

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

**ANNEE 2002**

**N°**

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

**Discipline : Médecine Générale**

**Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2002**

**A CRETEIL (PARIS XII)**

**Par TELMINI Sami**

**Né le 19 juillet 1970 à LA MARSA (TUNISIE)**

**TITRE :**

**CARACTERISTIQUES ET PRONOSTIC  
DES INFECTIONS PERITONEALES SPONTANEEES  
ET DES BACTERIEMIES NOSOCOMIALES  
CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES**

**DIRECTEUR DE THESE :  
Monsieur CAMPILLO Bernard**

**LE CONSERVATEUR DE LA  
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

**Signature du  
Directeur de thèse**

**Cachet de la bibliothèque  
universitaire**

A mon cher Maître, le Docteur B. CAMPILLO,

Pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail et pour la richesse de son enseignement.

Qu'il trouve ici le témoignage de tout mon respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur JACOTOT, à Monsieur le Professeur MAVIER et madame le Professeur MALLAT,

Pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter de faire partie du jury.

A Madame le Docteur C. DUPEYRON, à Monsieur le Docteur T. KHEO et à  
Monsieur le Docteur JP. RICHARDET,  
Pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans la réalisation de cette étude.

A mes parents, mes frères et mes sœurs.

A Véronique

A Hélène, Romain et Clément

## PLAN

	Pages
1) Résumé .....	10
2) Introduction .....	12
3) Généralités .....	14
Cirrhose .....	14
Epidémiologie .....	16
Complications de la cirrhose .....	20
Hypertension portale .....	21
Insuffisance hépato-cellulaire .....	24
Ascite .....	27
Syndrome hépato-rénal .....	30
4) Les infections chez les patients cirrhotiques .....	31
Généralités .....	31
Pathogénie des infections chez le malade atteint de cirrhose .....	31
Infection péritonéale spontanée chez le cirrhotique .....	32
Physiopathologie .....	33
Diagnostic .....	35
Pronostic .....	41
Traitement .....	41
Prévention .....	43
Les autres complications infectieuses .....	48
Les septicémies .....	48
Les pneumopathies .....	49

Les infections urinaire .....	49
Les infections cutanées .....	49
Autres .....	50
5) Buts de l'étude .....	51
6) Patients et méthodes .....	52
7) Analyse statistique .....	55
8) Résultats .....	56
9) Discussion .....	61
10) Conclusion .....	66
11) Tableaux .....	67 à 71
12) Références .....	72 à 75

## RESUME

Les infections bactériennes sont des complications fréquentes et graves au cours de l'évolution des cirrhoses. Les infections les plus fréquentes sont les infections péritonéales spontanées, les infections urinaires, les pneumopathies, les bactériémies et les infections dermatologiques. La flore prédominante, en particulier pour les infections péritonéales spontanées, est dominée classiquement par les entérobactéries. Le diagnostic d'infection péritonéale spontanée repose sur une augmentation du nombre de leucocytes polynucléaires (LPN) supérieur à  $250/\text{mm}^3$  dans le liquide d'ascite.

Depuis quelques années, l'attention a été attirée sur les modifications épidémiologiques concernant la flore responsable des infections bactériennes observées chez les malades cirrhotiques.

Les buts de cette étude prospective réalisée chez des patients cirrhotiques hospitalisées étaient de décrire l'épidémiologie des principales infections hospitalières, infection péritonéale spontanée et bactériémie et d'évaluer l'impact de la nature des germes incriminés dans ces infections hospitalières sur les caractéristiques, les complications, la récurrence et le pronostic de ces infections.

Cent quatre vingt quatorze épisodes d'infection péritonéale spontanée et 119 épisodes de bactériémies chez 200 patients hospitalisés ont été incluses dans cette étude prospective, 93% étaient des infections nosocomiales. Les germes Gram positif étaient prédominants dans les infections nosocomiales (70%), le taux de prévalence du *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant était de 24,8%. Les infections nosocomiales et celles causées par le staphylocoque étaient associées à un taux de mortalité plus élevé que celui des infections communautaires ( $p=0,00255$ ) et celui des infections causées par les autres germes ( $p=0,0048$ ). Les infections à *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant étaient caractérisées par un caractère plus récidivant dans plusieurs sites, autres que le liquide d'ascite et le sang, en comparaison aux autres germes isolés ( $p=0,0004$ ).

L'âge ( $p=0,0048$ ), le score de Pugh ( $p=0,0011$ ) et le staphylocoque ( $p=0,0031$ ) étaient indépendamment associés à la mortalité.

Les infections péritonéales spontanées causées par les germes Gram positif étaient caractérisées par un nombre de leucocytes polynucléaires (LPN) dans le liquide d'ascite inférieur à celui des bactéries Gram négatif.

Les germes Gram positif étaient prédominants dans les infections péritonéales spontanées et les bactériémies nosocomiales chez les patients cirrhotiques.

L'émergence du staphylococcus aureus méthicillino-résistant( SAMR) pose un problème particulier à cause du caractère récidivant dans plusieurs sites et du moins bon pronostic des infections causées par ce germe.

Les modifications de l'épidémiologie des infections nosocomiales décrites invitent à s'interroger sur l'épidémiologie observée dans chaque centre, à adapter les protocoles d'antibiothérapie probabiliste, à revoir l'antibiothérapie prophylactique. La prévention des infections chez les malades cirrhotiques nécessite de nouvelles stratégies.

## INTRODUCTION

La mortalité liée à la cirrhose a diminué en France durant les dernières décennies (8). La raison majeure de cette diminution est la baisse de la consommation d'alcool, l'alcoolisme étant la cause principale des cirrhoses en France. La meilleure prise en charge de la maladie et de ces complications évolutives a joué un rôle majeur. Ainsi, les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes sont une complication classique et redoutable de l'hypertension portale. Ces accidents hémorragiques étaient grevés autrefois d'une lourde mortalité ; une meilleure prise en charge grâce aux mesures de réanimations et de traitements préventifs reposant sur les moyens pharmacologiques et/ou la sclérothérapie ou la ligature de varices œsophagiennes en ont considérablement amélioré le pronostic (10).

La transplantation hépatique a également radicalement modifié le pronostic des cirrhoses terminales, des taux de survie de l'ordre de 80% à cinq ans après l'intervention sont observés chez des malades dont l'espérance de vie ne dépassait pas un an. L'inadéquation entre le nombre de candidats potentiels à la transplantation et le nombre de donneurs limitent cependant l'impact de ce progrès majeur (9).

Les complications infectieuses sont également une complication habituelle dans l'évolution des cirrhoses. Leur pronostic a également bénéficié d'une amélioration des moyens diagnostiques, des stratégies des traitements antibiotiques et des mesures prophylactiques.

Les données classiques montraient que la majorité des infections au cours de la cirrhose était due à des entérobactéries, principalement des *Escherichia Coli* appartenant à la flore digestive, ces données étaient essentiellement basées sur l'étude des infections communautaires (15,16,21,22,23).

En raison d'une survie prolongée et de la possible répétition d'accidents infectieux chez ces malades dont la fonction hépatique est sévèrement altérée, la plupart des infections risquent d'être hospitalière.

Depuis quelques années, l'attention a été attirée par des modifications épidémiologiques concernant la flore responsable des infections bactériennes observées chez les malades cirrhotiques hospitalisés, par rapport aux données classiques, dans tous les domaines de la pathologie les infections nosocomiales se caractérisent, en effet par une sélection de germes de plus en plus résistants aux antibiotiques (12).

D'autres part, toutes les mesures invasives, tant à visée diagnostique que thérapeutique, exposent à un risque accru d'infections provoquées par des germes multi-résistants.

Parallèlement à l'augmentation des résistances des bacilles Gram négatif, on a vu l'émergence de bactéries cocci Gram positif pouvant présenter des phénotypes de haut niveau de résistance aux antibiotiques ; ainsi, certaines souches d'entérocoques (*Enterococcus faecium*) et surtout *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (SAMR) (12).

Le SAMR est un des principaux germes responsable d'infections nosocomiales. Son rôle pathogène est favorisé par un portage corporel transmis de façon manuporté et à l'origine d'infections invasives. Les fosses nasales sont le principal réservoir de ce portage, l'acquisition du portage pendant le séjour hospitalier est favorisé par la durée de l'hospitalisation (3,6,11).

Cette étude prospective a été menée afin d'analyser l'épidémiologie des infections péritonéales spontanées et des bactériémies acquises à l'hôpital dans une large population de patients cirrhotiques, avec une atteinte hépatique sévère, hospitalisés pendant une longue durée. Ces deux types d'infections étaient les plus fréquentes et les plus faciles à mettre en évidence bactériologiquement, elles sont responsables d'un taux de mortalité élevé pendant le séjour hospitalier.

Le second but de cette étude était de définir l'impact de la nature des germes incriminés dans ces infections hospitalières sur les caractéristiques, les complications, la récurrence et le pronostic de ces infections.

Comme le diagnostic d'infection péritonéale spontanée était basé principalement sur le nombre de cellule dans le liquide d'ascite, on a fait une étude sur ce critère en fonction des différents germes isolés.

## GENERALITES

### A/ CIRRHOSE

Les cirrhoses sont des maladies chroniques du foie caractérisées par l'association de trois lésions: une nécrose des hépatocytes, une sclérose c'est-à-dire un développement excessif du tissu conjonctif, et enfin des nodules de régénération: il s'agit d'amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales. Suivant la taille des nodules, on parle de cirrhose micro ou macro nodulaire.

Le foie cirrhotique peut être de volume normal ou augmenté (cirrhose hypertrophique) ou diminué (cirrhose atrophique).

La cause principale des cirrhoses en France est l'alcoolisme chronique. Les autres causes sont: l'hépatite virale (cirrhose post-hépatique), la cholestase intra ou extra-hépatique d'évolution prolongée (cirrhose biliaire primitive ou secondaire), certaines anomalies héréditaires du métabolisme (hémochromatose idiopathique, maladie de Wilson, galactosémie, fructosémie, certaines glycogénoses).

L'obésité est également une cause de cirrhose dont la fréquence augmente (en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans les pays occidentaux), l'obésité est à l'origine de lésions de steato-fibrose hépatique qui peuvent évoluer vers la constitution de cirrhose, l'obésité est aussi aux Etats-Unis la troisième cause de cirrhose.

Dans certain nombre de cas aucune étiologie précise ne peut être retrouvée.

Pendant une partie plus ou moins longue de leur évolution, les cirrhoses peuvent rester cliniquement latentes. Puis, elles donnent lieu à diverses complications liées les unes à l'hypertension portale (hémorragie digestive par ruptures des varices œsophagiennes ou par gastrite hémorragique), les autres à l'insuffisance hépato-cellulaire (ictère et encéphalopathie hépatique), d'autres à ces deux mécanismes. Dans 10% des cas, il se développe un hépatocarcinome.

Le signe clinique caractéristique de la cirrhose est représenté par les modifications de la consistance de l'organe et du bord inférieur : le foie est dur, le bord inférieur tranchant. Les autres signes sont ceux de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépato-cellulaire.

Les anomalies les plus fréquentes de l'exploration fonctionnelle hépatique sont :

- L'augmentation de la bilirubinémie.
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale comprise entre 15 et 25g/l. L'Electrophorèse des protides sériques met également en évidence un bloc bêta-gamma : cette fusion des taches correspondant à ces deux globulines est due à l'augmentation des immunoglobulines A.
- Une baisse du taux de prothrombine (TP) qui reflète la diminution de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation en particuliers les facteurs : I (fibrinogène), II, V, VII, VIII, IX, X, le dosage du facteur V, notamment, permet d'évaluer le degré de l'insuffisance hépato-cellulaire.
- La baisse de l'albumine qui est proportionnelle au degré de l'insuffisance hépatique.
- La diminution modérée du cholestérol sérique.
- L'augmentation modérée des transaminases et des phosphatases alcalines.
- L'hyperammoniémie
- Une anémie plus en moins marquée en rapport avec une carence en folate, une insuffisance médullaire, une toxicité de l'alcool sur les hématies, un hypersplénisme, une hémorragie digestive occulte, une dilution favorisée par l'expansion du secteur liquidien extra cellulaire.
- Une neutropénie de sévérité variable est fréquente observée au cours de la cirrhose, elle est due à l'hypersplénisme.
- Une thrombopénie, dans le cas de la cirrhose alcoolique, une toxicité directe de l'alcool sur les plaquettes joue également un rôle.
- Varices œsophagiennes et gastriques, signes de l'hypertension portale, mises en évidence par la fibroscopie oesogastroduodunale, apparaissent sous forme de cordons variqueux, habituellement au nombre de 4, naissant au niveau de la jonction des muqueuses gastriques et œsophagiennes et se développant vers le haut jusqu'au niveau de la crosse de l'azygos.
- L'échographie trouve un foie de taille normal, diminué(cirrhose atrophique), augmenté (cirrhose hypertrophique), à contours normaux ou déformés. Elle met en évidence aussi des signes d'hypertension portale: ascite, splénomégalie, augmentation

du diamètre du tronc porte, dilatation des veines mésentériques supérieures et de la veine splénique, circulation collatérale porto cave, reperméabilisation d'une veine para-ombilicale.

- La ponction biopsie hépatique par voie transpariétal ou par voie transjugulaire permet une étude histologique du foie et met en évidence les lésions caractéristiques de la cirrhose: nodules de régénération, fibrose, lésions associées (stéatose, hépatite alcoolique).

La durée totale de la maladie est très variable, allant de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. La mort est due à une hémorragie digestive, à une encéphalopathie, à une infection, à la cachexie, à une insuffisance rénale, à un hépatocarcinome.

## **B/ EPIDEMIOLOGIE**

### **1- CIRRHOSE ALCOOLIQUE**

En France la cirrhose alcoolique est la plus fréquente des cirrhoses:

90 à 95% des cas de cirrhose chez l'homme.

70 à 80% des cas de cirrhose chez la femme.

On estime qu'il y a en France environ 200 000 cirrhoses alcooliques.

Le nombre de décès par cirrhose alcoolique est en France de 15 000 par an.

### **2- CIRRHOSE POST HEPATITE VIRALE**

#### **a) CIRRHOSE POST HEPATITE B**

Environ 10% des sujets contaminés par le virus B deviennent des porteurs chroniques, chez 1/3 des porteurs chroniques, le foie est le siège d'une hépatite chronique active avec un risque de développement ultérieur de cirrhose.

