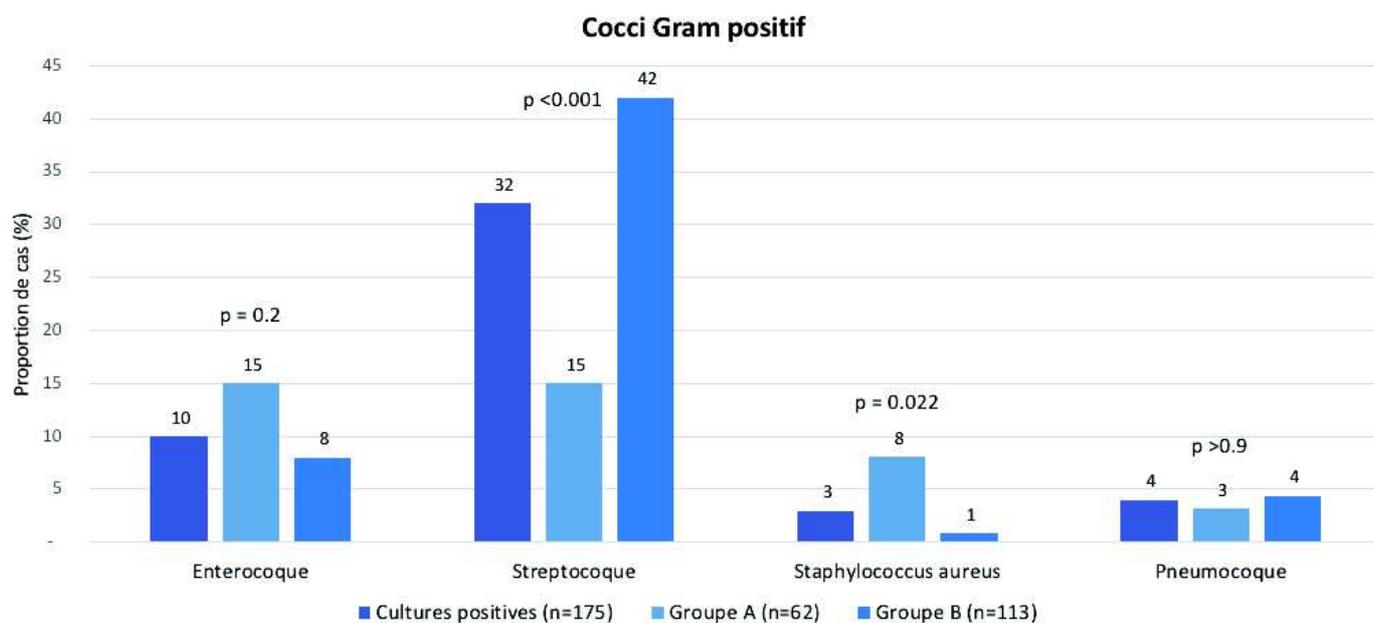


Figure 9. Description des différents Cocci Gram positif. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

Parmi les germes BMR, il a été retrouvé notamment :

- 5 (2.9%) *Escherichia Coli* BLSE, 3 (4.8%) dans le groupe A et 2 (1.8%) dans le groupe B (p=0.2)
- 4 (2.3%) *Klebsiella pneumoniae* BLSE, 3 (4.8%) dans le groupe A et 1 (0.9%) dans le groupe B (p=0.089)
- 2 (1.1%) SARM, les deux dans le groupe A (p=0.094).

3) Caractéristiques de la ponction d'ascite de contrôle

Il y a donc 107 (31%) ponctions d'ascite qui sont en faveur d'un échec de l'antibiothérapie probabiliste choisie, avec soit une diminution des PNN inférieure à 25% soit une culture positive, contre 240 (69%) ponctions qui montrent une efficacité.

Au total, 48 ponctions avaient une culture positive lors du contrôle. Parmi lesquelles 26 (54%) isolaient le même germe que sur la première et 22 (46%) retrouvaient un ou plusieurs nouveau(x) germe(s). Les nouveaux germes isolés sont représentés notamment par :

- 13 (27%) entérocoques (*faecium*, *faecalis*, *durans*).
- 5 (10%) *Candidas* (*albicans*, *krusei*).
- 2 (4%) *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (4%) *Klebsiella pneumoniae* BLSE, 2 (4%) *Escherichia Coli* dont un BLSE, 2 (4%) streptocoques (*mitis*, du groupe F).

III. Description de l'hospitalisation lors de l'infection du liquide d'ascite

1) Caractéristiques de la biologie sanguine

1.1 Données de la biologie sanguine au diagnostic de l'infection du liquide d'ascite

Au moment du diagnostic de l'ISLA, les patients présentaient un nombre médian de plaquettes de 124G/L [84-180] et de PNN de 8.8G/L [5.5-13.5], sans différence significative entre les deux groupes (respectivement, $p=0.063$ et 0.4).

La créatinine médiane était de $92\mu\text{mol/L}$ [68-149], sans différence significative ($p=0.093$). Dans le groupe A, la créatininémie a tendance à être plus importante que dans le groupe B, avec une médiane de $102\mu\text{mol/L}$ [72-172]. La natrémie médiane était de 132mmol/L [129-136], avec une différence significative ($p=0.030$), montrant une natrémie moins élevée dans le groupe B.

Quant à la CRP, la médiane était de 46mg/L [23-86]. Dans le groupe A il était retrouvé une CRP plus élevée à 61mg/L [28-121], la différence avec le groupe B étant significative ($p=0.035$).

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
Données biologie sanguine, médiane (Q1,Q3)				
Plaquettes G/L	124 (84,180)	134 (90,204)	122 (82,174)	0.063
PNN G/L	8.8 (5.5, 13.5)	8.9 (6.0, 13.5)	8.7 (5.3, 13.6)	0.4
TP %	42 (33,56)	40 (31,57)	42 (33,56)	0.6
Bilirubine totale $\mu\text{mol/L}$	61 (32,116)	54 (31,133)	62 (32,109)	0.9
Créatinine $\mu\text{mol/L}$	92 (68,149)	102 (72,172)	90 (66, 140)	0.093
Sodium mmol/L	132 (129,136)	133 (130,136)	132 (128,135)	0.030
CRP mg/L	46 (23,86)	61 (28,121)	43 (22,72)	0.035
Albumine g/L	27 (23,30)	26 (23,30)	27 (23,30)	>0.9

Tableau 13. Données de la biologie sanguine au moment du diagnostic de l'ISLA. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

1.2 Données de la biologie sanguine au moment de la ponction d'ascite de contrôle

Au moment de la ponction d'ascite de contrôle, les plaquettes étaient plus basses qu'au diagnostic, avec un nombre médian de 90G/L [66-141], sans différence entre les deux groupes. Le nombre médian de PNN 6.5G/L [3.8-9.8] était également moins élevé qu'au moment du diagnostic, mais dans ce cas il existait une différence significative ($p < 0.001$) avec une médiane plus basse dans le groupe B.

La CRP médiane était de 47mg/L [26-92], avec toujours un taux significativement plus important dans le groupe A, de 73mg/L [33-142] ($p < 0.001$).

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
Données biologie sanguine, médiane (Q1,Q3)				
Plaquettes G/L	90 (66,141)	100 (62,152)	89 (68,131)	0.5
PNN G/L	6.5 (3.8, 9.8)	7.7 (5.3, 13)	5.8 (3.3, 8.7)	<0.001
TP %	38 (28,52)	36 (27,47)	39 (29,52)	0.2
Bilirubine totale $\mu\text{mol/L}$	59 (32,122)	71 (35,152)	57 (31,104)	0.1
Créatinine $\mu\text{mol/L}$	80 (59,130)	89 (62,145)	80 (57,121)	0.14
Sodium mmol/L	134 (130,136.8)	134 (131,137)	133.5 (129.8, 136)	0.2
CRP mg/L	47 (26,92)	73 (33,142)	41 (26,76)	<0.001

Tableau 14. Données de la biologie sanguine au moment de la ponction de contrôle. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

2) Description des autres évènements lors de l'hospitalisation

Au cours de l'hospitalisation, la majorité des patients du groupe A a présenté un épisode d'encéphalopathie hépatique (n=57, 53%), alors que dans le groupe B la plupart n'en a pas eu (n=135, 56%) ($p=0.1$). L'encéphalopathie de grade I-II atteignait plus le groupe B ($p=0.057$), alors que le grade III-IV était plus décrit dans le groupe A de manière significative ($p < 0.001$).

Concernant la fonction rénale, elle était conservée pour 155 patients (45%), le plus grand nombre se trouvant dans le groupe B (n=118) ($p=0.012$). Quand il y avait une insuffisance rénale aiguë, la différence se faisait surtout pour le stade 3, avec 31 patients dans le groupe A (17%) et 28 dans le groupe B (12%) ($p < 0.001$). Un syndrome hépatorénal a été décrit pour 62 patients (18%), significativement plus présent dans le groupe A (n=34, 32%) ($p < 0.001$).

Un carcinome hépatocellulaire a été diagnostiqué chez 14 malades pendant l'hospitalisation, sans différence entre les deux groupes. Enfin, concernant le spectre des décompensations de la cirrhose, 64 patients ont manifesté une hémorragie digestive liée à l'hypertension portale, uniformément dans les deux groupes.

Pendant le séjour, 19% des patients ont présenté une bactériémie. Cela a été le cas de façon plus importante dans le groupe A, et de manière significative ($p=0.008$), avec 29 malades (27%) contre 36 (15%) dans le groupe B. Vingt-quatre pourcent ($n=83$) ont eu une autre infection, comme par exemple : une pneumopathie, une infection urinaire, une colite à clostridium, une infection des tissus mous, sans qu'il n'y ait de différence notable entre les deux groupes.

