

**INTERET DE LA PROTEINE C-REACTIVE
DANS LE DIAGNOSTIC
DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES
DANS LA CIRRHOSE**

Laurent FRYDMAN

Année

2001

PLAN

Introduction	2
Les complications septiques dans la cirrhose :	4
• L'infection spontanée du liquide d'ascite	4
• Les autres complications infectieuses :	9
✓ Septicémies.....	9
✓ Pneumopathies	10
✓ Infections urinaires	10
✓ Infections cutanées	10
Cytokines et protéines de la phase aiguë de l'inflammation dans les maladies chroniques hépatiques	11
Buts de l'étude	16
Patients et méthodes	17
• Prélèvements d'urine	18
• Prélèvements de sang et d'ascite	19
• Dosages des paramètres biologiques.....	19
• Analyse statistique.....	20
Résultats	21
• Nature des germes responsables des complications infectieuses	21
• Résultats du dosage de la CRP.....	22
• Résultats du dosage de l'orosomucoïde.....	23
• Résultats du dosage de la CRP chez les malades cirrhotiques en fonction des germes.....	23
• Résultat du dosage de l'orosomucoïde chez les malades cirrhotiques en fonction des germes	24
Discussion	25
Conclusion	33
Tableaux	34
Figures	38
Références	43

INTRODUCTION

Bien qu'en France le pronostic de la cirrhose s'améliore de façon constante depuis 1970, elle restait directement responsable de 10 000 décès en 1992 (source INSEE). Sa prise en charge demeure donc un problème d'actualité. Cette baisse du taux de mortalité semble être due à la fois à une baisse du nombre de cirrhose ainsi qu'à une meilleure connaissance de ses complications et de leur traitement.

Une diminution de la prévalence de la cirrhose peut être espérée dans les années futures à partir des faits suivants :

- La consommation d'alcool n'a cessé de diminuer, elle est passée de 27,4 litres d'éthanol en 1960 à 17,7 litres en 1992 (1).
- La diminution des hépatites virales B et C post-transfusionnelles est à rapporter au dépistage systématique. Ce risque est passé de 2 à 5 % en 1980 à 0,5 % en 1996 (2). En raison cependant du long délai de latence entre la contamination par le virus de l'hépatite C et l'apparition des premières manifestations liées à la cirrhose, on peut s'attendre dans les 20 prochaines années à une augmentation de la prévalence des cirrhoses liées à ce virus.
- L'identification du gène de l'hémochromatose permet un traitement précoce de cette affection et devrait faire diminuer la prévalence de ses complications au premier rang desquelles se trouve la cirrhose (3).
- La campagne de vaccination contre l'hépatite B qui, bien que trop récente pour avoir des répercussions visibles sur le nombre de cirrhose,

devrait logiquement participer à la diminution de la prévalence de celle-ci.

La diminution du taux de mortalité chez les cirrhotiques a été obtenue par une meilleure prise en charge et de meilleurs traitements avec notamment :

- Le traitement des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale ainsi que leur prévention primaire ou secondaire (4) dont 10 % des patients décèdent à l'heure actuelle (5) au lieu de 70 % entre 1959 et 1974 (6).
- La transplantation hépatique a été un progrès majeur mais pas plus de 600 greffes par an ne sont réalisées en France.

De nombreux progrès sont cependant encore attendus. Ainsi, l'hépatocarcinome voit sa prévalence augmenter, son diagnostic est certes plus précoce mais son traitement en dehors de la transplantation ou de la chirurgie, lorsque cela est possible, reste décevant (7). Les infections sont des complications fréquentes et redoutables au cours de l'évolution des cirrhoses. Des progrès thérapeutiques ont permis d'en améliorer le pronostic mais elles restent néanmoins un facteur notable de mortalité. Il apparaît ainsi utile d'évaluer les moyens simples pour en faire un diagnostic rapide, surtout lorsque les prélèvements bactériologiques restent négatifs.

Les complications septiques dans la cirrhose

La prévalence des infections bactériennes chez le cirrhotique est de l'ordre de 40 à 50 %. Le type d'infection le plus fréquent est l'infection spontanée du liquide d'ascite (31 %) puis les infections urinaires (25 %), les pneumopathies (21 %), les infections dermatologiques (12 %) et les septicémies (4 %). Il s'agit souvent d'infections récidivantes (8).

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISA)

L'ISA se définit par la survenue d'une péritonite bactérienne non tuberculeuse en l'absence de foyer infectieux intra-abdominal. Bien que connue de longue date (9-11), l'hypothèse selon laquelle son mécanisme serait d'origine hématogène n'est que depuis peu admise par une majorité de cliniciens. Cette théorie s'appuie essentiellement sur les études qui montrent que dans un grand nombre de cas l'ISA fait suite à une bactériémie (12) et non pas l'inverse.

Il en résulte que les autres modes de contaminations sont exceptionnels. Ainsi, la pénétration des germes par voie transfallopienne chez la femme (13, 14), par ponctions péritonéales (15-17) ou par migration transmurale de la flore digestive, longtemps considérée comme le mécanisme principal, n'a été en fait authentifiée chez l'homme que lorsqu'il existe une lésion du tube digestif telle une ischémie secondaire à

un traitement par vasopressine (18) ou une colectasie (19) : la présence dans l'ascite d'une flore polymicrobienne est alors évocatrice.

La plus grande sensibilité du cirrhotique au risque d'ISA est probablement due à une diminution des défenses anti-bactériennes locales. En effet, le pouvoir opsonisant du liquide d'ascite cirrhotique, évalué par la mesure du pouvoir bactéricide, est abaissé par rapport à celui du liquide péritonéal physiologique recueilli lors de laparotomies chez des malades non cirrhotiques (20) et également par rapport à celui des ascites cardiaques ou néoplasiques (21) qui se compliquent beaucoup moins fréquemment d'ISA (22-23).

Le pouvoir chimio-attractant est également diminué (25). La réduction du pouvoir opsonisant du liquide d'ascite semble due à des concentrations insuffisantes de protéines opsonisantes et rarement à la présence d'un inhibiteur. Des concentrations basses de la fraction C₃ du complément, principale opsonine du liquide d'ascite, prédisposent à la survenue d'une ISA. Une concentration de protéines < 10 g/l dans l'ascite observé surtout en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère (26), s'accompagne d'un pouvoir opsonisant bas du liquide d'ascite et d'une prévalence élevée d'ISA (26-30). Sur le plan clinique, il est maintenant démontré que l'ISA peut survenir chez tout cirrhotique, quelles que soient la cause et l'ancienneté de la cirrhose, quel que soit son volume bien que les ascites très abondantes ont plus de chance de s'infecter, et enfin, elle peut être révélatrice de l'ascite (31, 32). Les épanchements pleuraux

associés à l'ascite peuvent eux aussi s'infecter en même temps ou indépendamment de celle-ci (33). La coexistence d'une ISA avec un foyer infectieux urinaire, pulmonaire ou cutané a été observé dans 1/3 des cas (34). Du point de vue diagnostique, l'analyse rétrospective des grandes séries montre le peu de spécificité des manifestations cliniques de l'ISA. Parmi les symptômes révélateurs, on note :

- Un décalage thermique
 - Des douleurs abdominales
- } présents dans 50 % des cas
- Une aggravation brutale de la cirrhose
 - L'apparition ou la majoration d'un ictère
 - L'apparition d'une encéphalopathie ou d'une ascite
 - Des signes d'irritation péritonéale allant rarement jusqu'à une contracture
 - Une hyperleucocytose sanguine dans $\frac{3}{4}$ des cas à majorité de polynucléaires neutrophiles, parfois une lymphopénie.
 - Une augmentation de la créatininémie
 - Un effondrement de la natriurèse

Les tests biologiques hépatiques sont peu influencés au début de l'ISA. L'ISA reste asymptomatique dans 10 % des cas.