## **b) CIRRHOSE POST HEPATITE C**

L'hépatite C représente, ces dernières années en occident, 90% des hépatites post-transfusionnelles. Sa prévalence est très élevée chez les toxicomanes.

Après une infection aiguë, le risque d'évolution chronique est élevé, environ 50%.

L'hépatite chronique C peut dans 50 à 60% des cas évoluer vers une cirrhose.

## **c) CIRRHOSE DUE A D'AUTRES VIRUS.**

### **VIRUS D**

L'hépatite chronique à virus D correspond le plus souvent à la surinfection d'un sujet infecté chroniquement par le VHB (puisque le virus est un virus défectif), le risque est de l'ordre de 2 à 5%. En effet, l'hépatite B guérit le plus souvent, donc le virus D ne peut plus se répliquer.

En cas de surinfection par le virus D d'un porteur chronique du virus B, une aggravation est souvent constatée avec une évolution rapide vers la cirrhose.

### **VIRUS A**

Il n'y a pas d'hépatite chronique due au virus A.

### **VIRUS E**

Il n'y a pas d'hépatite chronique due au virus E.

### **AUTRES VIRUS.**

Epstein Barr Virus, Herpès Simplex Virus ; Cytomégalo virus ; Virus du Zona et de la Varicelle ; Virus exotique. Tous ces virus donnent des hépatites virales aiguës sans passage à la chronicité.

### **3-CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE**

La cirrhose biliaire primitive est une maladie chronique cholestatique rare ( prévalence 10 cas pour 100 000 habitants) survenant habituellement chez les femmes d'âge moyen.

Le pourcentage de malades développant une cirrhose après 4 ans d'évolution est d'environ 50%.

La survie à 5 ans se situe entre 50 et 75%.

### **4- CIRRHOSE BILIAIRE SECONDAIRE**

La cholestase chronique, en cas d'obstruction très prolongée de la voie biliaire principale, peut entraîner la constitution d'une fibrose hépatique mutilante avec nodule de régénération appelée cirrhose biliaire secondaire.

La cirrhose biliaire secondaire est une complication de la cholangite sclérosante primitive.

La CBS est une maladie rare et mortelle avec une médiane de survie à 7 ans environ.

### **5- AUTRES CIRRHOSES.**

#### **a) HEPATITES MEDICAMENTEUSES CHRONIQUES ET CIRRHOSES.**

La prise prolongée de médicament hépatotoxique constitue un facteur essentiel de la constitution des hépatopathies médicamenteuses chroniques. La cirrhose est une complication de ces hépatites chroniques.

#### **b)-HEPATITES CHRONIQUES AUTO IMMUNES.**

On distingue 2 groupes d'hépatite chronique auto-immune:

- Les hépatites chroniques auto-immunes de type I caractérisées par la présence d'autoanticorps anti muscle lisse(antiactine) associés à des anticorps anti noyau et anti membrane hépatocytaire.

- Les hépatites chroniques auto-immunes de types II caractérisées par la présence d'auto-anticorps anti-microsome de foie et de rein de type 1.
- Les hépatites chroniques actives auto-immunes sont des affections rares, elles surviennent chez les femmes dans 80%.

L'évolution se fait souvent vers la cirrhose, le type II est le plus cirrhogène.

La mortalité semble maximale durant les 2 premières années.

### **c)-DEFICIT HEREDITAIRE EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE.**

L'alpha-1 antitrypsine est une glycoprotéine plasmatique dont la fonction principale est d'inhiber la trypsine, une protéase très répandue dans l'organisme.

CHEZ L'ENFANT:

- La première manifestation du déficit héréditaire en alpha-1-AT est l'apparition d'une hépatomégalie accompagnée d'une cholestase néonatale. Une disparition de ces symptômes est souvent observée au cours de la deuxième année de vie. A cette période silencieuse peut faire suite une cirrhose dont la date d'apparition varie de 2 à 12 ans.
- Habituellement chez l'enfant, le foie est seul atteint mais des associations de cirrhose et d'emphysème pulmonaire sont possibles.

CHEZ L'ADULTE:

- L'emphysème pulmonaire constitue la traduction la plus fréquente du déficit en alpha-1-AT, l'association avec une hépatopathie est rare.
- Lorsqu'elle existe, l'atteinte hépatique est d'apparition tardive avec constitution d'une cirrhose à bas bruit vers 50 ou 60 ans.
- Le déficit en alpha-1-AT est présent chez 2 à 4% des sujets en France.

### **d) HEMOCHROMATOSES.**

On distingue deux types d'hémochromatose:

- l'hémochromatose génétique caractérisée par une surcharge en fer diffuse de l'organisme au niveau du foie. Cette surcharge est en rapport avec une hyperabsorption digestive du fer., La transmission est autosomale récessive,

déterminé par un gène situé sur le chromosome 6. La prévalence de la maladie est importante dans certaine population en particulier dans l'Ouest de la France.

- L'hémochromatose secondaire, 4 étiologies principales existent : les transfusions, la cirrhose en particulier alcoolique, la dysérythropoïèse et l'hémolyse, l'insuffisance rénale et l'hémodialyse.

#### e) **MALADIE DE WILSON.**

La maladie de Wilson (ou dégénérescence hépato-cellulaire) est une affection génétique rare à transmission autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cuivre dans l'organisme prédominant au niveau du foie et du système nerveux central.

L'hépatite chronique active survient généralement entre 10 et 20 ans avant l'apparition des manifestations nerveuses.

La cirrhose survient plus tardivement entre 20 et 40 ans.

### **C/ COMPLICATIONS DE LA CIRRHOSE.**

Pendant une partie plus en moins longue de leur évolution, les cirrhoses peuvent rester cliniquement latentes.

Puis, elles donnent lieu à diverses complications liées les unes à l'hypertension portale (hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes ou gastrite hémorragique), les autres à l'insuffisance hépatocellulaire (ictère et encéphalopathie), d'autres à ces deux mécanismes (ascite). Dans 10% des cas, il se développe un hépatocarcinome.

Les infections sévères sont des complications très fréquentes de la cirrhose, le pronostic de ces maladies sont graves, la mortalité est de 27 à 70% au cours de l'hospitalisation et de 63 à 93% dans l'année qui suit le premier épisode infectieux (15).

## 1- HYPERTENSION PORTALE

On désigne le nom d'hypertension portale l'ensemble des manifestations pathologiques liées à l'élévation de la pression portale au-dessus de 15 mm de mercure, ou mieux, à une élévation du gradient porto-cave au-dessus de 5 mm de mercure.

En effet, ce qui détermine le développement d'une circulation collatérale porto-cave, ce n'est pas l'élévation absolue de la pression portale, mais l'existence d'une différence anormale de pression entre le territoire porte et le territoire cave.

Le foie est vascularisé par l'artère hépatique pour 25% et la veine porte pour 75%.

Depuis les veines portales terminales jusqu'aux veines sus-hépatiques la circulation à travers le foie normal a lieu avec un faible gradient de pression.

Les sinusoides intrahépatique ont une structure particulière, caractérisée par l'absence de membrane basale vraie et l'existence de nombreuses fenestrations de l'endothélium.

Cette structure permet un contact maximum entre les hépatocytes et le sang, l'espace péri-sinusoidal, situé entre les cellules endothéliales et les hépatocytes est appelé espace de Disse.

Au cours de la cirrhose, il se produit des modifications anatomiques :

- Destruction de l'architecture normale du parenchyme hépatique avec fibrose et nodules de régénération.
- Apparition de shunt intrahépatique.
- Apparition d'une membrane continue au niveau des sinusoides, appelée capillarisation de l'espace de Disse en grande partie responsable de l'hypertension portale.

L'hypertension portale est due presque exclusivement à des obstacles sur la circulation porto-hépatique. Ces obstacles peuvent siéger au-dessous du foie, sur la veine porte (bloc infra hépatique) ou dans le foie (bloc intrahépatique) comme c'est le cas pour les cirrhoses ou sur les veines sus-hépatiques (bloc suprahépatique) .

L'augmentation de la pression portale entraîne une distension de la rate ; cette splénomégalie entraîne une destruction accrue ou une séquestration à l'intérieur de

l'organe des plaquettes, des polynucléaires et des hématies. Ces anomalies hématologiques sont regroupées sous le nom d'hypersplénisme.

L'augmentation de la différence de pression entre les territoires porte et cave entraîne le développement d'anastomoses porto-caves. Celles-ci sont de quatre types.

La circulation collatérale de type inférieure se fait par l'intermédiaire de la veine mésentérique inférieure vers les veines hémorroïdales et la veine cave inférieure.

La circulation collatérale de type supérieure se fait par l'intermédiaire de la veine coronaire stomachique ou la veine cardiotubérositaire vers le réseau veineux du cardia et de l'œsophage, puis les veines azygos, et enfin la veine cave supérieur.

La circulation collatérale de type postérieur se fait par l'intermédiaire de la veine cardiotubérositaire, vers la veine du pilier gauche du diaphragme, puis vers la veine surrénale gauche, puis vers la veine rénale gauche et enfin vers la veine cave inférieure (anastomose spléno-phréno-surrénalo-réno-cave).

La circulation collatérale de type antérieure se fait par le ligament falciforme vers la paroi abdominale.

Une circulation collatérale peut également se développer, en dehors des types précédemment décrits, à travers des adhérences entre intestin et paroi abdominale qui peuvent se constituer après intervention chirurgicale sur l'abdomen.

L'hypertension portale peut être cliniquement latente pendant des nombreuses années. Sa seule complication réellement dangereuse est représentée par les hémorragies dues à la rupture de varices œsophagiennes ou cardiotubérositaires.

#### **a) VARICES OESOPHAGO-GASTRIQUES ET HEMORRAGIE DIGESTIVE.**

L'apparition des varices œsophagiennes est liée à des anastomoses multiples, par des veines perforantes, entre le réseau sous muqueux et le réseau péri-œsophagien alimenté par les vaisseaux courts de l'estomac et de la veine coronaire stomachique.

Le risque hémorragique est lié à la taille des varices et non au degré de l'hypertension portale.

Pour certains auteurs, le risque hémorragique est également lié à la gravité de la cirrhose.

Environ 60% des malades cirrhotiques sont porteurs de varices œsophagiennes.

L'incidence annuelle d'apparition des varices œsophagiennes est d'environ 10% par an.

La rupture de varices œsophagiennes est responsable de plus de 80% des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale chez le cirrhotique.

L'épisode hémorragique s'arrête de lui-même dans les 2/3 des cas mais une récurrence précoce qui constitue le facteur le plus important du pronostic vital survient dans 70% des cas.

A moyen terme, 70% des hémorragies digestives sont destinées à récidiver, mais après 5 ans d'évolution des varices œsophagiennes, le risque hémorragique devient quasi-nul.

La mortalité du premier épisode d'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes était de l'ordre de 40% et celle des épisodes suivants de 30% pendant les années soixante dix, mais grâce au développement de thérapeutiques préventives et curatives( bêta bloqueurs, scléroses et ligatures de varices œsophagiennes), la mortalité a été améliorée.

Les varices gastriques sont exceptionnellement isolées sans varices œsophagiennes. Il existe deux variétés de varices gastriques : varices cardiales, varices de la grosse tubérosité.

Les lésions de la muqueuse gastrique sont responsables de saignement à bas bruit.

## **b) AUTRES VARICES ; HEMORROIDES.**

On a signalé d'autres localisations de varices :duodénales, coliques, rectales, péritonéales.

Ces localisations sont rares, et, en tout cas, ne donnent lieu qu'exceptionnellement à des complications sérieuses : hémorragie digestive ou hémopéritoine.

Les hémorroïdes sont assez fréquentes en cas d'hypertension portale. Mais la banalité des hémorroïdes leur enlève toute valeur diagnostique.

## **2- INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE.**

On désigne sous le nom d'insuffisance hépatocellulaire, l'ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de l'activité des hépatocytes.

Les trois causes principales d'insuffisance hépatocellulaire sont : 1) les hépatites cytolytiques aiguës, virales, toxiques ou médicamenteuses ; 2) les hépatites chroniques ; 3) les cirrhoses.

L'insuffisance hépatocellulaire se traduit par une diminution des fonctions des hépatocytes, fonction de synthèse, fonction d'épuration, fonction biliaire.

La diminution de la fonction de synthèse se traduit par une baisse de la concentration de l'albumine, du cholestérol et de certains facteurs de la coagulation.

L'altération de la fonction d'épuration a pour conséquence l'accumulation dans le milieu intérieur de l'ammoniac et de nombreux métabolites et la diminution du catabolisme de nombreuses drogues métabolisées dans le foie.

La diminution de la fonction biliaire a pour conséquence une cholestase. Celle-ci est responsable d'un ictère à bilirubine conjugué.

L'insuffisance hépatocellulaire peut n'entraîner aucune manifestation clinique, son diagnostic repose alors uniquement sur des anomalies biologiques.

La symptomatologie clinique est assez disparate ; elle dépend en partie de l'intensité de l'insuffisance hépatocellulaire, d'une part et de sa durée, d'autre part.

### **a) ICTERE**

L'insuffisance hépatocellulaire peut être à l'origine d'un ictère à bilirubine conjuguée, s'accompagnant par conséquent d'une bilirubinurie. Le degré de l'ictère est très variable ; il peut être très intense. Un ictère très foncé doit faire rechercher une hémolyse et surtout une insuffisance rénale.

### **b) ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE.**

On désigne sous ce nom l'ensemble des troubles neuropsychiques en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme est très mal connu et il est souvent admis qu'elle est provoquée par l'hyperammoniémie. Toutefois, le rôle de l'ammoniac est loin d'être certain pour les raisons suivantes : l'ammoniac est bien neurotoxique chez l'animal normal, mais avec des concentrations sanguines beaucoup plus élevées qu'au cours de l'encéphalopathie ; il n'existe pas de corrélation stricte entre les variations de l'ammoniémie et de l'encéphalopathie.

On peut schématiquement distinguer trois degrés dans l'intensité de l'encéphalopathie.

Le stade I est caractérisé par l'absence de trouble de la conscience et par la présence d'astérixis. L'astérixis (souvent désigné improprement sous le nom de flapping tremor) n'est pas un tremblement, mais une interruption brusque et brève de la contraction musculaire : sa mise en évidence nécessite donc le maintien actif d'une position. C'est en demandant au patient de tendre les bras en avant, les mains en extension et les doigts écartés, que l'astérixis se manifeste avec le plus de netteté. Dans cette position, apparaissent, à intervalles irréguliers, des mouvements alternatifs de rapprochement et d'écartement des doigts, de flexions et d'extension des articulations métacarpo-phalangiennes et du poignet.