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
Autres décompensations, n(%)				
Encéphalopathie hépatique				
Non présente	185 (53)	50 (47)	135 (56)	0.1
Grade I-II	102 (29)	24 (22)	78 (32)	0.057
Grade III-IV	60 (17)	33 (31)	27 (11)	<0.001
Insuffisance rénale aiguë				
Non présente	155 (45)	37 (35)	118 (49)	0.012
Stade 1a	48 (14)	12 (11)	36 (15)	0.3
Stade 1b	29 (8.4)	7 (6.5)	22 (9.2)	0.4
Stade 2	56 (16)	20 (19)	36 (15)	0.4
Stade 3	59 (17)	31 (29)	28 (12)	<0.001
SHR	62 (18)	34 (32)	28 (12)	<0.001
Carcinome hépatocellulaire	14 (4)	5 (4.7)	9 (3.8)	0.8
Hémorragie digestive liée à l'HTP	64 (18)	17 (16)	47 (20)	0.4
Autres infections, n(%)				
Bactériémie	65 (19)	29 (27)	36 (15)	0.008
Autre infection	83 (24)	26 (24)	57 (24)	>0.9

Tableau 15. Autres évènements pendant l'hospitalisation. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

3) Lieux de l'hospitalisation

Pendant l'hospitalisation où a eu lieu l'ISLA, 305 patients (88%) ont séjourné dans un service conventionnel : 91 des malades du groupe A (85%), 214 du groupe B soit 89% ($p=0.3$). Il n'y a pas non plus de différence significative pour l'hospitalisation en unité de soins intensifs d'hépatogastroentérologie ($p=0.7$) : 134 patients au total (39%), 43 dans le groupe A (40%) et 91 du groupe B (38%).

Cependant, il y a une différence significative ($p=0.005$) concernant le groupe A, où 21% des malades ($n=22$) ont séjourné dans un service de réanimation, contre seulement 23 malades du groupe B (soit 9.6%).

La durée médiane d'hospitalisation était de 12 jours (8-21) : 13 jours (8-22) pour le groupe A et 12 jours (7-20) pour le groupe B ($p=0.2$).

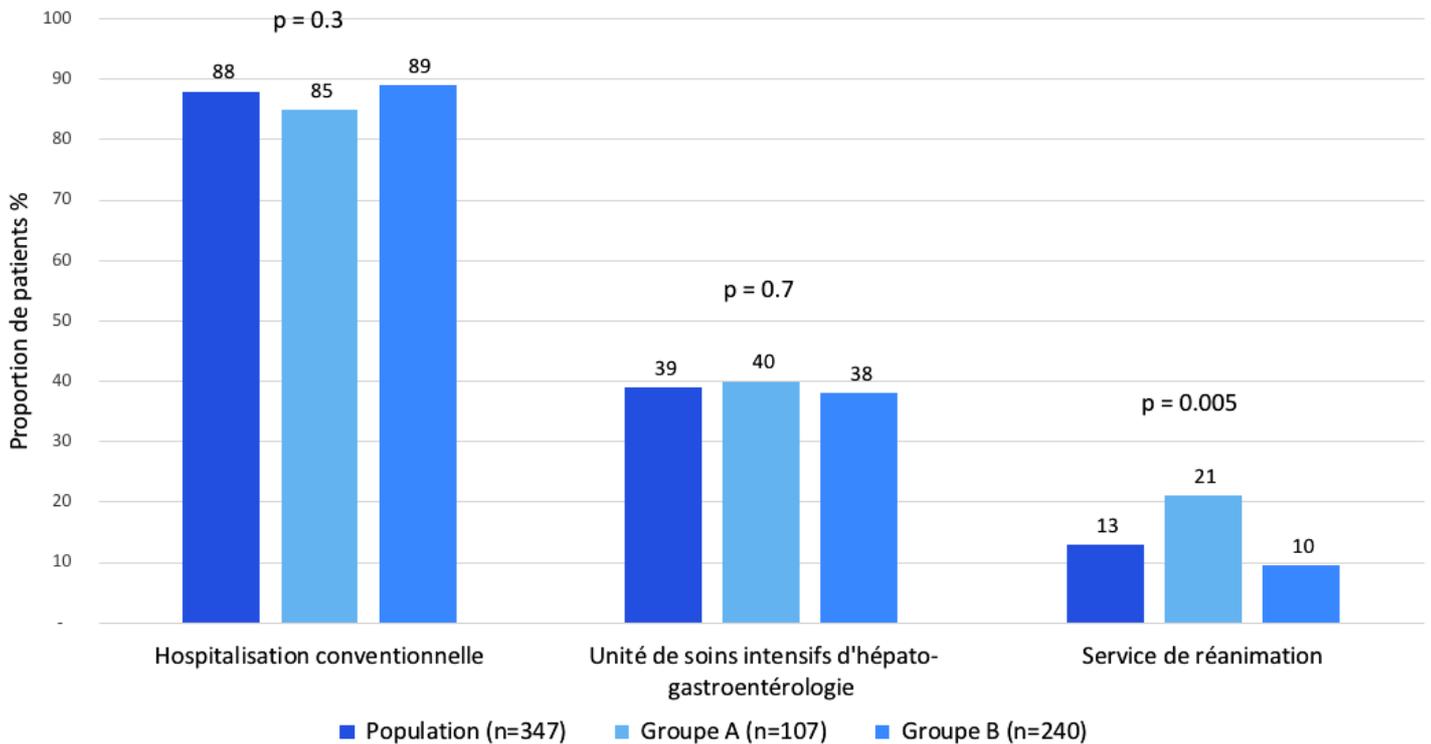


Figure 10. Lieux d'hospitalisation pendant toute la durée du séjour. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

IV. Caractéristiques de l'antibiothérapie choisie

Dans 87% des cas (n=272), le traitement probabiliste de première ligne était une mono-antibiothérapie. C'était le cas pour 83% des patients (n=79) dans le groupe A et pour 89% (n=193) dans le groupe B (p=0.2).

Plus de la moitié des ISLA ont été traitées par CEFOTAXIME (n=189, 54%), sans différence entre les 2 groupes. La CEFTRIAXONE a été utilisée 52 fois (15%), une autre C3G à trois reprises (0.9%) (par exemple : CEFEPIME, CEFOXITINE) et une C3G indéterminée dans 6 cas (1.7%).

La TAZOCILLINE a été introduite d'emblée pour 30 patients (8.6%), avec une prédominance non significative dans le groupe A (n=13, 12%), et l'IMIPENEME seulement pour 3 malades (0.9%).

La VANCOMYCINE quant à elle, a été mise en place pour 14 patients (4%), significativement de manière plus importante dans le groupe A (n=9, 8.4%) (p=0.014).

	Population (n = 347)	Groupe A (n = 107)	Groupe B (n = 240)	Valeur de p
Antibiothérapie de première ligne, n(%)				
AMOXICILLINE	4 (1.2)	1 (0.9)	3 (1.2)	>0.9
AMOXICILLINE + Acide clavulanique	11 (3.2)	2 (1.9)	9 (3.8)	0.5
CEFTRIAXONE	52 (15)	11 (10)	41 (17)	0.1
CEFOTAXIME	189 (54)	54 (50)	135 (56)	0.3
TAZOCILLINE	30 (8.6)	13 (12)	17 (7.1)	0.12
METRONIDAZOLE	22 (6.3)	9 (8.4)	13 (5.4)	0.3
Fluoroquinolone	12 (3.5)	4 (3.7)	8 (3.3)	>0.9
VANCOMYCINE	14 (4)	9 (8.4)	5 (2.1)	0.014
IMIPENEME	3 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.4)	0.2
Antibiotique indéterminé	33 (9.5)	11 (10)	22 (9.2)	0.7

Tableau 16. Antibiothérapie de première ligne. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

Un antifongique a été utilisé dans 1,5% des cas (n=5). La quasi-totalité de ce traitement se trouve dans le groupe A (n=4, soit 4%) (p=0.031).

Par la suite, l'antibiothérapie a été changée en fonction des résultats de la culture, de la ponction d'ascite de contrôle ou de l'évolution du patient dans 151 situations (soit 46%). Elle

a été modifiée de manière prépondérante dans le groupe A, 74 fois (76%) contre 77 fois (34%) dans le groupe B ($p < 0.001$). Le délai médian de cette modification était de 3 jours (2-4 jours) dans la population générale, également 3 jours dans le groupe A et 2 jours dans le groupe B ($p = 0.80$).

V. *Caractéristiques en fonction du temps*

Puisque les recommandations concernant l'antibiothérapie probabiliste ont été modifiées entre 2013 et 2014 (24), il a été choisi de comparer la période de 2009 à 2013 contre celle de 2014 à 2019 concernant quelques données.

Il n'a pas été démontré de différence significative concernant le nombre d'échec (groupe A) et de réussite (groupe B) de l'antibiothérapie (*Figure 11*) ($p=0.7$).

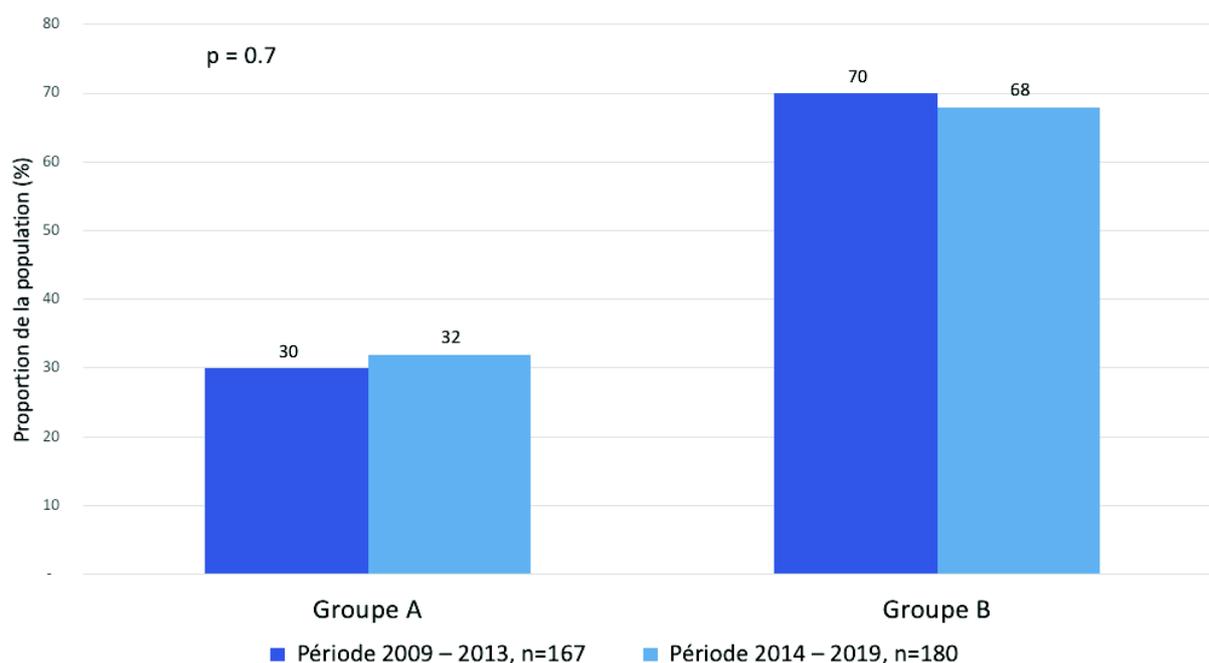


Figure 11. Différence entre le groupe A et le groupe B en fonction de la période. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

Le nombre de cultures positives a tendance à augmenter passant de 47% ($n=79$) à 53% ($n=96$), sans qu'il n'y ait de différence significative. Concernant la proportion de BGN et de CGP (*Figure 12*), les résultats s'inversent en fonction de la période donnée, sans que ce soit significatif. Initialement, les BGN étaient majoritaires à 56%, puis ils deviennent minoritaires à 48% ($p=0.3$). Pour ce qui est des BMR, la différence n'est pas non plus significative ($p=0.8$), avec 4 cas (5.1%) sur la première période contre 7 (7.3%) sur la seconde.