De plus, l'isolement des germes à partir du liquide d'ascite est difficile car à concentration très faible (1 bactérie par millilitre) et très dépendante de la technique utilisée. La fréquence des ISA à culture

négative varie selon les séries de 3 à 58 %. Il semblerait que l'on puisse parler d'ISA dès que le taux de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite atteint les 250 éléments/mm³, que la culture soit positive ou non. Pour les ascites à moins de 250 éléments/mm³ à culture positive, on parle de bacterascite. Celle-ci ne semble pas correspondre à des faits univoques :

- En présence de germes multiples, une effraction intestinale lors de la ponction péritonéale est l'hypothèse la plus vraisemblable (35) ;
- En revanche, en cas de germe unique, plusieurs situations peuvent se rencontrer :
 - ✓ Il peut s'agir de la phase la plus précoce d'une ISA, la réaction cellulaire apparaissant secondairement (36-37)
 - ✓ Ou d'une forme particulière d'ISA sans réaction cellulaire survenant chez le cirrhotique grave et qui serait peut-être liée à un effondrement du chimiotactisme (32).
 - ✓ Enfin, il peut s'agir de la souillure du milieu de culture par un germe cutané comme le suggère la prévalence accrue du staphylocoque parfois notée dans cette situation (38).

Actuellement, on s'accorde à penser que les bacterascites accompagnées de manifestations cliniques telles que des douleurs abdominales, un décalage thermique, une encéphalopathie hépatique, sont des formes équivalentes et particulières d'ISA et doivent donc être considérées et traitées comme telles (39).

Compte tenu de la possibilité de faux négatifs, le diagnostic d'ISA ne peut donc reposer exclusivement sur les données bactériologiques, et tous les auteurs s'accordent actuellement pour y adjoindre des critères cytologiques ou plus rarement biochimiques.

Le gain de sensibilité diagnostique ainsi obtenu rend partiellement compte de l'augmentation apparente de l'incidence de l'ISA chez les cirrhotiques jusqu'à 27 % dans les séries récentes (40-41). Les données bactériologiques montrent que dans la majorité des cas, il s'agit d'une infection à germe unique. Les entérobactéries, et en premier lieu *Escherichia Coli*, sont les plus fréquemment isolées. Les bactéries Gram positif représentent environ ¼ des cas ; parmi celles-ci, *Streptococcus pneumoniae* reste le plus fréquent.

A ces germes couramment isolés, s'ajoutent de nombreuses observations d'ISA dues à des germes rares, au moins dans ce type d'infection (*Neisseria Gonorrhoeae* (14), *Haemophilus Influenzae* (42) *Campylobacter Coli* (43)) ou habituellement peu pathogènes chez le sujet sain (*Aeromonas hydrophilia* (44), *Pasteurella* (45, 46), *Arizona hinshawii* (47)).

L'isolement des germes anaérobies est rare, la pression partielle en oxygène élevée dans l'ascite représentant un obstacle à leur développement (48,49).

La présentation clinique et biologique de l'ISA est indépendante du germe en cause (31). Cependant, la prévalence des infections à hémocultures positives semble moindre avec les germes anaérobies (50).

Les données biochimiques nous montrent que les concentrations dans l'ascite des protides totaux, du glucose et des LDH ne varient pas significativement lors de l'ISA (51).

Le pH intra-ascitique est significativement abaissé en cas d'ISA (52, 53). Un taux de lactate élevé dans l'ascite est probablement l'explication principale de l'abaissement du pH, la production des lactates étant liée au métabolisme de polynucléaires et de bactéries (41), comme cela a déjà été montré au cours des pleurésies purulentes (54). La valeur diagnostique du gradient artério-ascitique du pH semble proche mais non supérieure à celle de la concentration des polynucléaires dans l'ascite. De plus, la nécessité d'un prélèvement conjoint de sérum et d'ascite rend la méthode plus lourde.

Les autres complications infectieuses :

Les septicémies obéissent aux mêmes mécanismes que l'ISA souvent associée, on l'a vu, à une bactériémie. Les germes en cause sont les mêmes également, les staphylocoques sont cependant plus souvent observés car un autre site que le tube digestif peut être à l'origine de la

diffusion bactérienne (55,56). Le revêtement cutané ou une effraction cutanée iatrogène peut en effet être la porte d'entrée.

Les pneumopathies peuvent être favorisées par des troubles de la déglutition, des fausses routes observées lors de troubles de la conscience en rapport avec l'encéphalopathie hépatique. La difficulté est d'obtenir un diagnostic bactériologique de l'infection. On peut souligner la susceptibilité particulière aux infections à pneumocoques dans cette pathologie.

Les infections urinaires sont volontiers asymptomatiques et de découverte fortuite lors de la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines. Une stase vésicale ainsi qu'une diminution de la diurèse favorise cette infection (57-59). Une étude récente cependant n'a pas montré de lien entre le résidu vésical post-mictionnel et la survenue de bactériurie (60). On admet habituellement que l'infection urinaire est une porte d'entrée pour d'autres infections, en particulier les ISA. C'est pourquoi cette infection doit être traitée en l'absence de toute symptomatologie d'appel.

Les infections cutanées sont favorisées par les œdèmes chroniques des membres inférieurs. Ces derniers sont responsables d'une fragilisation du revêtement cutané favorisant les lésions cutanées puis les ulcères de jambe, portes d'entrée d'infections systémiques.

Cytokines et protéines de la phase aiguë de l'inflammation dans les maladies chroniques hépatiques

Les cytokines sont des polypeptides possédant un spectre élargi de propriétés régulatrices dans les domaines inflammatoire, métabolique, hématologique et immunologique (61). Les cellules impliquées dans la production des cytokines incluent le système monocyte/macrophage, les lymphocytes, les granulocytes neutrophiles, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les kératinocytes. Les macrophages hépatiques (cellules de Kupffer) peuvent également produire différentes cytokines en réponse à des stimuli variés (62). Les cytokines sont des substances solubles permettant la coopération et l'interaction des cellules immunitaires entre elles. Elles peuvent déclencher, activer, diminuer ou supprimer les réactions immunitaires. Les cytokines, ou lymphokines constituent un système très complexe et varié selon l'origine et la ou les cibles de chaque lymphokine. Les principales lymphokines figurent dans le Tableau 1. L'interleukine (IL)-1 produite par des cellules très variées constitue le pyrogène endogène, qui, par son action sur l'hypothalamus, est responsable de la fièvre. Les facteurs stimulant la croissance des cellules hématopoïétiques (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) sont produits en grande quantité au cours des infections bactériennes. Ils jouent un rôle dans la réaction inflammatoire au niveau du foyer infectieux et stimulent la phagocytose. L'interféron gamma (IFN- γ) est le principal médiateur entre les lymphocytes T activés et les macrophages. Son rôle dans l'activation des macrophages et donc dans le

contrôle des infections dues à des micro-organismes à développement intra-cellulaire est primordial. Ainsi, la neutralisation de l'IFN- γ naturel par un anticorps monoclonal anti IFN- γ rend la souris très sensible à une souche non virulente de *Toxoplasma Gondii*. Les maladies chroniques du foie se caractérisent par une endotoxémie circulante augmentée du fait d'une altération de la captation hépatique. Il en résulte une stimulation des mécanismes de production des cytokines. Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont multiples ; elles représentent un vaste groupe hétérogène de protéines plasmatiques dont les taux sériques varient lors des processus inflammatoires aigus et chroniques (63). Ces protéines qui interviennent comme médiateurs, inhibiteurs, épurateurs et régulateurs immunologiques sont synthétisées essentiellement par le foie sous l'effet des cytokines. Parmi ces protéines, on peut citer l'haptoglobine, l' α_1 -acide glycoprotéique, l' α_1 - antitrypsine, l' α_2 -macroglobuline, la protéine C-réactive et la transférine. La protéine C-réactive (CRP) est largement utilisée comme marqueur de l'état inflammatoire aigu, son dosage, tant dans le plasma que dans divers liquides biologiques, a été largement utilisé dans des situations cliniques variées (sepsis abdominal, pancréatite aiguë, méningite...) (63). L'orosomucoïde est une glycoprotéine synthétisée par le foie, qui migre électrophorétiquement dans la région des α -1-globulines. L'orosomucoïde fait partie du groupe des glycoprotéines acido-solubles appelées seromucoïdes. C'est une protéine de la réaction inflammatoire à son début. Ses variations sont faibles et ne sont appréciables qu'en cas de réaction aiguë. On observe des taux

élevés en cas d'affections inflammatoires rhumatismales (rhumatisme articulaire aigu, collagénases), vasculaires (infarctus du myocarde, artériosclérose), maladie de Hodgkin, infections bactériennes en particulier néo-natales. Dans ces derniers cas, la concentration d'orosomucoïde augmente après 48 à 72 heures d'infection, le retour à la normale se fait en 2 à 3 semaines. La stimulation de sa synthèse et la normalisation de son taux plasmatique sont ainsi postérieures à celles de la CRP qui apparaît ainsi comme le marqueur dont la réponse est la plus précoce à une stimulation inflammatoire.

