



Antibioprophylaxie de la péritonite bactérienne spontanée

Rev Med Suisse 2012; 8: 276-81

S. Restellini
M. Nendaz
I. Morard

Drs Sophie Restellini
et Mathieu Nendaz
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne,
réhabilitation et gériatrie
Dr Isabelle Morard
Service de gastroentérologie
et hépatologie
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
Sophie.Restellini@hcuge.ch
Mathieu.Nendaz@hcuge.ch
Isabelle.Morard@hcuge.ch

Antibiotic prophylaxis in liver cirrhosis

Bacterial infections are frequent and severe complications in patients with cirrhosis. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most common infection in such patients. The risk of recurrence at one year after a first episode of SBP is higher than 70% and hospital mortality is estimated between 30-50%. Therefore, there is growing interest in antibiotic prophylaxis (ATP) in these patients. Risk factors for the occurrence of SBP include low protein level in ascitis, a history of previous SBP and an episode of gastrointestinal bleeding. In all three situations, the indication of ATP, reviewed in this paper, is recognized and improves survival.

Les infections bactériennes sont des complications fréquentes et sévères chez les patients cirrhotiques et la péritonite bactérienne spontanée (PBS) est l'infection la plus courante. Le risque de récurrence à un an après un premier épisode de PBS est supérieur à 70% et sa mortalité hospitalière est estimée entre 30-50%, ce qui explique l'intérêt porté à l'antibioprophylaxie (ATBP). Les facteurs de risque de survenue de PBS sont l'ascite pauvre en protéines, un antécédent de PBS et un épisode d'hémorragie digestive. Dans ces trois situations, l'indication à une ATBP est reconnue et permet d'améliorer la survie. L'ATBP repose sur l'administration de quinolones, mais le risque d'émergence de germes résistants doit être mis en balance avec le bénéfice attendu.

INTRODUCTION

Les infections bactériennes sont fréquentes et bien étudiées chez les patients atteints de cirrhose. Les plus grandes séries^{1,2} rapportent des taux d'infections de l'ordre de 30 à 40% chez les patients hospitalisés pour une décompensation de leur cirrhose. 60% de ces infections sont acquises en milieu communautaire, alors que 40% sont de nature nosocomiale. Elles représentent un piège diagnostique, dans la mesure où elles sont souvent asymptomatiques (50%), et que, si des symptômes sont présents, ils sont très souvent aspécifiques, tels que la fièvre (14%) ou l'encéphalopathie (8%). Ces infections sont grevées d'une mortalité hospitalière importante, avec un

risque de deux à cinq fois supérieur à celui des malades non infectés.^{3,4} Les infections bactériennes les plus courantes au cours de la cirrhose sont la péritonite bactérienne spontanée (25%), suivie des infections urinaires (20%), des pneumopathies (15%) et des bactériémies (13%). Ces infections sont plus fréquemment d'ordre communautaire et, de manière non surprenante, les germes les plus souvent retrouvés sont les bacilles Gram négatifs (BGN) avec une prédominance d'*Escherichia coli*. Toutefois, des données récentes révèlent de plus en plus d'infections à coques Gram positifs, reflétant l'émergence d'infections nosocomiales vraisemblablement secondaires à des gestes médicaux et donc considérées comme des bactériémies iatrogènes, comme rapportées dans une étude espagnole.⁵

PHYSIOPATHOLOGIE

La péritonite bactérienne spontanée (PBS) est une infection du liquide d'ascite sans perforation d'organe creux, qui se définit par un nombre de PMN (polymorphonucléaire) > 250/mm³ dans l'ascite et/ou une culture d'ascite positive. Le principal mécanisme physiopathologique de PBS est la translocation bactérienne de la flore intestinale qui est la conséquence d'une perméabilité digestive anormale, associée à une augmentation de la pullulation bactérienne.⁶ Les bactéries gagnent les ganglions mésentériques, puis rejoignent la circulation systémique pour ensemenner ensuite l'ascite (figure 1). Les BGN traversent la muqueuse in-

