

# UNIVERSITE DE NANTES

---

## FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2004

N°20

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Anne Reverseau

née le 13 novembre 1975 à Montaigu (85)

---

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2004 à 13h30

---

Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline chez  
les patients cirrhotiques sous antibioprophylaxie par fluoroquinolones

---

Président: Monsieur le Professeur Bruley des Varannes

Directeur de thèse: Monsieur le Professeur Potel

A Monsieur le Professeur Stanislas Bruley des Varannes qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider ce jury, que ce travail constitue le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Gilles Potel, qui a assuré la direction de ce travail, pour les conseils précieux qu'il m'a donnés et le temps qu'il m'a accordé, que ce travail constitue le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Henri Drugeon, qui nous fait l'honneur de participer à notre jury, qu'il trouve ici l'expression de toute notre considération.

A Madame le Docteur Sophie Leautez, qui nous fait l'honneur de participer à notre jury, pour l'aide qu'elle nous apporte dans notre exercice professionnel, qu'elle soit assurée de toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Baron Denis, Madame le Docteur Fribault-Camenen Michèle et Messieurs les Docteurs Pierre Arnaud, Bernard Bressollette, Ludovic Hélie, Marc Hilfiger et Philippe Perré qui ont assuré avec les autres médecins de leur service, notre formation quotidienne et permis qu'aujourd'hui nous puissions présenter ce travail.

Pour mon père, qui désespèrait que je ne finisse jamais cette **T**hèse: il me serait agréable qu'il la lise maintenant.

Pour ma mère, pour le temps qu'elle a passé a relire ce travail et surtout pour le soutien qu'elle m'a apporté tout au long de ces années

Pour Vincent et Fred, parce que leur intérêt pour le SARM est au moins aussi grand que le mien pour l'histoire médiévale ou les castors: à quand une thèse sur chacun de ces sujets?

Pour Géraldine, Magali et Etienne avec qui j'ai passé ces dix années d'étude: que notre amitié se poursuive bien après que nous soyons tous devenus "Docteur".

# Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	4
<b>Introduction</b> .....	8
<b>1<sup>ère</sup> partie: Historique de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les cirrhotiques</b> .....	10
1/ Définition de l'infection du liquide d'ascite.....	11
a) Epidémiologie .....	11
b) Pronostic.....	11
c) Diagnostic.....	11
d) Mécanismes et facteurs favorisant les infections du liquide d'ascite .....	13
▪ Les mécanismes .....	13
▪ Les facteurs favorisants .....	14
e) Traitement des infections du liquide d'ascite .....	15
2/ Origine de la prophylaxie par les fluoroquinolones .....	17
<b>2<sup>ème</sup> partie: Description des deux cas cliniques de MPU et situation des SARM chez les cirrhotiques du service de gastroentérologie au CHU de Nantes de Mai 2002 à Avril 2003</b> .....	19
1/ Présentation des deux cas cliniques de MPU .....	20
a) 1 <sup>er</sup> cas clinique .....	20
b) 2 <sup>ème</sup> cas clinique .....	23

2/ Les infections à SARM dans le service de gastroentérologie du CHU de Nantes de Mai 2002 à Avril 2003 .....	26
a) 3 <sup>ème</sup> cas clinique .....	27
b) 4 <sup>ème</sup> cas clinique .....	29
c) 5 <sup>ème</sup> cas clinique .....	31
d) 6 <sup>ème</sup> cas clinique .....	34
e) 7 <sup>ème</sup> cas clinique .....	37
f) 8 <sup>ème</sup> cas clinique.....	39
<b>3<sup>ème</sup> partie: Présentation des résultats</b> .....	<b>41</b>
1/ Age des patients .....	42
2/ Stade de la cirrhose .....	42
3/ Nombre d'hospitalisations dans l'année précédant l'infection .....	43
4/ Type d'infections .....	44
5/ Comparaison des antibiogrammes des SARM.....	46
6/ Thérapeutiques utilisées au cours de l'hospitalisation et traitements à la sortie .....	48
7/ Antibiothérapie préalable .....	50
8/ Survie des patients.....	52
<b>4<sup>ème</sup> partie: discussion</b> .....	<b>53</b>
1/ Analyse des résultats de notre étude .....	54
a) Les limites de notre étude.....	54
b) Les grands points soulignés dans cette étude.....	55
▪ L'âge des patients.....	55
▪ Le terrain sous-jacent .....	55
▪ L'antibiothérapie préalable .....	57

2/ L'intérêt de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les patients cirrhotiques .....	58
a) Intérêt de la décontamination intestinale.....	58
b) Intérêt de l'utilisation des fluoroquinolones.....	59
▪ Spectre .....	59
▪ Propriétés pharmacologiques.....	60
▪ Tolérance .....	60
3/ Les changements dans l'épidémiologie des infections du liquide d'ascite depuis l'utilisation des fluoroquinolones .....	61
a) Le développement des bactéries à Gram positif.....	61
b) L'émergence rapide de résistance aux fluoroquinolones.....	63
▪ Résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones .....	63
▪ Résistance du SARM aux fluoroquinolones.....	65
c) Infections du liquide d'ascite par des bactéries rares.....	68
4/ Importance clinique actuelle des SARM.....	70
a) Epidémiologie du SARM dans le monde et en France .....	70
▪ Emergence et développement du SARM dans le monde .....	70
▪ Le SARM en France.....	71
b) Le portage nasal de SARM .....	73
▪ Le portage nasal de SARM chez les patients cirrhotiques .....	73
▪ Le portage de SARM parmi le personnel hospitalier .....	74
c) La mortalité du SARM.....	75
d) Le coût des infections à SARM .....	77
5/ Modalités et décision de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les patients cirrhotiques en France .....	78
a) Modalités d'administration des fluoroquinolones en prophylaxie des infections du liquide d'ascite .....	79
▪ Prévention primaire .....	79
▪ Prévention secondaire.....	80

▪ Norfloxacin ou ciprofloxacine.....	80
b) Les recommandations pour l'antibioprofylaxie du liquide d'ascite .....	81
▪ La méta-analyse de1998 .....	82
▪ Article de consensus (2000) .....	83
▪ La conférence de consensus (décembre 2003) .....	85
6/ Bénéfice-risque de l'antibioprofylaxie.....	87
a) Sur le plan individuel .....	87
b) Sur le plan collectif .....	89
<b>Conclusion</b> .....	92
<b>Annexes</b> .....	94
Annexe 1: Tableau de recueil des cas cliniques de gastro-entérologie d'après les dates de prélèvement de SARM.....	94
Annexe 2: Tableau des forces de recommandations et des niveaux de preuve utilisé dans l'article consensus [52] .....	95
<b>Bibliographie</b> .....	96

# **Introduction**

Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) sont des infections graves, en général d'origine nosocomiale, apparaissant chez des patients fragiles de part leur maladie sous-jacente. Ces infections restent encore un problème majeur dans les hôpitaux malgré les mesures d'hygiène mises en place depuis ces dernières années.

