

INFECTION AU COURS DE LA CIRRHOSE

Jean-Didier GRANGE

TABLE DES MATIERES**Pathogénie des infections****L'infection du liquide d'ascite****Les populations à risque d'ILA****Diagnostic****Traitement curatif**

Le traitement anti-infectieux

La préservation de la fonction rénale

L'antibioprophylaxie

Prophylaxie primaire

Prophylaxie secondaire

Aspects économiques

Antibioprophylaxie et résistances bactériennes

Les autres complications infectieuses**Les infections pulmonaires****Les infections cutanées****Les endocardites****Populations particulières****Cirrhose et endoscopie digestive****Malades hospitalisés pour hémorragie digestive****Péritonites secondaires****Traitements de l'hépatopathie sous jacente****Conclusion***RÉFÉRENCES*

Les infections bactériennes sont des complications fréquentes au cours de la cirrhose. La mortalité hospitalière des patients infectés est 2 à 5 fois supérieure à celle des malades non infectés (1, 2). Le dépistage des infections sévères et leur traitement efficace doivent permettre de contrôler le syndrome infectieux le plus précocement possible avant le développement d'une cascade d'évènements biologiques médiée par la production de cytokines proinflammatoires pouvant mener à la survenue de complications (insuffisance rénale, hémorragie digestive, encéphalopathie) et finalement au décès du malade. Parmi les infections sévères, l'infection du liquide d'ascite (ILA) est à la fois la complication la plus fréquente, la mieux étudiée et la plus spécifique de l'état de cirrhose (2-4). D'autres infections seront développées, essentiellement en raison de leurs circonstances de survenue, de leur gravité potentielle ou de leurs particularités chez le malade atteint de cirrhose.

Pathogénie des infections

La plupart des infections survenant au cours de la cirrhose, notamment infections urinaires et ILA, sont dues à des entérobactéries et principalement *Escherichia coli*. Un des mécanismes pathogéniques fréquemment impliqué est une translocation de bactéries d'origine intestinale à travers la paroi digestive dans les canaux et les ganglions lymphatiques mésentériques, puis le passage de ces bactéries dans le courant sanguin avec éventuellement colonisation secondaire de l'ascite. Ces phénomènes de translocation intéressent essentiellement les bacilles Gram négatif et très peu les bactéries anaérobies. Ceci explique la fréquence des infections à bacilles Gram négatif et leur caractère monomicrobien habituel. L'existence d'une infection polymicrobienne ou à bactérie anaérobie doit faire discuter une perforation digestive (péritonite secondaire). La diffusion des bactéries à travers la paroi digestive peut être favorisée par un choc hémorragique, une lésion pariétale ou un état de dénutrition. D'autres portes d'entrée sont possibles notamment urinaire, pulmonaire, cutanée voire gynécologique (5). Des cocci Gram positif sont plus fréquemment isolés au cours des atteintes pulmonaires et des bactériémies survenant après des gestes invasifs(6). En cas d'infection, le Syndrome de Réponse Systémique à l'Infection (SIRS) peut avoir rapidement des conséquences majeures chez le malade atteint de cirrhose, avec survenue de complications telles qu'insuffisance rénale, hémorragie digestive et choc. Le SIRS est une réponse proinflammatoire et procoagulante de l'hôte qui fait intervenir des cytokines telles que le tumor necrosis factor (TNF α) et les interleukines 6 (IL-6) et 1 (IL-1)(7-9). Le SIRS est défini par la présence d'au moins 2 des critères suivants : température corporelle \geq à 38 °C ou \leq à 36°C, fréquence respiratoire \geq 20/min, fréquence cardiaque $>$ 90/mn ou Pa CO₂ \leq 32 mm Hg, leucocytose $>$ 12 000/mm³ ou $<$ 400/mm³ ou plus de 10 % de formes immatures (10). Ces différents critères sont d'interprétation non univoque chez les malades atteints de maladie de foie, notamment en cas d'hépatite alcoolique aiguë. Ils permettent par contre d'identifier une population à très haut risque de mortalité en cas d'hémorragie digestive (11). Alors que la concentration bactérienne du liquide d'ascite est faible en cas d'ILA, la réponse inflammatoire locale peut être intense comme en témoignent les concentrations élevées en polynucléaires neutrophiles, en TNF α , en IL-6 et en IL-1 dans l'ascite. Une insuffisance rénale survient chez les malades ayant les concentrations les plus élevées en cytokines pro-inflammatoires, à la fois dans l'ascite et le plasma (12). Cette insuffisance rénale est associée à une hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone et représente un facteur pronostic majeur chez ces patients.

L'infection du liquide d'ascite

Les populations à risque d'ILA

Des populations à haut risque d'ILA ont été identifiées dans plusieurs études. La probabilité de survenue d'une ILA est comprise entre 20 et 35 % à un an en cas de protides dans l'ascite $<$ 10 g/L alors qu'elle est d'environ 3 % à 3 ans en cas de protides dans l'ascite $>$ 10 g/L (13-15). Après guérison d'un premier épisode d'ILA, la probabilité de récurrence est de 40 à 70 % à 1 an (16-18). Chez des malades atteints de cirrhose hospitalisés pour hémorragie digestive, l'incidence des ILA est d'environ 15 % (19-24).