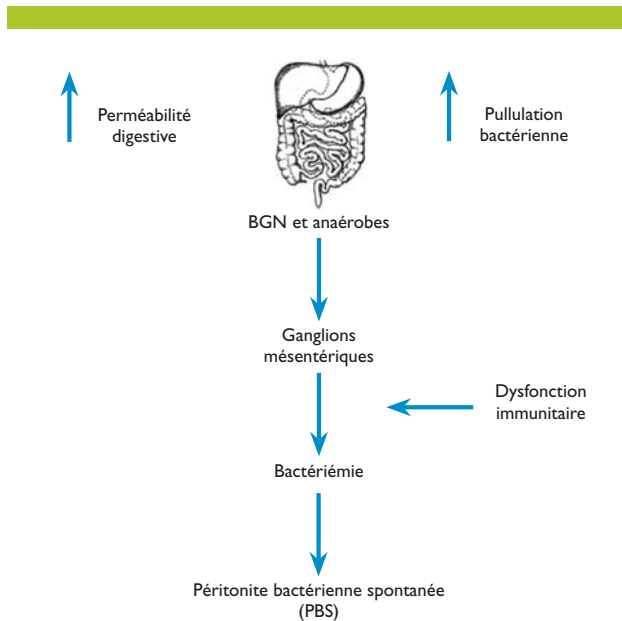


Figure 1. Mécanisme de la péritonite bactérienne spontanée

(Adaptée de réf.²⁵).

BGN: bacilles Gram négatifs.

testinale beaucoup plus facilement que les bactéries anaérobies, probablement en raison d'une plus grande capacité d'adhésion. Les experts s'accordent sur le fait que la translocation seule n'entraîne pas d'infection, mais qu'elle doit être couplée à un déficit du système immunitaire. Une corrélation entre la sévérité de la cirrhose et le risque de développer une PBS a été par ailleurs démontrée.^{7,8} Par conséquent, les facteurs de risque de PBS sont représentés par tous les événements qui vont augmenter la translocation bactérienne (hémorragie digestive, malnutrition, utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, lésion pariétale), et/ou diminuer la fonction immunitaire (hémorragie digestive, ascite pauvre en protéines ou un patient aux antécédents de PBS).

ANTIBIOPROPHYLAXIE PRIMAIRE

Le recours à une ATBP (antibioprofylaxie) primaire a longtemps été l'objet de controverse. D'un point de vue physiopathologique, on sait que les patients qui ont une ascite pauvre en protéines sont plus susceptibles de développer une PBS, de par leur moindre capacité d'opsonisation. La première série descriptive au début des années 1990 a démontré que l'incidence de PBS après trois ans de suivi sur 127 patients était significativement plus élevée chez les patients ayant un taux de protéines dans l'ascite inférieur à 10 g/l par rapport aux autres.⁹ En effet, la probabilité d'infection était de 24% en cas de taux de protéines < 10 g/l contre 4% en cas de taux de protéines plus élevé.

Cette notion a conduit à l'étude de l'ATBP primaire guidée par le taux de protéines dans l'ascite. Une première étude contrôlée publiée en 1998 a démontré, chez les cirrhotiques avec un taux de protéines bas dans l'ascite (< 15 g/l),

une diminution non significative du risque de PBS sous norfloxacine 400 mg/jour.¹⁰

Une seconde étude randomisée et contrôlée plus récente,¹¹ menée chez 68 malades atteints de cirrhose, avec comme critères de gravité un score de CHILD Pugh ≥ 9 , un taux de protéines bas dans l'ascite bas (< 15 g/l), un taux de bilirubine $\geq 52 \mu\text{mol/l}$ et/ou une fonction rénale altérée et/ou une hyponatrémie (< 130 mmol/l), a montré, par rapport au placebo, que l'administration de norfloxacine à raison de 400 mg/jour permettait une diminution de l'incidence de PBS à un an (61% vs 7%; $p < 0,05$), une diminution de l'incidence de syndrome hépato-rénal (41% vs 28%; $p < 0,05$) et une amélioration de la survie à trois mois (94% vs 62%; $p < 0,05$) et à un an (60% vs 48%; $p < 0,05$). Cette étude est particulièrement intéressante, car elle propose des critères de sélection des patients les plus à même de bénéficier de l'ATBP.¹¹