Certains facteurs de risque favorisant ces infections ont été identifiés au nombre desquels l'utilisation massive des antibiotiques qui augmente le risque de sélection de bactéries résistantes.

Depuis la fin des années 80, les patients cirrhotiques jugés les plus à risque de développer une infection du liquide d'ascite sont mis sous traitement antibioprophylactique par fluoroquinolones. Grâce au recul de presque 20 ans de cet usage des fluoroquinolones, on peut noter un changement dans l'écologie bactérienne des infections (quel qu'en soit le site) chez ces patients.

Dans ce travail, nous avons choisi d'étudier les infections à SARM dans cette population particulière. Le but de ce travail est d'évaluer d'une part l'importance de ces infections dans cette population et d'autre part l'impact de l'utilisation des fluoroquinolones.

Nous sommes partis, au départ, de la description de deux cas cliniques de septicémie à SARM hospitalisés dans le service de Médecine Polyvalente d'Urgence (MPU) du CHU de Nantes à un an d'intervalle, le premier en juin 2002 et le second en mai 2003. Par la suite, nous avons recherché tous les patients du service de gastroentérologie du CHU ayant eu une infection à SARM pendant cette même année. Etant donné le faible nombre de cas retrouvés, nous avons

décidé de les analyser en fonction de différents critères, de souligner les grands axes qui se détachent et de comparer les résultats aux conclusions de la littérature sur ce sujet.

Ce travail se compose donc de quatre parties : la première partie qui rappelle brièvement l'origine de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les cirrhotiques, la seconde qui décrit les huit cas cliniques, la troisième qui analyse ces différents cas en fonction des critères sélectionnés et la dernière partie de discussion en relation avec les données de la littérature.

**1<sup>ère</sup> partie :**

**Historique de**

**l'antibioprophylaxie par les**

**fluoroquinolones chez les**

**cirrhotiques**

# 1/ Définition de l'infection du liquide d'ascite

## a) Epidémiologie

L'infection du liquide d'ascite est une complication fréquente des cirrhoses avec une prévalence de 8 à 32 % selon les études [6,42,58]. C'est une infection grave, classiquement due à des entérobactéries<sup>a</sup>, en particulier des bacilles à Gram négatif (BGN) tels *Escherichia Coli*, qui sont normalement présentes dans la flore digestive.

## b) Pronostic

La mortalité de ces infections du liquide d'ascite est très importante et évaluée entre 20 et 50 % des cas [6,29] et cela malgré l'amélioration des traitements antibiotiques avec l'utilisation des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Le taux de mortalité à un an après un épisode d'infection du liquide d'ascite variait entre 65% et 93% [6] selon les études avant l'utilisation des fluoroquinolones.

## c) Diagnostic

Sur le plan clinique, l'infection du liquide d'ascite se traduit en général par des douleurs abdominales, de la fièvre (ou au contraire une hypothermie), des troubles du transit (nausées, vomissements, diarrhées, plus rarement constipation), parfois des signes d'insuffisance hépatocellulaire en particulier par une encéphalopathie hépatique.

---

<sup>a</sup> Une entérobactérie est un bacille ou un coccobacille gram négatif, aéroanaérobie, mobile par ciliature péritriche, oxydase négative et catalase positive (en général). Les principales espèces et genres retrouvés en biologie médicale sont : *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, les *Providencia*, les *Shigella*, les *Salmonella*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis* d'après Bactériologie Médicale (Le Minor – Véron).

Sur le plan biologique, il existe des perturbations du bilan hépatique et/ou une insuffisance rénale selon la gravité de l'infection et du stade des cirrhoses (cf tableau 1 : score de Child-Pugh).

### Tableau 1 : Score de Child-Pugh

(Société Nationale Française de Gastroentérologie Septembre 1999)

<b>Nombre de points</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Bilirubine (µmol/L)</b>	<35	35 à 60	>60
<b>Albumine (µmol/L)</b>	>35	28 à 35	<28
<b>Ascite</b>	absente	modérée	permanente
<b>TP %</b>	>50	40 à 50	<40
<b>Encéphalopathie</b>	absente	modérée (contrôlée médicalement)	invalidante (mal contrôlée médicalement)

Classe A : 5 à 6 points ; Classe B : 7 à 9 points ; Classe C : 10 à 15 points.

Le diagnostic de certitude est basé sur le prélèvement de liquide d'ascite par ponction et son étude cytologique et bactériologique. Si le liquide d'ascite contient plus de 250 polynucléaires neutrophiles (PNN) par mm<sup>3</sup> et une culture bactérienne positive, on peut considérer l'infection comme certaine et initier un traitement par antibiotiques<sup>a</sup> [56].

#### Cas particuliers :

- Chez les patients avec un liquide d'ascite hémorragique c'est à dire avec un taux de globules rouges supérieur à 10 000/mm<sup>3</sup>, le taux de PNN sera lui aussi augmenté sans qu'il y ait pour autant d'infection. Il convient donc

<sup>a</sup> Bien que le taux de 500 PNN/mm<sup>3</sup> soit beaucoup plus spécifique d'une infection du liquide d'ascite, on commence le traitement dès un taux supérieur à 250 (sans attendre le résultat des cultures bactériennes) pour ne pas méconnaître une infection qui non traitée risquerait d'avoir des conséquences très néfastes sur les chances de guérison du patient.

d'enlever un PNN pour 250 globules rouges afin d'obtenir le nombre de PNN lié à l'infection . S'il est supérieur à 250, on traite comme noté précédemment.

- Les patients avec un taux de PNN dans l'ascite supérieur à 250 mais avec une culture négative doivent tout de même être considérés comme ayant une infection du liquide d'ascite et par conséquent être traités et ce d'autant plus qu'ils ont des signes cliniques. Il s'agit en fait d'environ 60% des cas. [56]
  
- Enfin, chez les patients sans signe d'infection clinique , avec un taux de PNN inférieur à 250/mm<sup>3</sup> mais ayant une culture bactérienne positive, on ne peut pas conclure et il faut refaire un prélèvement. Soit le nombre de PNN est supérieur à 250 et il faut mettre en route un traitement antibiotique, soit le nombre de PNN est inférieur à 250 et la culture est négative et il n'y a pas lieu de commencer un traitement, soit enfin, le nombre de PNN est toujours inférieur à 250 mais l'asciculture toujours positive et l'attitude n'est pas tranchée : surveillance ou traitement à juger en fonction de l'état du patient et des tares sous-jacentes.