Les deux composantes de ces mouvements sont inégales : la première (rapprochement, flexion) est rapide, la seconde (écartement, extension) plus lente ;

Ces mouvements surviennent de façon bilatérale ; ils sont asymétriques et asynchrones ; leur fréquence est de l'ordre de 2 à 3 par seconde.

L'astérixis peut être mis en évidence au cours de la contraction de la musculature faciale, de la pro-traction de la langue et de la dorsiflexion du pied.

Dans le cas où l'astérixis serait intense, il peut être signalé par le malade car il parasite tous les mouvements. L'étude électromyographique de l'astérixis confirme qu'il s'agit d'une interruption de la contraction pendant quelques dixièmes de seconde ; l'intervalle silencieux correspond au brusque mouvement d'abandon de la posture initiale qui est rétablie par le retour de la contraction.

L'astérixis est très évocateur de l'encéphalopathie hépatique mais il peut être observé dans certaines encéphalopathies toxiques et surtout dans diverses encéphalopathies métaboliques (en particulier en cas d'anoxie, d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale).

Au stade I, l'examen permet souvent de découvrir une hypertonie plastique de type extrapyramidal (rigidité en « tuyau de plomb ») et un phénomène de roue dentée.

Le stade II succède à la phase précédente : il est caractérisé par une altération de la conscience, entraînant un trouble du comportement de type confusionnel. Il n'existe généralement pas de délire. L'astérisis est presque constant.

Le stade III est définie par un coma plus en moins profond. Il est évidemment impossible de rechercher l'astérisis chez un malade comateux. Il n'existe pas de signe de localisation.

On constate assez souvent un signe de Babinski bilatéral. A la phase terminale, il survient souvent des crises convulsives, puis une rigidité de décérébration. L'hyperventilation est fréquente.

Ces signes cliniques s'accompagnent d'importantes anomalies de l'électroencéphalogramme, celles-ci sont parallèles au degré clinique de l'encéphalopathie. Il s'agit d'anomalies non spécifiques, faites principalement d'un ralentissement progressif. Dans certains cas, ils existent un monorphisme et des ondes triphasiques assez particulières à l'encéphalopathie hépatique.

L'évolution et le pronostic de l'encéphalopathie hépatique dépendent largement de sa cause. Au cours des cirrhoses, l'encéphalopathie est parfois provoquée par un traitement diurétique, une infection, l'administration de neuro-sédatifs, et surtout une hémorragie digestive ; l'encéphalopathie est une complication de l'anastomose porto-cave chirurgicale. L'encéphalopathie des cirrhoses a une évolution souvent fluctuante, dans l'immédiat, la moitié ou même les deux tiers des malades sortent de leur coma ; mais le pronostic lointain est fâcheux ; les trois quarts des cirrhotiques ayant fait une encéphalopathie meurent dans l'année qui suit.

Chez quelques cirrhotiques atteints d'encéphalopathie récidivante, on peut voir survenir d'une part, des syndromes cérébelleux et d'autres part, une atteinte médullaire (encéphalopathie-myélopathie). Ces signes cérébelleux ou médullaires sont stables et ne présentent pas de fluctuations de l'encéphalopathie.

### 3- ASCITE

L'ascite est un épanchement péritonéal liquidien non sanglant, c'est généralement une complication évolutive de la cirrhose mais peut relever d'autres étiologies.

L'ascite n'apparaît que lorsque deux conditions physiologiques sont réunies :

l'hypertension portale et une rétention hydrosaline lié à l'insuffisance hépatocellulaire.

L'hypertension portale est une condition nécessaire, mais non suffisante., à l'apparition d'une ascite : chez les sujets atteints d'un obstacle infra hépatique, l'ascite est rare est modérée.

L'augmentation de la résistance hépatique au flux sanguin portal entraîne une ouverture des collatéral porto-caves à l'origine d'une vasodilatation artérielle par augmentation de la synthèse du monoxyde d'azote (NO), d'une augmentation du débit cardiaque et splanchnique et un accroissement du volume plasmatique. Il en résulte également une stimulation des barorécepteurs et des mécanismes vaso-pressifs se traduisant par une stimulation des systèmes sympathiques et rénine- angiotensine. Il en résulte une augmentation de la réabsorption salée et une rétention hydro-salée favorisant l'apparition de l'ascite.

L'ascite s'installe rapidement ou progressivement, quand son volume est inférieur à un ou deux litres, l'ascite ne peut pas être décelée cliniquement. Toutefois, chez certains sujets, elle peut déjà entraîner la distension d'une hernie crurale, inguinale, ou ombilicale, antérieurement connue ou méconnue.

Dans quelques cas, l'installation de l'ascite s'accompagne de quelques douleurs abdominales, du fait du météorisme, une confusion avec une occlusion intestinale est possible ; du fait de la distension d'une hernie, une confusion avec un étranglement herniaire est possible également ; dans ces deux cas, il arrive qu'une intervention chirurgicale soit faite inutilement.

Quand l'ascite devient plus abondante, avant même qu'elle entraîne une distension évidente de l'abdomen, on constate une matité des flancs encadrant la sonorité de la région ombilicale.

Si le malade est placé en décubitus latéral, la matité s'exagère dans le flanc où le liquide s'accumule et diminue dans l'autre.

Quand l'ascite est plus abondante encore, la distension de l'abdomen devient encore plus évidente. L'ombilic est souvent éversé. Les muscles grands-droits de l'abdomen sont plus au moins écartés. La matité devient très franche et très étendue ; elle peut même faire disparaître la sonorité de la région ombilicale.

Quand l'ascite est volumineuse, il est généralement impossible de préciser l'état des viscères abdominaux. Si l'abdomen n'est pas trop tendu, et qu'il existe une splénomégalie ou une hépatomégalie (ou une tumeur intrapéritoniale), on peut observer le signe du glaçon : la dépression brusque de la paroi refoule l'organe (ou la tumeur) qui donne ensuite un choc en retour (à la manière d'un glaçon qu'on enfonce dans l'eau et qui remonte à la surface).

L'ascite s'accompagne souvent d'un œdème de la paroi abdominale, dans lequel les veines de la circulation collatérale forment de petites rigoles bien perçues par la palpation. Elle s'associe parfois à un épanchement pleural gauche, ou plus souvent droit ; il est dû à l'existence de communication entre les cavités pleurales et péritonéales à travers le diaphragme.

Un œdème des membres inférieurs est d'observation assez fréquente, surtout lorsque l'ascite est volumineuse : il est dû, en partie à la rétention hydrosaline, en partie à la compression de la veine cave inférieure par l'ascite.

Quand l'épanchement liquidien est important, l'inconfort du sujet est souvent très grand. L'anorexie est habituelle. Du fait de la compression du diaphragme, ou d'un épanchement pleural associé, une dyspnée peut se développer.

Pendant que l'ascite se constitue, bien évidemment le poids du sujet augmente. Parallèlement, la diurèse diminue. Chez les sujets régulièrement surveillés, les variations du poids et de la diurèse permettent de détecter la constitution d'une ascite, avant même l'apparition de signes locaux.

La ponction de l'ascite permet de retirer un liquide transparent, un peu jaune, pauvre en protides (moins de 30g/l) et le plus souvent ce taux varie entre 7 et 15g/l.

Le liquide d'ascite contient généralement 20 à 100 cellules/mm<sup>3</sup> dont la plupart sont des cellules endothéliales.

En l'absence d'infection, l'examen bactériologique est négatif à l'examen direct et en culture.

L'évolution de l'ascite cirrhotique est variable. Au début, elle régresse le plus souvent, soit spontanément, soit sous l'influence d'un traitement diurétique. L'ascite se produit suivant un mode variable d'un malade à l'autre. Après plusieurs mois ou plusieurs années d'évolution, l'ascite répond de moins en moins au traitement et tend à devenir irréductible.

### **COMPLICATIONS DE L'ASCITE.**

La rupture de l'ombilic est une complication non exceptionnelle des ascites volumineuses. Elle est due à l'ulcération de la paroi abdominale au niveau de l'ombilic inversé.

L'infection tuberculeuse du liquide d'ascite est une complication aujourd'hui assez rare. Elle justifie cependant la recherche systématique du bacille tuberculeux dans le liquide d'ascite. Généralement, la tuberculisation entraîne une élévation du taux des protides dans le liquide d'ascite ; mais elle peut survenir alors que celui-ci reste bas.

L'infection de l'ascite par des bactéries, s'intègre souvent dans des septicémies, dont elle partage le pronostic fâcheux. L'infection du liquide d'ascite va être amplement détaillée par la suite dans cette étude.

Au début de l'évolution, l'ascite ne s'accompagne généralement pas de désordre hydroélectrolytique dans le sang. Quand l'ascite persiste ou se reproduit, spontanément ou sous l'action des diurétiques, il apparaît souvent une hyponatrémie.

La kaliémie est diminuée ou normale ; mais même dans ce dernier cas, il a été montré que chez ces malades, le pool du potassium était généralement abaissé.

La concentration des bicarbonates est normale ou légèrement abaissée, en rapport avec une alcalose respiratoire ; elle peut être élevée si l'ascite entraîne une gêne respiratoire.

A un stade plus avancé, il peut se développer spontanément, ou sous l'action des diurétiques (largement utilisés dans le traitement de l'ascite), une insuffisance rénale.

### 3- SYNDROME HEPATO-RENAL.

Le syndrome hépato-rénal est une insuffisance rénale fonctionnelle déterminée par une diminution du débit sanguin rénal, elle-même secondaire à une vasoconstriction des artères rénales dont le mécanisme est imparfaitement connu. Les prostaglandines vasodilatatrices dont la production est augmentée au cours de la cirrhose s'opposent à cette vasoconstriction et jouent un rôle important dans le fonctionnement du rein cirrhotique. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les salicylés explique que ces produits étaient contre-indiqués au cours de la cirrhose. Le syndrome hépato-rénal témoigne le plus souvent d'une insuffisance hépatique sévère, il peut se développer spontanément ou peut être provoqué par un facteur précis, en particulier :

- une infection bactérienne.
- une hémorragie digestive
- un traitement diurétique ou par AINS ;
- une ponction d'ascite évacuatrice massive.

Le début peut être brutal ou progressif, le syndrome hépato-rénal se traduit cliniquement par une ascite irréductible c'est à dire qui ne répond plus à un régime désodé et aux diurétiques. , une oligurie inférieure à 500 ml/24h.

Le syndrome hépato-rénal se traduit biologiquement par :

- une augmentation de la créatininémie (toutefois du fait de la fente musculaire, la créatininémie peut rester normale malgré une insuffisance rénale sévère.
- une hyponatrémie inférieure à 125mmoles/litre.
- une natriurèse inférieure à 10 mmoles/24h.

Dans la majorité des cas, le syndrome hépato-rénal est irréversible et le pronostic est sévère.

# **LES INFECTIONS CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES.**

## **I) GENERALITES**

De nombreuses complications surviennent chez les patients atteints de cirrhose. Les infections sévères sont des complications fréquentes dans l'évolution de la maladie. Les infections les plus souvent rencontrées sont les infections du liquide d'ascite (31%), les infections urinaires (25%), les pneumopathies (21%), les infections cutanées (10%), les septicémies (4%) et les endocardites (3%)(1,2,10,18,19).

Le risque de développer une infection bactérienne durant l'hospitalisation est de 47%.

L'infection du liquide d'ascite survient chez 8 à 25% des malades atteints de cirrhose.

Le pronostic de ces maladies est grave. La mortalité, toutes infections confondues, est de 27 à 70% durant l'hospitalisation et de 63 à 93% dans l'année qui suit le premier épisode de l'infection du liquide d'ascite (15,21,27).

Les infections pulmonaires et les infections du liquide d'ascite sont les plus sévères, engageant le pronostic vital dans respectivement 41% et 32%. (21)

## **II) PATHOGENIE DES INFECTIONS CHEZ LE MALADE ATTEINT DE CIRRHOSE.**

La majorité des infections survenant au cours de la cirrhose sont due à des entérobactéries, principalement des Escherichia Coli appartenant à la flore digestive (15,21,27).

L'hypothèse pathogénique la plus probable est la survenue de bactériémies. Les bactéries transloquent à travers la paroi digestive dans les lymphatiques sous-muqueux et diffusent ensuite vers les ganglions mésentériques, les voie lymphatiques thoraciques et la circulation veineuse.

Il a été démontré qu'il existait une translocation des bactéries de la flore digestive vers les ganglions lymphatiques mésentériques chez des rats cirrhotiques alors qu'aucune translocation

n'a été mise en évidence chez des rats contrôles. Ce mécanisme de translocation bactérienne est plus important pour les entérobactéries que pour les entérocoques et les anaérobies, ce qui expliquerait la plus grande fréquence des infections à entérobactéries..

Cette diffusion à travers la paroi digestive peut être favorisée par une lésion pariétale, un choc hémorragique, un état de dénutrition. Par ailleurs, la fréquence des bactériémies à point de départ portal pourrait être augmentée par une atteinte de la fonction kupfférienne hépatique.

La fréquence des épisodes infectieux d'origine bactérienne est plus élevée chez des cirrhotiques ayant une atteinte de la fonction réticulo-endothéliale, appréciée par une technique expérimentale : la clairance de macro-aggrégats d'albumine marquée.

La porte d'entrée des bactéries responsables d'infection peut également être cutanée, urinaire ou respiratoire.

Chez la femme, la survenue d'une infection spontanée du liquide d'ascite par diffusion transfallopienne des bactéries a été décrites, mais il semble s'agir de mécanisme peu fréquent.

### **III) INFECTION PERITONEALE SPONTANEE CHEZ LE CIRRHOTIQUE.**

L'infection péritonéale spontanée se définit par la survenue d'une péritonite bactérienne non tuberculeuse en l'absence de foyer infectieux intra-abdominal.

Des cas isolés d'infection péritonéale spontanée chez des malades atteints de cirrhose ascitique ont été rapportés de longue date.

Caroli et Plateborse ont été les premiers à souligner la fréquence des infections péritonéales spontanées dues à *Escherichia coli* lors des bactériémies ou des septicémies de ce germe (5).