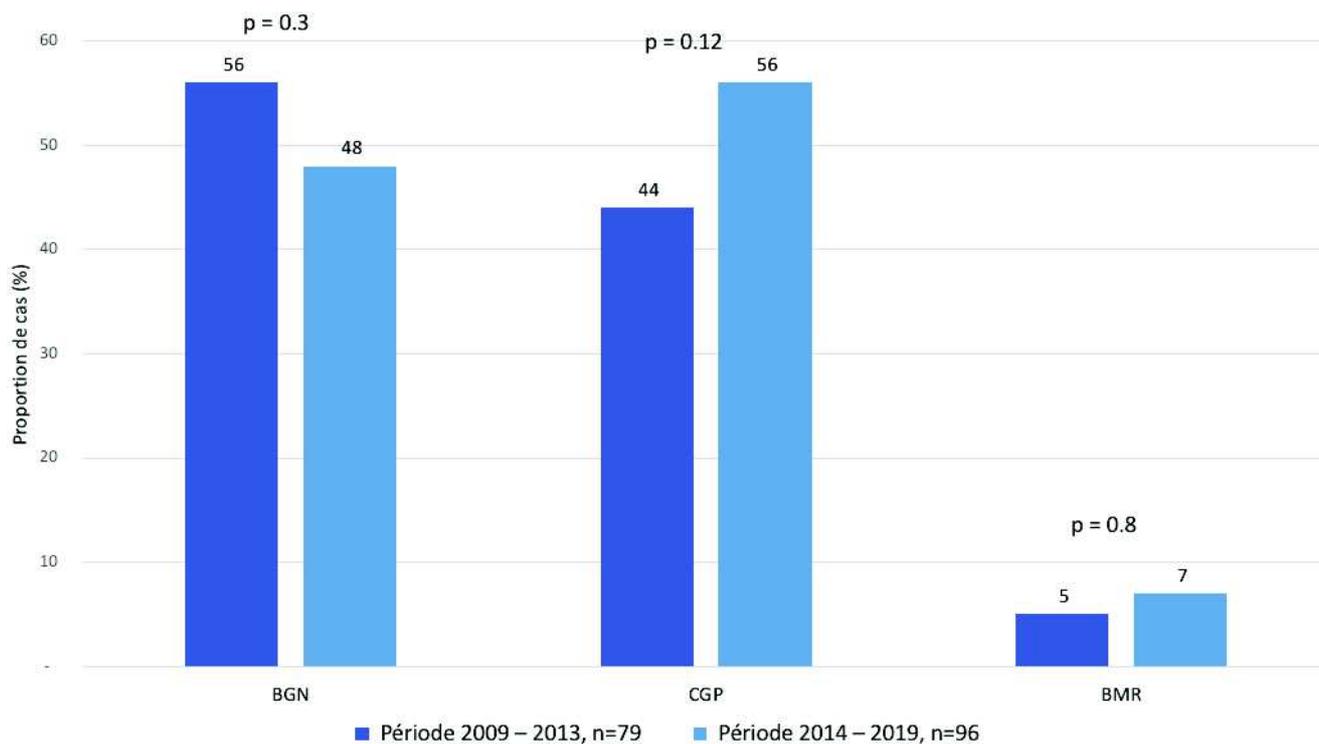


Figure 12. Différence en fonction de la période entre les BGN et les CGP.

Plus en détail, parmi les germes retrouvés, il a été mis en évidence une seule différence significative pour les entérocoques. Entre 2009 et 2013, seulement 2 entérocoques (2.5%) ont été isolés, contre 16 (17%) sur la période entre 2014 et 2019 ($p=0.002$) (Tableau 17).

	Période 2009-2013 n=79	Période 2014-2019 n=96	Valeur de p
Streptocoques n(%)	28 (35)	28 (29)	0.4
Entérocoques n(%)	2 (2.5)	16 (17)	0.002
Staphylococcus aureus n(%)	2 (2.5)	4 (4.2)	0.7
SARM	2 (2.5)	0	0.2
Pneumocoque n(%)	2 (2.5)	5 (5.2)	0.5
Escherichia Coli n(%)	34 (43)	30 (31)	0.11
E Coli BLSE	2 (2.5)	3 (3.1)	>0.9
Klebsiella pneumoniae n(%)	1 (1.3)	5 (5.2)	0.2
Klebsiella BLSE	0	4 (4.2)	0.13
Enterobacter	1 (1.3)	3 (3.1)	0.6

Tableau 17. Comparaison des germes en fonction de la période.

En fonction de la période concernée, il n'y a pas de différence pour ce qui est de la mortalité hospitalière, du décès toute cause à 1 mois, 3 mois et 1an ou du nombre de récives à 3 mois (Figure 13).

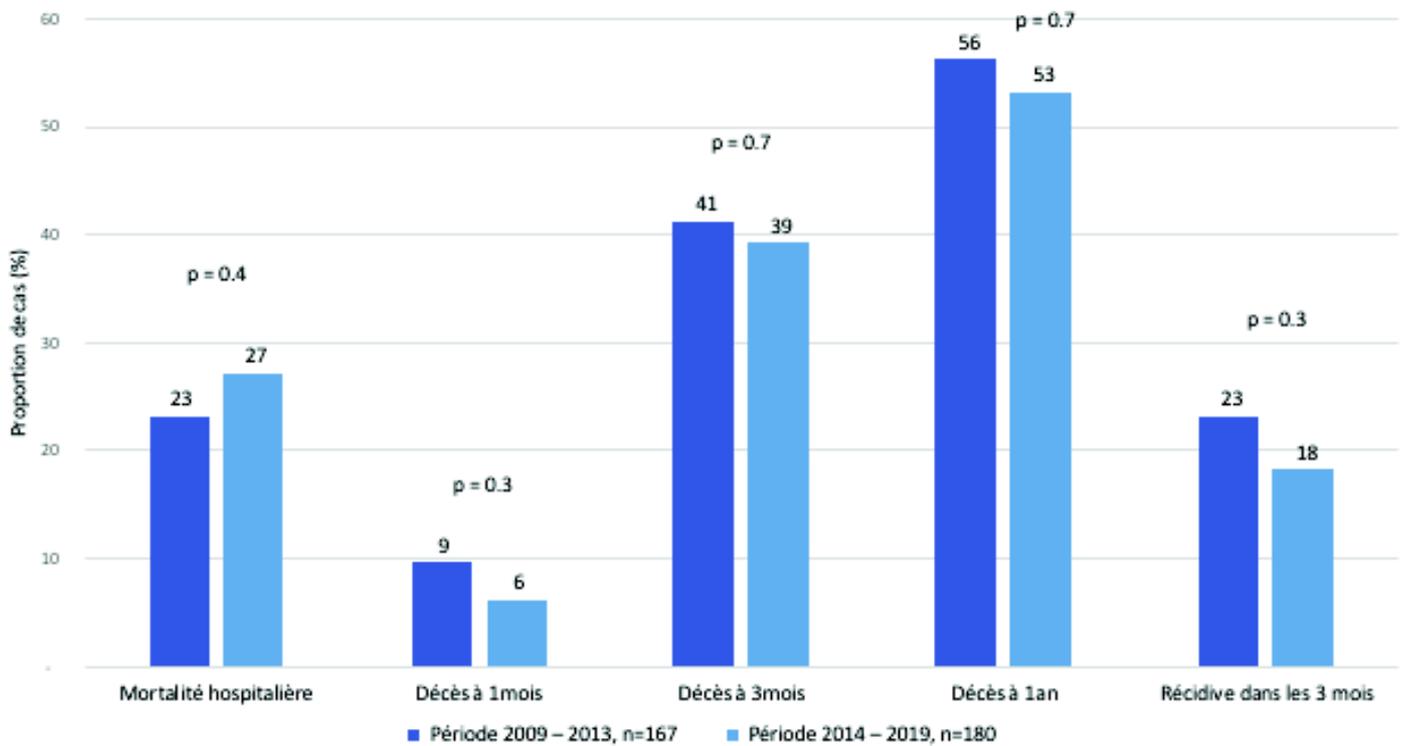


Figure 13. Différence en fonction de la période concernant le suivi

VI. Facteurs de risque d'échec de l'antibiothérapie de première ligne

1) Analyse univariée

Au regard des données décrites précédemment, en ne retenant que celles ayant une différence significative, des facteurs de risque d'échec ou des facteurs de réussite de l'antibiothérapie probabiliste choisie ont pu être mis en évidence selon une analyse univariée (*Tableau 18*). Les Odds ratio (OR) supérieurs à 1 sont associés à la réussite de l'antibiothérapie probabiliste, alors que ceux inférieurs à 1 sont associés à l'échec.