Diagnostic

Il repose essentiellement sur les données de l'analyse du liquide d'ascite. La paracentèse doit être effectuée en urgence en cas de suspicion d'infection, à savoir en cas de troubles de la régulation thermique (hyperthermie ou hypothermie), de diarrhée, de douleurs abdominales, d'encéphalopathie hépatique, d'insuffisance rénale ou d'ictère (25). D'une façon générale, il faut effectuer une paracentèse chez tout malade hospitalisé en urgence, atteint de cirrhose avec ascite. La paracentèse doit être répétée en cours d'hospitalisation en cas d'apparition de signe ou de symptôme évocateur d'infection. La seule présence d'un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à $250/\text{mm}^3$ permet de poser le diagnostic d'ILA (en l'absence d'argument pour une tuberculose, une carcinose péritonéale ou une péritonite secondaire) et doit faire entreprendre un traitement en urgence (26). Ce décompte est habituellement fait de façon manuelle (microscope) mais il peut être réalisé rapidement avec une excellente fiabilité par un automate (27). Une bactérie est rarement mise en évidence à l'examen direct du liquide d'ascite. Les résultats de la culture sont améliorés par l'ensemencement en milieu liquide de l'ascite au lit du malade (28). Une bactérie est alors mise en évidence dans 50 à 70 % des cas. Les bactéries les plus fréquemment isolées sont les bacilles Gram négatif (2/3 des cas), principalement *E.coli* (environ 50 % des bactéries identifiées). Les cocci Gram positif le plus souvent isolés sont des streptocoques, des entérocoques, des pneumocoques et des staphylocoques. Au cours de ces cinq dernières années, la prévalence des différentes espèces bactériennes isolées dans les liquides d'ascite infectés ne paraît pas s'être modifiée de façon significative (6, 13, 29-32).

Lors des hospitalisations, 50 à 70 % des ILA sont présentes à l'admission (ILA communautaires), les autres survenant en cours d'hospitalisation. Au cours des infections nosocomiales, une proportion plus importante d'infections causées par des cocci Gram positif peut être observée, notamment chez les malades hospitalisés en unité de soins intensifs et chez ceux ayant subi des actes invasifs (endoscopies avec scléroses ou ligatures de varices oesophagiennes, embolisations artérielles, anastomoses porto-caves transhépatiques) (6, 33). Le diagnostic à l'aide d'une bandelette urinaire (évaluation semi quantitative de l'estérase leucocytaire) a été récemment proposé. Plusieurs études ont montré une sensibilité des bandelettes urinaires comprise entre 44 et 100 % avec des spécificités de 89 à 100 % (34-38). L'utilisation des bandelettes urinaires peut permettre de raccourcir les délais entre la paracentèse et le début du traitement antibiotique. Cependant, si le résultat de la bandelette est négatif, la décision thérapeutique doit être prise en fonction du contexte clinique et des résultats du nombre des PNN dans l'ascite, la négativité de la bandelette n'excluant pas le diagnostic d'ILA. Enfin, des prélèvements d'urine, de sang (et éventuellement au niveau d'un foyer infectieux localisé) doivent être systématiquement réalisés, au mieux avant le début du traitement antibiotique.

Chez les malades sans signe clinique d'infection, hospitalisés pour une paracentèse programmée au cours de la prise en charge d'une ascite réfractaire, la prévalence des infections communautaires est très faible, comprise entre 1,3 et 3,5 % (36, 39, 40). Dans cette population, le résultat des bandelettes urinaires confirmé par le comptage des polynucléaires pourrait être utile pour effectuer le dépistage d'une infection sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une mise en culture systématique du liquide d'ascite.

Une bacterascite monomicrobienne est définie par une culture positive du liquide d'ascite et un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 250/\text{mm}^3$ dans l'ascite en l'absence de signes locaux ou systémiques d'infection (41, 42).

Traitement curatif

Un diagnostic plus précoce et la réalisation d'un traitement antibiotique adapté ont permis de considérablement améliorer le pronostic au cours de ces 25 dernières années. La guérison de l'infection est actuellement obtenue dans plus de 90 % des cas et la mortalité hospitalière est inférieure à 30 %. La prise en charge d'un malade atteint d'ILA doit non seulement comporter le traitement de l'infection mais également prendre en considération les autres complications possibles en rapport avec la sévérité de l'hépatopathie sous jacente.

Le traitement anti-infectieux

Il doit être débuté en urgence en cas de suspicion d'ILA, sans attendre les résultats de la culture du liquide d'ascite (Tableau I). En raison du délai d'isolement des bactéries, l'antibiothérapie initiale est

empirique, reposant sur les données bactériologiques découlant des connaissances physiopathologiques de l'infection. Ainsi, les antibiotiques utilisés doivent diffuser largement et rapidement dans l'ascite et être actifs principalement sur les bacilles Gram négatif mais aussi sur les cocci Gram positif et notamment les streptocoques (30, 43-48). Jusqu'en 1985, le traitement associait une ampicilline et un aminoside. Cependant, la diffusion des aminosides dans le liquide d'ascite est très variable et leur utilisation est fréquemment associée à la survenue d'une insuffisance rénale, facteur majeur d'aggravation du pronostic dans cette population. La difficulté d'appréciation de la fonction rénale chez ces malades et la possibilité d'utilisation de traitements antibiotiques plus efficaces et mieux tolérés doivent faire abandonner l'usage des aminosides.