## **A/ PHYSIOPATHOLOGIE**

### **1- ORIGINE DE L'INFECTION PERITONEALE SPONTANEE.**

Les mécanismes de l'infection péritonéale spontanée du cirrhotique sont encore incertains, mais la plupart des auteurs s'accordent à lui reconnaître une origine hématogène. La fréquence des bactériémies accompagnant ou précédant l'infection péritonéale spontanée plaide pour faire des décharges bactériennes la cause et non la conséquence de l'infection péritonéale spontanée. La bactériémie est, d'ailleurs, le mécanisme retenu à l'origine des autres péritonites primitives, qu'elles soient isolées ou associées à d'autres maladies tel le lupus.

En dehors de la bactériémie, les autres modes de contamination sont exceptionnels. Il en est ainsi de la pénétration des germes par voie transfallopienne chez la femme, par ponctions péritonéales ou par migration trans-murale de la flore digestive. Celle-ci, considérée longtemps 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 la vasopressine ou une colectasie. La présence dans l'ascite d'une flore polymicrobienne est alors évocatrice.

### **2- LA BACTERIEMIE CHEZ LE CIRRHOTIQUE.**

Les bactériémies ou les septicémies seraient environ cinq fois plus fréquentes chez les cirrhotiques que chez les malades indemnes de cirrhose (21). Elles surviennent quelle que soit l'origine de la cirrhose, le plus souvent chez un malade atteint d'une cirrhose compliquée. Elles peuvent faire suite à des explorations invasives comme la coloscopie ou la sclérose de varices œsophagiennes. Il n'existe le plus souvent aucun facteur déclenchant.

Même si elle n'est pas formellement démontrée, l'hypothèse d'un passage portal, puis systémique des germes intestinaux pourrait rendre compte de la majorité de ces bactériémies dites alors "spontanées" Cette hypothèse repose sur les arguments suivant :

- a) les germes les plus généralement rencontrés sont des germes saprophytes du tube digestif.
- b) Aucun foyer infectieux extra-digestif n'est mis en évidence dans nombre de cas.

- c) La défaillance de plusieurs mécanismes de défense anti-bactérienne pourrait expliquer chez le cirrhotique le passage de germes dans la circulation portale et générale.

La fonction des macrophages et des cellules de Kupffer est altérée chez une majorité de malades atteints de cirrhose, notamment alcoolique, et cette perturbation fonctionnelle est associée à un risque d'infection bactérienne élevée. Elle paraît secondaire, d'une part, dans le cas des cellules de Kupffer, à la présence de shunt porto-systémique et au trouble de la micro-circulation hépatique.

La fonction des polynucléaires neutrophiles est également altérée mais de façon modérée et inconstante. Les mécanismes en cause seraient une altération de récepteurs aux opsonines et un trouble de la lyse microbienne. En outre, le pouvoir chimio-attractant et le pouvoir opsonisant du sérum sont déficients chez les cirrhotiques du fait des facteurs sériques inhibiteurs et surtout d'une baisse du taux des protéines sériques responsables, notamment la fraction C3 du complément et de la fibronectine.

Des perturbations de l'immunité cellulaire sont présentes en cas de cirrhose quel qu'en soit l'origine mais plus particulièrement au cours de la maladie alcoolique du foie, ces perturbations pourraient, dans une moindre mesure, favoriser l'infection péritonéale spontanée.

### **3- DE LA BACTERIEMIE A L'INFECTION PERITONEALE SPONTANEE.**

Si, dans la majorité des cas, la survenue d'une bactériémie est associée à l'arrivée de bactéries dans la cavité péritonéale, une diminution des défenses anti-bactériennes locales peut expliquer le développement de l'infection péritonéale spontanée.

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 laparotomie chez des malades non cirrhotiques et également par rapport à celui des ascites cardiaques ou néoplasiques qui se compliquent beaucoup moins fréquemment d'infection péritonéale spontanée.

Le pouvoir chimio attractant est également diminué. 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 infection péritonéale spontanée.

Une concentration de protéines inférieure à 10g/l dans l'ascite, observée surtout en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, s'accompagne d'un pouvoir opsonisant bas du liquide d'ascite et d'une prévalence élevée d'infection péritonéale spontanée.

## **B/ DIAGNOSTIC.**

### **1-DONNEES CLINIQUES.**

L'infection péritonéale spontanée peut survenir chez tout cirrhotique, quelles que soient la cause et l'ancienneté de la cirrhose. Elle complique plus volontiers une ascite abondante, mais peut également être révélatrice de l'ascite ou survenir chez des malades ayant une ascite apparemment minime.

Les épanchements pleuraux associés à l'ascite peuvent s'infecter conjointement ou même indépendamment de celle-ci. La coexistence d'une infection péritonéale spontanée et d'un foyer infectieux urinaire, pulmonaire ou cutané s'observe dans un tiers des cas.

L'analyse rétrospective des grandes séries de la littérature montre le peu de spécificité des manifestations cliniques de l'infection péritonéale spontanée (21).

Parmi les symptômes révélateurs, le décalage thermique et les douleurs abdominales sont les plus fréquents ; ces deux signes sont présents simultanément dans 50 p. 100 des cas (21), des troubles du transit sont également fréquents (diarrhée, vomissements)..

Toute aggravation brutale de la cirrhose, apparition ou majoration d'un ictère, d'une encéphalopathie ou d'une ascite doit également faire suspecter une infection péritonéale spontanée.

L'examen clinique peut retrouver des signes d'irritation péritonéale, rarement une contracture.

Il existe une hyperleucocytose sanguine dans plus de trois quarts des cas, à majorité polynucléaire neutrophile, plus importante en cas de foyers infectieux associés. Une lymphopénie a également été apportée.

Une altération de la fonction rénale avec augmentation de la créatinémie et effondrement de la natriurèse sont fréquents. En revanche, les tests biologiques hépatiques sont peu influencés, au moins au début.

L'infection péritonéale spontanée reste asymptomatique dans près de 10 p. 100 des cas, ce qui justifie le caractère systématique de l'examen du liquide d'ascite chez le cirrhotique ascitique.

## **2-CARACTERISTIQUES DU LIQUIDE D'ASCITE.**

La confirmation du diagnostic de l'infection péritonéale spontanée repose en premier lieu sur la mise en évidence de bactéries dans le liquide d'ascite, le plus souvent associée à une élévation du nombre des polynucléaires neutrophiles. Néanmoins, l'isolement de germes à partir du liquide d'ascite est difficile, sans doute du fait d'une concentration bactérienne très faible, en moyenne d'une bactérie par millilitre, et les résultats des cultures sont dépendants de la technique bactériologique employée. Chez certains malades, en dépit d'une présentation clinique et biologique en tout point superposable à celle d'une infection péritonéale spontanée, les prélèvements bactériologiques du liquide d'ascite restent stériles alors que la concentration des polynucléaires neutrophiles s'élève. De tels épisodes peuvent alterner chez un même malade avec des infections péritonéales spontanées bactériologiquement prouvées.

La fréquence des infections péritonéales spontanées à culture négative varie de 3 p. 100 à près de 58 p. 100 des cas selon les séries et les techniques de cultures utilisées. Inversement, une bactérie peut être isolée de l'ascite en absence d'augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles. Une situation, dénommée bactériascite, 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 semblable ; en revanche, en cas de germe unique, plusieurs situations peuvent se rencontrer ; il peut s'agir de la phase la plus précoce d'une infection péritonéale spontanée, la réaction cellulaire apparaissant secondairement, ou d'une forme particulière d'infection péritonéale spontanée sans réaction cellulaire survenant chez le cirrhotique grave et qui serait peut-être liée à un effondrement du chimiotactisme. Enfin, il peut s'agir de la souillure du milieu de culture par un germe cutané.

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

Le gain de sensibilité diagnostique ainsi obtenu rend partiellement compte de l'augmentation apparente de l'incidence de l'infection péritonéale spontanée chez les cirrhotiques hospitalisés, de moins de 10 p. 100 au début des années 70 jusqu'à 30 p.100 dans les années 90 (21).



Dans la majorité des cas, il s'agit d'une infection péritonéale spontanée à germe unique. Les entérobactéries, et en premier lieu *Escherichia coli*, sont les plus fréquemment isolées, mais les bactéries Gram positif sont en progression permanente surtout le *Staphylocoque aureus* qui devient aujourd'hui aussi fréquent que le *Streptocoque* et les germes aérobies Gram positif dépasseraient en terme de fréquence les Gram négatif surtout dans les infections nosocomiales du liquide d'ascite (12).

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

Dans 8% des cas les infections péritonéales spontanées sont à germe multiples, la flore anaérobie étant alors beaucoup plus volontiers présente (21).

La nature des germes ne semble pas dépendante de l'étiologie de la cirrhose, sauf pour *Yersinia enterocolitica* dont la prévalence serait accrue en cas d'hémochromatose, ce germe étant déjà connu pour donner des infections graves en cas de surcharge en fer.

La présentation clinique et biologique de l'infection péritonéale spontanée est indépendante du germe en cause ; cependant la prévalence des infections à hémocultures positives semble moindre avec les germes anaérobies.

La mise en évidence des germes repose d'abord sur l'examen direct du liquide d'ascite après coloration de Gram. La mise en culture peut ensuite s'effectuer par inoculation d'une petite quantité d'ascite sur milieu solide ou par ensemencement direct au chevet du malade d'une grande quantité d'ascite (10ml) sur un milieu liquide, en utilisant des flacons à hémocultures(ascitoculture). A la 24ème heure, un germe est isolé par ascitoculture dans 87 p. 100 des cas contre 43 p. 100 des cas quand on utilise la culture sur milieu solide, et la mise en évidence d'une bactérie anaérobie associé est facilitée. Conjointement, les délais de cultures optima, de 5 jours après inoculation sur milieu solide peuvent être réduits à 48 heures (21).

## **b) DONNEES CYTOLOGIQUES**

L'hyperleucocytose du liquide d'ascite est pratiquement constante au cours de l'évolution de l'infection péritonéale spontanée, reflétant surtout une augmentation importante de la concentration des polynucléaires neutrophiles. Il est, dès lors, tentant de faire de la réaction cytologique un critère du diagnostic. Cependant, les différents auteurs ne s'accordent pas sur les caractères cytologiques du liquide d'ascite non infecté, partant sur les critères d'infection. Une moyenne de 281 éléments dont 82 polynucléaires neutrophiles est observée par

Bar-Meir et al. Dans des liquides jugés stériles après mise en culture sur milieux solides ; Kammerer et al., en utilisant l'ascitoculture, trouvent dans les liquides stériles une moyenne de 164 éléments/mm<sup>3</sup>, dont 6 polynucléaires neutrophiles (21).

Ces derniers chiffres, confirmés par d'autres estimations, sont probablement plus proches de la réalité. Le nombre de polynucléaires neutrophiles du liquide d'ascite fluctuerait spontanément dans le temps. Il ne serait pas modifié par les ponctions itératives ni par le traitement diurétique, mais serait corrélé à la polynucléose sanguine.

Toutes ces données illustrent la difficulté de fixer un seuil cytologique pour le diagnostic de l'infection péritonéale spontanée, toute amélioration de la spécificité se faisait aux dépens de la sensibilité et réciproquement : un seuil de 250 polynucléaires neutrophiles par mm<sup>3</sup> semble offrir le meilleur compromis. La prise en compte du nombre global des leucocytes ou du pourcentage des polynucléaires neutrophiles ne permet pas une meilleure approche diagnostique.

### **c) DONNEES BIOCHIMIQUES**

Les concentrations dans l'ascite des protides totaux, de la protéine C-réactive, du glucose et des LDH ne varient pas significativement lors de l'infection péritonéale spontanée. Le calcul d'un gradient séro-ascitique du glucose, qui serait abaissé, a peu d'intérêt diagnostique. Le pH intra-ascitique est significativement abaissé en cas d'infection péritonéale spontanée ; la mesure du gradient artério-ascitique du pH permet d'améliorer la spécificité diagnostique de ce signe en éliminant notamment les patients en acidose d'origine rénale.

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 des polynucléaires neutrophiles et des bactéries, comme cela a déjà été montré au cours des pleurésies purulentes.

La valeur diagnostique du gradient artério-ascitique du pH semble proche mais non supérieure à celle de la concentration des polynucléaires neutrophiles dans l'ascite. De plus, la nécessité d'un prélèvement conjoint de sérum et d'ascite rend la méthode plus lourde.

#### 4- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La présence au sein d'une ascite cirrhotique de bactéries ou d'une concentration élevée de polynucléaires neutrophiles n'est pas synonyme d'infection péritonéale spontanée. L'association d'une réaction à polynucléaires neutrophiles à un ulcère creusant non perforé, a été décrite ; une telle réaction peut également s'observer en cas de carcinome hépatocellulaire ou de péritonites dues à des mycobactéries ou à des agents non bactériens.

Une authentique péritonite bactérienne ne doit être considérée comme spontanée qu'après avoir éliminé une péritonite secondaire, notamment par perforation digestive, en particulier gastroduodunale. De telles péritonites secondaires, fréquentes et de présentation souvent asthénique, représenteraient environ 15 p.100 des cas d'infections péritonéales bactériennes. Un diagnostic de certitude est nécessaire par la laparotomie qui chez le cirrhotique ascitique en péritonite est grevée d'une mortalité d'environ 80 p.100 et doit donc être strictement réservé aux cas de péritonite par perforation.

La clinique apporte peu au diagnostic différentiel. La radiographie de l'abdomen sans préparation est évocatrice de perforation en cas de pneumopéritoine, mais celui-ci a pu s'observer en cas d'infection péritonéale spontanée à germe anaérobie.

L'analyse du liquide d'ascite contribue au diagnostic. La mise en évidence de plusieurs germes originaires du tube digestif ou la présence de levures sont évocateurs de perforation d'un organe creux, mais ceci n'est pas constant et une infection péritonéale propagée à partir d'un abcès intra-abdominal peut être à germe unique.

Une concentration de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite supérieure à 5 000 PN/mm<sup>3</sup> est plus fréquente en cas de péritonite secondaire.

Pour certains auteurs, une concentration élevée de protides et de LDH et une concentration basse de glucose doivent faire suspecter une péritonite secondaire par perforation digestive (21).

L'évolution des caractères cyto bactériologiques du liquide d'ascite sous traitement antibiotique peut apporter un argument diagnostique ; la concentration des polynucléaires neutrophiles dans l'ascite diminue d'au moins 50 p.100 dans les 48 premières heures du traitement et les cultures se négativent très rapidement en cas d'infection péritonéale spontanée.

Une évolution différente doit d'abord faire suspecter l'origine secondaire de la péritonite plutôt que la résistance des germes aux antibiotiques.