Les facteurs de risque d'échec, qui sont significatifs, sont :

- Un score ACLF à 3 au diagnostic
- L'isolement d'un *Staphylococcus aureus*, un BGN ou une BMR sur la ponction d'ascite au diagnostic
- La valeur de la natrémie au diagnostic
- Le taux de CRP au diagnostic
- Le fait d'utiliser un antifongique ou de la vancomycine en probabiliste
- Le fait de présenter une encéphalopathie hépatique de grade III ou IV pendant l'hospitalisation, une insuffisance rénale aigüe de stade 3, un syndrome hépatorénal ou une bactériémie
- Une hospitalisation dans un service de réanimation

Les facteurs de réussite de l'antibiothérapie probabiliste significatifs sont :

- L'étiologie virale voire post hépatite C de la cirrhose
- Un score ACLF à 0 au diagnostic
- Le taux de protides dans la ponction d'ascite au diagnostic
- L'isolement d'un streptocoque sur la ponction d'ascite au diagnostic
- Le fait de ne pas présenter d'insuffisance rénale aigüe au cours de l'hospitalisation

	OR (IC 95%)	Valeur de p
Terrain		
Etiologie virale de la cirrhose	3.03 (1.24, 9.07)	0.026
Cirrhose post-VHC	2.59 (1.12, 7.05)	0.039
Score ACLF 3	0.28 (0.15, 0.52)	<0.001
Ponction d'ascite au diagnostic		
Taux de protides	0.98 (0.95, 1.01)	0.12
Streptocoque	2.65 (1.30, 5.98)	0.011
Staphylococcus aureus	0.09 (0.00, 0.54)	0.026
Bacille Gram négatif	0.54 (0.32, 0.89)	0.015
BMR	0.25 (0.08, 0.69)	0.009
Biologie sanguine initiale		
Natrémie	0.96 (0.92, 1.00)	0.031
Natrémie >130mmol/L	0.50 (0.30, 0.84)	0.009
CRP	0.99 (0.99, 1.00)	0.007
CRP >75mg/L	0.37 (0.20, 0.66)	<0.001
Antibiothérapie probabiliste		
Antifongique	0.10 (0.01, 0.72)	0.045
Vancomycine	0.23 (0.07, 0.69)	0.01
Autres décompensations		
Encéphalopathie hépatique grade III-IV	0.28 (0.16, 0.50)	<0.001
IRA stade 3	0.32 (0.18, 0.57)	<0.001
Syndrome hépatorénal	0.28 (0.16, 0.50)	<0.001
Bactériémie	0.47 (0.27, 0.83)	0.008
Hospitalisation en réanimation		
	0.41 (0.22, 0.78)	0.006

Tableau 18. Analyse univariée. OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de confiance. OR >1 = associé au succès ; OR <1 = associé à l'échec.

2) Analyse multivariée

Le modèle multivarié choisi permet de mettre en évidence une seule donnée qui reste significative de manière indépendante, qui est le taux de CRP. Le seuil de CRP supérieur à 75mg/L au diagnostic a un OR de 0.36 [0.19-0.68] avec une valeur de p = 0.002 (*Tableau 19*).

	OR (IC 95%)	Valeur de p
Etiologie virale de la cirrhose	2.36 (0.91, 7.39)	0.10
Score ACLF 3	0.66 (0.28, 1.61)	0.4
Streptocoque	1.45 (0.64, 3.58)	0.4
Staphylococcus aureus	0.57 (0.02, 6.85)	0.7
Bacille Gram négatif	0.61 (0.32, 1.20)	0.2
BMR	0.54 (0.14, 2.04)	0.3
Natrémie >130mmol/L	0.57 (0.30, 1.08)	0.090
CRP >75mg/L	0.36 (0.19, 0.68)	0.002

Tableau 19. Analyse multivariée. OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de confiance. OR >1 = associé au succès ; OR <1 = associé à l'échec.

VII. Analyse pronostique, survie

1) Données descriptives concernant le suivi

Pour rappel, pour cette partie des résultats, seule la première hospitalisation pour ISLA a été prise en compte et les patients ont été censurés lors du dernier contact hospitalier.

La population totale est donc rapportée à 262 malades, 77 dans le groupe A et 185 dans le groupe B. Cinquante et un malades (19%) ont été perdus de vue.

Cinquante (19%) ont présenté une récurrence de l'ISLA dans les trois mois suivant le diagnostic, sans différence entre les deux groupes ($p=0.3$) : 12 (16%) dans le groupe A et 38 (22%) dans le groupe B.

Une transplantation hépatique a été réalisée pour 17 malades (6.5%), et ce de manière plutôt homogène dans chacun des groupes, avec 5 transplantés dans le groupe A (6.5%) et 12 dans le groupe B (6.5%) ($p>0.9$).

A ce jour 184 patients (70%) sont décédés, toute cause confondue : le groupe A compte 59 décès (77%), contre 125 (68%) dans le groupe B ($p=0.14$). Il a été observé 67 décès intra-hospitaliers (26%), définis par la survenue de la mort au cours de l'hospitalisation pendant laquelle le diagnostic de l'ISLA a eu lieu. La mortalité intra-hospitalière montre une différence significative entre les deux groupes ($p<0.001$). Jusqu'à 47% des malades du groupe A ($n=36$) sont décédés pendant le séjour, contre seulement 17% ($n=31$) pour le groupe B.

2) Analyse de Cox univariée sans décès toute cause ou transplantation hépatique

Sur la population de 262 malades, 40 patients du groupe A et du groupe B sont décédés ou ont été transplantés à 30 jours, avec un risque significativement plus élevé ($p<0.0001$) pour le groupe A (HR=0.34, 0.22-0.52). Des résultats également significatifs ont été retrouvés pour ce critère de jugement composite, à 3 mois et 1an, montrant à chaque fois un risque plus élevé lorsque l'antibiothérapie était en échec.

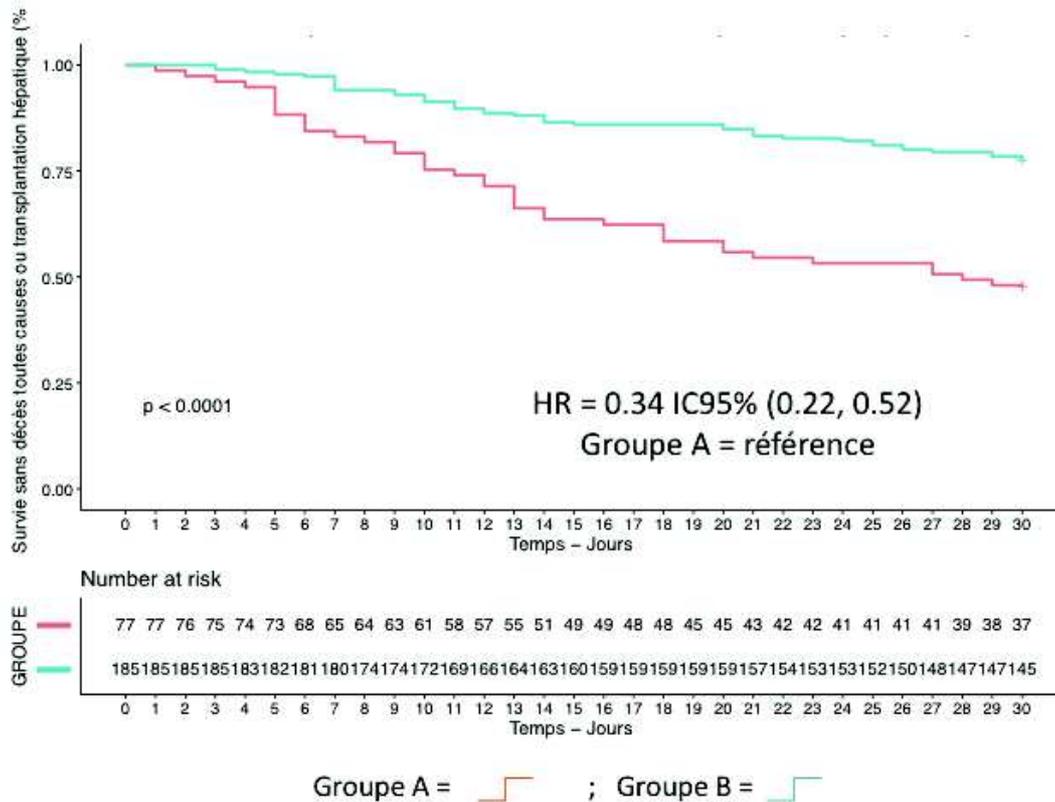


Figure 14. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur décès toute cause ou transplantation hépatique à 30 jours. HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

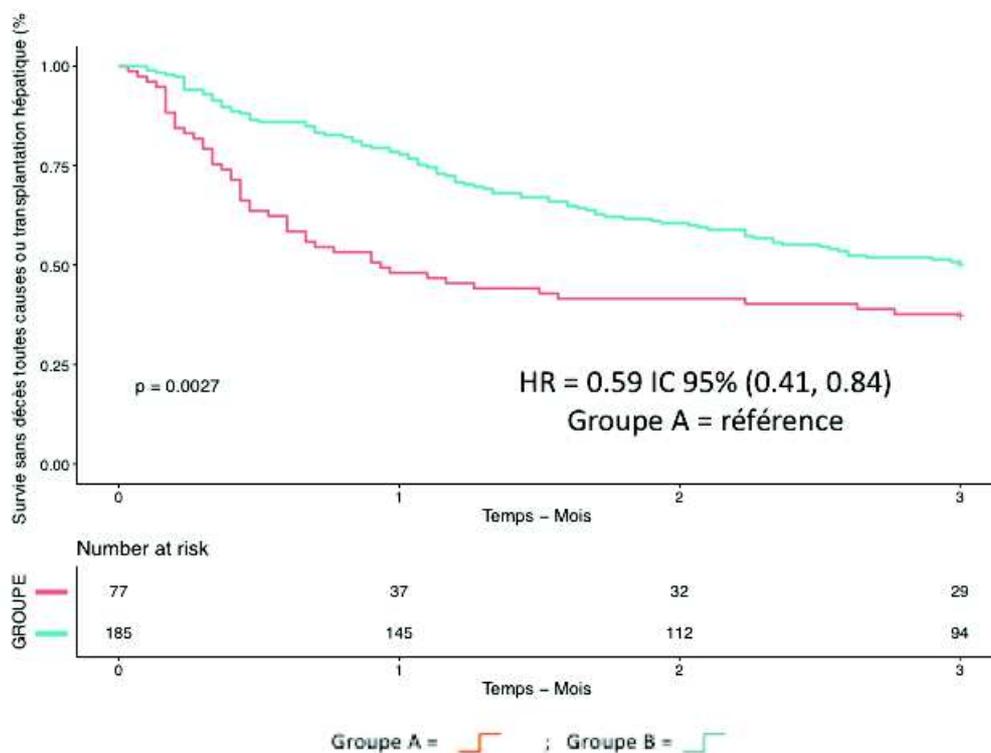


Figure 15. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur décès toute cause ou transplantation hépatique à 3 mois. HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