#### d) Mécanismes et facteurs favorisant les infections du liquide d'ascite

- Les mécanismes :

Le mécanisme le plus largement accepté expliquant les infections spontanées du liquide d'ascite par les entérobactéries est connu sous le nom de translocation [2-59]. Il s'agit de la dissémination extra-intestinale des bactéries de l'intestin : les bactéries traversent la barrière intestinale vers les ganglions lymphatiques mésentériques puis vers la circulation systémique et dans le liquide d'ascite. La translocation est un phénomène surtout dû aux bactéries aérobies

alors que les bactéries anaérobies qui sont peu responsables des infections spontanées du liquide d'ascite transloquent peu , d'où l'intérêt de limiter le nombre de bactéries aérobies à Gram négatif dans tube digestif pour diminuer le risque d'infection.

Certains facteurs favorisant la translocation ont été mis en évidence chez le rat [59] :

- le surdéveloppement des bactéries intestinales
- l'hypertension portale
- les hémorragies digestives
- la malnutrition.

Ces résultats ont pu être extrapolés à l'homme expliquant pourquoi les cirrhotiques chez qui tous les facteurs précédemment cités sont plus fréquents que dans la population générale ont plus de risques de faire des infections. Cependant, il faut préciser que la translocation n'est pas une condition *sine qua non* pour faire une infection du liquide d'ascite mais elle joue un rôle favorisant.

▪ Les facteurs favorisant l'infection du liquide d'ascite :

Il existe d'autres mécanismes [2,59] pouvant favoriser ces infections du liquide d'ascite :

- les patients avec un taux faible de protéines dans le liquide d'ascite (c'est à dire inférieur à 10g/L) ont plus de risque de développer une infection . Ce faible taux de protéines est retrouvé parallèlement dans le sang car il s'agit souvent de patients dénutris.
- les bactériémies sont facilitées par l'activité de phagocytose défailante du système réticuloendothélial hépatique ainsi que par la déficience du complément dans le sang. Les fonctions du foie sont aussi en jeu car la

fraction C3, un des éléments les plus importants pour l'activation du complément est synthétisée par le foie.

- les patients avec un taux de bilirubine élevé font plus d'infections que les patients avec un taux normal. Ceci peut être mis en rapport avec la défaillance des fonctions hépatiques puisque le taux de bilirubine conjuguée augmente avec l'évolution de la maladie hépatique et la dégradation des hépatocytes.
- le fait d'avoir déjà développé une infection du liquide d'ascite augmente notablement le risque d'en développer une seconde.
- les patients ayant eu un traitement hémostatique par voie endoscopique sont plus à risque de développer une infection du liquide d'ascite.

Enfin, il faut rappeler que les facteurs favorisant la translocation cités précédemment favorisent du même coup les infections du liquide d'ascite (en particulier les hémorragies digestives).

#### e) Traitement des infections du liquide d'ascite [17,56]

Actuellement, si l'on se réfère aux recommandations de la conférence de consensus de décembre 2003 sur les complications de l'hypertension portale [17], le traitement curatif des infections du liquide d'ascite est basé sur l'administration conjointe d'un antibiotique et de perfusions d'albumine.

L'administration d'albumine est recommandée à la dose de 1,5g/kg le premier jour et 1g/kg le troisième jour. Elle a pour but de diminuer l'apparition d'une insuffisance rénale très fréquente au cours de ces infections chez les patients cirrhotiques (syndrome hépatorénal). Elle permettrait ainsi de diminuer la mortalité au cours de ces infections.

Le traitement antibiotique recommandé se base sur les familles de bactéries le plus fréquemment retrouvées au cours de ces infections (les bactéries à Gram négatif et les cocci à Gram positif). On peut donc utiliser :

- des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération par voie intraveineuse : le traitement par céfotaxime 2 g/12 heures sur une durée de 5 jours a été validé mais il est probable que d'autres céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération soient efficaces de la même façon.
- l'association amoxicilline-acide clavulanique intraveineux à la dose 1g/0,125g x 3/jour [17]. La durée du traitement n'est pas validée mais doit être au minimum de 5 jours, 7 jours semblant être une durée moyenne plus acceptable.
- de l'ofloxacine à la dose de 200mg x 2/jour si le patient n'était pas sous antibioprofylaxie. La voie per os peut aussi bien être utilisée que la voie intraveineuse .Là encore, la durée du traitement n'est pas validée mais semble être en pratique autour d'une durée moyenne de 7 jours.

Dans tous les cas, il est nécessaire de réévaluer le traitement antibiotique à 48 heures, premièrement sur le plan clinique avec la disparition de l'hyperthermie (ou de l'hypothermie), la diminution des douleurs abdominales et des signes d'encéphalopathie s'il y en avait au départ et deuxièmement sur le plan biologique avec la diminution d'au moins 50% du taux de PNN dans le liquide d'ascite.

Il faut noter que les aminosides ne sont pas recommandés dans le traitement des infections du liquide d'ascite du fait de leur néphrotoxicité.

## **2/ Origine de la prophylaxie par les fluoro-quinolones**

L'utilisation des fluoroquinolones dans la prévention de l'infection du liquide d'ascite (ILA) remonte à la fin des années 80.

En 1985, Rimola [55] publie une étude montrant que des antibiotiques oraux tels que la gentamicine, la vancomycine, la néomycine, la colistine ou la nystatine (antibiotiques déjà largement utilisés en hématologie pour éviter les surinfections chez les patients leucémiques [67]) permettent de diminuer le risque d'infection (en particulier les infections du liquide d'ascite et les septicémies) chez les patients cirrhotiques et ascitiques au cours d'une hémorragie digestive.

En 1987, Winston et coll [73] puis Karp [37], démontrent l'activité de la norfloxacine dans la prévention des infections bactériennes en particulier les infections par les bactéries à Gram négatif chez les patients neutropéniques. Les bactéries à Gram négatif étant les bactéries le plus souvent retrouvées dans les infections du liquide d'ascite, la norfloxacine est alors naturellement essayée dans la prévention de ces infections.

En 1990, Ginés et son équipe [29] réalisent une étude en double aveugle, contre placebo, démontrant que les patients cirrhotiques ayant déjà fait une infection du liquide d'ascite, font significativement moins de récurrences lorsqu'ils sont mis après résolution de ce premier épisode sous antibioprofylaxie par norfloxacine que les patients ayant reçu un placebo. En effet, la norfloxacine permet d'éliminer une très grande partie des bactéries à Gram négatif responsables des infections tout en préservant les bactéries à Gram positif : on parle de décontamination sélective intestinale [65].