Ces résultats sont confortés par une autre étude contrôlée, parue en 2008, s'intéressant à la supériorité d'un traitement de ciprofloxacine par rapport à un placebo chez des patients cirrhotiques avec un taux de protéines dans l'ascite < 15 g/l. Cette quinolone, utilisée à la dose de 500 mg par jour, améliorerait significativement la survie à un an et la probabilité de ne pas développer de PBS.¹²

A la lumière de ces travaux, il semble qu'une prophylaxie primaire pour la PBS soit bénéfique, mais il faut réaliser que le nombre d'études est faible, que les antibiotiques étudiés étaient différents, que le seuil du taux de protéines dans l'ascite variait et que les collectifs de patients n'étaient pas semblables. De ce fait, une étude multicentrique à plus large échelle serait nécessaire pour conforter ces résultats. En attendant, les recommandations fondées sur des avis d'experts préconisent d'introduire une ATBP primaire chez des patients avec un taux de protéines dans l'ascite inférieur à 10 g/l, ou chez des patients avec un taux inférieur à 15 g/l si certains critères de gravité supplémentaires sont présents, tels un score Child Pugh ≥ 9 , une bilirubinémie $\geq 52 \mu\text{mol/l}$, une créatininémie $\geq 110 \mu\text{mol/l}$ et une natrémie < 130 mmol/l (tableau 1).¹³

ANTIBIOPROPHYLAXIE SECONDAIRE

L'étude de l'indication à une ATBP secondaire se justifie aisément tant le pronostic des patients cirrhotiques après un épisode de PBS est sombre, la mortalité étant comprise entre 50 et 70% à un an, avec un taux de récurrence supérieur à 70% à une année.¹⁴ Une seule étude randomisée et contrôlée a testé l'efficacité d'une ATBP secondaire par norfloxacine, à raison de 400 mg/jour, après un premier épisode de PBS.²

Cette étude relativement ancienne a montré de manière significative qu'une ATBP secondaire par norfloxacine diminue la probabilité de récurrence de PBS à un an par rapport au placebo (20% vs 68%), ainsi que la survenue de PBS liée à des BGN (3% vs 60%). La tolérance de ce traitement est bonne, un seul patient ayant développé une œsophagite candidosique. Le bénéfice en termes de survie n'a pas pu être analysé, l'étude ayant été arrêtée après l'obtention des résultats préliminaires à six mois. Cette approche thérapeutique est également estimée coût-efficace comparée



Tableau 1. Indications de l'antibioprophylaxie chez les malades atteints de cirrhose en fonction des différentes réunions de consensus

(Adapté de réf.²⁵).

*Recommandation fondée sur I: des essais randomisés et contrôlés; II: un essai randomisé et contrôlé; III: des avis d'experts.

PBS: péritonite bactérienne spontanée; BGN: bacilles Gram négatifs.

Indications	Types	Durées	Conférence de consensus	Niveau de preuve*
Prophylaxie primaire Protéines < 10 g/l ou Protéines < 15 g/l si • Child Pugh ≥ 15 • Bilirubine ≥ 52 µmol/l • Créatinine ≥ 100 µmol/l • Natrémie < 130 mmol/l	Norfloxacine 400 mg/jour PO	A vie ou jusqu'à • Transplantation • Disparition complète de l'ascite	Non	III
Prophylaxie secondaire (après premier épisode de PBS)	Norfloxacine 400 mg/jour PO	A vie ou jusqu'à • Transplantation • Disparition complète de l'ascite	Oui	II
Hémorragie digestive	Ceftriaxone 1 g/jour IV tant que le patient est instable puis norfloxacine 400 mg 2 x/jour ou Ceftriaxone 1 g/jour IV si cirrhose grave dans un centre à haute prévalence de résistance des BGN aux quinolones	Sept jours	Oui	I

à un traitement curatif au moment de la récurrence, en raison notamment de la diminution du nombre d'hospitalisations, l'économie étant estimée entre 2216 et 8545 dollars par patient et par an.¹⁵