Actuellement, les antibiotiques les mieux validés appartiennent à la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime, ceftazidime, ceftizoxime ou ceftriaxone) (30, 47, 49, 50). Dans une étude randomisée, le céfotaxime était plus efficace et mieux toléré au plan rénal que l'association ampicilline et tobramycine (43). Deux alternatives thérapeutiques sont possibles, utilisant des antibiotiques disponibles par voie orale :

- soit l'utilisation de l'amoxicilline/clavulanate à la dose de 1 g / 0,125 g toutes les 6 à 8 heures, qui présente également l'avantage d'être peu coûteux (30, 32, 44),
- soit l'utilisation d'un antibiotique de la classe des fluoroquinolones, ciprofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine (32, 46, 48). Ces antibiotiques peuvent être utilisés en relais d'un début de traitement par voie IV ou d'emblée per os en cas d'ILA non associée à d'autres complications. Le traitement par une fluoroquinolone constitue également une alternative intéressante chez des malades présentant une allergie aux beta-lactamines.

La guérison de l'infection est définie par une disparition des signes cliniques, un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 250 / \text{mm}^3$ dans l'ascite et une culture négative de l'ascite. Une diminution importante (50 % est un seuil couramment admis, mais non validé) 48 h après le début du traitement du nombre des polynucléaires dans l'ascite est en faveur de l'efficacité du traitement antibiotique (51). En l'absence d'amélioration rapide, la mortalité des patients est très élevée. Une réévaluation du malade et de l'infection est nécessaire pour éliminer une péritonite secondaire ou modifier l'antibiothérapie.

Le traitement d'une ILA nosocomiale (ascite non infectée à l'admission) doit être orienté par les résultats d'un bilan bactériologique le plus complet possible (ascite, sang, urine, foyer infectieux, cathéters...). En l'absence de bactérie identifiée, le traitement doit tenir compte des antibiotiques récemment reçus par le patient (fréquence des bacilles Gram négatif résistants à l'amoxicilline/clavulanate) et des conditions épidémiologiques locales (fréquence des staphylocoques méthicillino-résistants) (31, 33, 52).

Au cours d'une ILA survenant lors d'une antibioprophylaxie par fluoroquinolones, les bacilles Gram négatif résistants aux quinolones et au cotrimoxazole et les streptocoques sont les bactéries les plus fréquemment identifiées (6, 31, 53). L'antibiothérapie doit toujours être dirigée contre les bacilles Gram négatif (céfotaxime) et élargie vers les cocci Gram positif, notamment streptocoques (amoxicilline) et éventuellement staphylocoques (vancomycine) (54).

Au cours d'une bactérascite monomicrobienne asymptomatique, le diagnostic est porté a posteriori après communication du résultat de la culture 2 à 3 jours après la réalisation de la ponction d'ascite. Une nouvelle ponction doit être effectuée avec ensemencement en milieu liquide de l'ascite au lit du malade. En cas d'apparition de signes cliniques d'infection et/ou d'élévation du nombre des polynucléaires au-dessus de $250/\text{mm}^3$, un traitement antibiotique doit être débuté, adapté à la bactérie isolée en culture. Le plus souvent, le second prélèvement de l'ascite est stérile, le nombre des polynucléaires $< 250/\text{mm}^3$ et aucun traitement n'est requis (42, 55).

La préservation de la fonction rénale

Le maintien de la fonction rénale est un objectif prioritaire. En effet, si la guérison de l'épisode infectieux est le plus souvent obtenue, la mortalité hospitalière est toujours d'environ 30 %, en rapport avec des causes non directement infectieuses : syndrome hépato-rénal, hémorragie digestive, insuffisance hépato-cellulaire terminale ou carcinome hépato-cellulaire (56). La présence ou la survenue d'une insuffisance rénale est le principal facteur prédictif de décès en cours d'hospitalisation chez ces malades (57). Elle est présente chez environ un tiers d'entre eux. Ainsi, la prise en charge du malade doit

comprendre la recherche et le traitement d'une hémorragie digestive et la préservation de la fonction rénale. L'utilisation de médicaments potentiellement néphrotoxiques doit être évitée, notamment les traitements par aminosides ou par anti inflammatoires non stéroïdiens (58, 59). En l'absence d'hyponatrémie sévère (< 120 mmol/L), la restriction hydrique n'est pas indiquée (60).

Afin de prévenir la survenue d'une insuffisance rénale chez des malades atteints d'ILA, Sort et al ont évalué l'efficacité de deux perfusions d'albumine en association à l'administration du traitement antibiotique (47). L'étude était prospective, ouverte et randomisée. Les patients ont reçu soit du céfotaxime seul, soit du céfotaxime associé à deux perfusions IV d'albumine administrées à la dose de 1,5 g/kg au cours des 6 premières heures après l'inclusion et répétée à la dose de 1 g/kg au 3^{ème} jour du traitement. Le pourcentage de guérison de l'infection était le même dans les deux groupes. Dans le groupe ayant reçu l'albumine, on notait une diminution significative du taux d'insuffisance rénale (10 % vs 33 %), de la mortalité hospitalière (10 % vs 29 %) et de la mortalité à 3 mois (22 % vs 41 %). La dose d'albumine effectuée avait été arbitrairement choisie. Les malades ayant le plus bénéficié des perfusions d'albumine étaient ceux ayant une concentration en bilirubine sérique > 4mg/dL et une insuffisance rénale à l'admission (urée >30mg/dL et/ou créatinine > 1,0 mg/dL). Les perfusions d'albumine sont probablement peu utiles chez des malades atteints d'ILA communautaires avec fonction rénale normale et non encéphalopathes. La préservation de la fonction rénale permet de franchir un nouveau pas dans l'amélioration du pronostic des malades atteints d'ILA. Cependant, le pronostic à long terme reste toujours dépendant de la gravité de la maladie sous-jacente, devant faire discuter chez certains malades la réalisation d'une transplantation hépatique.