Le même effet a été par la suite mis en évidence pour la ciprofloxacine en 1995 [58]. Il a été démontré dans cette étude prospective contrôlée en double-

aveugle et contre placebo que la ciprofloxacine reçue à la dose de 750 mg une fois par semaine diminuait le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite (en prévention primaire et secondaire) chez les patients cirrhotiques avec un liquide d'ascite contenant moins de 15g/L de protéines (et donc à haut risque de développer une infection). Par la suite, il a été montré l'intérêt de la norfloxacine en prévention primaire [31].

A noter que cette même année, on a aussi démontré que l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole [62] avait la même capacité de prévenir les infections du liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques.

L'utilisation des fluoroquinolones en prévention de ces infections du liquide d'ascite s'est largement répandue favorisant malheureusement les résistances à ces antibiotiques [42,62] (d'autant que ces antibiotiques sont aussi très largement utilisés pour d'autres infections à bactéries à Gram négatif en particulier dans les infections urinaires). Il existe actuellement une prévalence d'E. coli résistant aux fluoroquinolones relativement élevée dans la population générale.

**2<sup>ème</sup> partie :**

**Description des deux cas**

**cliniques de MPU**

**et**

**Situation des SARM chez les**

**cirrhotiques du service de**

**Gastroentérologie au CHU de**

**Nantes**

**de Mai 2002 à Avril 2003**

## **1/ Présentation des 2 cas cliniques de MPU**

### **a) 1<sup>er</sup> cas clinique :**

Il s'agit d'un homme de 68 ans hospitalisé dans le service de MPU après passage aux urgences le 11/06/2002 pour une décompensation oedémato-ascitique (DOA) associée à un syndrome fébrile à 38°2 . C'est un ancien chauffeur-livreur, marié et père de trois enfants.

Ses antécédents sont marqués par :

- une cirrhose d'origine éthylique stade Child C suivie depuis 1995 dans le service de gastroentérologie du CHU. Cette cirrhose qui n'a pas été prouvée histologiquement est compliquée d'une insuffisance rénale modérée et d'une ascite réfractaire nécessitant une ponction d'ascite tous les 15 jours environ depuis près d'un an. La première DOA remonte à Mars 2001. Le traitement habituel du patient ne comprend pas de diurétiques du fait d'hyponatrémie sévère sous ces traitements.
- un diabète de type 2 non traité lors de son hospitalisation en juin 2002. Le patient était traité par acarbose 100mg 3cp/jour jusqu'en septembre 2001. Le traitement a été arrêté entre les hospitalisations de septembre et de novembre 2001.
- une cardiopathie hypertensive et ischémique avec infarctus du myocarde rudimentaire en 1991 sans traitement médicamenteux.

Le patient est suivi depuis 1995 dans le service de gastroentérologie. La première décompensation oedématoascitique date de mars 2001. Il est nécessaire d'hospitaliser presque tous les mois le patient entre mars 2001 et septembre 2001 pour des ponctions d'ascite itératives.

Le 3 septembre 2001, le patient est une nouvelle fois hospitalisé pour une DOA et un syndrome confusionnel relié à une encéphalopathie hépatique. La ponction met en évidence un liquide d'ascite infecté avec 400 polynucléaires neutrophiles /mm<sup>3</sup> et l'identification d'un *Escherichia coli*. Le patient est alors traité par ceftriaxone en intra-veineux avec un relais par amoxicilline 3g/jour jusqu'au 11 septembre 2001. Enfin, il est décidé de mettre le patient sous norfloxacin 400mg/jour "à vie".

Le patient est hospitalisé le 21 septembre pour une nouvelle ponction d'ascite (hospitalisation de jour prévue où il est mis sous furosémide 40 mg/j et spironolactone 75 mg /jour) puis le 22 octobre 2001. Il est à nouveau hospitalisé dès le 6 novembre, toujours pour une DOA. Il n'est pas fait mention dans le dossier de la prise de norfloxacin. Cependant, nous la retrouvons dans le traitement d'entrée lors de son hospitalisation le 20 mars 2002 (entre ces deux hospitalisations le patient est revenu plusieurs fois en HDJ (hospitalisation de jour) pour des ponctions). Le 20 mars, le patient est hospitalisé pour un syndrome hépato-rénal et suspicion d'un carcinome hépatocellulaire. Il est décidé de faire un bilan à distance en HDS (hospitalisation de semaine) le 23 avril, en vue de la pose d'un TIPS<sup>a</sup> (24) qui a été prévue le 24/06/2002.

Le patient est de nouveau hospitalisé en HDJ le 29 mai 2002 pour une nouvelle ponction d'ascite.

Il est adressé aux urgences par son médecin traitant le 11 juin 2002 pour une dyspnée et un syndrome fébrile à 38°2. Le patient est tout d'abord traité pour une suspicion d'infection du liquide d'ascite et une pneumopathie base gauche (toux, expectorations mucopurulentes depuis quelques jours et foyer de crépitations à gauche). Il est mis sous amoxicilline-acide clavulanique en association à de l'ofloxacin le 12/06/2002. Ce traitement est arrêté le lendemain à son arrivée

---

<sup>a</sup> TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (anastomose porto-cave par voie transjugulaire). Il s'agit d'une méthode de traitement des complications de l'hypertension portale consistant en la création d'une communication entre une veine hépatique et une branche de la veine porte. La perméabilité est favorisée par la mise en place par voie jugulaire d'une prothèse endo-vasculaire. [9]

dans le service de MPU ; il est alors apyrétique. Deux hémocultures réalisées aux urgences reviennent positives à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et aux fluoroquinolones. Le patient est de nouveau fébrile le 16 juin. Il est mis sous vancomycine à la dose de 1g/jour puis devant l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine évaluée à 19ml/min) la vancomycine est diminuée à 500mg/jour le 17 juin puis à 750 mg/jour le 19 juin (amélioration de la créatinine qui passe de 224  $\mu\text{mol/L}$  le 12/06 à 161 $\mu\text{mol/L}$  le 18/06). La vancomycine est arrêtée le 21 juin 2002, le patient est alors strictement apyrétique.