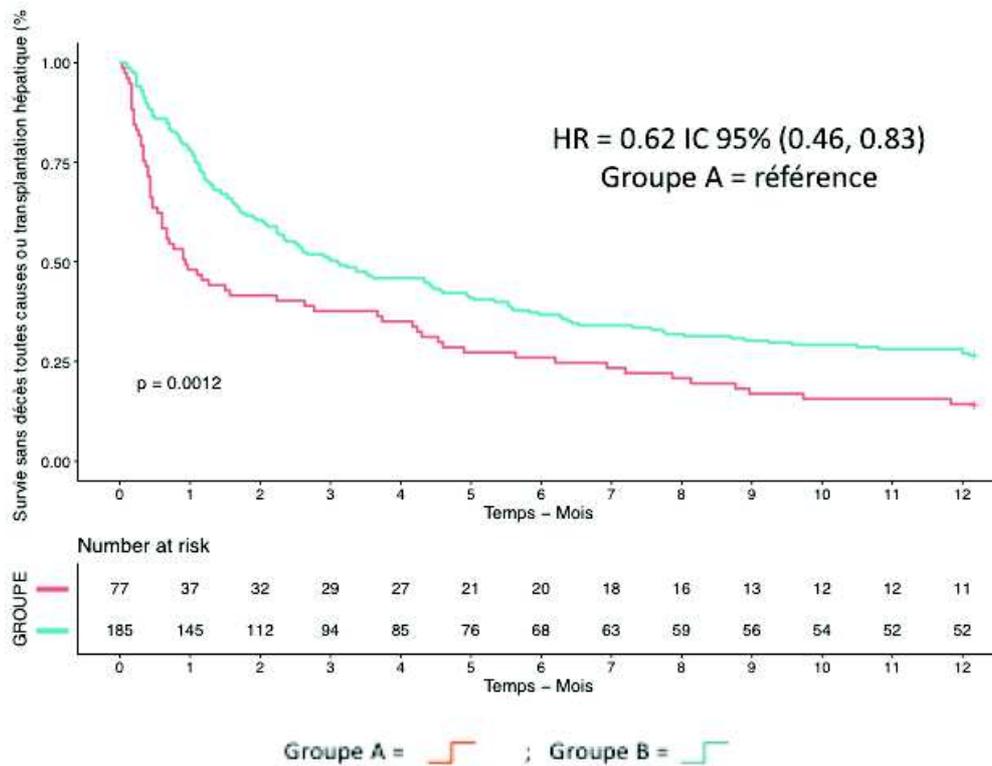


Figure 16. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur décès toute cause ou transplantation hépatique à 1 an. HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

3) Analyse de Cox univariée sans décès toute cause

Lorsque le critère de jugement est restreint à « décès toute cause confondue », les résultats sont superposables, le risque est toujours significativement plus important dans le groupe A.

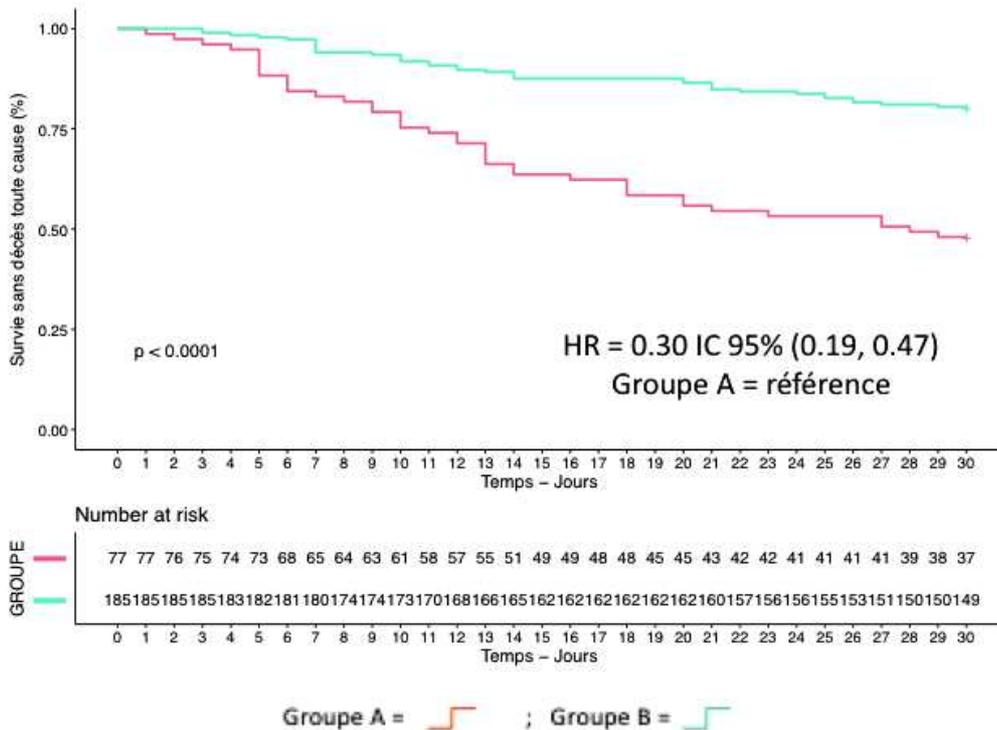


Figure 17. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur décès toute cause à 30 jours. HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

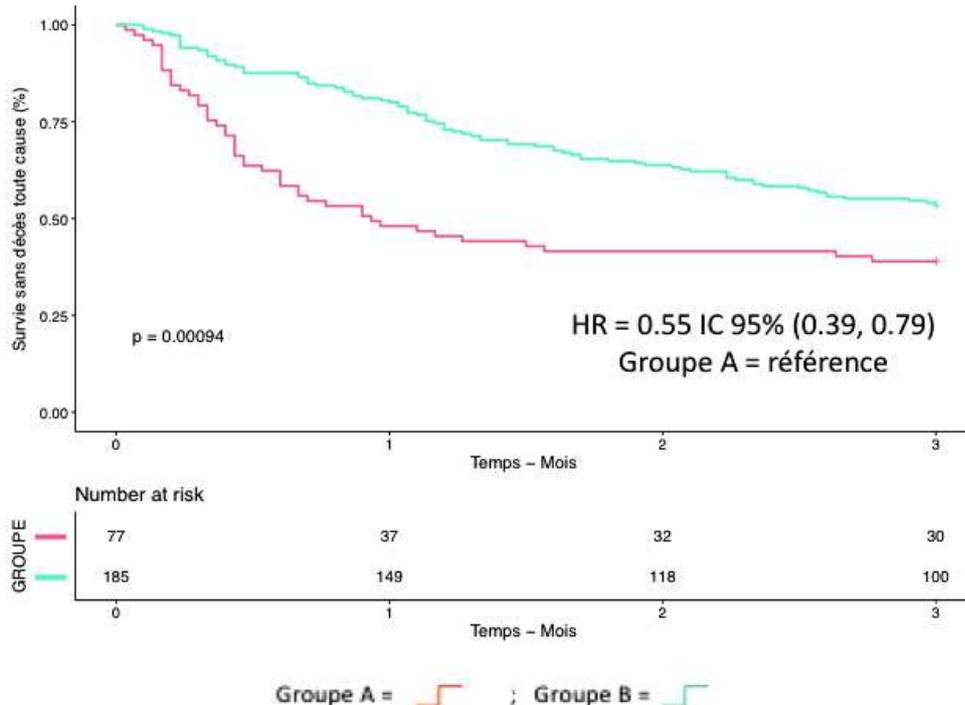


Figure 18. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur décès toute cause à 3 mois. HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

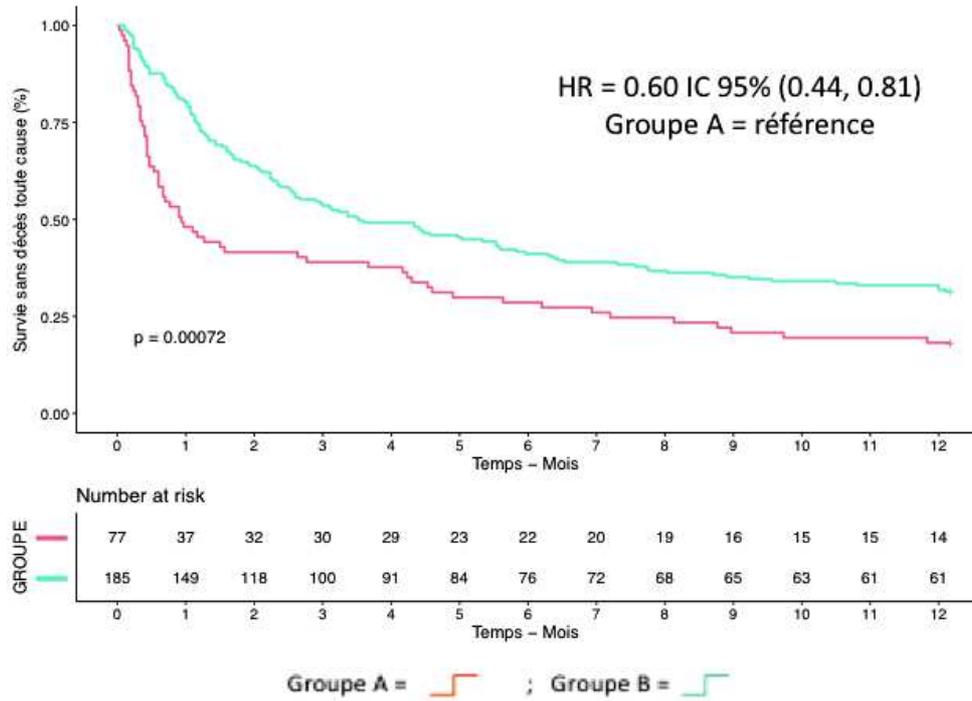


Figure 19. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur décès toute cause à 1 an. HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance. Groupe A = CJP négatif ; groupe B = CJP positif.

Discussion

L'objectif principal de cette étude était de pouvoir mettre en évidence des facteurs de risque d'échec de l'antibiothérapie de première ligne choisie pour traiter l'infection spontanée du liquide d'ascite chez le cirrhotique, et de comparer ensuite le devenir du patient selon sa réponse au traitement.

L'ISLA est un sujet courant d'articles et de recommandations puisqu'elle demeure une préoccupation de santé publique de par sa fréquence et son pronostic. Il existe de nombreuses études portant sur les facteurs de risque d'une infection du liquide d'ascite, de récurrence ou de BMR. Mais à notre connaissance, il n'y a pas d'étude dédiée à la recherche de facteurs potentiels influençant l'efficacité de l'antibiothérapie.