Plusieurs études ont porté sur le dosage des cytokines circulantes dans les maladies chroniques du foie. Tilg et coll. ont montré des taux sériques augmentés d'interleukine 1 β (IL-1 β), d'interleukine 6 (IL-6), de tumor necrosis factor alpha (TNF α), d'interféron gamma (INF γ) et de CRP chez des malades présentant une maladie chronique du foie (61). L'augmentation de ces taux paraît surtout liée au degré de gravité de la maladie et assez peu à la nature précise de la maladie. Les malades cirrhotiques avaient cependant les taux les plus élevés d'IL-1 β , d'IL-6, de TNF α et de CRP en comparaison des malades non cirrhotiques. Les taux d'IL-1 β et de TNF α étaient étroitement corrélés entre eux mais n'étaient pas corrélés avec les taux d'IL-6. Ce résultat peut être expliqué par le fait que l'IL-6 agit comme un inhibiteur de la production des cytokines et peut supprimer la production d'IL-1 β induite par l'endotoxémie et le TNF α (65). Dans une population présentant des causes variées de maladies

chroniques du foie, Meliconi et coll. ont montré une augmentation des taux d' α 2-macroglobuline et une diminution des taux d'haptoglobine plasmatiques (66). Dans cette étude, les taux de CRP étaient plus bas en cas de maladie hépatique auto-immune que dans le cas de maladie d'origine alcoolique ou virale. L'augmentation des taux de CRP restait cependant modeste.

En raison de la fréquence et de la gravité des complications infectieuses dans l'évolution des malades cirrhotiques, plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt de ces marqueurs dans le diagnostic de ces complications ainsi que leur signification pronostique dans l'évolution de la maladie. Plusieurs auteurs ont montré que l'infection spontanée du liquide d'ascite se caractérise par une augmentation majeure du taux d'IL-6 dans le plasma et le liquide d'ascite (67, 72). L'IL-6 apparaît comme un marqueur très sensible et précoce de complication infectieuse chez le malade cirrhotique, quelle que soit la nature de l'infection (69). Peu d'études ont porté sur les variations de la CRP dans les complications infectieuses de la cirrhose, une étude a montré une augmentation de son taux plasmatique lors d'une infection spontanée du liquide d'ascite (70). Les résultats sont discordants en ce qui concerne les taux de CRP dans le liquide d'ascite : Runyon et coll. ont montré l'absence d'augmentation de ces taux en cas d'ISA alors que Propst et coll. ont montré des résultats opposés (68-71). L'ISA entraîne une augmentation massive de la production intra-péritonéale de cytokines qui gagnent la circulation systémique et sont susceptibles de provoquer des perturbations

hémodynamiques. La réaction inflammatoire induite pourrait ainsi avoir des conséquences sur la fonction rénale et la mortalité. Navasa et coll. ont ainsi montré dans une étude récente que les malades ayant présenté un épisode d'ISA compliqué d'une insuffisance rénale se caractérisent par des taux plasmatiques ascitiques d'IL-6 et de TNF α significativement plus élevés par rapport aux malades indemnes d'insuffisance rénale. Le taux ascitique d'IL-6 était d'autre part un facteur prédictif indépendant d'insuffisance rénale qui apparaissait comme un facteur prédictif indépendant de mortalité (67). La réaction inflammatoire en réponse à l'infection est donc un mécanisme important de l'insuffisance rénale et secondairement de la mortalité liée à cette complication.

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation traduisant un grand nombre d'évènements physio-pathologiques associés aux lésions tissulaires et aux phénomènes inflammatoires, l'intérêt de ces marqueurs et des cytokines a été étudié dans le diagnostic des ascites carcinomateuses et de l'hépatocarcinome dans le but de permettre un diagnostic plus précoce. Bac et coll. n'ont pas montré d'augmentation significative de l'IL-6 et du TNF α chez des malades présentant une ascite carcinomateuse en comparaison des malades cirrhotiques, de même d'autres études ont montré que ni la protéine C-réactive, ni l' α -antitrypsine, ni l' α_1 -glycoprotéine acide n'ont de sensibilité ou spécificité supérieure à l' α -foeto protéine dans le diagnostic de l'hépatocarcinome (70-72-73).

Buts de l'étude

L'infection est une cause majeure de décès chez le cirrhotique. Grâce aux progrès thérapeutiques, la survie actuellement après un épisode d'ISA est de l'ordre de 70 à 80 %. Sa gravité réside cependant dans le risque de récurrence à court ou moyen terme : la mortalité est en effet très élevée, de 60 à 90 % dans l'année qui suit le premier épisode d'ISA. Les bactériémies ont un pronostic plus sombre. Le diagnostic des complications infectieuses repose habituellement sur l'examen bactériologique et cytologique des différents prélèvements (sang, liquide d'ascite, urine). Le diagnostic est parfois rendu difficile en raison de la négativité de ces examens alors que des signes d'appel telle qu'une fièvre font rechercher une infection. On sait ainsi qu'une fièvre isolée peut souvent être observée chez ces malades (74). Il serait donc utile de disposer d'examens simples et suffisamment sensibles permettant de faire le diagnostic de complication infectieuse lorsque les prélèvements bactériologiques restent négatifs.

Le but de cette étude était d'étudier les variations des taux plasmatiques de CRP et d'orosomucoïde lors de complications infectieuses chez des malades cirrhotiques. Nous avons ainsi cherché à déterminer si les deux marqueurs biologiques pouvaient être considérés comme des marqueurs fiables de complications infectieuses de la même façon que chez des patients ne présentant pas d'insuffisance hépatique.

PATIENTS ET METHODES

Les dossiers de 136 malades hospitalisés de mars 1996 à mai 1998 ont été rétrospectivement analysés. Les malades avaient dans 106 cas une cirrhose, d'origine alcoolique dans 96 cas, d'origine post-virale B et/ou C dans 6 cas. Les malades avaient une autre pathologie dans 30 cas, il s'agissait d'une carcinose péritonéale d'un cancer digestif dans 11 cas, des suites de chirurgie digestive pour une pathologie non tumorale dans 9 cas, de dénutrition d'origine alcoolique chez des patients présentant une fonction hépatique normale dans les cas restant.

Les principales caractéristiques cliniques des malades cirrhotiques figurent dans le tableau 2. La gravité de la maladie a été appréciée par le score de Child Pugh (75). Les malades appartenant à la classe A ont une fonction hépatique préservée (score de Pugh de 5 à 7), les malades appartenant à la classe B ont une atteinte hépatique modérée (score de Pugh de 7 à 9), les malades appartenant à la classe C ont une atteinte hépatique sévère (score de Pugh de 10 à 15). Le nombre de malades appartenant à la classe A de Child n'étant que de 3, ces malades ont été regroupés avec les malades appartenant à la classe B.

Nous avons considéré des complications infectieuses documentées au plan bactériologique, c'est-à-dire avec un prélèvement positif lors de l'examen bactériologique.

L'infection du liquide d'ascite est définie par une augmentation du nombre de polynucléaires dans le liquide d'ascite au-delà de $250/\text{mm}^3$, la culture du liquide pouvant ne pas montrer l'existence d'un germe. La ponction était réalisée devant des signes cliniques d'appel associant douleurs abdominales, fièvre ou hypothermie, diarrhée, encéphalopathie hépatique. Le diagnostic pouvait également être fortuit lors d'une ponction d'ascite systématique en l'absence de toute manifestation clinique.

Le diagnostic de bactériémie était établi sur une hémoculture positive à l'examen bactériologique. Les hémocultures étaient réalisées devant des signes cliniques d'appel d'infection générale : fièvre, hypothermie, symptomatologie douloureuse abdominale, collapsus cardiovasculaire. Seize malades avaient plusieurs hémocultures positives lors du même accident infectieux.

L'infection urinaire était diagnostiquée sur un examen cyto-bactériologique urinaire (ECBU) avec une leucocyturie $> 10\ 000$. L'ECBU était réalisé soit devant des signes d'appel (dysurie, pollakiurie), la découverte de l'infection urinaire était cependant le plus souvent fortuite en l'absence de tout signe d'appel.

Prélèvements d'urines :

Les échantillons d'urine étaient recueillis avec la méthode suivante : le méat urétral était lavé avec du savon et rincé avec de l'eau stérile. Les

urines du matin étaient recueillies dans un flacon stérile puis transportées immédiatement au laboratoire dans l'heure suivant le recueil. 0,05 ml de l'échantillon urinaire dilué au 1/100^{ème} dans de l'eau stérile était mis en culture sur des milieux d'agar chocolat et d'agar de Mac Conkey et laissés incubés pendant une nuit à 37°C. Le nombre de colonies était ensuite déterminé et les organismes identifiés.