## **C/ PRONOSTIC**

La mortalité au cours du séjour hospitalier après un épisode d'infection péritonéale spontanée est de l'ordre de 25%, le décès survient par choc infectieux, insuffisance hépatocellulaire, syndrome hépato-rénal ou hémorragie digestive (21).

Une valeur pronostique défavorable a été attribuée à nombre de paramètres clinico-biologiques. Il peut s'agir de signes de gravité de la cirrhose : présence d'une encéphalopathie, coexistence d'un carcinome hépatocellulaire, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie profonde, créatinémie élevée.

Il peut également s'agir de signes liés à la gravité de l'infection : leucocytose ou polynucléose sanguine élevée, élévation importante du nombre ou du pourcentage des polynucléaires neutrophiles dans l'ascite surtout pH intra-ascitique inférieur à 7,15.

La nature du germe responsable pourrait également être un facteur pronostic : les infections à germes Gram négatif ou à germes multiples seraient grevées d'une plus lourde mortalité précoce que les infections à germes Gram positif ou à germes anaérobies.

Enfin, les infections péritonéales spontanées à cultures négatives seraient de meilleur pronostic.

Au décours de l'hospitalisation, les patients restent encore exposés à un lourd risque de mort : 62 p.100 à 87 p.100 des malades sont décédés à 1 an, plus de 90 p.100 à 2 ans, contre respectivement 43 et 48 p.100 dans une population de malades atteints de cirrhose compliquée n'ayant pas d'infection péritonéale spontanée (21).

Le décès peut survenir dans près d'un tiers des cas par récurrence de l'infection péritonéale spontanée dont l'incidence a été estimée à 79 p.100 dans l'année suivant le premier épisode ; l'insuffisance hépatocellulaire et les hémorragies digestives sont responsables de la plupart des autres décès.

## **D/ TRAITEMENT**

Le traitement de l'infection péritonéale spontanée est médical. Il repose en premier lieu sur l'antibiothérapie générale mise en œuvre de façon urgente et dont le choix et les modalités d'administration doivent satisfaire 3 critères.

Premièrement, étant au moins initialement aveugle, l'antibiothérapie doit être active sur tous les germes les plus habituellement rencontrés, entérobactéries, et en particuliers *Escherichia coli*, et cocci Gram positif, notamment *Streptocoques*.

Deuxièmement, elle doit être dépourvue d'effet aggravant sur la fonction hépatique ou rénale, ces paramètres conditionnant pour une part le pronostic vital : la posologie des antibiotiques doit être adaptée en particulier en cas d'élimination biliaire ou rénale en sachant que la fonction rénale est perturbée au-delà de ce que laisseraient présumer les dosages sériques d'urée et de créatinine.

Troisièmement, des concentrations bactéricides antibiotiques doivent être obtenues dans le sérum aussi bien que dans l'ascite.

L'association aminopénicilline-aminoside fut une des premières recommandées en raison de son spectre antibactérien large. Cependant en dépit d'une diffusion péritonéale satisfaisante, l'injection d'aminoside par voie générale ne permet pas des taux bactéricides dans l'ascite qu'au prix d'une élévation des taux sériques proche de la toxicité dont le seuil le semble diminué en cas de cirrhose. : 30 p.100 des cirrhotiques soumis à un traitement par les aminosides développent des lésions tubulaires aiguës, ce chiffre s'élevant à 53 p.100 en cas d'élévation pré-existante de la créatinémie. L'injection intrapéritonéale de l'aminoside pourrait prévenir en partie ce risque en permettant l'obtention de taux ascitiques très largement bactéricides, sans élévation concomitante des taux sériques au-delà du seuil thérapeutique (21).

Actuellement, d'autres antibiotiques moins toxiques ont supplanté les aminosides.

Parmi les céphalosporines, le céfotaxime est le plus utilisé, son large spectre, sa bonne tolérance et son excellente diffusion dans l'ascite après une injection intraveineuse expliquent des résultats supérieurs à ceux de l'association ampicilline-tobramycine(13).

Les céphalosporines étant inactives sur les entérocoques, une association céfotaxime-ampicilline a été proposée pour élargir le spectre antibactérien.

Par ailleurs, l'adjonction à l'ampicilline d'un inhibiteur des bêta-lactamases, tel l'acide clavulanique, se traduit par un élargissement du spectre antibactérien et un pourcentage de guérison analogue à celui obtenu par les céphalosporines, les deux molécules diffusant très facilement dans l'ascite.

Les fluoroquinolones se caractérisent par une bonne tolérance et une excellente diffusion après prise orale permettent un traitement simplifié de l'infection péritonéale spontanée avec de bons résultats. Cependant, l'association d'un autre antibiotique actif contre le streptocoque est nécessaire.

La durée optimale du traitement antibiotique est encore incertaine, une étude prospective montre que l'interruption du traitement antibiotique dès que les critères diagnostiques de l'infection péritonéale spontanée ne sont plus présents (nombre de polynucléaires neutrophiles par mm<sup>3</sup> dans l'ascite inférieur à 250/mm<sup>3</sup>, culture stérile), soit en moyenne 5 jours après le début du traitement, donne les mêmes résultats qu'une antibiothérapie plus longue.

A coté du traitement antibiotique par voie générale, d'autres thérapeutiques infectieuses ont pu être proposées. Les lavages péritonéaux continus ne semblent pas améliorer le pronostic de l'infection péritonéale spontanée(21) .

La décontamination bactérienne digestive au cours de l'infection péritonéale spontanée pour éviter la récurrence précoce n'a pas fait l'objet de résultats encourageants.

Enfin, des mesures symptomatiques doivent être associées pour corriger les troubles hydro-électrolytiques et l'hypovolémie, prévenir l'encéphalopathie hépatique et les hémorragies digestives d'origines gastroduodunales, ces différentes complications menaçant le pronostic vital.

## **E/ PREVENTION**

Le pronostic très sévère de l'infection péritonéale spontanée oriente les efforts vers la prévention. La place ambiguë de l'infection péritonéale spontanée, à la fois cause et conséquence de l'aggravation de la cirrhose, fait qu'il est très difficile d'estimer, a priori, le bénéfice que l'on peut en attendre.

Les malades qui pourraient bénéficier des mesures de prévention sont en premier lieu ceux qui sont soumis à un risque élevé de bactériémie, qui ont un taux bas de protides dans l'ascite ou qui ont déjà fait un premier épisode d'infection péritonéale spontanée.

On distingue deux types de prophylaxie. La prophylaxie primaire se propose de prévenir le premier épisode infectieux, essentiellement le premier épisode d'infection péritonéale spontanée, depuis la découverte de la cirrhose, chez des patients ayant des facteurs de risque bien identifiés (ascite pauvre en protides, hémorragie digestive active).

La prophylaxie secondaire se propose de prévenir une récurrence infectieuse chez des malades ayant guéri d'un premier épisode infectieux, le plus souvent une infection péritonéale spontanée.

## **1- DECONTAMINATION BACTERIENNE DIGESTIVE CHEZ LE CIRRHOTIQUE**

La prévention des complications infectieuses par une antibiothérapie de décontamination bactérienne digestive sélective, visant à éliminer les entérobactéries en respectant les autres composants de la flore, a été employée chez les malades en aplasie médullaire induite par chimiothérapie, chez les malades hospitalisés en unité de soins intensifs et surtout dans la prévention des complications infectieuses du malade atteint de cirrhose.

La décontamination bactérienne digestive a pour but de prévenir, chez les malades sans infection patente, les complications infectieuses liées à un geste invasif ou à l'état physiologique du sujet, en éliminant de la lumière intestinale les bactéries qui représentent un risque infectieux potentiel.

### **a) DECONTAMINATION DIGESTIVE TOTALE ET SELECTIVE.**

On distingue 2 types de décontamination digestive : la décontamination totale qui détruit la majorité des bactéries présentes dans le tube digestif et décontamination bactérienne digestive sélective qui n'élimine que les entérobactéries.

La décontamination totale du tube digestif comporte un risque de surinfection et de colonisation du tube digestif par des souches bactériennes résistantes, acquises ou sélectionnées, qui impose d'isoler ces malades en milieu stérile pendant la durée de la décontamination et à son décours immédiat.

La décontamination bactérienne sélective du tube digestif préserve la flore dominante et ne comporte pas d'inconvénients.

### **b) ANTIBIOTIQUES UTILISABLES.**

Les aminosides, peu absorbés lors de l'administration orale, donnent de fortes concentrations fécales. Cependant, il existe une inhibition par les fèces notamment pour la tobramycine et la néomycine. Leur spectre antibactérien n'inclut pas les bactéries anaérobies aux posologies habituelles.

L'administration de 300 mg/j de tobramycine entraîne une disparition des entérobactéries des selles. Elle n'atteint que peu la flore anaérobie, mais on note l'apparition de faibles

concentrations de béta-aspartyl glycine, témoin d'une atteinte de cette dernière. A ces doses, la décontamination vis-à-vis des entérobactéries n'est qu'incomplète.

L'administration de doses plus importantes altère la flore anaérobie de façon plus marquée. Par ailleurs, les aminosides administrés par voie orale de façon prolongée peuvent provoquer des diarrhées par malabsorption.

Les aminosides ont surtout été employés en combinaison avec d'autres antibiotiques non absorbables dans le cadre de protocole de décontamination bactérienne digestive totale.

**Les macrolides.**- L'érythromycine détruit en partie les entérobactéries sans modifier la flore de la barrière. La spiramycine affecte peu la flore digestive et la sélection de souches résistantes dans les selles est rapide.

**Les glycopeptides.** -La vancomycine détruit la flore aérobie et également la flore anaérobie à Gram positif. Elle est fréquemment associée à d'autres antibiotiques dans la décontamination digestive totale, elle a été employée dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique, une modification du nombre des anaérobies était observée sans modification du nombre des entérobactéries.

**Les tétracyclines** diminuent les concentrations des entérocoques, des streptocoques et à moindre degré des entérobactéries. Les entérobactéries résistantes sont nombreuses et l'apparition d'entérocoques résistants est rapide.

**Les béta-lactamines.**- Les pénicillines et les céphalosporines ont un spectre d'action antibactérien étendu, qui comprend les bactéries anaérobies. Elles ne peuvent donc être employées dans les décontaminations bactériennes digestives sélectives.

L'aztréonam, monobactam à spectre étroit comprenant uniquement des entérobactéries, respecte la flore de barrière et les cocci Gram positif. Chez le malade atteint de cirrhose, l'emploi de l'aztréonam en monothérapie sur de courtes périodes, entraîne l'apparition d'entérocoques résistant. Une augmentation de la flore mycotique est également observée.

**Les fluoroquinolones** sont parmi les molécules les plus employées pour l'antibioprophylaxie des complications infectieuses. Elles agissent en inhibant l'ADN gyrase(sous-unité A), enzyme nécessaire à l'enroulement et la stabilité du filament ADN de la bactérie. Elles ont des

concentrations fécales supérieures aux CMI des principales entérobactéries présentes dans le tube digestif.

La norfloxacine est la moins absorbée des fluoroquinolones, 50% de la dose administrée se retrouve dans les selles sous forme inchangée. A dose de 400 mg/j, on obtient une disparition des entérobactéries des selles après 5 jours de traitement sans modification de la flore anaérobie. Cet effet persiste 7 jours après l'arrêt du traitement (4).

Les autres fluoroquinolones, fortement absorbées (85 à 95%), peuvent être employées, les concentrations fécales étant supérieures au CMI des entérobactéries. L'administration parentérale de péfloxacin, entraîne la disparition des entérobactéries des selles sans modification du nombre des cocci Gram positif et des levures, suggérant que la voie parentérale assure également une décontamination bactérienne digestive sélective.

L'émergence de souches bactériennes résistantes dans les selles est peu fréquentes avec les fluoroquinolones, il a cependant été montré que la prise de norfloxacine s'accompagne de l'apparition dans les selles de souches d'entérobactéries résistantes aux quinolones et de staphylocoques dorés et de staphylocoques blancs (4).. Le mécanisme de ces résistances est une mutation chromosomique. Les souches mutantes ont une modification d'affinité de l'ADN gyrase pour les fluoroquinolones. Il existerait également une modification de la perméabilité membranaire diminuant les concentrations intrabactériennes de fluoroquinolones.

## **2- RESULTATS DE LA DECONTAMINATION DIGESTIVE.**

C'est au début des années 1980 que RIMOLA a introduit la décontamination bactérienne sélective chez des patients avec une hémorragie digestive (23).

La décontamination bactérienne digestive chez le cirrhotique a été initialement employée en association avec un traitement antibiotique par voie parentérale dans le traitement des infections du liquide d'ascite. Un traitement de décontamination digestive par néomycine-colistine-nystatine, administré en association à une antibiothérapie par voie parentérale, améliorait le pronostic des infections du liquide d'ascite.

L'efficacité, de la décontamination bactérienne digestive par la norfloxacine, dans la prévention de la récurrence des infections du liquide d'ascite, a été prouvée par plusieurs études(23).

GINES et al ont montré les effets de la décontamination bactérienne digestive sélective par la norfloxacine, sur l'éradication des bacilles Gram négatif, tout en préservant la flore anaérobie et ils ont évalué qu'en Espagne, une antibioprophylaxie continue par norfloxacine était une

attitude moins coûteuse qu'une stratégie de diagnostic et de traitement des infections au coup par coup (14).

SALO et al ont démontré que la décontamination bactérienne digestive par avait diminué la fréquence des infections au sein de leur unité. Avant que cette équipe ne recoure à un programme de décontamination, le pourcentage d'infection du liquide d'ascite était de 11,2% durant l'hospitalisation des malades. Après décontamination par néomycine-colistine-nystatine chez les malades hospitalisés pour hémorragie digestive, ou par norfloaxine chez ceux ayant déjà présenté un épisode d'infection du liquide d'ascite, le pourcentage d'infection du liquide d'ascite et de bactériémie était significativement abaissé à 2,3% (26).

Dans une autre étude randomisée (31), une décontamination bactérienne digestive sélective par norfloxacine était effectuée durant la période d'hospitalisation chez des cirrhotiques ayant des concentrations en protides basses dans le liquide d'ascite ( $< 15\text{g/L}$ ). Le groupe contrôle ne recevant pas de traitement antibiotique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 27 jours dans le groupe traité et de 24 jours dans le groupe contrôle.

La fréquence des infections était significativement plus basse dans le groupe traité (3%) que dans le groupe non traité (42%) ainsi que celle des infections du liquide d'ascite (respectivement 0 et 22%).