Comme dans la littérature, environ 90% des étiologies de cirrhose des patients de notre étude sont représentées par l'éthylisme chronique, la NASH et les virus hépatotropes. Les virus et notamment celui de l'hépatite C montraient d'ailleurs une différence significative en faveur du groupe B. Aucune explication physiopathologique ne peut être avancée pour expliquer ce résultat.

L'indice de masse corporelle médian de la population est en faveur d'un surpoids de ces patients, mais cette valeur est à modérer, puisque les sujets présentant une ISLA sont pour la plupart en décompensation oedémato-ascitique et ont par conséquent un poids faussement plus élevé. De plus, nous ne disposons pas du poids sec de nos patients.

Le diabète serait un facteur favorisant le développement d'ascite voire d'ascite réfractaire (42), et il est bien connu que c'est un facteur indépendant d'infection bactérienne. Dans une étude de cohorte de patients cirrhotiques hospitalisés, 25% avaient un diabète, et la prévalence des infections était plus importante chez les diabétiques (85% contre 48%, $p < 0.001$) (43). Dans notre étude, 33% des patients avaient un diabète, mais il n'y avait pas d'influence sur l'efficacité ou non de l'antibiothérapie.

Dans la littérature, les IPP, les bêtabloquants et la norfloxacine sont source de débats, accusés de favoriser les ISLA ou le développement de BMR. Les IPP sont incriminés dans certaines études pour favoriser la pullulation microbienne. Dans une étude prospective en Amérique du Nord, leur utilisation était associée à un risque significativement supérieur de présenter une ISLA (OR 2.94) (44). Quant aux bêtabloquants non cardiosélectifs, certaines études montrent qu'ils majorent le risque d'IRA et de SHR, et sont associés à une mortalité plus importante dans l'ISLA (20). Pendant que d'autres, sont plutôt en faveur d'une protection contre le développement d'une ISLA et qu'ils n'augmenteraient pas le taux de décès (45). Étonnamment dans ce travail, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les groupes A et B quand ces traitements étaient utilisés.

Un taux de protides faible dans le liquide d'ascite est associé à un facteur de risque de faire une ISLA et également de présenter une récurrence (5,14). Par ce travail, nous avons pu aussi constater que le taux de protides pouvait être associé à l'efficacité de l'antibiothérapie. Ce résultat n'est pas validé par le modèle multivarié. De plus, de manière surprenante, il était plus favorable d'avoir un taux de protides plus faible. Nous ne pouvons donc pas conclure sur cette donnée.

L'hyponatrémie est fréquente chez le cirrhotique, définie par une valeur $<130\text{mmol/L}$. Elle est associée à un risque significativement plus élevé de complications, comme la survenue d'une ISLA, d'un SHR ou d'une encéphalopathie hépatique. Il a également été prouvé que c'était un facteur pronostic indépendant majorant la morbidité et la mortalité du patient (46). Dans cette étude, il a été constaté une différence significative entre les deux groupes. Curieusement, le fait d'avoir une natrémie $>130\text{mmol/L}$ au moment du diagnostic, était associé à un échec de l'antibiothérapie. Nous ne savons pas quelle conclusion nous pouvons faire de ces résultats.

L'insuffisance rénale aiguë est la défaillance d'organe la plus fréquente dans le cadre d'une ACLF liée à une infection bactérienne (environ 67% des malades) (47). Elle est également un facteur prédictif de mortalité de l'ISLA, en fonction de son stade (48). Dans cet article, il a été démontré que le groupe où l'antibiothérapie fonctionnait, près de 50% des malades n'avaient pas d'IRA contre 35% dans le groupe en échec ($p=0.012$). L'IRA de stade 3 et le syndrome hépatorénal ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe A. Nous avons considéré la survenue d'une IRA tout au long de l'hospitalisation, et pas seulement au moment du diagnostic de l'ISLA. Nous pouvons seulement en déduire que l'IRA est une conséquence de l'ISLA et que sa gravité peut dépendre de l'échec ou de la réussite du traitement.

Dans le cadre d'une infection bactérienne, chaque point supplémentaire du score de MELD augmente le risque de mortalité de 11% (26). Pour une priorisation sur la liste d'attente de transplantation hépatique, il est admis que le patient doit avoir un score de MELD ≥ 15 . Dans ce travail, le score de MELD médian était de 22 au moment du diagnostic de l'ISLA, les patients avaient finalement presque tous un score ≥ 15 . Ceci confirme le fait qu'il est important d'évaluer tout patient présentant une ISLA pour une éventuelle transplantation. Cependant, le MELD initial ne semble pas prédire l'échec ou la réussite de l'antibiothérapie, puisqu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Près de 6.5% des patients ont été transplantés dans cette étude.

Le score ACLF est une entité récente, le facteur précipitant le plus fréquent de cette forme de décompensation aiguë est la survenue d'une infection bactérienne (33% des cas). Parmi les infections, l'ISLA est la plus fréquente (28%). L'ACLF est associée à une sévérité plus importante de l'épisode, une résolution de l'infection moins fréquente et un taux de mortalité plus élevé. En Europe, la littérature a montré la répartition suivante de l'ACLF pendant une

infection : 52% avait une ACLF à 0 et parmi ceux ayant une ACLF, 42% ACLF 1, 19% ACLF 2 et 38% ACLF 3 (47). Les valeurs des scores ACLF retrouvés sont superposables à ceux de la littérature. Dans ce projet, 54% des malades avaient un score nul, avec une prédominance significative dans le groupe B ($p < 0.001$). A l'inverse, le score ACLF à 3 représentait 30% des ACLF positifs et se retrouvait de manière manifeste dans le groupe A. Il semblerait que l'on puisse conclure au fait qu'un score ACLF à 3 est significativement associé à un risque plus important d'inefficacité de l'antibiothérapie probabiliste et que ces patients nécessiteraient une prise en charge plus intensive qu'un autre.

Les critères de SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) manquent de sensibilité et de précision chez les patients atteints de cirrhose, c'est pourquoi nous n'avons pas utilisé ce score pour ce travail. Les cirrhotiques ont régulièrement une leucopénie secondaire à l'hypersplénisme, une polygnée sur l'ascite ou l'encéphalopathie hépatique, ou une bradycardie sur l'utilisation de bêtabloquants. L'étude de Piano et al publiée en 2017, a montré que de nouveaux critères, nommés Sepsis-3, sont plus précis que les critères SRIS pour prédire la gravité des infections chez les patients atteints de cirrhose. Ils sont directement issus du score de SOFA, définis par la présence d'une infection et d'un $SOFA \geq 2$. Les patients avec un Sepsis-3 positif méritaient une prise en charge plus intensive et une surveillance stricte (49). Ce qui confirme que plus le patient semble grave, plus il doit bénéficier d'une prise en charge soutenue et donc probablement d'une antibiothérapie plus large.

Le dosage de la CRP est utilisé dans la population générale afin de dépister, de suivre et/ou de prédire la gravité d'une éventuelle infection bactérienne. La production de cette protéine de l'inflammation s'effectue au niveau des hépatocytes. Dans le cadre de la cirrhose, son utilisation comme biomarqueur est controversée, puisque ces patients peuvent présenter des taux de CRP plus faibles à la phase aiguë d'une infection (50). Environ 15% des cirrhotiques infectés par une bactérie présenteraient une $CRP \leq 10\text{mg/L}$ (51). Cependant il n'existerait pas de preuve significative attestant qu'ils auraient des taux de CRP plus faibles que les autres malades (52).

Certaines études ont montré une sensibilité et une spécificité intéressantes dans un contexte d'infection bactérienne (respectivement 84% et 91%), en prenant comme référence le seuil de 10mg/L. De plus, la CRP peut aussi avoir une valeur pronostique dans la cirrhose. Par exemple, chez ces patients Child-Pugh $\geq B7$ avec décompensation, les modèles pronostiques intégrant les variations de la CRP dans les 15 jours précédents prédisent mieux la mortalité à 3 mois que le seul score MELD. De tels modèles permettraient d'améliorer le classement des candidats à la transplantation hépatique en différenciant les patients sévères avec une inflammation systémique persistante et un score MELD intermédiaire (53).

Dans cette étude, la CRP est significativement plus élevée dans le groupe A, que ce soit au diagnostic ou au moment du contrôle de l'efficacité. L'analyse univariée atteste qu'un taux

élevé est un facteur de risque d'échec de l'antibiothérapie choisie initialement, qui persistent également à 48 heures. Nous avons pu mettre en évidence en analyse multivariée, qu'une CRP >75mg/L prédit l'échec de l'antibiothérapie de manière indépendante, avec un OR de 0.36 et un intervalle de confiance étroit (0.19-0.68) ($p=0.002$). Cette information peut être cruciale et peut conduire dès le diagnostic de l'ISLA à un management différent de la prise en charge initiale, afin d'éviter au maximum les échecs.

Les infections et leur traitement sont maintenant définis en fonction du lieu d'acquisition. Récemment, une étude épidémiologique internationale a montré qu'en Europe, 43% des infections étaient communautaires, 25% liées aux soins et 32% nosocomiales (39). Dans ce travail, portant seulement sur les ISLA, les chiffres diffèrent, montrant bien moins d'infections ambulatoires (17%), moins d'infections nosocomiales (23%), mais surtout des infections liées aux soins (60%). Étonnamment, le lieu d'acquisition ne semble pas être associé à l'échec du traitement de l'ISLA comme on pouvait se l'attendre. Par contre, nous pouvons remarquer que les ISLA à BMR sont à 90% des infections liées aux soins ou nosocomiales, et qu'il n'y a qu'un seul cas communautaire.

Il est admis que lorsque le patient a été récemment traité par antibiotique pour une quelconque raison, il serait plus à risque de développer une BMR et donc serait plus complexe à traiter (54). Dans notre étude, nous avons pratiquement 40% de patients qui avaient reçu une antibiothérapie dans les 3 mois précédents, avec une proportion plus importante dans le groupe A mais sans que cela ne montre de différence significative. De manière surprenante, nous ne pouvons donc conclure au fait qu'une antibiothérapie récente favoriserait l'échec de l'antibiothérapie probabiliste. Ceci peut s'expliquer par un manque de puissance de l'étude et des données manquantes importantes.