L'antibioprophylaxie

Le traitement prophylactique est indiqué chez des malades atteints de cirrhose ayant un risque particulièrement élevé d'infection. Deux populations peuvent être concernées par ce type de traitement :

- les malades n'ayant jamais présenté d'ILA mais ayant des facteurs de risque bien identifiés de survenue d'ILA : protides dans l'ascite <10 g/L (prophylaxie primaire) ou hémorragie digestive active (sujet traité à part),
- les malades ayant guéri d'un premier épisode d'ILA (prophylaxie secondaire).

Les méthodes de prophylaxie ont principalement évalué l'efficacité d'antibiotiques non absorbables ou peu absorbés (17, 61-65). Actuellement, l'antibiotique le plus utilisé est une fluoroquinolone, la norfloxacine, en raison de son activité sur les bacilles Gram négatif, du respect de la flore anaérobie et de sa bonne tolérance chez les malades atteints de cirrhose. En raison d'une absorption d'environ 35 à 40 %, des concentrations élevées de norfloxacine sont présentes dans l'intestin, permettant d'obtenir une décontamination bactérienne digestive sélective efficace des selles.

Prophylaxie primaire

Chez des malades sans antécédent d'infection grave depuis le diagnostic de cirrhose et avec une ascite pauvre en protides (<15 g/L), une étude multicentrique randomisée en double aveugle a montré que l'utilisation d'une prophylaxie par norfloxacine à la dose de 400 mg / 24 heures pendant 6 mois entraînait une diminution significative du risque d'infection sévère à bacilles Gram négatif (ILA et/ou septicémie) sans majoration du risque d'infection à cocci Gram positif (65). La survie n'était pas améliorée de façon significative ; cependant, 4 malades sont décédés d'une cause infectieuse dans le groupe placebo alors qu'aucun malade n'est décédé par infection dans le groupe traité par norfloxacine. Une autre étude a montré qu'un traitement continu par norfloxacine était plus efficace qu'un traitement administré uniquement lors des périodes d'hospitalisation (64). Dans cette population, le risque d'ILA est relativement faible, inférieur à 10 % et le risque d'émergence de bactéries résistantes aux quinolones est important, favorisé par une longue durée d'administration. Au total, l'indication d'une antibioprophyllaxie primaire, continue, au long cours, doit tenir compte, d'une part, du bénéfice escompté pour un malade donné et, d'autre part, du risque d'émergence de bactéries à haut niveau de résistance. Inversement, une antibioprophyllaxie primaire n'est pas indiquée si la concentration des protides dans l'ascite est >10g/L.

Prophylaxie secondaire

Un traitement par norfloxacine à la dose de 400 mg/j diminue de façon significative la probabilité de récurrence d'ILA à un an : 20 % chez les malades recevant la norfloxacine et 68 % chez les malades recevant un placebo (17).

Une méta-analyse ayant sélectionné 4 essais de prophylaxie (primaire et secondaire) confirmait l'efficacité du traitement antibiotique prophylactique chez les malades avec ascite : celui-ci diminuait l'incidence des infections bactériennes et des ILA et augmentait significativement la survie à 5 mois (66). Dans deux de ces études, les auteurs avaient évalué l'efficacité d'alternatives thérapeutiques à la norfloxacine : cotrimoxazole à la dose de 800/160 mg/j, 5 jours par semaine ou ciprofloxacine à la dose de 750 mg par semaine (62, 63).

Aspects économiques

Des analyses économiques ont montré que l'utilisation quotidienne de norfloxacine n'était pas seulement efficace en terme de prévention de l'ILA, mais également en terme d'économie de santé (67). Les populations à risque qui bénéficiaient le plus du traitement prophylactique étaient constituées par les malades ayant une concentration en protéines < 10g/L dans l'ascite et des antécédents d'ILA (67-69).

Antibioprophylaxie et résistances bactériennes

Les indications de l'antibioprophylaxie doivent tenir compte du risque d'émergence de bactéries résistantes (6, 53, 54, 70, 71). En effet, des bactéries à haut niveau de résistance sont de plus en plus fréquemment isolées au cours de traitements par quinolones. Au plan bactériologique, les quinolones diffusent de façon passive à travers la paroi externe des bacilles Gram négatif. Leur action est entravée par un phénomène d'efflux actif, l'antibiotique ne pouvant rester dans le cytoplasme que par fixation sur le complexe ADN gyrase-ADN. Le mécanisme de résistance le plus fréquent de *E. coli* aux quinolones est une altération de cette cible par mutation ponctuelle de l'ADN gyrase (72). La sélection de bactéries résistantes semble d'autant plus fréquente que la durée du traitement prophylactique est longue et que le malade présente une immunosuppression importante acquise ou passive (traitement par corticostéroïdes) (73). Cependant, certains auteurs ont rapporté l'apparition rapide de bactéries résistantes aux quinolones dans les selles de malades atteints de cirrhose recevant de la norfloxacine (53). Par ailleurs, chez des malades hospitalisés, le risque de portage de *staphylococcus aureus* méthicillino-résistant était augmenté par la réalisation d'une antibioprophyllaxie préalable par norfloxacine (52).