Le 24 juin 2002, le patient est transféré dans le service de gastroentérologie pour la pose d'un TIPS. Le 28 juin est mis en place le shunt porto-cave qui se complique d'un hémopéritoine qui est ponctionné le 30 juin. Dans le même temps, sont apparues des rectorragies et une hypothermie à 35°C nécessitant la surveillance du patient en soins intensifs de gastroentérologie. A cette occasion le patient a été remis sous vancomycine du 28 au 30 juin 2002 dans l'hypothèse d'une récurrence de l'infection (l'examen cytobactériologique des crachats du 26 juin 2002 est positif à SARM). Cependant, l'antibiothérapie a été arrêtée très rapidement devant l'aggravation de l'insuffisance rénale (la créatinine va augmenter jusqu'à 453 $\mu\text{mol/L}$  le 2 juillet) et devant la négativité des hémocultures. Le patient est de nouveau transféré dans le service conventionnel de gastroentérologie le 4 juillet 2002 où il reste hospitalisé jusqu'au 22 juillet 2002 du fait de plusieurs épisodes de rectorragies, d'une encéphalopathie fluctuante et d'une aggravation de son insuffisance rénale (qui s'améliore un peu sous glypressine et albumine : créatinine à 168  $\mu\text{mol/L}$  le 22 juillet). Le patient sort alors sous traitement par ciprofloxacine 750 mg par semaine. Il est adressé en convalescence à l'hôpital du Loroux-Botttereau où il décède 10 jours plus tard d'une hémorragie digestive haute massive.

Tableau 2: Synthèse du cas clinique n°1

	<b>cas clinique n°1</b>
Sexe	M
âge	68 ans
pathologie	cirrhose alcoolique
stade	Child C10
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	3 hospitalisations pour: DOA + infection du liquide d'ascite DOA + suspicion d'infection du liquide d'ascite DOA + anémie hémolytique une HDJ par mois
antibiothérapie préalable	Norfloxacine 400 mg /jour depuis septembre 2001
site du prélèvement de SARM et date	Hémoculture positive le 12/06/2002 et ECBC positif le 26/06/02
thérapeutique utilisée	Vancomycine 1g/jour puis 500mg/jour pendant 6 jours
traitement de sortie d'hospitalisation	Ciprofloxacine 750 mg/j
survie du patient	décès le 1/08/2002 soit 1,5 mois après l'infection

## 2<sup>ème</sup> cas clinique

Le deuxième cas clinique de MPU est celui d'une femme de 60 ans hospitalisée en Mai 2003.

Cette patiente, hôtelière proche de la retraite, mère de trois enfants, vivant seule au moment de l'hospitalisation a comme principaux antécédents :

- une cirrhose d'origine alcoolique (sans preuve histologique), stade Child C 11 compliquée d'hypertension portale avec plusieurs épisodes de rupture de varices œsophagiennes (patiente sous propranolol 40 mg 1cp matin et soir et ½ cp le midi), compliquée aussi d'une ascite récidivante malgré le traitement diurétique par furosémide 40mg/jour et

spironolactone 75mg/jour. Cette ascite est associée à des épanchements pleuraux droits récidivants.

- un alcoolisme chronique non sevré en Mai 2003 puisque la patiente consomme encore environ 60g d'alcool par jour.
- une bronchopneumopathie chronique obstructive traitée par l'association de salbutamol et de bromure d'ipratropium (2 bouffées x 2/jour).
- une fistule artérioveineuse du cuir chevelu
- une cure de hernie inguinale droite
- une appendicectomie

Du 21 mars au 26 avril 2003, cette patiente est longuement hospitalisée dans le service de gastroentérologie pour un méléna lié à une rupture de varices œsophagiennes. Cette hospitalisation est compliquée par :

- deux récurrences d'hémorragie digestive dont l'origine est vraisemblablement une ulcération sous cardiaque post sclérose et ligature.
- une décompensation pleuroascitique nécessitant plusieurs ponctions pleurales et d'ascite. Le taux de protéine du liquide pleural est de 6g/L.
- d'une insuffisance rénale.

Au cours de cette hospitalisation, la patiente est mise sous norfloxacine 400 mg/jour. La patiente est de nouveau hospitalisée du 2 au 7 mai 2003 dans le service de gastroentérologie pour un nouvel épisode d'hémorragie digestive sous la forme d'une hématomérose liée à un ulcère sous-cardial post-sclérose. Lors de cette hospitalisation, on décide de reconvoquer ultérieurement en HDS la patiente pour une éventuelle pose de TIPS. Le traitement de sortie est identique à celui de l'hospitalisation précédente.

Dans la nuit du 16 au 17 mai 2003, la patiente fait une chute à domicile. Elle est alors adressée aux urgences pour le bilan de cette chute et des douleurs lombaires (apparues avant sa chute).

A son arrivée aux urgences, la patiente est consciente, légèrement hypothermique à 36°C, hypotendue à 79/40. Le bilan biologique retrouve une

hyperleucocytose à 36730, un TP spontané à 22%, une hyponatrémie à 118 mmol/L et une insuffisance rénale avec une urée à 19,4 mmol/L et une créatinine à 227 $\mu$ mol/L. Elle est transférée dans le service de MPU.

Dès le 18/05/2003, la patiente est fébrile à 38° le matin puis 39°5 l'après-midi. Cette hyperthermie s'accompagne de troubles de la conscience avec un coma (Glasgow 7). L'insuffisance rénale se majore (urée à 22,2 mmol/L et créatinine à 316  $\mu$ mol/L) et l'hyponatrémie persiste (122 mmol/L). Les 3 hémocultures réalisées dans le service reviennent positives à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et aux fluoroquinolones (ofloxacin et norfloxacin). Ce même germe est retrouvé dans les urines.

Sur le plan thérapeutique, la patiente est mise le 19 mai sous antibiothérapie par gentamicine 150mg/jour, vancomycine 1,5g/jour et fucidine 500mg x 2/jour. Malgré ce traitement associé à un remplissage vasculaire et la mise sous dopamine, l'état général de la patiente s'aggrave rapidement et elle décède le 21 mai 2003

Tableau 3: synthèse du cas clinique n°2

	<b>Cas clinique n°2</b>
Sexe	F
âge	60 ans
pathologie	Cirrhose alcoolique compliquée de plusieurs épisodes d'hémorragie digestive et d'ascite récidivante
stade	Child C11
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	2 hospitalisations pour rupture de varices oesophagiennes et multiples HDJ pour ponction d'ascite
antibiothérapie préalable	Norfloxacin 400mg/jour depuis mars 2003
site du prélèvement de SARM et date	3 hémocultures positives le 17/05/03 et un ECBU positif du 17/05/2003
thérapeutique utilisée	gentamicine 150 mg/jour IV+ vancomycine 1,5g/jour IV + fucidine 500 mg x 2/jour IV
traitement de sortie d'hospitalisation	
survie du patient	3 jours

## **2/ Les infections à SARM dans le service de Gastroentérologie du CHU de Nantes de Mai 2002 à Avril 2003**

Les deux cas cliniques précédents ont été hospitalisés dans le service de MPU qui n'est pas spécialisé et reçoit les patients "tout-venant" quelle que soit leur pathologie.

Nous avons cherché à savoir combien de cas comparables avaient été hospitalisés dans le service de gastroentérologie puisqu'il s'agit du service où sont suivis les patients cirrhotiques et donc à priori le service où l'on devait retrouver le plus de cas. La période choisie est de un an : du 1er Mai 2002 au 31 avril 2003 correspondant à peu près à la période séparant les deux cas de MPU.