Historiquement, les BGN, surtout *Escherichia Coli* et *Klebsiella pneumoniae*, étaient les germes les plus fréquemment isolés dans les ISLA. Cependant, nous faisons face à un changement majeur de la microbiologie du cirrhotique avec l'augmentation des CGP, des bactéries quinolone-résistantes et des BMR. Dans une revue récente de la littérature de Marciano et al (36), rassemblant des données internationales, les CGP représentaient 48 à 62% des germes des ISLA, dont les plus fréquents étaient : les streptocoques, les entérocoques et les staphylocoques.

Dans notre travail, il a été retrouvé un germe dans 50% des cas, ce qui est plus important que dans certaines études plutôt proches des 40% (11). Nous confirmons également la modification du profil bactérien des cirrhotiques avec autant de germes BGN que de CGP retrouvés. Même si la différence n'est pas significative ($p=0.12$) dans notre population, probablement par manque de puissance, les CGP ont tendance à être de plus en plus nombreux ces 5 dernières années, avec une nette augmentation des entérocoques.

Dans ce travail, les BGN sont plus présents dans le groupe A et sont donc associés à un risque d'échec de l'antibiothérapie en univarié avec un OR de 0.54 (IC 0.32-0.89). Au sein des

CGP, le fait d'avoir un streptocoque était associé à un facteur protecteur contre l'échec alors que celui d'avoir un *Staphylococcus aureus* était associé à un facteur de risque. Ces différents facteurs n'ont pas été confirmés par l'analyse multivariée, probablement par manque de puissance.

Nous observons également une augmentation du nombre d'infections fongiques du liquide d'ascite, qui peuvent correspondre jusqu'à 3.6% des ISLA (55). Nous ne savons pas encore comment bien manager ces infections, il n'existe pas de recommandations claires, alors que leur pronostic est très sombre. Dans cette étude, des levures ont été isolées dans 1.1% des cultures positives au diagnostic (n=2). Malgré l'absence de différence significative, nous pouvons tout de même constater que ces deux *Candida* (*tropicalis* et *albicans*) ont été retrouvés dans le groupe A, et que les deux patients sont décédés au cours de l'hospitalisation. Ces données peuvent amener à discuter d'introduire plus fréquemment un antifongique dès le départ de la prise en charge, mais il reste à déterminer dans quelles circonstances et peuvent faire l'objet d'un autre travail.

Les BMR représentent entre 27 et 34% des ISLA (36), avec de grandes disparités en fonction de la zone géographique où le patient se trouve. Les BMR sont plus présentes en Asie et en Amérique du Sud. Au sein de l'Europe même, il existe également des différences importantes, la France faisant partie des pays les moins touchés avec l'Europe du Nord, alors que l'Italie a une forte prévalence de BMR (56). Dans notre travail, il était retrouvé seulement 11 germes BMR (6.3%), avec une nette prédominance dans le groupe A. Comme attendu, nous pouvons dire que le fait d'avoir une BMR entraîne un risque d'échec du traitement. Les BMR des ISLA de notre centre sont seulement représentées par des EBSLE et des SARM, mais nous n'avons pas retrouvé d'ERG ou d'EPC, qui restent encore rares en France comparé à d'autres pays.

La modification de la bactériologie est probablement d'origine multifactorielle, par l'utilisation massive des quinolones pour la prophylaxie, l'augmentation du nombre de procédures invasives, l'utilisation plus répandue d'antibiotiques à large spectre et l'élargissement des critères d'hospitalisation notamment en réanimation ou en unité de soins intensifs (54). Jusqu'à 70% des bactéries isolées dans l'ISLA dans la revue internationale sont quinolone-résistantes (36), ce qui remet sérieusement en question la stratégie de prévention par la norfloxacine. L'augmentation des entérocoques, régulièrement résistants aux C3G, quant à elle, remet en cause leur utilisation comme antibiothérapie probabiliste. Il paraît donc essentiel de mener une surveillance bactériologique locale pour ajuster la prophylaxie et le traitement de l'ISLA (57).

Le respect des recommandations sur l'antibiothérapie en fonction des publications n'a pas été étudié dans ce travail, étant donné que cela ne faisait pas partie de notre objectif. Nous pouvons cependant observer que la céfotaxime représente plus de la moitié des antibiotiques

utilisés (54%), ensuite vient la ceftriaxone (15%), puis la tazocilline (8.6%). Même s'il y a des différences significatives pour la vancomycine et les antifongiques, nous ne pouvons tenir compte des résultats en univarié puisqu'il semble que le traitement est le corolaire de l'éventuel germe retrouvé, il y a donc des facteurs confondants.

En plus de vouloir mettre en évidence les facteurs associés à l'échec ou à la réussite du traitement, l'objectif secondaire de ce travail était d'analyser le devenir de ces patients. Selon une étude récente en Amérique du Sud, après un premier épisode d'ISLA, 15.44% des patients présentaient une récurrence à 3 mois et 28.53% à 1an. Les résultats de notre étude sont proches de la littérature, montrant un taux de récurrence à 3 mois de 19%, sans différence significative entre les deux groupes, l'échec précoce de l'antibiothérapie n'influencerait pas le fait de présenter une récurrence ultérieure.

La mortalité intra-hospitalière de l'ISLA était d'environ 90% jusque dans les années 90 et a diminué à moins de 30% actuellement (58). Dans ce travail, 26% des patients sont décédés à l'hôpital. Cependant, il a été mis en évidence une différence nettement significative concernant les deux groupes, avec 47% des malades du groupe A décédés en intra-hospitalier contre seulement 17% dans le groupe B. Ceci montre l'influence de l'efficacité de l'antibiothérapie sur la survie à très court terme du patient.

Les taux de mortalité à 1 mois, 3 mois et 1 an, sont également comparables à ce qui est retrouvé dans les autres essais cités plus haut (5). Dans cette étude la mortalité était de 29% à 1 mois, 50% à 3 mois et 71% à 1an. En fonction des années, il n'y a pas eu de différence notable sur la mortalité, ce qui témoigne que malgré l'optimisation de la prise en charge du cirrhotique, la mortalité de l'ISLA ne s'améliore pas de manière manifeste. Les courbes de survie de Kaplan Meier montrent pour chacun de ces délais une différence significative en fonction des groupes. Il est donc possible de dire que l'échec de l'antibiothérapie probabiliste dans les 48heures de la prise en charge, impacte également la survie à court et moyen terme.

Pour des raisons méthodologiques, nous avons choisi un critère de jugement principal qui ne nous permettait pas de considérer les patients n'ayant pas pu bénéficier de ponction d'ascite de contrôle du fait d'un décès précoce. Il serait intéressant de se pencher sur cette catégorie de patients afin de mettre en évidence d'autres facteurs de risque éventuels à prendre en compte, qui mèneraient à un pronostic encore plus sombre.

Nous avons également exclu les bacteriascites, qui sont plus rares que les ISLA et sont à l'heure actuelle encore méconnues. Dans une étude rétrospective récente portant sur les bactériascites, les patients atteints étaient comparables à ceux qui ont une ISLA en ce qui concerne la gravité de la maladie hépatique et le pronostic global. La présence de signes infectieux n'était pas un facteur prédictif indépendant de la mortalité ou de la résolution spontanée de l'infection. Les taux de mortalité à 1mois et à 1an étaient de 32% et 60%

respectivement, comparables aux données de l'ISLA (30). Il serait donc pertinent d'analyser également cette entité et de comparer les résultats.

Les limites de notre étude observationnelle sont corrélées à son caractère monocentrique et rétrospectif. Il existe donc des biais de sélection, liés notamment au fait que la population choisie ne représente que notre centre. L'identification des malades a été réalisée à l'aide du système de codage informatique de l'hôpital, c'est-à-dire tous les patients correspondant au codage « infection du liquide d'ascite ». Cette méthode de sélection peut être imparfaite. Ensuite, il existe des biais d'information, le caractère rétrospectif entraîne des données manquantes inévitables. Nous avons consulté essentiellement les dossiers informatisés des patients, limitant l'exhaustivité des renseignements recueillis.

L'antibiothérapie « idéale » à utiliser dans cette indication, n'est actuellement pas déterminée malgré de nombreux travaux sur le sujet. Une méta-analyse de 2019, incluant 12 essais randomisés jusqu'à novembre 2018, souhaitait comparer les différents antibiotiques utilisés et mettre en avant les bénéfices ou désavantages de chacun. Elle a conclu au fait qu'il existait toujours une grande incertitude sur quel antibiotique conviendrait le mieux et qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches (59). Notre étude permet de mettre en lumière quelques pistes pouvant prédire l'échec ou l'efficacité de l'antibiothérapie. Pour confirmer les résultats, il est essentiel de réaliser d'autres travaux notamment prospectifs.

Une approche qui paraît intéressante pour optimiser le traitement des patients cirrhotiques infectés serait l'utilisation de nouvelles méthodes moléculaires sur le liquide d'ascite pour le diagnostic précoce des bactéries voire des BMR, combinée à un dosage de l'antibiotique utilisé pour l'adapter au mieux en fonction de sa concentration. En effet, cela permettrait de modifier plus précocement l'antibiothérapie ou de limiter la surexposition inutile à des molécules à large spectre. Quand la culture est positive, l'obtention des sensibilités ou résistances du germe se fait en 24-48h par les méthodes actuelles. La concentration des antibiotiques dans le liquide d'ascite a été très peu étudiée, l'utilisation des C3G repose essentiellement sur le profil bactérien historique des infections, mais sont-elles vraiment adaptées aux patients cirrhotiques ? Des études complémentaires sur ces différents paramètres biologiques et bactériologiques permettraient de personnaliser le traitement en fonction du patient et donc de le prendre en charge de manière plus optimale.

Pour terminer, ce travail permet de mettre l'accent sur l'importance d'une collaboration étroite et permanente entre les microbiologistes, les infectiologues et les hépatologues afin de déterminer la meilleure prise en charge possible pour le patient.

Conclusion

La CRP, souvent ignorée dans la prise en charge du cirrhotique, semble être finalement un facteur indépendant d'échec du traitement de l'ISLA. Les résultats de notre étude montrent l'importance de l'efficacité précoce du traitement, avec un impact sur la survie du patient pendant l'hospitalisation, à court et moyen terme.

La modification de l'écologie bactérienne du patient atteint de cirrhose est multifactorielle et remet en cause les habitudes de traitement de l'ISLA. Malheureusement, il ne semble pas encore exister de prise en charge « idéale », que ce soit en préventif ou en curatif.