Au total, l'augmentation des infections à bacilles Gram négatif résistants aux quinolones et des infections à cocci Gram positif est un phénomène susceptible de diminuer l'efficacité des traitements prophylactiques antibiotiques. Ainsi, l'antibioprophylaxie doit être restreinte aux indications validées, si possible limitée dans sa durée. Ses indications doivent également tenir compte des particularités du pays (fréquence des bactéries résistances aux fluoroquinolones) et de l'environnement clinique local (fréquence des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline). L'efficacité actuelle des traitements prophylactiques doit être réévaluée et des modalités thérapeutiques nouvelles (traitement de pullulation microbienne, modificateurs de la flore digestive) doivent être testées au sein d'études randomisées incluant un grand nombre de malades (74-76).

Les autres complications infectieuses

Les autres complications infectieuses (septicémies, infections urinaires, cutanées, pleurales et pulmonaires) partagent généralement les mêmes mécanismes pathogéniques et par conséquent une écologie bactérienne et des traitements similaires. Quelques études randomisées ont comparé des antibiothérapies probabilistes dans le traitement des infections chez le malade atteint de cirrhose, quelle que soit la nature de l'infection. Ainsi, le cefotaxime et l'amoxicilline/clavulanate ont une efficacité similaire, le traitement par amoxicilline/clavulanate étant plus économique (30). La moxifloxacine, fluoroquinolone de nouvelle génération, a une efficacité comparable à celle de l'amoxicilline/clavulanate et peut être utilisée en cas d'intolérance aux bêta-lactamines ou en cas d'effets indésirables dus à l'amoxicilline/clavulanate(32). L'utilisation possible per os de ces 2 antibiotiques ou la possibilité de

relayer un traitement débuté par voie IV par la voie orale sont 2 facteurs favorisant le raccourcissement de la durée du séjour hospitalier et la prise en charge ambulatoire de ces patients. Certaines infections, pulmonaires, cutanées ou cardiaques sont remarquables par leur fréquence ou par leur gravité inhabituelle.

Les infections pulmonaires

Leur pronostic est généralement sévère avec une mortalité comprise entre 30 et 40 % (2, 77). Le décès par insuffisance respiratoire aiguë est 2,6 fois plus fréquent chez les malades hospitalisés atteints de cirrhose que chez les malades sans cirrhose (78). L'âge élevé, la présence d'une cirrhose, d'une hyponatrémie inférieure à 130 mmol/L, d'une hématoците inférieure à 30 % participent au calcul du score de sévérité d'une pneumonie (79). L'amoxicilline/clavulanate est un des traitements de référence des pneumonies communautaires reconnu par les conférences de consensus (80). La moxifloxacine est une bonne alternative en cas d'intolérance aux bêta-lactamines ou en traitement de seconde intention (32). De par son spectre anti-bactérien (bacilles Gram négatif, intra-cellulaires et apparentés et pneumocoques) et de par sa facilité d'administration (prise unique quotidienne), la moxifloxacine paraît particulièrement adaptée au traitement des pneumonies communautaires et des exacerbations aiguës de bronchite chronique chez les malades atteints de cirrhose. En cas de pneumonie chez des malades graves ou nosocomiale, des prélèvements microbiologiques doivent être effectués avant toute nouvelle administration d'antibiotiques. L'antibiothérapie doit être mise en route d'emblée par voie parentérale et couvrir toutes les éventualités dans l'attente d'arguments étiologiques formels. Les associations sont alors indispensables : amoxicilline-acide clavulanique (1g/8h) ou céphalosporine de 3ème génération (ceftriaxone 1g/24h) associée à une fluoroquinolone active sur le pneumocoque (moxifloxacine 400mg/24h). Chez les malades avec hydrothorax, une ponction pleurale doit être effectuée à visée diagnostique si une infection est suspectée, même en l'absence d'ascite ponctionnable ou d'ILA (81).

Les infections cutanées

Les infections cutanées sont particulièrement fréquentes chez les malades atteints de cirrhose. Les infections dermoépidermiques (érysipèle) doivent être traitées par Pénicilline G (10 à 20 millions d'unités par jour) ou amoxicilline à la dose de 3 à 4,5 g/j per os dans les formes mineures. En l'absence de signes de gravité, un traitement par pristinamycine peut être effectué à la dose de 3 g/j per os. En cas de dermoépidermite nécrosante (fasciite), un traitement chirurgical d'exérèse des lésions nécrotiques est alors indiqué en urgence. Des infections du liquide d'ascite à *Pasteurella multocida* avec porte d'entrée cutanée ont été décrites chez des malades vivants au contact de chats.

Les endocardites

Les endocardites sont plus fréquentes et plus graves (27 à 80 % de mortalité) chez les malades atteints de cirrhose avec une fréquence anormalement élevée d'infection à entérocoques ou à staphylocoques résistant à la méthicilline (82). Ces endocardites compliquent fréquemment des actes endoscopiques, qu'ils soient thérapeutiques ou uniquement diagnostiques. La réalisation d'une antibioprofylaxie est impérative chez les patients présentant une cardiopathie à risque identifiée (83).