En raison de ces résultats, on comprend qu'aucune autre étude contrôlée par placebo n'ait été entreprise par la suite. Malgré le peu d'études confirmant ces données, les experts recommandent d'instituer une prophylaxie secondaire par norfloxacine à raison de 400 mg/jour après un premier épisode de PBS et ceci au long cours, c'est-à-dire jusqu'à la transplantation. Si l'indication à la transplantation n'est pas retenue, l'ATBP est recommandée à vie, ou jusqu'à disparition complète de l'ascite.¹³

ANTIBIOPROPHYLAXIE ET HÉMORRAGIE DIGESTIVE

Les patients cirrhotiques présentant une hémorragie digestive sont à haut risque de développer une infection. Ce risque est accru par toutes les causes d'hémorragie digestive, mais la plus étudiée est l'hémorragie sur rupture de varices œsophagiennes. Il est d'autant plus important que la cirrhose est grave (CHILD Pugh élevé et insuffisance hépatocellulaire marquée). 30 à 40% des malades hospitalisés pour une hémorragie digestive haute vont développer une infection dans la semaine qui suit l'épisode hémorragique.¹⁶

Deux courants s'opposent quant à la physiopathologie de ce phénomène. Certains auteurs pensent que le saignement prédispose aux infections en entraînant une fragilité de la paroi intestinale, qui mène à une augmentation de la translocation bactérienne. D'autre part, l'hypovolémie en lien avec l'hémorragie mènerait à une perte de complément, qui pourrait rendre les patients plus sensibles aux infections.¹⁶

Inversement, certains auteurs pensent que c'est l'infection qui prédispose à l'hémorragie, en relâchant des endo-

toxines circulatoires. Le patient cirrhotique ayant un système réticulo-endothélial déficient, ces endotoxines seraient en mesure d'activer des médiateurs inflammatoires intravasculaires (NO, cytokines), endommageant ainsi la paroi digestive et menant au saignement.¹⁷

Plusieurs auteurs ont soutenu cette deuxième hypothèse, après avoir mis en évidence que les patients cirrhotiques infectés, en comparaison avec ceux sans infection, nécessitent un nombre significativement plus important de transfusions érythrocytaires et que ces infections sont également associées à une récurrence hémorragique précoce (43,5% vs 9,8%; $p < 0,01$), ainsi qu'à une plus grande mortalité à quatre mois (47,8% vs 14,6%; $p < 0,01$).¹⁶⁻¹⁹

Tous ces résultats ont été validés dans une revue *Cochrane* sortie en 2010, qui rapporte en analyse multivariée que les infections bactériennes sont des facteurs prédictifs de récurrence hémorragique. Une antibiothérapie prophylactique de courte durée au cours d'une hémorragie digestive haute peut diminuer significativement le taux d'infection et diminuer la mortalité (RR: 0,79; IC: 95% 0,63-0,98; NNT (*number needed to treat*): 33) par rapport au placebo.¹⁹⁻²¹

L'amélioration de la survie est directement liée à la diminution du taux de récurrence hémorragique précoce. Pour obtenir cette diminution de 21% de mortalité, on recommande l'utilisation d'une antibiothérapie systématique chez les patients cirrhotiques hospitalisés pour hémorragie digestive haute.²¹

En se fondant sur cette évidence, les experts préconisent l'administration initiale de 1 g/jour de ceftriaxone. Une fois le saignement contrôlé et le patient stabilisé, ils recommandent un relai par norfloxacine per os à raison de 400 mg deux fois par jour, et ceci pour une durée totale de sept jours. La faible absorption digestive de la norfloxacine et son action sur les BGN en font un médicament de choix.^{13,14,19}

Des études menées à petite échelle ont proposé d'autres antibiotiques comme alternatives, tels que l'amoxicilline-



acide clavulanique, l'ofloxacine ou le cotrimoxazole, dont l'hépatotoxicité est un facteur limitant chez ce type de patient. Dans une étude récente menée chez des malades ayant une cirrhose grave (Child B ou C), l'administration de ceftriaxone (1 g/jour IV pendant une semaine) était associée à un taux d'infection significativement moins élevé qu'avec un relai oral de norfloxacine. La question d'éventuelles résistances aux quinolones a été soulevée pour expliquer ces résultats.²²

Cette dernière étude présente toutefois des limites, puisque la prévalence de résistance aux quinolones dans l'hôpital où elle a été réalisée n'était pas donnée. D'autre part, le taux d'infection dans le groupe de malades traités par quinolones était élevé par rapport aux données de la littérature.