Prélèvements de sang et d'ascite :

Les prélèvements de sang et d'ascite étaient recueillis dans des flacons d'hémocultures au lit du malade, incubés à 37°C pendant 7 jours et contrôlés tous les jours visuellement pour rechercher la présence de colonies bactériennes. Les flacons étaient ensuite mis en culture pendant 2 à 7 jours sur des milieux agar chocolat pour la croissance en aérobie et en anaérobie. Les milieux étaient incubés pendant deux jours à 37°C et les organismes étaient identifiés. Les micro-organismes aérobies et anaérobies facultatifs étaient identifiés à partir de leurs caractéristiques biochimiques.

Dosages de paramètres biologiques :

La CRP et l'orosomucoïde ont été dosés par immunoturbidimétrie sur un analyseur Synchron CX5 (Beckman, France).

Les résultats des dosages de ces paramètres ont été analysés en fonction de la survenue de la complication infectieuse. Les examens réalisés entre le 7^{ème} jour et la veille de la complication infectieuse ont été regroupés à J-7, les examens réalisés le jour même de l'événement ont été cotés à J0, les examens réalisés dans chaque intervalle de 7 jours suivants ont été regroupés à J7, J14, J21.

Analyse statistique :

Les résultats des variables biologiques sont présentés sous la forme des moyennes \pm l'écart type. Les comparaisons de plusieurs moyennes entre elles en un temps donné et la comparaison entre les deux groupes des variations de la CRP aux différents temps de l'étude ont été effectuées à l'aide d'une analyse de la variance. Les comparaisons entre deux moyennes ont été effectuées à l'aide du test t de student sur séries non appariées. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Statview. Le seuil de signification a été retenu pour $p < 0,05$.

RESULTATS

Nature des germes responsables des complications infectieuses :

Quarante-huit épisodes d'ISA, 16 épisodes de bactériémies et 58 épisodes d'infections urinaires ont été recensés chez les malades cirrhotiques. La nature des germes isolés dans les différents prélèvements chez les malades cirrhotiques et non cirrhotiques figure dans le tableau 3. Chez les malades cirrhotiques, E. Coli était le germe le plus souvent observé à l'origine des ISA, les entérobactéries dans leur ensemble et les Cocci gram + étaient responsables respectivement de 33,3 % et de 35,4 % des ISA. Pour les bactériémies, les entérobactéries et les cocci gram + se répartissaient de façon égale.

La prévalence des différents germes responsables d'infections urinaires était comparable chez les malades cirrhotiques et non-cirrhotiques. E. Coli était le germe le plus fréquemment observé dans 47 % des cas chez les cirrhotiques et 39 % des cas chez les non-cirrhotiques, l'ensemble des entérobactéries représentait 60 % des souches isolées chez les cirrhotiques et 65 % chez les non-cirrhotiques.

Le nombre de malades chez lesquels le dosage de CRP et d'orosomucoïde a été effectivement réalisé dans chaque groupe est indiqué dans le tableau 4.

Résultats du dosage de la CRP :

Compte tenu du faible effectif dans la plupart des groupes chez les malades non cirrhotiques, l'effectif total a été regroupé afin de comparer les variations de la CRP aux différents temps de l'étude par rapport aux malades cirrhotiques.

Les variations de la CRP chez les malades cirrhotiques et non cirrhotiques sont montrées dans la figure 1.

Dans les sept jours précédant l'accident infectieux, la CRP était comparable dans les deux groupes ($18,6 \pm 4,0$ vs $20,6 \pm 4,1$ mg/l). Chez les malades cirrhotiques, les valeurs basales de CRP et d'orosomucoïde (J-7) étaient négativement corrélées avec le score de Pugh (respectivement $r = - 0,317$, $p = 0,0408$ et $r = - 0,324$, $p = 0,0361$). Le jour de l'infection, la CRP était significativement plus élevée chez les malades non cirrhotiques ($26,0 \pm 3,1$ vs $36,4 \pm 6,1$ mg/l, $p < 0,05$). Elle diminuait par la suite dans les deux groupes tout en restant plus élevée dans le groupe de malades non cirrhotiques pour retrouver une valeur proche de la valeur de base à J14. L'analyse de la variance montrait une variation significativement différente entre les deux groupes ($p < 0,05$).

Les variations de la CRP chez les malades cirrhotiques en fonction du type d'infection sont montrées dans la figure 2.

Dans les sept jours précédant l'accident infectieux, la CRP était modérément plus basse mais de façon non significative chez les malades ayant présenté une infection du liquide d'ascite ($15,4 \pm 4,1$ mg/l) par rapport aux malades ayant présenté une septicémie ($25,8 \pm 11$ mg/l) ou une infection urinaire ($23,3 \pm 12,6$ mg/l). En revanche, le jour du diagnostic de l'infection, la CRP était significativement plus élevée dans le premier groupe de malades que dans les deux autres ($39,7 \pm 7,9$ vs $23,3 \pm 6,6$ et $17,5 \pm 2,3$ mg/l, $p < 0,01$). Dès le septième jour après l'infection, la CRP diminuait dans le premier groupe de malades pour retrouver une valeur proche de la valeur basale et non différente des valeurs observées dans les deux autres groupes.

Résultats du dosage de l'orosomucoïde :

Les variations de l'orosomucoïde chez les malades cirrhotiques et non-cirrhotiques sont montrées dans la figure 3. Les malades cirrhotiques avaient des taux significativement plus bas que les non-cirrhotiques à tous les temps de l'étude. Ces taux diminuaient modérément après J0 dans les deux groupes mais de façon non significative.

Résultats du dosage de la CRP chez les malades cirrhotiques en fonction des germes :

Les variations de la CRP chez les malades cirrhotiques en fonction de la nature du germe responsable de l'épisode infectieux sont montrées dans la figure 4. Les variations de CRP étaient significativement différentes suivant que des cocci gram + ou des bacilles gram – étaient à

l'origine de l'épisode infectieux ($p < 0.02$). Les cocci gram + étaient responsables d'une augmentation précoce de la CRP alors que ce marqueur variait peu en réponse à une infection provoquée par un bacille gram -. A J0, la CRP était significativement plus élevée pour l'ensemble des infections dues aux cocci gram + ($38,8 \pm 18,8$ vs $18,6 \pm 2,7$ mg/l, $p < 0,01$), la différence quoique non significative apparaissait la plus nette pour les infections du liquide d'ascite ($52,5 \pm 15,9$ vs $25,6 \pm 9,9$). Le score de Pugh dans les deux groupes de malades suivant la nature du germe responsable de l'infection n'était pas statistiquement différent ($10,1 \pm 0,3$ vs $10,6 \pm 0,3$ ns).

Résultats du dosage de l'orosomucoïde chez les malades cirrhotiques en fonction des germes :

Les variations de l'orosomucoïde chez les malades cirrhotiques en fonction de la nature du germe responsable de l'épisode infectieux sont montrées dans la figure 5. L'orosomucoïde ne variait pas significativement tout au long de l'évolution et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients suivant que les cocci gram + ou les bacilles gram – étaient responsables de l'épisode infectieux.