Populations particulières

Cirrhose et endoscopie digestive

Les patients à risque cardiaque doivent recevoir une antibioprofylaxie conforme à celle des recommandations éditées dans la littérature (84, 85). Chez les patients atteints de cirrhose sans risque cardiaque particulier, l'antibioprofylaxie doit être discutée au cas par cas selon le risque infectieux du geste endoscopique envisagé, de la sévérité de la maladie hépatique et de la présence ou non d'une insuffisance rénale. Avant sclérose de varices oesophagiennes, le malade doit recevoir 1 g d'amoxicilline/acide clavulanique (perfusion de 30 min) ou 1 g de cefotaxime IV, 30 min avant l'endoscopie (84, 86). Avant ligature de varices oesophagiennes, l'antibioprofylaxie n'est pas recommandée de façon systématique (85).

Malades hospitalisés pour hémorragie digestive

Chez des malades atteints de cirrhose hospitalisés pour hémorragie digestive, l'incidence des infections est comprise entre 30 et 60 % dont environ 15 % d'ILA (19-24). De plus, la réalisation de traitements hémostatiques par voie endoscopique pourrait favoriser la survenue d'une ILA (6, 87, 88). Chez ces patients, la présence d'une infection bactérienne est associée à l'échec du contrôle de l'hémorragie et au décès (89-91). Dans cette population, la plupart des essais ont montré une efficacité des antibiotiques sur la prévention des infections par rapport au placebo ou à l'absence de traitement (19, 21-24, 86, 92). Les antibiotiques les plus souvent utilisés étaient des quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine ou ofloxacine), parfois associées à de l'amoxicilline/clavulanate. Une étude récente a montré une efficacité supérieure d'un traitement de 7 jours par ceftriaxone (1g/j par voie IV) par rapport à la norfloxacine (400 mg deux fois par jour, per os) (93). Une méta-analyse a montré que l'antibioprophylaxie diminuait significativement l'incidence des infections sévères (septicémies et/ou ILA) et augmentait la survie à court terme (94).

Péritonites secondaires

La symptomatologie clinique ne permet généralement pas de différencier l'ILA des péritonites secondaires chez les malades atteints de cirrhose. Le nombre de polynucléaires neutrophiles (souvent plusieurs milliers), le caractère polymicrobien au direct ou en culture et la mauvaise réponse au traitement antibiotique peuvent orienter vers le caractère secondaire de la péritonite. D'autres caractéristiques du liquide d'ascite peuvent aider : concentration totale en protides supérieure à 1 g/dL, phosphatases alcalines supérieures à 240 U/L, LDH supérieures à la normale, glucose inférieur à 50 mg/dL ou antigène carcino embryonnaire supérieur à 5 ng/mL (95, 96). L'élévation des phosphatases alcalines ou de l'antigène carcino embryonnaire aurait une meilleure sensibilité (92 %) et spécificité (88 %) pour le diagnostic de péritonite par perforation. Le diagnostic peut être confirmé par l'examen tomодensitométrique abdominal. Le traitement associe en urgence une antibiothérapie incluant un antibiotique actif contre les bactéries anaérobies et la cure chirurgicale de la perforation.

Traitements de l'hépatopathie sous jacente

L'amélioration des moyens diagnostiques permet de diagnostiquer les infections de plus en plus précocement. La mise en œuvre d'un traitement rapide, l'utilisation d'une antibiothérapie adaptée et la préservation de la fonction rénale ont permis une amélioration considérable du taux de guérison des infections sévères et de la mortalité. Cependant, la survie à un an après guérison d'une ILA est comprise entre 30 et 40 %, en rapport avec la gravité de l'hépatopathie sous jacente, ce qui doit faire envisager la réalisation d'une transplantation hépatique. Chez un faible pourcentage de malades, par ailleurs candidats éligibles pour une transplantation hépatique (sévérité de l'hépatopathie, âge, absence d'autre tare viscérale grave associée, absence de carcinome hépato-cellulaire de grande taille), la survenue d'une ILA est un élément à prendre en compte dans la décision d'inscription sur une liste d'attente de transplantation hépatique. La créatinine sérique et le score de Pugh sont les deux facteurs pronostiques indépendants de la survie à un an des malades ayant guéri d'un premier épisode de péritonite spontanée et candidats potentiels à une transplantation hépatique (97). L'amélioration du pronostic rénal de ces malades par l'administration d'albumine lors du traitement initial de la péritonite et le raccourcissement des délais d'obtention d'un greffon devraient être les facteurs majeurs d'amélioration du pronostic dans les années à venir. Cependant, l'ILA est une complication très tardive dans l'évolution de la cirrhose. Sa gravité immédiate et à court terme (survie médiane de 9 mois) rend souvent difficile la réalisation d'une transplantation. Des mesures préventives de l'aggravation de l'insuffisance hépato-cellulaire et de l'hypertension portale doivent être mises en place le plus tôt possible au cours de la maladie. Le traitement étiologique de l'hépatopathie doit être effectué chaque fois que possible, notamment sevrage alcoolique. Certaines molécules antivirales (interférons, inhibiteurs nucléosidiques) peuvent considérablement modifier l'évolution des cirrhoses post-hépatitiques B et C. Le contrôle de l'hypertension portale par une association de propranolol et de mononitrate d'isosorbide diminue le risque de survenue d'une ascite ou d'une infection d'ascite (98).