En l'absence d'essai randomisé concluant concernant l'utilisation de cet antibiotique, les experts préconisent actuellement d'introduire la ceftriaxone et de passer à la voie orale dès que possible, pour une durée totale de sept jours. Toutefois, l'utilisation continue de ceftriaxone pendant sept jours pourrait être recommandée chez les malades Child B ou C dans les centres ayant une grande prévalence de BGN résistant aux quinolones.²³

COMPLICATIONS D'UNE ANTIBIOPROPHYLAXIE PROLONGÉE

Selon des méta-analyses récentes, l'application des recommandations concernant l'ATBP dans les trois situations précitées est efficace, avec une réduction du risque absolu de développer une PBS de 12% correspondant à un NNT de 8.²⁴ De même pour la mortalité, l'application de ces recommandations diminue la mortalité de 9% avec un NNT de 11.

Comme pour toute utilisation prolongée d'antibiotiques, l'émergence de germes résistant aux quinolones est à craindre. Paradoxalement, à l'heure actuelle, il n'y a que peu de données sur ce phénomène qui semble néanmoins inexorable. Tout récemment, des données limitées ont confirmé l'avènement de PBS à germes résistant aux quinolones depuis l'application de ces recommandations (envi-

ron 50% vs 16%). Fort heureusement, ces germes restent sensibles à la ceftriaxone. Dans l'attente d'études plus précises, les quinolones ne devraient pas être administrées en cas de suspicion de PBS chez un patient cirrhotique qui est déjà au bénéfice d'une prophylaxie par ce type de molécule.⁵

CONCLUSION

L'ATBP en cas de cirrhose concerne la prévention de la péritonite bactérienne spontanée et permet d'améliorer le pronostic des malades atteints de cirrhose. L'application de l'ensemble de ces recommandations semble rentable en termes de coût-efficacité et les données les plus solides concernent l'antibioprophylaxie lors d'un antécédent de PBS et en cas d'hémorragie digestive. Les patients cirrhotiques avec une ascite pauvre en protéines devraient également bénéficier d'une ATBP primaire, bien qu'aucun consensus clair ne soit établi, notamment concernant le seuil critique exact de protéines dans l'ascite (10 ou 15 g/l), ainsi que le sous-groupe précis de patients le plus à même d'en bénéficier. Des études randomisées et contrôlées sont donc attendues dans ce domaine. Enfin, la problématique récemment soulevée des résistances aux quinolones mérite un suivi particulier. ■

Implications pratiques

- L'antibioprophylaxie par quinolones introduite après un épisode de péritonite bactérienne spontanée et en cas d'hémorragie digestive améliore la survie des patients souffrant de cirrhose
- Les patients cirrhotiques avec une ascite pauvre en protéines devraient également bénéficier d'une antibioprophylaxie primaire, bien que les données à ce sujet soient moins bien établies
- L'apparition de résistance aux quinolones mérite une attention particulière dans des études futures

Bibliographie

- 1 Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
- 2 Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
- 3 Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: A multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
- 4 Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-8.
- 5 * Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
- 6 Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-11.
- 7 Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984;4:53-8.
- 8 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-33.
- 9 Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: Relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724-7.
- 10 Grange JD, Roulot D, Pelletier G, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: A double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-6.
- 11 Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
- 12 Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-9.
- 13 ** EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
- 14 Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. *International ascites club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
- 15 Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997;113:1289-94.
- 16 Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic



patients: A prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.

17 Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.

18 Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802-6.

19 Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.

20 Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.

21 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD002907.

22 Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56.

23 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices

and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38.

24 ** Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:993-1001.

25 Rudler M, Thabut D. Antibioprophylaxie au cours de la cirrhose. *Hépatogastro* 2010;17:119-24.

* à lire

** à lire absolument