DISCUSSION

Notre étude apporte des informations sur l'épidémiologie des infections nosocomiales chez le cirrhotique. En effet, tous les malades étaient hospitalisés au moment du diagnostic de l'infection et la durée d'hospitalisation précédant le diagnostic était d'au moins 8 jours puisque tous ces malades étaient hospitalisés dans une autre structure hospitalière avant qu'ils ne soient adressés dans notre service. Les données se rapportant à l'épidémiologie des infections chez le cirrhotique concernent essentiellement des infections communautaires, les germes responsables d'infection quel que soit le site considéré appartiennent préférentiellement aux entérobactéries, *Escherichia Coli* étant le germe dominant dans les ISA et les infections urinaires (60-76). Il est en effet admis que la flore saprophyte des patients, essentiellement digestive, est le réservoir de germes pathogènes. Ces derniers, du fait d'une translocation intestinale facilitée, vont diffuser dans l'organisme par voie hématogène et ensemençer d'autres sites, dont en premier lieu, l'ascite. On peut penser que l'épidémiologie des infections acquises à l'hôpital peut différer de celle des infections communautaires en raison de la pression de sélection des antibiotiques et de l'influence du portage de germes pathogènes dont l'acquisition est facilitée dans le milieu hospitalier. Les antibiotiques les plus fréquemment utilisés chez ces patients appartiennent aux β -lactamines, céphalosporines de troisième génération, et fluoroquinolone, dans tous les cas ils peuvent favoriser l'émergence de souches bactériennes résistantes tant parmi les bacilles

gram - que parmi les cocci gram +. De plus, la prophylaxie primaire ou secondaire des ISA à l'aide de la norfloxacine est largement utilisée chez ces patients, ce qui peut favoriser l'émergence dans les selles de germes résistants et augmenter le risque d'infections à *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (77-78). De plus, le portage dans le nez et les selles de ce germe est assez fréquemment observé chez ces patients avec une prévalence de l'ordre de 15 à 16 % et nous avons montré que ce portage expose à un risque accru d'infections provoquées par ce germe (79). L'évolution au long cours sur une vingtaine d'années des souches responsables d'ISA dans un même site hospitalier montre une diminution progressive de la responsabilité des entérobactéries et d'*Escherichia Coli* (78). Notre étude confirme ces faits, les entérobactéries ne sont responsables que de 33 % des ISA, *E. Coli* de 23 %, les cocci gram + sont à l'origine de 35 % des ISA. Les cocci gram + sont responsables de plus de la moitié des bactériémies alors que les entérobactéries restent majoritaires (60 %) pour les infections urinaires. Cette modification de la prévalence des germes responsables des complications infectieuses, en particulier pour l'ISA, a des conséquences importantes dans le choix de l'antibiothérapie prescrite de façon probabiliste. Il faut ainsi tenir compte de l'augmentation de la prévalence des cocci gram +, le large usage en première intention des céphalosporines de troisième génération pourrait ainsi être remis en cause.

La protéine C réactive est un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation synthétisée par les hépatocytes (80). L'augmentation du taux de cette protéine dans le sérum est liée à sa synthèse par les

hépatocytes stimulés par un grand nombre de cytokines, en particulier l'IL-6 (81). La protéine C est un marqueur très utile en clinique et très sensible dans de nombreux processus inflammatoires tels que les infections et tous les états pathologiques où l'inflammation joue un rôle majeur comme les connectivites et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, la pancréatite aiguë (82-85). La protéine C réactive revêt d'autre part une valeur pronostique dans un certain nombre de situations pathologiques.

Plusieurs études rapportent les valeurs des taux plasmatiques des marqueurs de l'inflammation dans la cirrhose (61,66,70), les taux de CRP sont en général modérément augmentés de façon constante témoignant d'une stimulation permanente des mécanismes de l'inflammation. La valeur de la CRP comme marqueur tumoral de l'hépatocarcinome a été testée mais le résultat en a été décevant, la CRP n'apportant pas de sensibilité ni de spécificité supplémentaire par rapport à l' α -foeto protéine (72-73). Dans notre étude, les taux de base de la CRP chez les malades cirrhotiques est relativement élevée, au-dessus de la valeur seuil de normalité (< 10 mg/l). Il existe très probablement un état inflammatoire persistant chez ces patients hospitalisés dont l'insuffisance hépatocellulaire est sévère et soumise à de nombreuses complications. Plusieurs de ces patients ont d'autre part une hépatite alcoolique aiguë associée à la cirrhose, caractérisée par une intense stimulation des mécanismes de l'inflammation. Peu d'études ont porté sur l'intérêt de la CRP dans l'aide au diagnostic des complications infectieuses dans la cirrhose. Un travail fait à l'occasion de 19 épisodes infectieux à l'admission chez des malades

cirrhotiques a montré que la CRP avait une faible valeur diagnostique, l'IL-6 en revanche était le marqueur le plus sensible (69). L'IL-6 est une cytokine dont la synthèse est très précocément stimulée au cours des infections bactériennes, une augmentation majeure de son taux dans la cavité péritonéale a été mise en évidence au cours des infections du liquide d'ascite (70-71). Dans notre étude, lorsque sont prises en considération l'ensemble des complications infectieuses, l'augmentation de la CRP est beaucoup moins marquée chez les malades cirrhotiques que chez les malades non cirrhotiques. Les taux plasmatiques restent plus bas chez les premiers par rapport aux seconds. La synthèse de la CRP siège au niveau des hépatocytes, l'insuffisance hépato-cellulaire peut ainsi être responsable d'une diminution de son taux plasmatique et d'une moindre réponse à une stimulation de sa synthèse, la corrélation négative que nous avons trouvée entre le taux basal de la CRP et le score de Pugh plaide en faveur de ce mécanisme. L'orosomucoïde est également un marqueur de l'état inflammatoire dont la synthèse est retardée par rapport à la CRP, sa synthèse est également d'origine hépatique et peut être affectée par le degré d'insuffisance hépato-cellulaire. Nous observons de même des taux d'orosomucoïde significativement plus bas chez les malades cirrhotiques par rapport aux autres malades ainsi qu'une corrélation négative entre le taux d'orosomucoïde de base et le score de Pugh.

Lorsque sont pris en considération les différents types d'infections chez les malades cirrhotiques, nous observons une augmentation de la CRP en cas d'ISA alors que le taux du marqueur ne varie pas dans les

septicémies et les infections urinaires. L'infection du liquide d'ascite s'accompagne d'une intense stimulation des macrophages péritonéaux à l'origine d'une augmentation majeure de la synthèse de cytokines telles que l'IL-6 et le TNF- α (67). Les macrophages sont également à l'origine dans ces conditions d'une stimulation de la NO synthase inductible responsable d'une augmentation de la production de nitrates (86). L'augmentation de la CRP que nous rapportons répond de façon très probable à ce mécanisme. Des études précédentes ont également montré une augmentation dans la cavité péritonéale de la CRP au cours d'un épisode d'ISA (71).

Lorsque la variation des taux plasmatiques de CRP est étudiée en fonction de la nature des germes responsables de l'épisode infectieux, suivant qu'il s'agit de bacilles gram - ou de cocci gram +, nous observons que seuls ces derniers germes sont responsables d'une augmentation significative de la CRP alors que les bacilles gram - n'ont pas ou peu d'effet. Cette différence était la plus marquée pour les ISA. D'éventuelles différences dans la réaction inflammatoire et immunitaire en fonction de la nature des agents microbiens pathogènes n'ont pas à ce jour été recherchées dans la cirrhose. Une étude rapporte une réaction cellulaire plus intense ainsi qu'une augmentation plus importante dans le liquide d'ascite de TNF α et d'IL-6 dans les ISA provoquée par des bacilles gram -, le nombre d'ISA en rapport avec des cocci gram + n'était cependant que neuf dans cette étude (67). Les endotoxines libérées par les bacilles gram - sont responsables de l'activation du système

immunitaire et de l'activation de la NO synthase inductible très précoce (87). Les cocci gram +, en particulier le staphylocoque, peuvent synthétiser des exotoxines également responsables d'une stimulation des réactions immunitaires et de la NO-synthase inductible très précoce (88). L'intérêt de la CRP pour le diagnostic de la nature du germe responsable de l'épisode infectieux a été évalué dans d'autres situations pathologiques, en particulier en pédiatrie. Au cours des infections néonatales et chez l'enfant, Philip et Nadal et coll ont montré que les infections à streptocoques étaient responsables d'une augmentation majeure de la CRP (89,90). Ronnestad et coll ont montré dans le cas des septicémies néo-natales que la réponse de la CRP à une infection à staphylocoques coagulase négatif était moindre que celle observée avec le staphylocoque doré, les streptocoques du groupe B, Escherichia coli et Candida species (91). En revanche, Blanco et coll ont montré chez les nouveaux-nés que les réponses de la CRP, mais aussi de l'IL-6, du TNF α et de la fibrinectine n'étaient pas différentes entre les bactéries gram + et gram - (92). Valmari a également montré dans le cas de méningites chez l'enfant que la CRP était très peu influencée par la nature du germe (93). Chez l'adulte Julander et coll ont montré que la septicémie associé ou non à une endocardite provoquée par le staphylocoque s'accompagnait d'une augmentation franche de la CRP (94). Lindback et coll ont montré que les septicémies et/ou endocardites provoquées par le pneumocoque se traduisaient par une augmentation plus marquée de la CRP que dans le cas où le germe responsable était un streptocoque

alpha-hémolytique (95). Enfin, dans une étude récente pratiquée chez des patients cancéreux neutropéniques fébriles, Engel et coll ont montré que la CRP avait une valeur prédictive inférieure à deux cytokines, l'IL-6 et l'IL-8, dans le diagnostic des infections bactériennes ; les taux les plus élevés d'IL-6 et d'IL-8 étaient objectivés dans le cas de bactériémies à bacilles gram – (96).