Bien que la fréquence des infections nosocomiales du liquide d'ascite soit anormalement élevée dans cette étude, ces résultats suggèrent que l'administration de norfloxacine chez des patients ayant une ascite pauvre en protides soit capable de diminuer la survenue des infections sévères et, notamment, des infections du liquide d'ascite.

Certaines études ont montré une réduction des infections à bacilles Gram négatif, accompagnée d'une augmentation des infections à cocci Gram positif. (15).

CAMPILLO et al, dans une étude rétrospective sur 5 ans pour évaluer l'effet d'une prophylaxie à long terme par la norfloxacine dans les infections nosocomiales chez des patients atteints de cirrhose, ont démontré l'efficacité de la norfloxacine dans la prévention secondaire des infections péritonéales spontanées chez les patients cirrhotiques. Cette étude a démontré aussi une augmentation de la prévalence des infections à cocci Gram positif surtout le staphylocoque, alors que la prévalence des infections à entérobactéries dimunie. Cette étude

a démontré par ailleurs que la prophylaxie à long terme par la norfloxacine chez les patients cirrhotiques favorise l'émergence d'entérobactéries résistantes aux quinolones.

L'émergence de staphylocoque hospitalier multirésistant est un vrai problème, il a été montré dans cette étude que plus de 77% des staphylocoques isolés chez les patients qui ont reçu la norfloxacine sont méthicilline résistants (4).

CAMPILLO et al concluent que l'administration à long terme de norfloxacine chez les patients cirrhotiques hospitalisés augmente la prévalence des infections péritonéales spontanées et des bactériémies à staphylocoque multirésistant, ces données doivent être prises en considération pour évaluer l'intérêt de la décontamination en prophylaxie au long cours chez les patients hospitalisés atteints de cirrhose à haut risque infectieux.

En cas de survenue d'une infection au cours d'une décontamination bactérienne digestive par fluoroquinolone, l'antibiothérapie doit être efficace sur les cocci Gram positif, il est recommandé d'ajouter en cas de réponse insuffisante au traitement par une céphalosporine de troisième génération, la vancomycine, efficace contre le staphylocoque méthicillino résistant..

Par ailleurs, le coût et l'efficacité de la décontamination bactérienne digestive doivent être comparés à ceux du traitement au coup par coup des complications infectieuses lorsqu'elles surviennent en l'absence d'antibioprophylaxie.

### **III) LES AUTRES COMPLICATIONS INFECTIEUSES**

#### **A- LES SEPTICEMIES.**

Les bactériémies sont observées avec une prévalence de 5 à 10% chez les malades hospitalisés (18). Elles peuvent être primitives ou accompagner une infection localisée telle qu'une infection péritonéale spontanée, une pneumopathie, une infection des voies urinaires ou biliaires. La flore responsable des bactériémies est également classiquement dominée par des entérobactéries.

Les staphylocoques sont cependant plus souvent observés car un autre site du tube digestif peut être à l'origine de la diffusion bactérienne. Le revêtement cutané ou une effraction cutanée iatrogène peut en effet être la porte d'entrée.

Le pronostic des bactériémies est sévère avec une mortalité plus lourde que celle observée avec les infections péritonéales spontanées.

## **B-LES PNEUMOPATHIES**

Les pneumopathies sont fréquentes avec une prévalence de l'ordre de 20%, elles 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, des agents opportunistes et des levures doivent être recherchés en cas d'échec des antibiothérapies probabilistes.

## **C-LES INFECTIONS URINAIRES**

Les infections urinaires sont fréquentes chez les malades cirrhotiques, elles sont observées avec une prévalence de 20 à 25% chez les malades hospitalisés. Elles sont plus fréquentes chez les femmes et sont favorisées par l'insuffisance hépato-cellulaire.

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 a été incriminée comme facteur de risque d'infection urinaire mais ce facteur n'a pas été retrouvé dans une étude prospective récente.

On admet habituellement que l'infection urinaire est une porte d'entrée pour d'autres infections, en particulier les infections péritonéales spontanées. C'est pourquoi cette infection doit être traitée en l'absence de toute symptomatologie d'appel. La flore responsable est dominée par les entérobactéries.

## **D-LES INFECTIONS CUTANÉES.**

Les infections dermatologiques sont observées dans environ 10%, elles 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 jambes, portes d'entrée d'infections systémiques.

**E-AUTRES**

Parmi les autres infections bactériennes que l'on peut observer chez les malades cirrhotiques, le risque de méningite serait accru ainsi que celui des endocardites (19,29) .

## BUTS DE L'ETUDE

Les infections sévères sont des complications fréquentes dans l'évolution de la maladie cirrhotique (2). L'infection péritonéale spontanée est la complication la plus fréquente avec une prévalence qui oscille entre 10 et 26% (1,24).

La majorité de ces infections est due à des bacilles Gram négatif faisant partie de la flore digestive, essentiellement des entérobactéries.

La plupart des études réalisées se sont intéressées principalement aux infections communautaires, mais en raison d'une survie prolongée et de la possible répétition d'accidents infectieux chez des malades dont la fonction hépatique est sévèrement altérée, la plupart des infections seraient désormais des infections hospitalières (28).

Le recours répété à des traitements antibiotiques à larges spectres ainsi que la prise prolongée d'antibiotique à titre prophylactique augmente le risque d'émergence de souches bactérienne multi-résistantes (4).

Les infections acquises à l'hôpital, dites nosocomiales est un enjeu de santé publique, les souches bactériennes impliquées dans les infections hospitalières posent des problèmes thérapeutiques à causes de leur différence des souches communautaires par leurs types et leur résistance aux antibiotiques.

Deux types de souches méritent une attention particulière : le *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistant et les bacilles Gram négatif résistant aux céphalosporines de troisième génération (3,6,11,12).

Les buts de cette étude prospective réalisée chez des malades cirrhotiques hospitalisés étaient les suivants :

1. Description de l'épidémiologie des principales infections hospitalières, infection péritonéale spontanée et bactériémies, dans une large population de cirrhotiques hospitalisés pendant une longue période et souffrant d'une atteinte sévère de la fonction hépatique.
2. Evaluation de l'impact de la nature des germes incriminés dans ces infections hospitalières sur les caractéristiques, les complications, la récurrence et le pronostic de ces infections.

## PATIENTS ET METHODES

Du premier janvier 1996 au 31 mars 2001, tous les patients cirrhotiques, hospitalisés dans le service d'Hépatogastro-entérologie de l'hôpital Albert CHENEVIER à CRETEIL, qui ont présenté une infection péritonéale spontanée et/ou une bactériémie acquise pendant leur hospitalisation sont inclus dans cette étude prospective.

Le diagnostic d'infection péritonéale spontanée a été basé sur la combinaison d'une culture positive du liquide d'ascite et d'une augmentation du nombre de leucocytes polynucléaires supérieur à 250/mm<sup>3</sup> indépendamment de l'existence de signes cliniques d'infection de l'ascite ou d'une culture positive sans augmentation du nombre de leucocytes polynucléaires au-delà de ce seuil. Cette forme symptomatique de bactérascite est considérée comme une variante de l'infection péritonéale spontanée (23).

Les péritonites secondaires ont été exclues de cette étude.

Les bactériémies ou les septicémies sont mises en évidence à partir des hémocultures des patients prélevées en même temps que le liquide d'ascite. Le diagnostic des bactériémies est basé sur l'association d'une ou plusieurs hémocultures positives et la présence de signes cliniques en faveur d'une infection (fièvre, hypothermie, encéphalopathie et/ou hypotension). Les prélèvements de sang et d'ascite étaient recueillis dans des flacons à hémocultures au lit des malades, 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 et 7 jours sur des milieux Agar chocolat pour la croissance en aérobose et en anaérobose. Les milieux étaient incubés pendant deux jours à 37°C et les organismes étaient identifiés à partir de leurs caractéristiques biochimiques et immunologiques.

Le service d'Hépatogastro-entérologie et de rééducation digestive et nutritionnelle de l'hôpital Albert Chenevier de Créteil est spécialisé dans la rééducation des patients cirrhotiques qui sont admis après une hospitalisation dans des services d'Hépatogastro-entérologie de la région parisienne. Tous ces patients nécessitent un séjour prolongé à

l'hôpital à cause des complications sévères de leurs maladies cirrhotiques comme les infections, les hémorragies digestives, l'ascite réfractaire, l'hépatite alcoolique aiguë, l'encéphalopathie et la malnutrition.

Tous les patients présentaient une cirrhose diagnostiquée sur des critères habituels histologique et/ou cliniques, biologiques, endoscopiques.

La majorité des infections reportées par cette étude sont des infections nosocomiales car leur apparition a eu lieu après au moins 3 jours d'hospitalisation, les patients ayant été hospitalisés en moyenne pendant 2 à 3 semaines préalablement à leur admission dans le service.

Le degré de gravité de la maladie a été apprécié suivant la classification habituelle de Child en trois catégories : classe A, malade avec une fonction hépatique conservée ; classe B, insuffisance hépatique moyenne ; classe C, insuffisance hépatique sévère et mauvais pronostic (20).

La classification de Child a été complétée par le score de Pugh (classification Child-Pugh)..

#### Classification de Child-PUGH

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absent	Modérée	Important
Encéphalopathie	Absent	Stade I ou II	Stade III
Albuminémie	> 35g/l	28à35 g/l	< 28 g/l
Bilirubinémie	<35 µmoles /l	35-50µmoles/l	> 50µmoles/l
taux de prothrombine (TP)	> 50%	40 à 50%	< 40%

Chaque critère est coté de 1 à 3 : ce score va donc de 5 à 15. A partir de ce score, on peut définir 3 classes de gravité croissante :

- Classe A : score de 5 à 6 ;
- Classe B : score de 7 à 9 ;
- Classe C : score de 10 à 15 ;

Le traitement des infections péritonéales spontanées et des bactériémies était basé sur une antibiothérapie empirique, débuté immédiatement après le diagnostic d'infection.

Les antibiotiques utilisés étaient les céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone) ou amoxicilline –acide clavulanique en association avec une quinolone de deuxième génération (ofloxacine).

L'antibiothérapie était par la suite adaptée aux résultats de l'antibiogramme.

Une ponction du liquide d'ascite était réalisée au 2-3 èmes jours et au 7-10 èmes jour du début de l'antibiothérapie pour déterminer le nombre des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite.

## ANALYSE STATISTIQUE

Tous les patients qui ont présenté une infection péritonéale spontanée et/ou une bactériémie ainsi que toutes les infections péritonéales spontanées et toutes les bactériémies ont été analysées. Plusieurs paramètres ont été pris en considération : durée de l'hospitalisation, nombres d'infection péritonéale spontanée et/ou de bactériémie, taux de mortalité pendant l'hospitalisation, temps entre l'admission et l'apparition de l'infection. , temps entre l'apparition de l'infection et le décès, infections multiples dues aux mêmes germes, infection péritonéale spontanée et/bactériémie pendant l'hospitalisation dans notre service et celles acquises dans les autres hôpitaux avant l'admission.

Les variables quantitatives sont exprimées suivant la moyenne  $\pm$  l'écart type et la médiane pour quelques paramètres.

La comparaison des variables des différents groupes de patients a été réalisée par l'analyse de la variance ou à l'aide du test Kruskal et Wallis, si ce test non paramétrique était plus appropriée.

Quand l'analyse de la variance trouve une différence significative, deux groupes étaient comparés avec le test de Bonferroni-Dunn's.

Les comparaisons entre les pourcentages sont effectuées à l'aide du test  $X^2$ . Un seuil de  $p < 0,05$  est retenu comme statistiquement significatif. Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Les différentes analyses sont réalisées à l'aide des logiciels informatiques EPI-info software VS(CDC Atlanta) et Statview software.

## RESULTATS

Le nombre total des patient inclus dans cette étude est de 200: 128 hommes, 72 femmes.

L'étiologie de la cirrhose est l'alcoolisme chez 175 patients, cirrhose post-hépatite C chez 16 patients, cirrhose post-hépatite B chez 6 patients, cirrhose biliaire primitive chez 1 patient, hémochromatose chez 1 patient, cryptogénétique chez 1 patient.

Selon la classification de Child :- Classe A 1 patient  
 - Classe B 45 patients  
 - Classe C 154 patients

Pendant la duré de l'étude, 82 épisodes de bactérascite asymptomatique, causées dans 84% des cas par un staphylocoque coagulase négative, ont été diagnostiquées, les patients ont été exclus de l'étude.

122 épisodes de bactérascites symptomatiques et 72 épisodes d'infection péritonéale spontanée caractérisées par une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite (>250/mm<sup>3</sup>) ont été diagnostiquées.

Au total, 194 épisodes d'infection péritonéale spontanée et 119 bactériémies ont été observées chez les 200 patients inclus dans cette étude. 101 patients ont présenté uniquement une infection péritonéale spontanée, 51 uniquement une bactériémie, 48 une infection péritonéale spontanée et une bactériémie (dont 31 cas d'une façon simultanée) par le même germe et par deux germes différents dans 2 cas.

21 infections communautaires (20 infections péritonéales spontanées et 1 bactériémie) ont été diagnostiquées chez 21 patients. Les bactéries incriminées dans ces infections communautaires étaient des *entérobactériaceae* dans 8 cas( E. Coli n = 6 ), *streptococci* dans 10 cas, *enterococci* dans 2 cas. Un *streptococcus bovis* a été isolé dans un cas suite à une bactériémie.

La nature des germes isolés dans le liquide d'ascite et les hémocultures dans les infections nosocomiales sont présentées dans le tableau 1. Concernant les entérocoques, 36 *Enterococcus faecalis* ont été isolés, 15 *Enterococcus faecium* et un seul *Enterococcus durans*.

Les bacilles non fermentant sont, *Pseudomonas aeruginosa*(n=9), *Acinobacter baumannii*(n=5), *Alcaligeneses xyloSIDans*(n=2).

Les aérobies Gram positifs étaient prédominants(70% du total). Les Staphylocoques étaient isolés dans 32% des cas avec une prédominance du *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistant.

Deux germes sont isolés dans 10 épisodes infectieux (9 infection péritonéale spontanée et une bactériémie).

Le taux de mortalité pendant l'hospitalisation était de 49,5% dans les infections nosocomiales et de 23,8% pour les infections communautaires (p=0,0255).

Les patients décédés pendant l'hospitalisation étaient en général plus âgés, avec un score de Pugh plus élevé et ont présenté plus d'épisodes d'infection péritonéale spontanée et/ou de bactériémie que les patients survivants(58,2±10,5 vs 55,4±11,4 ans p=0,0702, 11,8±1,8 vs 10,7±1,8 vs 10,7±2,0, p=0,0008, 1,9±1,3 vs 1,5±1,0, p=0,03).