Les patients ont été identifiés grâce aux archives du laboratoire du CHU. Nous avons en effet, sélectionné tous les patients dont un prélèvement réalisé dans les services de gastroentérologie (site Hôtel-Dieu ou HGRL) , quel que soit le site de prélèvement, est revenu positif à SARM au cours de la période choisie. Sur cette période de un an, le laboratoire a identifié 7 SARM sur des prélèvements provenant du service de gastroentérologie.

Sur ces 7 patients, 6 correspondent à l'étude que nous faisons. En effet, le dernier prélèvement provient d'un patient de 28 ans porteur d'une maladie de Crohn et ayant fait une septicémie à SARM dont le point de départ est une infection sur cathéter. Les 6 autres patients correspondent tous à des patients cirrhotiques suivis depuis plus ou moins longtemps dans le service de gastroentérologie mais l'un de ces cas s'est avéré en fait être le même patient que le premier cas clinique de MPU (hémoculture positive en MPU et ECBC positif en gastroentérologie où le patient a été transféré).

a) 3<sup>ème</sup> cas clinique :

Il s'agit d'une femme de 54 ans, mariée avec 2 enfants, cuisinière en invalidité, suivie dans le service de gastroentérologie depuis 1998 date à laquelle a été découverte sa cirrhose au décours d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

Ses principaux antécédents sont :

- une cirrhose d'origine alcoolique (stade Child B8) non prouvée histologiquement et compliquée en 1998 d'une rupture de varices œsophagienne et en 2000 d'un carcinome hépatocellulaire sans preuve histologique non plus et sans augmentation de l'alpha-fœtoprotéine. La patiente a été traitée par 3 cures de chimioembolisation lipiodolée (septembre 2000, novembre 2000 et janvier 2001). Le dernier scanner abdominal de décembre 2001 ne retrouvait pas d'argument en faveur d'une évolutivité du processus tumoral.
- un diabète de type 2 traité par un sulfamide (glipizide 5 mg x 2/jour).
- une scoliose traitée chirurgicalement à l'âge adulte avec une infection du matériel prothétique en octobre 2001.
- une appendicectomie dans l'enfance
- un curetage en 1971
- 2 césariennes en 1972 et 1975.

Le 6 juin 2002, la patiente est hospitalisée dans le service de gastroentérologie pour une asthénie associée à un syndrome fébrile évoluant depuis le 10 mai. Le bilan biologique réalisé en ville en mai 2002 retrouve une hyperleucocytose associée à une augmentation de la CRP à 98. Il n'y a pas de point d'appel infectieux évident et la patiente est d'abord traitée par céfalexine 1g x 2/jour du 12/05/2002 au 17/05/2002. Un relais par pristnamycine est fait du 18/05/2002 jusqu'au 27/05/2002 ce qui permet d'obtenir l'apyrexie de cette patiente.

Malheureusement, l'état de cette patiente ne s'améliore pas et elle hospitalisée dans le service de gastroentérologie le 6/06/2002.

A son arrivée dans le service, la patiente est apyrétique. Le bilan biologique retrouve des leucocytes à 8700/mm<sup>3</sup>, une hémoglobine à 12,2 g/dl, des plaquettes à 99000/mm<sup>3</sup>, un TP spontané à 50%. Le ionogramme est normal. Par contre, la glycémie est très basse à 1,5 mmol/L. La bilirubine totale est augmentée à 68 µmol/L avec une bilirubine conjuguée à 31 µmol/L. Les transaminases sont très légèrement augmentées, les GGT sont à 113 UI/L et les phosphatases alcalines sont normales. La CRP est à 45 g/L.

Le prélèvement positif à SARM vient de l'écouvillonnage d'un écoulement provenant d'une fistulisation en regard du montage chirurgical prothétique au niveau cervical. L'antibiogramme de ce SARM est le suivant : résistant à la pénicilline G et M, résistant à l'ofloxacine et la norfloxacine, résistant à la tobramycine et la kanamycine mais sensible à la gentamicine, sensible aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), sensible au cotrimoxazole, à l'acide fusidique, à la fosfomycine et à la rifampicine. Sur avis chirurgical, la patiente n'est pas traitée par antibiotique pour cette surinfection à SARM. Seuls des pansements bétadinés sont réalisés. Il est par contre décidé d'une ablation du matériel. La patiente sort à domicile vers le 20 juin avec un traitement par ciprofloxacine 750 mg/semaine donné en prophylaxie d'une infection de liquide d'ascite car le taux de protéine dans le liquide d'ascite de cette patiente était de 6g/L.

La patiente est de nouveau hospitalisée le 10/07/2002 dans le service de chirurgie orthopédique pour l'ablation de son matériel prothétique. La patiente sort alors du service d'orthopédie avec un traitement par pristinamycine 1g x 2/jour.

Cependant l'état de la patiente s'aggrave. Elle est de nouveau hospitalisée le 9/08/2002 pour une décompensation œdématoascitique associée à une

insuffisance rénale (urée à 49 mmol/L, créatinine à 243 µmol/L). Le 11/08/2002, la patiente décède d'un choc hémorragique (hémoglobine à 4,6 g/dl) malgré la transfusion de 4 culots globulaires, de la sandostatine IV et la mise en place d'une sonde de Blakemore.

Tableau 4: Synthèse du cas clinique n°3

	<b>Cas clinique n°3</b>
Sexe	F
âge	54 ans
pathologie	cirrhose alcoolique + hépatocarcinome
stade	Child B8
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	0
antibiothérapie préalable	cefalaxine 1g x 2/jour du 16 au 17/05/2002 puis relai par pristinamycine du 18 au 27/05/2002 pour un syndrome fébrile dans un contexte de diarrhée
site du prélèvement de SARM et date	écouvillonnage d'un écoulement purulent en regard d'un matériel prothétique (scoliose) le 17/06/05
thérapeutique utilisée	traitement local par pansements bétadinés
traitement de sortie d'hospitalisation	ciprofloxacine 750mg/semaine pour prévention de l'infection du liquide d'ascite (6g/L de protéines dans le liquide d'ascite)
survie du patient	2 mois (décès en août 2002)

b) 4<sup>ème</sup> cas clinique :

C'est un patient de 49 ans suivi dans le service de gastroentérologie depuis novembre 2001. Ses principaux antécédents sont les suivants :

- une cirrhose d'origine alcoolique stade Child B8 découverte en novembre 2001 au cours de sa première DOA et confirmée histologiquement en décembre 2001.
- une néphropathie à immunoglobuline A avec une protéinurie positive suivie dans le service de néphrologie du CHU.