Une réponse différente de la CRP à une infection en fonction de la nature du germe responsable revêtirait une grande importance clinique chez les malades cirrhotiques. Dans beaucoup de cas en effet, les prélèvements bactériologiques restent négatifs, or il est primordial de débiter une antibiothérapie probabiliste précocement compte tenu du pronostic sévère des infections systémiques. L'antibiothérapie habituellement choisie est adaptée aux bacilles gram – car ces germes sont encore reconnus comme majoritairement responsables des infections chez ces patients. Comme nous l'avons vu, l'épidémiologie des infections hospitalières remet en cause ces données du fait d'un accroissement de la prévalence des cocci gram +. Il apparaît ainsi important de disposer d'éléments indirects, notamment biologiques, permettant d'orienter le choix de l'antibiothérapie probabiliste. Les céphalosporines de troisième génération sont choisies préférentiellement pour les bacilles gram -, les pénicillines du groupe A sont plus adaptées pour les streptocoques. Le staphylocoque pose un problème particulier du fait d'une prévalence élevée du phénotype méthicillino-résistant en milieu hospitalier, limitant le choix des antibiotiques à peu de molécules, la vancomycine étant la plus largement utilisée dans ce cas. Il apparaît ainsi important de confirmer

nos résultats sur un plus grand nombre de patients et de rechercher si parmi les cocci gram + les streptocoques et les staphylocoques entraînent des réponses différentes.

CONCLUSION

La CRP est un marqueur biologique simple qui peut être utile dans le diagnostic des complications infectieuses dans la cirrhose. Sa synthèse hépatique rend compte d'une moindre augmentation de son taux plasmatique lors d'une infection en comparaison avec des malades non cirrhotiques. Son taux plasmatique augmente cependant de façon précoce en cas d'ISA. Les critères habituels d'ordre cytologique sur lesquels reposent de façon habituelle le diagnostic d'ISA ont une sensibilité et une spécificité suffisantes et le dosage de la CRP ne semble pas pouvoir apporter un bénéfice supplémentaire dans ce domaine. En revanche, une réponse différente en fonction de la nature des germes en cause revêt un grand intérêt dans le diagnostic étiologique et l'orientation thérapeutique. Ce résultat qui reste à confirmer sur un plus grand nombre de malades soulève l'hypothèse de la mise en jeu de mécanismes immunitaires de nature différente en fonction de la nature des germes impliqués, des études complémentaires sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

Tableau 1
Principales lymphokines

Dénomination	Origine cellulaire	Cible-fonction
IL1	Monocyte macrophage Astrocytes-kératinocytes	Activation lymphocytes T Médiateur de l'inflammation
IL 2	Lymphocytes T activés	Activation lymphocytes B et T
IL 6	Macrophages Lymphocytes T Fibroblastes Cellules endothéliales	Maturation lymphocytes B Médiateur de l'inflammation
« Tumor necrosis factor » (TNF)		
α	Macrophages Lymphocytes T	Cytotoxicité Cachexie
β	Lymphocytes T	Choc septique Croissance lymphocytes B
Interféron gamma (IFN- γ)	Lymphocytes T activés Lymphocytes NK*	Activation des macrophages Activation lymphocytes NK
« Colony Stimulating Factor » (CSF)		
GM-CSF	Lymphocytes	Croissance polynucléaires et monocytes
G-CSF	Monocytes	Croissance polynucléaires
M-CSF	Fibroblastes Cellules endothéliales	Croissance monocytes
NK* = natural killer		

Tableau 2
Principales caractéristiques des malades cirrhotiques

	Child A et B	Child C	p
N	33	73	
Sexe (H/F)	20/13	36/37	ns
Age (ans)	60.2 ± 10.5	55.7 ± 10.9	< 0.05
Score de Pugh	8.2 ± 1.0	11.4 ± 1.1	< 0.001
Encéphalopathie (n)	2	14	ns
Ascite (n)	21	68	< 0.001
TP (%)	59 ± 13	42 ± 10	< 0.001
Bilirubine (µmol/l)	31.2 ± 14.3	110.8 ± 97.8	< 0.001
Albumine (g/l)	25.5 ± 6.3	22.8 ± 3.8	< 0.01
Créatinine (µmol/l)	96.0 ± 40.8	82.5 ± 33.4	ns

Tableau 3

Nature des germes responsables des complications infectieuses

Germes	Ascite		Bactériémie		Urine	
	Cirrhotique	Non cirrhotique	Cirrhotique	Non cirrhotique	Cirrhotique	Non cirrhotique
Cocci gram + :						
Staphylocoque aureus	3		3	1	2	
Staphylocoque coagulase négative	5		1		7	2
Streptocoque groupe B	2		1			
Streptocoque groupe D	2		2			
Streptocoque non groupable	1					
Entérocoque fecalis	1		2		5	
Entérocoque faecium	3				2	
Total	17 (35.4 %)		9 (56.3 %)		16 (27.6 %)	2 (8.7%)
Bacilles gram + :						
Lactobacilles	1					
Bacilles gram – Entérobactéries :						
E. Coli	11		5	2	27	9
Citrobacter freundii	3				5	1
Klebsielle	1	2			3	3
Enterobacter clocae		1	1			1
Serratia	1		1			
Proteus mirabilis						1
Total	16 (33.3 %)	3	7 (43.8 %)		35 (60.3 %)	15 (65.2 %)
Bactéries non fermentantes						
Pseudomonas aeruginosa	2				1	4
Acinetobacter baumannii	1					
Total	3				1	4
Levure						
Candida					5	1
Pas de germe retrouvé	11					1
Total	48	3	16	3	58	23

Tableau n°4

Malades cirrhotiques				Malades non cirrhotiques		
	Ascite	Bactériémie	Urine	Ascite	Bactériémie	Urine
J -7	27	6	9	2	2	4
J0	31	11	46	3	3	21
J7	27	10	15	2	2	7
J14	17	5	14	0	3	8
J21	10	5	7	2	0	3

Nombre de malades ayant un dosage de la CRP aux différents temps du suivi en fonction de la nature de l'infection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Association Nationale de Prévention de l'Alcoolisme. Statistiques. Edition 1995.
2. DONAHUE J.G., MUNOZ A., NESS P.M. The declining risk of post-transfusion hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 369-373.
3. FEDER J.N., GNIRKE A., THOMAS W. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat. Genet.* 1996 ; 13 : 399-408.
4. BECKER U., BURROUGHS A.K., CALES P. Trials in portal hypertension : valid meta-analysed and valid randomized clinical trials. In : *Portal Hypertension II*. Ed. R. de Franchis. Oxford. Balckwell Science Ltd 1996 ; 180-210.
5. CALES P., PASCAL J.P. Histoire naturelle des VO au cours de la cirrhose (de la naissance à la rapture). *Gastroentérol. Clin. Biol.* 1988 ; 12 : 245-254.
6. BERNARD B., GRANGE J.D., NGUYEN K.E. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding : a meta-analysis. *Hepatology.* 1996 ; 24 (suppl.) : 444A.
7. TRINCHET J.C., BEAUGRAND M. Augmentation de l'incidence du carcinome hépato-cellulaire dans les pays occidentaux. Quelles raisons et quelles conséquences ? *Gastroentérol. Clin. Biol.* 1999 : 23 ; 1286-1288.
8. CALY W.R., STRAUSS E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1993 ; 18 : 353-358.
9. GARNIER M., PIGNOT J. De la péritonite aiguë au cours des cirrhoses alcooliques du foie. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.* 1911 ; 31 : 469-476.
10. LEMIERRE A., DELBREIL J. Les péritonites passagères et spontanément curables consécutives aux ponctions d'ascite. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* 1926 ; 50 : 300-307.