Le taux de mortalité chez les patients ayant présenté de façon exclusive des infections péritonéales spontanées, des bactériémies et les deux types d'infections étaient respectivement 58,4%, 45,1% et 52%(ns).

Les caractéristiques des patients en fonction de la nature des souches bactériennes isolées sont présentées dans le tableau 2. On a distingué les patients qui ont présenté une ou plusieurs infections avec la même souche bactérienne pendant l'hospitalisation et les patients qui ont présenté des infections avec des souches bactériennes différentes.

Le nombre des infections (infection péritonéale spontanée et bactériémie) et la durée de séjour de l'hospitalisation étaient plus élevés chez les patients qui ont présenté des infections avec des germes multiples.

Le taux de mortalité était plus important chez les patients qui ont présenté des infections provoquées par des staphylocoques et chez les patients avec des germes multiples comparé aux autres groupes.

Les caractéristiques des épisodes infectieux (infection péritonéale spontanée et bactériémie) en fonction des germes sont présentées dans le tableau 3. Le délai entre l'admission des patients et l'apparition de l'infection est plus court concernant les infections liées au *staphylococcus aureus* méthicillino-sensitives (SAMS) et les streptocoques.

Le *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (SAMR) est impliqué dans un grand nombre d'infections associées causées par le même germe. Ces infections, autres que l'infection péritonéale spontanée et les bactériémies, sont respectivement, les infections urinaires (n=6), les infections cutanées (n=7), les infections articulaires (n=2), les diarrhées aiguës (n=5), les infections pulmonaires (n=1), les parotidites (n=1), les infections des cathéters veineux centraux (n=1).

Par comparaison, les infections associées, autres que l'infection péritonéale spontanée et les bactériémies, étaient respectivement: les infections urinaires (n=1) pour les entérocoques, les infections urinaires (n=11) et les infections cutanées (n=1) pour les *enterobacteraceae*, les infections cutanées (n=1) pour les bacilles non fermentant.

L'étude de la mortalité par rapport à la nature de la souche bactérienne montre que les staphylocoques et les bacilles non fermentant sont associés au plus important taux de mortalité, alors que les entérobactéries et les streptocoques sont majoritaires chez les survivants.

Le délai entre l'apparition de l'infection et le décès ne varie pas beaucoup selon les différentes souches, la médiane la plus basse, était celle liée aux bacilles non fermentant.

L'étude du nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite dans les infections péritonéales spontanées en fonction des bactéries isolées est présentée dans le tableau 4.

Le nombre des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles est plus bas à J0 et à J2-J3 dans les infections dues aux bactéries Gram positive par rapport à celle causées par des bacilles Gram négative et ce nombre décroît à J2-J3 dans toutes les souches à l'exception des staphylocoques où il augmente.

A J0, le nombre des polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite est inférieur à 250/mm<sup>3</sup> dans 92,1% des infections à staphylocoque, 73,6% des infections à streptocoque, 64,4% des infections à entérocoque, 39,6% des infections à entérobactéries, 15,4% des infections aux bacilles non fermentant.

Dans la population des patients qui ont présenté une infection péritonéale spontanée, le taux de mortalité est similaire chez les patients avec une bactériascite symptomatique et les patients avec un nombre de polynucléaire neutrophiles augmenté dans le liquide d'ascite (48,4 vs 45,0%).

L'analyse multivariée avec le taux de mortalité comme variable dépendante et l'âge, le score de Pugh pour chaque infection, la nature du germe isolé (staphylocoque, streptocoque, bacille non fermentant), le nombre des infections péritonéales spontanées et/ou des bactériémies pendant l'hospitalisation, la nature de l'infection (communautaire ou nosocomiale) comme variables indépendantes, montrent que l'âge (OR : 1,045, IC 95% : 1,013-1,078, p=0,0048), le score de Pugh (OR : 1,372, IC 95% : 1,134-1,659, p=0,0011), et les staphylocoques isolés (OR : 2,845, IC 95% : 1,421-5,695, p=0,0031) étaient indépendamment associés à la mortalité.

La résistance aux antibiotiques des principales bactéries Gram négative, des streptocoques et des entérocoques est présenté dans le tableau 5..

Parmi les entérobactéries isolées, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii* possèdent le taux le plus élevé de la résistance aux antibiotiques. Le taux de mortalité dans les infections causées par ces bactéries est comparable à celui des autres entérobactéries isolées (45,5 vs 35,8 ns).

Tous les streptocoques isolés, ainsi que la majorité écrasante des *Enterococcus faecalis* isolés sont sensibles à l'amoxicilline, par contre, la majorité des *Enterococcus faecium* isolés est résistante à cet antibiotique.

Le taux de mortalité est similaires pour les infections dues au *Enterococcus faecalis* par rapport à celle dues aux *Enterococcus faecium* (64% vs 47% ns).

La majorité (92%) des staphylocoques coagulase négative sont méthicilino- résistant.

La relation entre l'antibioprophylaxie des infections péritonéales spontanées par la norfloxacine et la nature des germes isolés, dans le liquide d'ascite et dans le sang, a été étudiée.

Parmi les 63 épisodes d'infections péritonéales spontanées et de bactériémies observées chez des patients sous norfloxacine ou chez ceux qui ont stoppé l'antibioprophylaxie depuis moins de 10 jours, 22 épisodes infectieux étaient causées par des staphylocoques (39,9%),

32 épisodes par des streptocoques (50,8%), 7 épisodes par des entérobactéries (11,1%) et 2 épisodes par des bacilles non fermentant (3,2%).

Les taux de prévalence entre ces différents germes étaient statistiquement différents ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons observé l'épidémiologie des infections péritonéales spontanées et des bactériémies nosocomiales dans une population de patients cirrhotiques hospitalisés avec une atteinte sévère du foie, un long séjour hospitalier et un taux de mortalité élevé.

Les infections nosocomiales étaient caractérisées par une sélection de germes de plus en plus résistants aux antibiotiques, jusqu'à maintenant on savait peu de chose sur les infections nosocomiales chez les patients cirrhotiques.

Dans cette étude prospective, nous avons montré un changement de la nature des bactéries responsables des infections péritonéales spontanées et de leur résistance aux antibiotiques, une étude précédente effectuée dans le même service avait déjà montré des modifications durant ces 20 dernières années de l'épidémiologie des péritonites spontanées chez le malade cirrhotique hospitalisé caractérisée par l'émergence de souches de *enterobacteriaceae* résistantes à l'amoxicilline, associée à l'inhibiteur de  $\beta$ -lactamase et aux céphalosporine de troisième génération, pendant que des souches de *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (SAMR) et des souches résistantes d'*enterococcus* commençaient à être isolées dans la dernière décennie (12).

Malgré le fait que les *enterobacteriaceae* sont généralement prédominants dans les infections péritonéales spontanées et les bactériémies communautaires, ces germes étaient isolés uniquement dans 23,5% dans cette étude. A l'opposé, les germes Gram positif étaient prédominants avec en particulier 32% de *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant. Les antibiothérapies prolongées et répétées ont joué un rôle manifeste dans la sélection de germes résistants.

En comparaison à d'autres germes, les infections à *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (SAMR) avaient un moins bon pronostic et un caractère récidivant dans plusieurs sites comme, la peau, le tube digestif, les voies urinaires, les poumons et les articulations. D'autres part, les infections péritonéales spontanées et/ou les bactériémies causées par les

*enterobacteriaceae* étaient principalement associées à des infections urinaires, ce résultat était en accord avec une étude précédente qui avait montré le lien entre les infections péritonéales spontanées communautaires et les bactériuries asymptomatiques (16).

Le portage nasal de *staphylococcus aureus* apparaissait jouer un rôle clef dans l'épidémiologie et la pathogénicité des infections et pourrait influencer le caractère récidivant dans plusieurs sites des infections aux *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (17,34).

Une étude précédente avait montré le taux élevé de la prévalence du portage du *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (SAMR) chez les patients cirrhotiques hospitalisés pour un long séjour, de plus, cette étude avait montré que les patients porteurs du SAMR avaient dix fois plus de risque de développer une infection causée par le *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant que les patients non porteurs (3). D'autres auteurs avaient aussi démontré l'augmentation de la prévalence du portage du *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant chez les patients cirrhotiques (6,7). En plus, le taux élevé de la prévalence du portage du *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique terminale, est probablement impliqué dans l'augmentation des infections dues au SAMR chez les patients qui ont bénéficiés d'une transplantation hépatique (28).

Notre étude a montré pour la première fois que la nature des bactéries avait un effet sur les conséquences des infections chez les patients cirrhotiques. Les études précédentes avaient échoué en essayant de montrer les effets des bactéries sur la mortalité, d'autant plus qu'elles avaient inclus peu d'infections à germes Gram positif et il n'était pas possible d'analyser le rôle des différents germes comme le *staphylococcus*, *streptococcus*, *enterococcus* (33).

Le taux de mortalité chez les patients infectés par des *enterobacteraceae* était de 26,7%, le taux de survie des patients hospitalisés était proche de celui trouvé dans les études précédentes (13,24). Par contre, le taux de mortalité était plus élevé dans les infections causées par le staphylocoques. La majorité des infections en rapport avec ce germes étaient des bactériémies, ce qui pourrait expliquer le taux de mortalité élevé puisque le pronostic des

septicémies est médiocre chez les cirrhotiques (18,32). Cependant, les bactériémies n'étaient pas associées à un taux de mortalité élevé dans cette étude.

La majorité des staphylocoques isolés étaient méthicillino-résistants puisque 92% des *staphylococcus* coagulase négatives étaient méthicillino-résistants.

L'adaptation de l'antibiothérapie aurait pu jouer un rôle primordial dans la guérison et le taux de mortalité, cependant l'intervalle entre l'apparition de l'infection et le décès était dans des taux comparables dans les épisodes septiques imputés au *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant par rapport à ceux imputés aux *enterobacteriaceae*.

Dans cette étude, uniquement quelques cas d'infections dues au *staphylococcus aureus* méthicillino-sensible (SAMS) étaient rapportés, quant au taux de mortalité élevée de ces cas, nos données n'ont pas permis de soutenir l'hypothèse d'un caractère péjoratif accru lié au phénotype méthicillino-résistant, qui est en accord avec des données précédentes (30). Le caractère péjoratif particulier associé à cette souche est lié à sa prévalence élevée.

Malgré le fait que notre étude montrait que les infections causées par les bacilles Gram négatifs non fermentant étaient associées à un taux élevé de mortalité, nos résultats suggèrent que le niveau élevé des résistances aux antibiotiques ne soit pas le facteur principal impliqué dans la médiocrité du pronostic puisque les *enterobacteriaceae* résistants et les *Enterococcus faecium* isolés n'étaient pas associés à un taux élevé de mortalité par rapport aux *enterobacteriaceae* et aux *Enterococcus faecalis* plus sensibles.

Parmi les différentes bactéries isolées dans cette étude, seulement les staphylocoques isolés étaient indépendamment associés à la mortalité, ce résultat souligne l'importance des infections causées par le staphylocoque (infection péritonéale spontanée et bactériémie) dans le devenir des patients cirrhotiques hospitalisés.

Soixante trois pour cent des infections péritonéales spontanées incluses dans cette étude étaient des bactérascites symptomatiques. Nous avons trouvé un taux élevé et comparable de mortalité chez les patients qui ont présenté une bactérascite symptomatique et les infections péritonéales spontanées caractérisées par un nombre de polynucléaires neutrophiles élevé dans le liquide d'ascite, ce qui était en accord avec des études précédentes qui avaient démontré que ces formes de bactérascite étaient des variantes de l'infection péritonéale spontanée (23).

En ce qui concerne les réactions cellulaires dans le liquide d'ascite suivant les différents germes isolés, nous avons trouvé une différence significative entre les bactéries Gram négatif et les germes Gram positif. Le nombre de leucocytes ainsi que celui des polynucléaires neutrophiles étaient plus élevés dans les infections péritonéales spontanées causées par des bactéries Gram négatives. La majorité des patients qui avaient présenté une infection péritonéale spontanée causée par des cocci Gram positif, essentiellement du staphylocoque, avaient un nombre de polynucléaires neutrophiles en dessous du seuil usuel de 250/mm<sup>3</sup>.

On peut faire l'hypothèse d'une colonisation bactérienne secondaire de l'ascite par une infection extra péritonéale concomitante, spécialement chez les patients avec des infections dues au staphylocoque.

Le nombre des leucocytes ainsi que celui des polynucléaires neutrophiles décroît après l'initiation du traitement chez les patients avec des infections péritonéales spontanées dues à des bactéries Gram négatif, streptocoque ou entérocoque. A l'opposé, le nombre de cellules augmente dans les premières 48-72 heures qui suivent le diagnostic de l'infection chez les patients avec des infections péritonéales spontanées causées par du staphylocoque. Le manque d'efficacité de l'antibiothérapie de première intention pourrait expliquer ce résultat mais, les différences des mécanismes complexes du recrutement local et de la migration des leucocytes ne doivent pas être exclues..

Notre étude a montré que le seuil usuel du nombre de cellules dans le liquide d'ascite n'est probablement pas adapté aux infections causées par les germes cocci Gram positif, spécialement le staphylocoque. Dans ces situations, les signes cliniques de l'infection et les infections concomitantes sont des arguments précieux pour initier immédiatement l'antibiothérapie à cause du pronostic médiocre de ces infections.

L'antibiothérapie prophylactique par la norfloaxine a été arrêtée après l'admission des patients dans le service à cause de la relation déjà démontrée entre la prise de norfloxacine et le portage du *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistant (SAMR) et le début des infections péritonéales spontanées et des bactériémies causées par le SAMR (3,4).

Comme c'était prévisible, peu d' *enterobacteriaceae* étaient isolées, chez des patients qui prenaient la norfloaxine ou qui avaient arrêté quelques jours avant. l'antibioprophylaxie, ceci par rapport au germes Gram positif.. Toutes ces souches d'*enterobacteriaceae* étaient résistantes à la norfloxacine. En dépit de l'arrêt de l'antibiothérapie prophylactique par la norfloxacine, les *enterobacteriaceae* étaient minoritaires parmi les germes isolés, ceci pouvait

être due à la multiplication et la large utilisation d'antibiotique contenant des quinolones pour traiter des infections symptomatiques dans cette population.