- une hernie ombilicale étranglée opérée en juin 2002

L'histoire de la maladie de ce patient remonte donc à novembre 2001 où est découverte sa pathologie cirrhotique au décours de sa première DOA. Le patient est hospitalisé du 27/11/2001 au 5/12/2001. Le patient sort alors avec un traitement diurétique et un traitement par ciprofloxacine 750 mg/semaine car son taux de protéine dans le liquide d'ascite est à 9g/L (un mois plus tard le taux de protéines dans l'ascite est à 12 g/L).

Entre cette première hospitalisation et celle où un prélèvement de SARM revient positif (17 au 31/07/2002), il s'écoule 8 mois au cours desquels le patient sera hospitalisé 1 fois dans un service traditionnel et 6 fois en HDJ.

Les 18/01/02, 15/02/02, 8/03/02 et le 12/04/02 le patient vient pour une ponction d'ascite ; le patient est alors toujours sous ciprofloxacine. Au cours de l'HDJ suivante du 3/05/02, le traitement par ciprofloxacine est arrêté et remplacé par de la norfloxacine 400 mg/jour (pas d'information dans le dossier sur la raison de ce changement). On sait par contre qu'entre le 3/05/02 et le 24/05/02, le patient a arrêté de lui-même son traitement antibiotique. L'ordonnance de sortie comprend toujours de la norfloxacine.

Du 18/06/02 au 28/06/02, le patient est hospitalisé en gastroentérologie pour une décompensation œdématoascitique. Il est opéré au cours de cette hospitalisation d'une hernie ombilicale étranglée.

Le patient est de nouveau hospitalisé du 17/07 au 31/07/2002 pour une nouvelle DOA d'évolution favorable sous diurétiques et ponctions d'ascite itératives. C'est au cours de cette hospitalisation qu'est réalisé le prélèvement de SARM. Il s'agit d'un écouvillonnage réalisé au niveau d'un écoulement de la cicatrice de sa hernie ombilicale. L'antibiogramme de ce SARM est le suivant: résistant aux pénicillines G et M, aux fluoroquinolones, intermédiaire pour la pristinamycine, l'acide fusidique et la rifampicine, sensible aux glycopeptides, aux

macrolides, à la minocycline, à la fosfomycine et au cotrimoxazole. Le patient ne reçoit aucun traitement antibiotique particulier : il reste sous norfloxacine 400mg/jour.

Ce patient est toujours suivi dans le service de gastroentérologie actuellement. Des ponctions d'ascite sont réalisées environ toutes les 3 semaines de juillet 2002 à mars 2004. Le patient est resté sous norfloxacine 400 mg/jour jusqu'en février 2003. Depuis, aucune antibioprophylaxie n'a été reprise.

Tableau 5: Synthèse du cas clinique n°4

	<b>Cas clinique n°4</b>
Sexe	M
âge	49 ans
pathologie	cirrhose alcoolique (confirmée histologiquement en novembre 2001) 1ère DOA en novembre 2001
stade	Child B8
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	2 hospitalisations pour DOA (en novembre 2001 et en juin 2002) 6 HDJ pour des ponctions d'ascite
antibiothérapie préalable	Sous ciprofloxacine 750mg/semaine de novembre 2001 (liquide d'ascite avec 9g/L de protéines) à Mars 2002 puis norfloxacine 400mg/jour
site du prélèvement de SARM et date	écouvillonnage datant du 17/07/2002 au niveau de la cicatrice de sa hernie ombicale opérée fin juin 2002
thérapeutique utilisée	pas de traitement propre, patient resté sous norfloxacine
traitement de sortie d'hospitalisation	Norfloxacine 400mg/jour
survie du patient	toujours vivant en mars 2004

c) 5<sup>ème</sup> cas clinique :

C'est un patient de 75 ans, marié père de 4 enfants, retraité de la SNCF, suivi en gastroentérologie depuis 1995 pour une cirrhose alcoolique. Ses principaux antécédents sont :

- une cirrhose d'origine alcoolique stade Child C13 confirmée histologiquement en 1998 et compliquée de plusieurs DOA, d'une infection du liquide d'ascite à *Escherichia coli* en février 2002 et d'un syndrome hépatorénal.
- une hypertension artérielle traitée par rilménidine 1mg x 2/jour.
- une hyperuricémie traitée par allopurinol 200mg/jour.
- un ulcère gastrique (patient sous rabéprazole 10 mg/jour)
- plusieurs coliques néphrétiques

Au cours de l'année précédant l'infection à SARM, ce patient a été hospitalisé trois fois dans le service d'hospitalisation traditionnelle de gastroentérologie et une fois en HDJ pour une ponction d'ascite.

Ce patient est sous antibioprofylaxie par fluoroquinolone depuis février 2002, période au cours de laquelle (du 31/01/02 au 9/02/02), il est hospitalisé pour une DOA et une infection du liquide d'ascite à *Escherichia coli*. L'antibiogramme pour ce prélèvement retrouve un *E. coli* sensible à tous les antibiotiques testés (pénicillines, C3G et fluoroquinolones). Le patient reçoit une biantibiothérapie par ceftriaxone 1g/jour en IV et ofloxacine 200mg x 2/jour. Au cours de cette même hospitalisation, un ulcère gastrique est mis en évidence par fibroscopie (il n'y a pas d'hémorragie). De ce fait, le patient sort avec un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* par clarithromycine 500mg x 2/jour en association avec de l'amoxicilline 500 mg x 2/jour pendant 7 jours. Un relais par ciprofloxacine 750 mg/semaine est mis en place dès la fin du traitement d'éradication.

Le patient est de nouveau hospitalisé du 7/05/02 au 28/05/02 pour une DOA et une probable infection du liquide d'ascite (syndrome fébrile, abdomen sensible mais pas de preuve biologique ou bactériologique : le liquide d'ascite contient 50 éléments nucléés/mm<sup>3</sup> dont 10% de PNN et 90% de cellules mononucléées, les ascicules sont négatives). Le patient est traité par une

association de ceftriaxone 1g/jour en IV et métronidazole 500 mg x 3/jour. Un syndrome hépatoréнал va apparaître au cours de cette hospitalisation. L'ordonnance de sortie chez ce patient comprend deux fluoroquinolones : norfloxacinе 400 mg/jour et ciprofloxacine 750 mg/semaine.

Le 11/06/02, le patient vient en HDJ pour une ponction d'ascite ; il est alors sous norfloxacinе.

Du 6/07/02 au 23/07/02, le patient est de nouveau hospitalisé pour une DOA. Cette hospitalisation est compliquée d'une anémie hémolytique. Le patient entre et sort sous norfloxacinе.