11. MENETRIER P., DUVAL R., Péritonite à pneumocoques à forme ascitique chez une malade atteinte de cirrhose atrophique. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1906 ; 22 : 208.
12. KAMMERER J., TALEB M., DUPERON C., VUILLEMIN N., LELUAN G., FOUET P. Péritonites bactériennes spontanées du cirrhotique ; à propos de 26 épisodes. Gastroenterol. Clin. Biol. 1979 ; 3 : 709-718.
13. BRINSON R.R., KOLTS B.E., MONIF G.R. Spontaneous bacterial peritonitis associated with an intrauterine device. J. Clin. Gastroenterol. 1986 ; 8 : 82-84.
14. STASSEN W.N., Mc. CULLOUGH A.J., HILTON P.K. Spontaneous bacterial peritonitis caused by Neisseria gonorrhoeae. Gastroenterology. 1985 ; 88 : 804-807.
15. CONN H.O. Bacterial peritonitis : spontaneous or paracentetic ? Gastroenterology. 1979 ; 77 : 1145-1046.
16. KAMMERER J., DUPEYRON C., VUILLEMIN N., LELUAN G., FOUET P. Apport des examens cytologiques et bactériologiques du liquide d'ascite cirrhotique au diagnostic de péritonite bactérienne. Med. Chir. Dig. 1982 ; 11 : 243-251.
17. RUNYON B.A. Paracentesis of ascitic fluid ; a safe procedure. Arch. Intern. Med. 1986 ; 146 : 2259-2261.
18. BAR-MEIR S., Conn H.O. Spontaneous bacterial peritonitis induced by intraarterial vasopressin therapy. Gastroenterology. 1976 ; 70 : 418-421.
19. RUNYON B.A. Fatal bacterial peritonitis secondary to nonobstructive colonic dilatation (Ogilvie's syndrome) in cirrhotic ascites. J. Clin. Gastroenterol. 1986 ; 8 : 687-689.
20. SIMBERKOFF M.S., MOLDOVER N.H., WEISS G. Bactericidal and opsonic activity of cirrhosis ascites and nonascitic peritoneal fluid. J. Lab. Clin. Med. 1978 ; 91 : 831-839

21. AKALIN H.E., LALELI Y., TELATAR H. Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. *J. Infect. Dis.* 1983 ; 147 ; 1011-1117.
22. KURTZ R.C., BRONZO R.L. Does spontaneous peritonitis occur in malignant ascite ? *Am. J. Gastroenterol.* 1982 ; 77 : 146-148.
23. RUNYON B.A. Spontaneous bacterial peritonitis associated with cardiac ascites. *Am. J. Gastroenterol.* 1984 ; 79 :796.
24. THEODORE C., BREIL P., FOURNIER R., VITAUX J., MOLAS G., PAOLAGGI J.A. Péritonite spontanée au cours d'une carcinose péritonéale. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1980 ; 4 : 823-824.
25. MAL F., PHAM T., BENDAHOU M., TRINCHET J.G., GARNIER M., BEAUGRAND M. Attractant and opsonic activity in the ascitic fluid of 47 patients with cirrhosis or malignant peritonitis. *J. Hepatol.* 1978 ; 7 (suppl 1) : S58 (abstr).
26. TOLEDO C., SALMERON J.M. RIMOLA A., NAVASA M., ARROYO V., LLACH J. et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology.* 1993 ; 17 : 251-257.
27. RUNYON B.A., MORRISSEY R.L., HOEFS J.C., WYLE F.A. Opsonic activity of human ascitic fluid ; a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1985 ; 5 ; 634-637.
28. BERCOFF E., DURRBACH A., MANCHON N.D. et al. La concentration des protéides dans l'ascite permet-elle de prévoir la survenue d'une infection du liquide d'ascite ? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1987 ; 11 : 636-638.
29. RUNYON B.A. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1986 ; 91 : 1343-1346.
30. RUNYON B.A. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1988 ; 8 : 632-635.

31. HOEFS J.C., CANAWATHI H.N., SAPICO F.L., HOPKINS R.R., WEINER J., MONTGOMERIE J.Z. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1982 ; 2 : 399-407.
32. HOEFS J.C., RUNYON B.A. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis. Mon.* 1985 ; 31 : 1-48.
33. XIOL X., CASTELLOTE J., BALIEALLAS C. et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients ; analysis of eleven cases. *Hepatology*. 1990 ; 11 : 365-370.
34. RIMLAND D., HAND L. Spontaneous peritonitis : a reappraisal. *Am. J. Med. Sci.* 1987 ; 293 : 285-292.
35. RUNYON B.A., HOEFS J.C., CANAWATI H.N. Polymicrobial bacterascites ; a unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arch. Intern. Med.* 1986 ; 146 : 2173-2175.
36. LE CARRER M., POUPON R.Y., PETIT J., BALLEST F., DARNIS F. Les infections du liquide d'ascite chez le cirrhotique : étude clinique et biologique de 36 épisodes observés au cours d'une année. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1980 ; 4 : 640-645.
37. RUNYON B.A. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites : a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1990 ; 12 : 710-715.
38. PINZELLO G., SIMONETTI R.G., CRAXI A., DI PIAZZA S., SPANO C., PAGLIARO L. Spontaneous bacterial peritonitis : a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1983 ; 3 : 545-549.
39. RIMOLA A., GARCIA-TSAO G., NAVASA M., PIDDOCK L.J.V., PLANAS R., BERNARD B. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis : a consensus document. *J. Hepatol.* 2000 ; 32 : 142-153.
40. CONN H.O., FESSEL J.M. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : variations on a theme. *Medicine*. 1971 ; 50 : 161-189.

41. RUNYON B.A. Spontaneous bacterial peritonitis : an explosion of information. *Hepatology*. 1988 ; 8 : 171-175.
42. STEPHENS .G., MEADOWS J.G., KERKERING T.M., MARKOWITZ S.W., NISMAN R.M. Spontaneous peritonitis due to *Haemophilus influenzae* in an adult. *Gastroenterology*. 1979 ; 77 : 1088-1090.
43. HOPITAL H., ZUCKERMAN M. J., POLLY S.M. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Campylobacter coli*. *Gastroenterology* ; 1987 ; 92 : 2024-2025.
44. BERCOFF E., ESPEROU H., PARIENTE E.A., MORCAMP D., BOURREILLE J. Péritonites spontanées à *Aeromonas hydrophilia* chez le cirrhotique ; à propos de 2 cas. *Rev. Med. Interne*. 1985 ; 6 : 62-64.
45. NOBLE R.C., MAREK B.J., OVERMAN S.B. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Pasteurella urea*. *J. Clin. Microbiol.* 1987 ; 25 : 442-444.
46. VAKIL N., ADIYODY J., TRESER G., LUE Y. *Pasteurella multocida* septicemia and peritonitis in a patient with cirrhosis : case report and review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 1985 ; 80 : 565-568.
47. LINSDAY K.L., CANAWATI H.N. Spontaneous Arizona *hinshawii* peritonitis in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1981 ; 81 : 349-351.
48. SHECKMAN P., ONDERDONK A.B., BARTLETT J.G. Anaerobes in spontaneous peritonitis. *Lancet* 1977 ; 2 : 1223.
49. TARGAN S.R., CHOW A.W., GUZE L.B. Role of anaerobic bacteria in spontaneous peritonitis of cirrhosis. *Am. J. Med.* 1977 ; 62 : 397-403.
50. WILCOX C.M., DISMUKES W.E. Spontaneous bacterial peritonitis ; a review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Medicine*. 1987 ; 66 : 447-456.
51. RUNYON B.A., HOEFS J.C. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985 ; 5 : 257-259.

52. ATTALI P., PELLETIER G., DOUARD H., BUFFET C., ETIENNE J.P. pH et infection de l'ascite dans la cirrhose alcoolique. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1984 ; 8 : 518-522.
53. ATTALI P., TURNER K., PELLETIER G., INK O., ETIENNE J.P. pH of ascitic fluid : diagnostic and prognostic value in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 1255-1260.
54. SAHN S.A., RELLER L.B., TARYLE D.A., ANTONY V.B., GOOD J.T. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983 ; 128 : 811-815.
55. GRANDAL, N., MILMAN N., KIRKEGAARD E., KORNER B., THOMSEN A.C. Bacteremia in cirrhosis of the liver. *Liver.* 1986 ; 6 : 297-301.
56. KUO, C.H., CHANGCHIEN C.S., YANG C.Y., SHEEN I.S., LIUW Y.F. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver.* 1991 ; 11 : 334-339.
57. BELLAÏCHE, G., PAUWELS A., LEVY M., TORDJMAN T., LEVY V.G. Asymptomatic urinary infection is frequent in hospitalized patients with cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1994 ; 18 : 96-97.
58. BERCOFF, E., DECHELOTTE P., WEBER J., MORCAMP D., DENIS P., BOURREILLE J. Urinary tract infection in cirrhotic patients, a urodynamic explanation. *Lancet.* 1985 ; 1 : 987.
59. RABINOVITZ, M., PRIETO M., GAVALER J.S., VAN THIEI D.H. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1992 ; 16 : 73-76.
60. CADRANEL, J.F., DENIS J., PAUWELS A., BARBARE J.C., EUGENE S., DI MARTINO V. et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients : a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J. Hepatol.* 1991 ; 31 : 464-468.
61. TILG, H., WILMER A., VOGEL W., HEROLD M., NOLCHEN B., JUODMAIER G., et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 1992 ; 103 : 264-274.