## CONCLUSION

L'épidémiologie des infections nosocomiales (infection péritonéale spontanée et bactériémie) chez les patients cirrhotiques est caractérisée par une baisse de la prévalence du taux des *enterobacteriaceae* alors que les germes cocci Gram positif sont devenus prédominants.

Le critère cytologique usuel dans le diagnostic de l'infection péritonéale spontanée basé sur un nombre de polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite supérieur à 250/mm<sup>3</sup> n'était pas valable pour les germes cocci Gram positif puisque la majorité des épisodes d'infection péritonéale spontanée causés par ces germes étaient des bactérascites symptomatiques avec un nombre de polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite inférieur à ce seuil.

L'émergence du *staphylococcus*, essentiellement méthicillino-résistant pose un problème particulier :

L'augmentation de l'incidence des infections dues à ce germe est liée à un portage nasal observé chez 16% des malades hospitalisés. Le portage augmente de 10 fois le risque d'infection à ce germe. Les infections au staphylococcus aureus méthicillino-résistant (SAMR) ont un caractère récidivant dans plusieurs sites et ont un moins bon pronostic que les infections à entérobactéries. L'antibioprophylaxie par la norfloaxine favorise l'émergence d'infections à germes résistants

Les modifications de l'épidémiologie des infections nosocomiales décrites dans cette étude invitent à s'interroger sur l'épidémiologie observée dans chaque centre, à adapter les protocoles d'antibiothérapie probabiliste, à limiter la prescription de norfloxacine à titre prophylactique. La vancomycine doit être utilisée de façon probabiliste en cas d'échec constaté au bout de 48 heures de l'antibiothérapie de première intention représentée essentiellement par une céphalosporine de troisième génération.

La prévention des infections chez les malades cirrhotiques nécessite de nouvelles stratégies pour limiter la transmission des germes résistants et pour prévenir les infections au *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant dans les services qui reçoivent les patients cirrhotiques.

TABLEAU 1

**Nature des souches isolées dans le liquide d'ascite  
et des hémocultures des infections nosocomiales**

<b>Souches</b>	<b>Liquide d'ascite</b>	<b>Hémocultures</b>	<b>Total</b>
E. Coli	25 (13,7%)	18 (15,1%)	43 (14,2%)
Autres Entérobactéries	20 (10,9 %)	8 (6,7 %)	28 (9,3%)
<b>Total Entérobactéries</b>	45 (24,6%)	26 (21,8%)	71 (23,5%)
Bacilles non fermentant	11 (6,0%)	5 (4,2%)	16 (5,3%)
Streptocoques	43 (23,5%)	20 (16,8%)	63 (20,9%)
Entérocoques	43 (23,5%)	9 (7,6%)	52 (17,2%)
<i>Staphylococcus aureus</i> Méthicillino-résistant	34 (18,6%)	41 ( 34,5%)	75 ( 24,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i> Méthicillino-sensible	2 (1%)	6 (5%)	8 (2,6%)
<i>Stapylococcus</i> Coagulase négative	2 (1%)	11 (9,2%)	13 (4,3%)
<i>Bactéroides</i>	2 (1%)	1 (1%)	3 (1%)
<i>Clostridium</i>	1 (0,5%)		1 (0,3%)
<b>TOTAL</b>	183	119	302

TABLEAU 2

**Caractéristiques des patients en fonction de la nature  
Des germes responsables des infections**

	n	M/F	Age	Score de Pugh	Moyenne de la durée de séjour (jour)	Médiane de la durée de séjour(j)	Nombre d'épisodes septiques	Nombre de décès	Taux de mortalité
Staphylocoques	49	29/20	56,9±12,3	11±1,8	70,9±53,2	55	1,4 <sup>d</sup> ±0,8	32	65,3%
Streptocoques	46	29/17	56,7±10,9	11±1,6	48,0 <sup>a</sup> ±37,7	41	1,4 <sup>c</sup> ±0,5	12	26,1%
Entérocoques	28	19/9	56,9±11,8	11,3±1,7	52,6±42,2 <sup>c</sup>	36	1,2 <sup>f</sup> ±0,5	14	50%
Entérobactéries	45	29/16	57,2±10,7	11,1±2,1	56,6±37,0 <sup>b</sup>	46	1,3 <sup>g</sup> ±0,6	12	26,7%
Bacilles Gram - Non fermentant	6	4/2	59,8±6,6	10,2±2,4	40,2±14,3	41	1,5 <sup>h</sup> ±0,8	3	50%
Germes multiples	26	18/8	56,5±9,6	11,3±1,8	101,1 <sup>abc</sup> ±85,3	71	3,4 <sup>defgh</sup> ±1,5	18	69,2%
ANOVA			ns	ns	0,0003		<0,0001		<0,0001

*Bonferroni-Dunn's test*

a, d,e,f,g,h: p< 0,0001

b: p= 0,0001

ns:non significatif

ANOVA : Analyse de la variance

**TABLEAU 3**  
**Caractéristiques des épisodes infectieux**  
**en fonction des germes**

	Nombre total	A/B	Moyenne délai ad/inf(j)	Médiane délai ad/inf(j)	Infections associées	Nombre décès et%	Moyenne délai I/D (jours)	Médiane délai I/D (jours)
<b><i>Staphylococcus aureus</i> méth-résistant: (SAMR)</b>	75	34/41	41,5 <sup>c</sup> ±35,6	30,5	1,8 <sup>ab</sup> ±1,5	45(60%)	28±39,5	10
<b><i>Staphylococcus aureus</i> méth-sensible (SAMS)</b>	8	2/6	21,0 <sup>a</sup> ±21,9	12	0	6(75%)	14,5±19	5,5
<b>Staphylococcus Coagulase –</b>	13	2/11	78,8 <sup>abcdef</sup> ±58,3	55	1,1±1	12(92,3%)	37,4±36	16,5
<b>Streptocoques</b>	74	53/21	29,1 <sup>d</sup> ±47,7	14	0,8 ±1	23(31%)	30±46,7	6,5
<b>Entérocoques</b>	54	45/9	38,6 <sup>e</sup> ±46,6	19,5	0,5 <sup>b</sup> ±0,7	32(59,3)	23,5±23,8	12
<b>Entérobactéries</b>	79	53/26	29,3 <sup>f</sup> ±33,8	21	0,7 <sup>a</sup> ±1	30(38%)	36,4±44,1	14
<b>Bacilles Gram-non fermentant</b>	16	11/5	37,4 <sup>b</sup> ±35,4	37	1,4±1,5	12(75%)	18,8±26,8	3
<b>ANOVA</b>			0,0019		0,0004	<0,001	ns	

A: Ascite  
B: Bactériémie  
ad: admission  
if: infection  
j: jour  
I: infection  
D: décès  
ns : non significatif

*Bonferroni-Dunn's test: a,b = p<0,01; c,d,e,f = p<0,001*

ANOVA: Analyse de la variance

**TABLEAU 4**

**Leucocytes et leucocytes PNN dans le liquide d'ascite  
en fonction de la nature des germes**

	Nombre total d'infection	Nombre de leucocytes à J0 (par mm <sup>3</sup> )	Nombre de leucocytes de J2-J3 (par mm <sup>3</sup> )	Nombre de leucocytes de J7-J10 (par mm <sup>3</sup> )	Nombre de PNN à J0 (par mm <sup>3</sup> )	Nombre de PNN de J2-J3 (par mm <sup>3</sup> )	Nombre de PNN De J7-J10 (par mm <sup>3</sup> )
Staphylocoques	38	207±291	933±2518	493±1320	87±200	757±2396	316±1122
Streptocoques	53	924±1705	585±671	304±813	650±1359	371±571	155±762
Entérocoques	45	1003±1883	782±1277	177±305	771±1686	558±1012	48±140
Entérobactéries	53	3563±8568	1771±2636	159±138	3275±8342	1520±3528	31±60
Bacilles Gram-Non fermentant	11	4169±4469	2764±3156	554±652	3391±3977	1855±2287	350±529
KruskallWallis test		<0,0001	0,0012	ns	<0,0001	0,0022	ns

PNN: polynucléaires neutrophiles

J0: jour du diagnostic de l'infection péritonéale spontanée et début du traitement.

J2-J3 :Deuxième et troisième jours qui suivent le début du traitement.

J7-J10 : Septième et dixième jours après le début du traitement

ns :non significatif

TABLEAU 5

## Résistance aux antibiotiques des principales BGN

## Streptocoques et Entérocoques

	Amoxi- cilline	Amoxicilline + acide clavulanique	Ticar- cilline	C3G	Cefta- zidime*	Imipeneme	FQ	Amikacine	Vanco- mycine
<i>E. Coli</i> n= 43	55%	19%	55%	2%	1%	0%	19%	1%	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> n= 11		10%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	
<i>Enterobacter Cloacae</i> n= 4			100%	100%	100%	0%	50%	50%	
<i>Serratia Marcescens</i> n= 4			50%	50%	50%	0%	50%	50%	
<i>Citrobacter Freudi</i> n= 3			33%	33%	33%	0%	33%	0%	
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> n= 9			33%		0%	10%		10%	
<i>Acinetobacter Baumannii</i> n= 5			20%		60%	0%		60%	
<i>Streptocoques</i> n= 63	0%								
<i>Enterococcus Faecalis</i> n= 37	3%								0%
<i>Enterococcus Faecium</i> n= 15	93%								0%

BGN : Bacilles Gram négatif

C3G : Céphalosporine de troisième génération.

FQ : Fluroquinolone

Ceftazidime est une C3G utilisée spécialement contre le *Pseudomonas aeruginosa*

## REFERENCES

1. Andreu M., Solà R., Sitges-Serra A. et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133-8
2. Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepato* 1993; 18: 358-8
3. Campillo B., Duperyron C., Richardet J.P. Epidemiology of hospital-acquired infection in cirrhotic patients : effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotherapy and norfloxacin prophylaxis. *Infect Epidemiol* 2001; 127: 443-50
4. Campillo B., Dupeyron C., Richardet J.P, Mangeney., Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with cirrhosis : effect of long-term administration of norfloxacin *Clin Inf Dis* 1998; 26 : 1066-70.
5. Caroli J., Platteborse R. Sépticémie porto-cave. Cirrhoses du foie et sépticémie à colibacille. *Sem Hop Paris* 1958 ; 34 :427-87.
6. Chang F.Y., Sing N., Gayowski T., Wagner M.M, Mario I.R. *Staphylococcus aureus* nasal colonisation in patients with cirrhosis : prospective assessment of association with infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 ; 19 : 328-32.
7. Chapoutot C., Pageaux G.P., Perrigault P.F et al . *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients . A prospective study. *J Hepatol* ; 30: 249-53.
8. Coppéré H., Audigier J.C., Evolution de la mortalité par cirrhose en France entre 1925 et 1982. *Gastroenterol . Clin. Biol* 1986. 10 :468-474.
- 9 Conférence de consensus. Les indications de la transplantation hépatique. Paris 1993. Texte de consensus, monographie ANDEM, 23 pages.

10. D'amico G., Pagliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995. 22 : 332-348.
11. Dupeyron C., Campillo B., Mangeney N., Bordes M., Richardet J.P., Leluan G. Carriage of *Staphylococcus aureus* and of gram negative bacilli resistant to third generation cephalosporins in cirrhotic patients : a prospective assessment of hospital- acquired infections . *Infec Control hosp Epidemiol* 2001; 22: 427-32 .
12. 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 : 614-6.
13. Felissart J., Rimola A., Arroyo V. et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985 ; 5: 457-462.
14. Gines P., Rimola A., Arroyo V . Antibiotic Prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 101:550-2
15. Grangé J.D., Aminot X. La prophylaxie des complications infectieuses par décontamination bactérienne digestive sélective chez les malades atteints de cirrhoses. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992, 16, 692-700.
16. Ho H., Zuckerman M.J., Ho T.K., Guerra L.G., Verghese A., Casner P.R. Prevalence of associated infections in community acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 753-41.
17. Kluytmans J., Van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* : epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 505-20.
18. Kuo C.H., Changchien C.S., Yang C.Y., Liaw Y.F. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver . *Liver* 1991 ; 11 : 334-9.

19. Mc Cashland T.M., Sorrell M.F., Zetterman R.K. Bacterial endocarditis in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 : 924-7.
20. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L, Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. 1973; 60 : 646-9.
21. Richardet J.P., Beaugrand M., Infection péritonéale spontanée chez le cirrhotique. *Gastroenterol. Clin. Bio.* 1991 ; 15: 239-49.
22. Rimola A. Infections in liver disease. In : Mac Intyre N., Benhamou J.P., Bircher J., Rizzetto M., Rodès J. eds, *Oxford Textbook of Clinical hepatology*. Oxford, England : Oxford University, 1991,p1272-1284.
23. Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis : a consensus document . *J Hepatol*; 32 : 142-53.
24. Rimola A., Salmeron J.M., Clemente G. et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995 ; 21 : 647-9.
25. Runyon B.A., Mc Hutchinson J.G., Antillon M.R., Akriviadis E.A., Montano A.A. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 1733-42.
26. Salo J, Salmeron JM., Gines P., Gines A., Castells A, Rimola A et al. Impact of an intestinal decontamination (ID) program on the incidence of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and bacteremia (SB) in hospitalized cirrhotic patients. *J Hepatol* 1991; 13 (suppl 2):S68.
27. Silvain C., Mannan P.R., Fort E., Besson I., Beauchant M. Récidive de l'infection spontanée du liquide d'ascite au cours de la cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15 :106-9
28. Sing N., Paterson D.L., Chang F.Y. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : the other emerging resistant gram positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Inf Dis* 2000; 30:322-7.

- 29 Sing N., Yu V.L., Wegener M.M., Gayowski T. Fever in cirrhosis in the 1990's : a prospective study with clinical implications .Clin Infec Dis 1997 ; 24: 1135-8.
30. Soriano A., Martinez J.A., Mensa J. et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *staphylococcus aureus* bacteremia . Clin Inf Dis 2000; 30: 368-73.
31. Soriano G, Guarner C, Texido M, Such J, Enriquez J et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis . Gastroenterology 1991; 100: 477-81.
32. Thulstrup A.M., Sorensen H.T., Schonheyder H.C., Moller J.K., Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis bacteremia in patients with liver cirrhosis. Clin Inf Dis 2000 ; 31 : 1357-61.
33. Toledo C., Salmeron J.M., Rimola A. et al . Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. Hepatology 1993; 17: 251-7
34. Voss A., Doebbeling B.N. The worldwide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* . Int J Antimicrob Agents 1995; 5: 101-6.