Conclusion

En conclusion, le diagnostic de plus en plus précoce des fibroses hépatiques importantes, les progrès des traitements étiologiques et des traitements prophylactiques des complications devraient diminuer la prévalence des complications graves de la cirrhose, notamment hémorragies digestives et infections. En cas d'infection sévère d'origine communautaire, un diagnostic rapide, un traitement anti-infectieux adapté et la prévention d'une détérioration de la fonction rénale permettent généralement la guérison de l'épisode infectieux et une évolution favorable. En cas d'hémorragie digestive, une antibioprophylaxie systématique réduit de façon importante le risque infectieux et diminue la mortalité. En cas d'ascite pauvre en protéides, une antibioprophylaxie prolongée par norfloxacine diminue le risque de premier épisode et de récurrence d'ILA mais expose au risque de sélection de bactéries résistantes aux fluoroquinolones. Après guérison d'un premier épisode d'ILA et au mieux, chez tout malade avec ascite et avant la survenue d'une ILA, le pronostic péjoratif de ces malades doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique avant que le délai local d'attente d'un greffon hépatique n'excède l'espérance de vie du malade.

Tableau 1 : Traitements de l'épisode d'ILA

Médicament	Posologie	Commentaires
Céfotaxime (30,47,49)	2g IV / 8 h	Céphalosporine la mieux étudiée. Efficacité maintenue en cas d'ILA sous fluoroquinolones.
Amoxicilline acide clavulanique (30,32,44)	3 à 4 g IV / j ou 1g PO/8h	Meilleure activité sur les cocci Gram positif. Relais PO possible de la voie IV.
Ofloxacine ou ciprofloxacine (46,48)	200 mg/12 h IV	Relais PO de la voie IV. Début possible du traitement par ofloxacine PO en cas d'ILA sans complication sévère associée.
Albumine (47)	1,5 g/kg J1 puis 1 g/kg à J3	Amélioration de la fonction rénale et de la survie à 3 mois en association avec le céfotaxime. Dose d'albumine à adapter à la gravité de l'hépatopathie et à la fonction rénale.

Tableau 2 : Traitements prophylactiques des infections chez les malades atteints de cirrhose

Indications	Modalités du traitement	Commentaires
Ascite pauvre en protides (<10g/L) (64,65)	Norfloxacine 400 mg / j PO	Efficacité démontrée en cours d'hospitalisation. Traitement à discuter au cas par cas au long cours.
Prophylaxie secondaire après guérison d'un épisode d'ILA (17)	Norfloxacine 400 mg / j PO	Efficacité démontrée au long cours (jusqu'à disparition de l'ascite ou transplantation hépatique)
Hémorragie digestive (19,21-24,93)	Norfloxacine 400 mg x 2 / j PO ou par sonde gastrique ou ceftriaxone 1 g/j IV pour une durée minimale de 7 jours	Traitement à effectuer après prélèvements à visée bactériologique. Amélioration de la survie (9%).
Avant réalisation de sclérose de varices oesophagiennes. (92)	Amoxicilline/clavulanate 1g (perfusion de 30 min) ou 1 g de cefotaxine IV, 30 min avant l'endoscopie	Prophylaxie non recommandée après ligature de varices oesophagienne.

RÉFÉRENCES

- Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.
- Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-358.
- Grange JD, Amiot X. Antibioprophylaxie de l'infection du liquide d'ascite. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:301-304.
- [Consensus conference - Complications of portal hypertension in adults: consensus text (long and short texts)]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:135-152.
- Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, Barbare JC, Eugene C, di Martino V, Poquet E, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol* 1999;31:464-468.
- Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
- Grange JD, Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:567-570.
- Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-725.
- Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, Francque S, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-448.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
- Yuasa S, Kishi F, Morii K, Morishita H, Okushin H. [Clinical study of the application of the concepts of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in liver cirrhosis with or without

- hepatocellular carcinoma with upper gastrointestinal hemorrhage--a retrospective study]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1997;94:643-648.
12. Such J, Hillebrand DJ, Guarner C, Berk L, Zapater P, Westengard J, Peralta C, et al. Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of the development of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:571-577.
 13. Guarner C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, Sabat M, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-419.
 14. Llach J, Rimola A, Navasa M, Gines P, Salmeron JM, Gines A, Arroyo V, 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;16:724-727.
 15. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-1138.
 16. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
 17. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forne M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
 18. Silvain C, Besson I, Ingrand P, Mannant PR, Fort E, Beauchant M. Prognosis and long-term recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *J Hepatol* 1993;19:188-189.
 19. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-467.
 20. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724-726.
 21. Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D, Sainz S, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
 22. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-38.
 23. 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;24:802-806.
 24. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-966.
 25. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 1985;31:1-48.
 26. Grange JD. [How to treat and to prevent spontaneous bacterial peritonitis?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28 Spec No 2:B278-286.
 27. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, Attili AF, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1844-1848.
 28. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
 29. Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D, Wasen W, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998;29:437-442.
 30. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, Sola-Vera J, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
 31. Bert F, Andreu M, Durand F, Degos F, Galdbart JO, Moreau R, Branger C, et al. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:10-15.