62. DECKER, K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur. J. Biochem.* 1990 ; 162 : 245-261.
63. FEY, G.H., FULLER G.M. Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol. Biol. Med.* 1987 ; 323-338.
64. FOX, E.S., BROCTMAN S.A., THOMAS P. Bacterial endotoxins and the liver. *Lab. Invest.* 1990 ; 63 : 733-741.
65. DINARELLO, C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 1991 ; 77 : 1627-1652.
66. MELICONI, R. PARRACINO O., FACCHINI A., MORSELLI-LABATE M., BORTOLOTTI F., TREMOLADA F. et al. Acute phase proteins in chronic and malignant liver diseases. *Liver.* 1988 ; 8 : 65-74.
67. NAVASA, M., FOLLO A., FILELLA X., JIMENEZ W., FRANCITORRA A., PLANAS R., et al. Tumor necrosis factor and Interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology.* 1998 ; 27 : 1227-1232.
68. PROPST, T., PROPST A., HEROLD M., SCHAUER G., JUDMAIER G., BRAUNSTEINER H., et al. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993 ; 23 : 832-836.
69. LE MOINE O., DEVIERE J., GRUSIAUX A., DURAND F., BERNAN J., GOLDMAN M., et al. Interleukin-6 : an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 1994 ; 20 : 819-824.
70. BAC D.J., PRAIMBOOM W.M., MULDER P.G.H., ZYLSTRA F.J., WILSON J.H.P. High interleukin-6 production within the peritoneal cavity in decompensated cirrhosis and malignancy related ascites. *Liver.* 1995 ; 15 : 265-270.
71. RUNYON B.A. Ascitic fluid and serum C-reactive protein concentrations in patients with and without peritonitis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1986 ; 86 : 773-775.

72. FABRIS C., PIRISI M., SOARDO G., FALLETI E., PEZZETTA F., VITALLI D., et al. Value of serum C-reactive protein measurement in the detection of hepatocellular carcinoma superimposed on liver cirrhosis. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 1994 ; 120 : 229-232.
73. FABRIS C., PIRISI M., SOARDO G., TONIUTTO P., FALLETI E., VITULLI D., et al. Diagnostic usefulness of acute-phase protein measurement in hepatocellular carcinoma. *Cancer. Invest.* 1996 ; 14 : 103-108.
74. SINGH N., YO V.L., WAGENER M.M., GAYOWSKI T. Cirrhotic fever in the 1990's : a prospective study with clinical implications. *Clin. Inf. Dis.* 1997 ; 24 : 1135-1138.
75. PUGH R.N.H., MURRAY-LYON IM.M, DAWSON J.L., PIETRONI M.C., WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973 ; 60 : 646-649.
76. RICHARDET J.P., BEAUGRAND M., Infection péritonéale spontanée chez le cirrhotique. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1991 ; 15 : 239-249.
77. CAMPILLO B., DUPEYRON C., RICHARDET J.P., MANGENEY N., LELUAN G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis : effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin. Inf. Dis.* 1998 ; 26 : 1066-1070.
78. DUPEYRON C., CAMPILLO B., MANGENEY N., RICHARDET J.P. LELUAN G. Changes in nature and antibiotic resistance of bacteria causing peritonitis in cirrhotic patients over a 20 year period. *J. Clin. Pathol.* 1998 ; 51 : 614-616.
79. CAMPILLO B. DUPEYRON C., RICHARDET J.P. Portage de germes multirésistants et risque infectieux chez le malade cirrhotique. Journées Francophones de Pathologie Digestive. Nice, mars 2000. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2000 ; 24 : n°2bis A117.
80. BALLOU S.P., KUSHNER I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv. Inter. Med.* 1992 ; 37 : 313-336.

81. CASTELL J.V., GOMEZ-LECHON M.J., DAVID M., FABRA R., TRULLENQUE R., HEINRICH P.C. Acute phase response of human hepatocytes : regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990 ; 12 : 1179-1186.
82. BASSO D., FABRIS C., MEANI A., DEL FAVERO G., VIANELLO D., ANGONESE C., et al. C-reactive protein in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann. Clin. Res.* 1988 ; 20 : 414-416.
83. MAURY C.P.J. Monitoring the acute phase response : comparison of tumour necrosis factor (cachectin) and C-reactive protein responses in inflammatory and infections diseases. *J. Clin. Pathol.* 1989 ; 43 : 1078-1082.
84. OSHITANI N., KITANO A., FUKUSHIMA R., OKABE H., KASHIMA K., NAKAMURA S., et al. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment. *Digestion*. 1990 ; 46 ; 107-113.
85. UHL W., BUCHLER M., MALFERTHEIMER P., MARTINI M., BERGER H.G. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991 ; 6 : 253-259.
86. BORIES P.N., CAMPILLO B., AZAOU L., SCHERMAN E. Long-lasting NO overproduction in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1997 ; 25 : 1328-1333.
87. CUHNA F.Q., ASSREUX J. , MOSS D.W. , REIS D., LEAL L.M.C., MONCADA S., et al. Differential induction of nitric oxide syntase in various organs of the mouse during endotoxemia : role of TNF α and IL-1 β . *Immunology*. 1994 ; 81 : 211-215.
88. CUHNA F.Q., MOSS D.W., MOSS L.M.C., MONCADA S., LIEW F.Y. Induction of macrophage parasitocidal activity by staphylococcus aureus and exotoxins through the nitric oxide synthesis pathway. *Immunology*. 1993 ; 78 : 563-567.
89. PHILIP A.G. Response of C-reactive protein in neonatal group B streptococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1985 ; 2 : 145-148.

90. NADAL D., LAUENER R.P., BRAEGGER C.P., KAUFHOLD A., SIMMA B., LUTTICKEN R., et al. T cell activation and cytokine release in streptococcal toxic shock-like syndrome. *J. Pediatr.* 1993 ; 122 : 727-729.
91. RONNESTAD A., ABRAHAMSEN T.G., GAUSTAD P., FINNE P.H. C-reactive protein (CRP) response patterns in neonatal septicaemia. *APMIS.* 1999 ; 6 / 593-600.
92. BLANCO A., SOLIS G., ARRANZ E., COTO G.D., RAMOS A., TELLERIA J. Serum levels of CD 14 in neonatal sepsis by gram-positive and gram-negative bacteria. *Acta Paediatr.* 1996 ; 6 : 728-732.
93. VALMARI P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis : magnitude of the response related to bacterial species. *Infection.* 1984 ; 12 : 328-330.
94. JULANDER I., SVANBOM M., Prediction of staphylococcal etiology among patients with septicemia with or without endocarditis by multivariate statistical methods. *Scand. J. Infect. Dis.* 1985 ; 17 : 37-46.
95. LINDBACK S., HELLGREN U., JULANDER I., HANSSON L.O. The value of C-reactive protein as a marker of bacterial infection in patients with septicaemia/endocarditis and influenza. *Scand. J. Infect. Dis.* 1989 ; 21 : 543-549.
96. ENGEL A., MACK E., KERN P., KERN W.V. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteria and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection.* 1998 ; 26 : 213-221.

A mes parents,
pour m'avoir permis de faire des études

A ma femme et ma fille,
source constante de motivation

A Sylvie et Vincent,
pour l'intérêt qu'ils ont témoigné à mon travail

Au Dr. Bernard *CAMPILLO*,
pour sa disponibilité et sa gentillesse
ainsi que pour son aide à la synthèse
et à la réalisation de la thèse

Au Dr. Phuong Nhi BORIES,
pour avoir mis à ma disposition les moyens du recueil des données
ainsi que son aide pour la partie « Biochimie »

Au Dr. Catherine DUPEYRON
pour son aide pour la partie « Bactériologie »

A Madame Valérie MIRANDA,
pour son travail de secrétariat