Notre travail permet de réaliser que le traitement de l'ISLA ne doit pas seulement se contenter d'une recommandation unique mais qu'il doit prendre en compte de multiples facteurs influençant sur l'échec de l'antibiothérapie et doit être adapté en fonction.

Références

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_2.html
2. [guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf
3. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. juin 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
4. Cirrhose. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>
5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. août 2018;69(2):406-60.
6. Arroyo V, Terra C, Ruiz-del-Arbol L. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Ascites in Cirrhosis. In: *Textbook of Hepatology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 666-710. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470691861.ch7e>
7. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Lope CR de, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551-61.
8. Pauwels A, Meunier L, Boivineau G, Martin T, Touze I, Zuberbuhler F, et al. Resistant bacterial infections in cirrhosis: a French observational prospective multicentre nationwide study (RESIST study). *J Hepatol*. 31 déc 2017;66:S131-2.
9. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1246-56, 1256.e1-5.
10. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology*. 1 avr 2003;37(4):897-901.
11. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club*. *J Hepatol*. janv 2000;32(1):142-53.
12. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, Ribeiro G, Figueiredo P. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. sept 2017;29(9):1010-6.
13. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol*. janv 2010;52(1):39-44.
14. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology*. août 1999;117(2):414-9.
15. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis - Appenrodt - 2010 - *Hepatology* - Wiley Online Library. Disponible sur: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23440>
16. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. juin 2011;65(6):674-8.
17. Miozzo SAS, John JA, Appel-da-Silva MC, Dossin IA, Tovo CV, Mattos AA. Influence of proton pump inhibitors in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*. 18 déc 2017;9(35):1278-85.
18. Miozzo SA da S, Tovo CV, John JA, de Mattos AA. Proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: An undesirable association? *J Hepatol*. août 2015;63(2):529-30.
19. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. sept 2009;29(8):1189-93.
20. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. juin 2014;146(7):1680-1690.e1.
21. [prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_argumentaire.pdf](#). Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_argumentaire.pdf)

[06/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_argumentaire.pdf)

22. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. sept 2007;133(3):818-24.
23. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau J-M, Thévenot T, Saliba F, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 1 déc 2018;155(6):1816-1827.e9.
24. 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*. juin 2014;60(6):1310-24.
25. Ginés 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. *Hepatol Baltim Md*. oct 1990;12(4 Pt 1):716-24.
26. Rostkowska KA, Szymanek-Pasternak A, Simon KA. Spontaneous bacterial peritonitis - therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. *Clin Exp Hepatol*. déc 2018;4(4):224-31.
27. [Avis-experts-norfloxacine.pdf](#). Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/Avis-experts-norfloxacine.pdf>
28. Wieser A, Li H, Zhang J, Liss I, Markwardt D, Hornung R, et al. Evaluating the best empirical antibiotic therapy in patients with acute-on-chronic liver failure and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Liver Dis*. sept 2019;51(9):1300-7.
29. 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*. sept 2014;109(9):1436-42.
30. Oey RC, van Buuren HR, de Jong DM, Eler NS, de Man RA. Bacterascites: A study of clinical features, microbiological findings, and clinical significance. *Liver Int*. déc 2018;38(12):2199-209.
31. Maraolo AE, Gentile I, Pinchera B, Nappa S, Borgia G. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of bacterial peritonitis. *Expert Opin Pharmacother*. 13 août 2018;19(12):1317-25.
32. Fernández J, Navasa M, Gómez 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.
33. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*. 28 oct 2017;9(30):1166-75.
34. Thévenot T, Briot C, Macé V, Lison H, Elkrief L, Heurgué-Berlot A, et al. The Periscreen Strip Is Highly Efficient for the Exclusion of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Outpatients. *Am J Gastroenterol*. oct 2016;111(10):1402-9.
35. Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, Hansmann Y, Putot A, Patry I, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis*. 23 mai 2014;14:287.
36. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Med Evid Res*. 14 janv 2019;11:13-22.
37. Hwang SY, Yu SJ, Lee J-H, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, et al. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. févr 2014;33(2):259-64.
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2016. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/296939>
39. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. avr 2019;156(5):1368-1380.e10.
40. [Synthese_EARS_Net_France_2002-2016 \(1\).pdf](#).
41. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. févr 2012;61(2):297-310.
42. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrech D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. oct 2004;24(5):457-64.
43. Diaz J, Monge E, Roman R, Ulloa V. Diabetes as a Risk Factor for Infections in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. janv 2008;103(1):248-248.
44. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW, et al. Long-term Use of Antibiotics and Proton-Pump Inhibitors Predict Development of Infections in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2015;13(4):753-759.e2.

45. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep.* 20 déc 2019;2(1):100063.
46. Jung CJ and YK. Hyponatremia in Liver Cirrhosis. *Korean J Gastroenterol.* 25 août 2018;72(2):74-8.
47. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* févr 2021;74(2):330-9.
48. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* sept 2013;59(3):474-81.
49. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut.* oct 2018;67(10):1892-9.
50. Park WB, Lee K-D, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee H-S, et al. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2005;51(4):227-30.
51. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* avr 2012;32(4):603-11.
52. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent J-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* déc 2005;146(6):347-51.
53. Cervoni J-P, Amorós À, Bañares R, Luis Montero J, Soriano G, Weil D, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* sept 2016;28(9):1028-34.
54. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol.* nov 2016;65(5):1043-54.
55. Fiore M, Leone S. Spontaneous fungal peritonitis: Epidemiology, current evidence and future prospective. *World J Gastroenterol.* 14 sept 2016;22(34):7742-7.
56. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019 European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
57. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol.* mars 2016;64(3):717-35.
58. Nousbaum J-B. Infection spontanée du liquide d'ascite au cours de la cirrhose. *Presse Médicale.* déc 2015;44(12):1235-42.
59. Iogna Prat L, Wilson P, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Roccarina D, et al. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Hepato-Biliary Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 16 sept 2019; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013120.pub2>

Annexes

Annexe 1. L'insuffisance rénale aiguë chez le patient atteint de cirrhose

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) peut s'observer chez 40 à 80% des patients cirrhotiques hospitalisés. Sa définition a été modifiée récemment (5).

Définition de l'IRA	Augmentation de la créatininémie $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ dans les 48 heures suivant l'admission ou $> 1,5$ fois la créatininémie basale mesurée dans les 7 jours précédents	
Stade 1	Augmentation de la créatininémie $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ou $> 1,5$ à 2 fois la créatininémie basale	
	<i>Stade 1A</i>	Créatinine au diagnostic $< 133 \mu\text{mol/L}$
	<i>Stade 1B</i>	Créatinine au diagnostic $\geq 133 \mu\text{mol/L}$
Stade 2	Augmentation de la créatininémie > 2 à 3 fois la créatininémie basale	
Stade 3	Augmentation de la créatininémie > 3 fois la créatininémie basale ou $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ou début d'épuration extra-rénale	

Tableau 20. Classification modifiée de l'IRA chez les patients atteints de cirrhose, d'après Angeli et al (5)

Annexe 2. L'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique peut se présenter sous différentes formes cliniques, symptomatique ou pauci-symptomatique. Dans cette étude, nous avons utilisé l'échelle de West-Haven pour classer nos patients, c'est la plus couramment utilisée.

Tableau 21. Classification de l'encéphalopathie de West Haven

Grade d'encéphalopathie	Définition
Grade 1	Ralentissement psychomoteur modéré, euphorie ou anxiété, trouble de l'attention, distractibilité, anomalies aux additions ou soustractions, altérations du sommeil
Grade 2	Léthargie ou apathie, changement avéré de la personnalité, comportement inadapté, dyspraxie Désorientation temporelle Astérixis
Grade 3	Somnolence à stupeur, réponse aux stimuli conservée Confusion, désorientation temporo-spatiale
Grade 4	Coma

Résumé

Introduction : L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) chez le cirrhotique est l'infection bactérienne la plus fréquente mais elle reste synonyme de mauvais pronostic dans l'histoire de la maladie. De nombreuses études et recommandations existent sur le sujet. Actuellement, l'émergence des BMR et le changement de profil bactérien de ces patients, amènent à reconsidérer la prise en charge. L'objectif de notre travail était de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque d'échec de l'antibiothérapie de première ligne dans l'ISLA et de déterminer si l'efficacité du traitement avait un impact sur la survie du patient.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique sur le CHU de Rouen. Elle concernait les patients atteints de cirrhose, présentant une ISLA ayant bénéficié d'un traitement d'avril 2009 à avril 2019. Le critère de jugement principal reposait sur la ponction d'ascite de contrôle à 48 heures montrant l'efficacité du traitement, définie par une diminution d'au moins 25% des polynucléaires neutrophiles (PNN) et la stérilisation de la culture. Les facteurs de risques associés à l'échec du traitement ont été déterminés par une analyse de régression logistique univariée puis par un modèle multivarié. Enfin, la survie a été étudiée par les courbes de Kaplan-Meier, comparées par le test du Log-rank.

Résultats : 347 patients ont été inclus, comprenant 22% de femmes avec un âge médian de 62ans \pm 7ans. 107 (31%) présentaient un critère de jugement principal en faveur d'un échec de l'antibiothérapie à 48 heures contre 240 (69%) en faveur d'une efficacité. Un score ACLF à 3, un *Staphylococcus aureus*, un bacille Gram négatif, une bactérie multirésistante, une CRP élevée, une encéphalopathie hépatique de grade III-IV, une bactériémie, une insuffisance rénale aigue ou une hospitalisation en réanimation étaient associés à un échec du traitement. Seule la CRP restait indépendamment associée à l'échec, avec un cut-off significatif supérieur à 75mg/L (OR 0.36, IC 95% [0.19-0.68], $p = 0.002$). La survie sans décès toute cause ou transplantation hépatique montrait une différence significative pendant l'hospitalisation, à 1 mois, 3 mois et 1 an en fonction de l'efficacité ou non de l'antibiothérapie précoce.

Conclusion : La CRP, souvent ignorée dans la prise en charge du cirrhotique, semble être un facteur indépendant d'échec du traitement de l'ISLA. Les résultats de notre étude montrent l'importance de l'efficacité précoce du traitement, avec un impact sur la survie du patient pendant l'hospitalisation, à court et moyen terme.

Mots clés : Infection spontanée du liquide d'ascite, cirrhose, antibiothérapie.