32. Grange J, Thabut D, Lucidarme D, Adler M, Navasa M, Petit P, Silvain C, Vuillemin E, Dao MT, Eitner K, Richardet JP, Malfertheiner P, Bernard-Chabert B, Amiot X. Randomized, comparative study of moxifloxacin versus amoxicillin-clavulanate in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Hepatology* 2004;40:631A.
33. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:1-10.
34. Vanbiervliet G, Rakotoarisoa C, Filippi J, Guerin O, Calle G, Hastier P, Marine-Barjoan E, et al. Diagnostic accuracy of a rapid urine-screening test (Multistix8SG) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1257-1260.
35. Castellote J, Lopez C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C, Domingo A, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003;37:893-896.
36. Nousbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, N'Guyen Khac E, Moreau R, Thevenot T, Silvain C, Bureau C, Tran A, Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale, ANGH. Prospective multicenter study of the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Diagnostic accuracy of urine screening test multistix 8 SG r. *J Hepatol* 2005;42:84.
37. Butani RC, Shaffer RT, Szyjowski RD, Weeks BE, Speights LG, Kadakia SC. Rapid diagnosis of infected ascitic fluid using leukocyte esterase dipstick testing. *Am J Gastroenterol* 2004;99:532-537.
38. Sapey T, Mena E, Fort E, Laurin C, Kabissa D, Runyon BA, Mendler MH. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:187-192.
39. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2972-2976.
40. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
41. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
42. Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C, Etienne JP. Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1991;14:112-115.
43. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-462.
44. Grange JD, Amiot X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bodin F, Poupon R. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;11:360-364.
45. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, Guarner C, 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;21:674-679.
46. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
47. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
48. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W, Abecasis R, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564-569.
49. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737-1742.
50. Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A, Martinez-Vazquez JM. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1587-1592.

51. Fong TL, Akriavidis EA, Runyon BA, Reynolds TB. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989;9:423-426.
52. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001;127:443-450.
53. Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, Gutierrez A, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277-283.
54. Llovet JM, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Navasa M, Menacho M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *J Hepatol* 1997;26:88-95.
55. Chu CM, Chang KY, Liaw YF. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. *Dig Dis Sci* 1995;40:561-565.
56. Llovet JM, Moitinho E, Sala M, Bataller R, Rodriguez-Iglesias P, Castells A, Fernandez J, et al. Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients presenting with spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2000;33:423-429.
57. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
58. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-2210.
59. Amiot X, Grange JD. Re: Hempel et al.--Risk factors for renal dysfunction in hospitalized cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1263-1264.
60. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-272.
61. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enriquez J, Vilardell F. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-481.
62. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-598.
63. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, Fratte S, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22:1171-1174.
64. Novella M, Sola R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, Coll S, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-536.
65. Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, Blanc P, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-436.
66. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion* 1998;59 Suppl 2:54-57.
67. Younossi ZM, McHutchison JG, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997;27:295-298.
68. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997;113:1289-1294.
69. Das A. A cost analysis of long term antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1895-1900.
70. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29:1064-1069.
71. Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N, Richardet JP, Leluan G. Changes in nature and antibiotic resistance of bacteria causing peritonitis in cirrhotic patients over a 20 year period. *J Clin Pathol* 1998;51:614-616.

72. Truong QC, Ouabdesselam S, Hooper DC, Moreau NJ, Soussy CJ. Sequential mutations of *gyrA* in *Escherichia coli* associated with quinolone therapy. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1055-1059.
73. Cereto F, Molina I, Gonzalez A, Del Valle O, Esteban R, Guardia J, Genesca J. Role of immunosuppression in the development of quinolone-resistant *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis and in the mortality of *E. coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:695-701.
74. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;28:1187-1190.
75. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, Cabre E, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:858-863.
76. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S85-92.
77. Watari M, Ohe M, Kunimoto E, Tsukamoto R, Komagata H. [Mortality and prognostic factors in patients with community-acquired pneumonia: an analysis of 231 cases]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000;38:509-517.
78. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003;124:1016-1020.
79. Fine MJ, Orloff JJ, Arisumi D, Fang GD, Arena VC, Hanusa BH, Yu VL, et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990;88:1N-8N.
80. Bernstein JM. Treatment of community-acquired pneumonia--IDSA guidelines. *Infectious Diseases Society of America. Chest* 1999;115:9S-13S.
81. Xiol X, Guardiola J. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:239-242.
82. Hsu RB, Chen RJ, Chu SH. Infective endocarditis in patients with liver cirrhosis. *J Formos Med Assoc* 2004;103:355-358.
83. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715-718.
84. Barthet M, Napoleon B, Gay G, Ponchon T, Sautereau D, Arpurt JP, Boustiere C, et al. Antibiotic prophylaxis for digestive endoscopy. *Endoscopy* 2004;36:1123-1125.
85. Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallery JS, et al. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:475-482.
86. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS, Benn RA. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:680-684.
87. Schembre D, Bjorkman DJ. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:481-486.
88. Lo GH, Lai KH, Shen MT, Chang CF. A comparison of the incidence of transient bacteremia and infectious sequelae after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1994;40:675-679.
89. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-1212.
90. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752-2757.
91. benavides J, Fernandez N, Colombato L, Bessone F, Botto G, Curciarello J, Daruich J, et al. Further evidence linking bacterial infection and upper G.I. bleeding in cirrhosis. Results from a large multicentric prospective survey in Argentina. *J Hepatol* 2003;38:176 (abstract).
92. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, Sahathevan M, Casewell M, Fagan E, Westaby D, et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 1993;18:290-294.
93. Fernandez J RDAL, Serradilla R, Gomez C, Guarner C, Durandez R, Planas R, Quintero E, Such J, Vila C, Arroyo V, Navasa M. Randomized, multicenter, controlled trial comparing oral norfloxacin versus intravenous ceftriaxone in the prevention of bacterial infection in cirrhotics with severe liver failure and gastrointestinal bleeding. *J Hepatol* 2005;42:4.

94. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
95. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
96. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001;34:215-221.
97. Altman C, Grange JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, Etienne JP. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:47-50.
98. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.