Le 12/08/02, le patient vient en HDJ pour une nouvelle ponction d'ascite. Une bandelette urinaire (réalisée systématiquement ou parce que le patient présentait des signes urinaires ?) est positive avec 3 croix de leucocytes et 3 croix de sang. L'ECBU réalisé ce même jour met en évidence un SARM. Le patient ressort le jour même avec un traitement par ofloxacine 200 mg x 2/jour pendant 3 semaines puis reprise de la norfloxacinе 400 mg/jour. Selon l'antibiogramme, ce SARM est résistant aux pénicillines G et M, aux fluoroquinolones (ofloxacine et norfloxacinе), aux macrolides (érythromycine, lincomycine, clindamycine) ; il est sensible aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) , à la pristinaмycine, au cotrimoxazole, à la rifampicine, à l'acide fusidique et à la fosfomycine.

Le patient est encore hospitalisé du 2/09/02 au 1/10/02 pour une décompensation œdématoascitique. Au cours de cette hospitalisation, son syndrome hépatoréнал se majore de façon importante avec le 16/09/02 une urée à 10,9 mmol/L, une créatinine à 140 µmol/L, des TGO à 2N, des TGP à 1,5N, une bilirubine totale à 189 µmol/L avec une bilirubine conjuguée à 76 µmol/L. Par la suite, s'installe une encéphalopathie hépatique sévère et le patient décède le 1/10/2002 soit environ 2 mois après la mise en évidence du SARM urinaire.

Tableau 6: Synthèse du cas clinique n°5

	<b>Cas clinique n°5</b>
Sexe	M
âge	75 ans
pathologie	cirrhose alcoolique confirmée histologiquement en 1998 + syndrome hépatorénal suivi dans le service de gastroentérologie depuis 1995
stade	Child C13
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	3 hospitalisations: - 31/01/2002 au 9/02/2002 pour une DOA et une infection du liquide d'ascite à E. coli - 7/05/2002 au 28/05/2002 pour une DOA associée à une suspicion d'infection du liquide d'ascite - 6/07/2002 au 23/07/2002 pour une DOA et une anémie hémolytique
antibiothérapie préalable	sous ciprofloxacine 750mg/semaine depuis février 2002 puis norfloxacine 400mg/jour depuis mai 2002 (raison du changement ?)
site du prélèvement de SARM et date	mise en évidence du SARM sur un ECU le 12/08/2002 réalisé en HDJ
thérapeutique utilisée	ofloxacine 200mg x 2/jour pendant 3 semaines puis reprise de la norfloxacine
traitement de sortie d'hospitalisation	
survie du patient	décès le 1/10/2002 soit un mois et demi après la découverte du SARM

d) 6<sup>ème</sup> cas clinique :

Il s'agit d'un patient de 57 ans, routier en arrêt de travail, suivi dans le service de gastroentérologie depuis le mois de juin 2002 pour une cirrhose éthylique. Ses antécédents sont :

- une cirrhose d'origine alcoolique stade Child C14 compliquée d'une ascite réfractaire et d'une encéphalopathie . Le patient est sevré depuis 6 mois (il consommait auparavant 160 g d'alcool/jour). Il n'a jamais fait d'hémorragie digestive bien qu'il soit porteur de varices œsophagiennes de stade 2. Son traitement habituel comporte du propranolol 20 mg/jour.

- un diabète de type 1 pour lequel il reçoit 2 injections d'insuline NPH /jour.

La cirrhose de ce patient n'est pas prouvée histologiquement. Elle est découverte à l'occasion de sa première décompensation œdématoascitique en mai 2002 où il est hospitalisé dans le service de Médecine Interne B du 23/05/2002 au 18/06/2002.

Du 28/06/2002 au 5/07/2002 soit 5 jours après sa sortie de MIB, le patient fait une nouvelle DOA dans un contexte fébrile compliquée d'une encéphalopathie hépatique. S'y associe une probable hépatite alcoolique aiguë (score de Maddrey >32) non traitée par corticothérapie du fait du syndrome infectieux. Les prélèvements à visée diagnostique de ce syndrome fébrile sont tous négatifs. Le patient est traité par ceftriaxone 1g /jour et métronidazole 500mg x 3/jour pendant 10 jours.

Entre août 2002 et février 2003, le patient est hospitalisé 7 fois pour de nouvelles DOA et 4 fois en HDJ pour des ponctions d'ascite. Le motif d'hospitalisation est toujours une DOA la plupart du temps accompagnée d'un syndrome fébrile mal étiqueté :

- du 5/08/2002 au 14/08/2002, le patient hospitalisé pour une DOA est en plus mis sous métronidazole 500mg x 3/jour en association à ofloxacine 200mg x 2/jour pour un syndrome fébrile (pas plus de précision dans le dossier, prélèvements réalisés négatifs).
- du 30/08/2002 au 12/09/2002, il existe une suspicion de liquide d'ascite (douleurs abdominales sans fièvre) : le patient est initialement mis sous érythromycine remplacée au cours de l'hospitalisation par de la ceftriaxone du fait de l'apparition de fièvre.

- Fin septembre 2002, le patient est hospitalisé pour une suspicion d'infection du liquide d'ascite et traité par amoxicilline - acide clavulanique 1g x 3/jour.
- Les hospitalisations du 7/10/2002 au 17/10/2002, du 23/10/2002 au 6/11/2002 et du 19/12/2002 au 7/01/2002 sont liées à des DOA sans syndrome fébrile associé. Le patient présente alors une encéphalopathie plus ou moins chronique.

Le 3 février 2003, le patient présente une fièvre isolée qui conduit à une nouvelle hospitalisation. Là encore, il n'y a pas de point d'appel évident ni de germe retrouvé dans les différents prélèvements. Le patient sort sous métronidazole 500mg x 3/jour pour une durée de 10 jours.

Enfin, le 17 février 2003 le patient est encore hospitalisé pour une DOA. Il existe toujours un syndrome fébrile associé cette fois-ci à un écoulement urétral. C'est dans ce prélèvement qu'est retrouvé le SARM dont l'antibiogramme est le suivant : résistant aux pénicillines G et M, à l'ofloxacine et la norfloxacine, à l'erythromycine et à la fosfomycine ; sensible à la vancomycine et la téicoplanine, aux aminosides (gentamycine, kanamicine, tobramicine), à la pristnamycine, au cotrimoxazole , à la rifampicine et à l'acide fusidique. Un autre germe est retrouvé dans l'ECBU : il s'agit d'un *Enterococcus faecalis*. Le patient qui était entré sous métronidazole reste sous ce même traitement. L'état du patient s'aggrave rapidement avec une encéphalopathie sévère. Il décède dans le service le 10/03/2003.

Tableau 7: Synthèse du cas clinique n°6

	<b>Cas clinique n°6</b>
Sexe	M
âge	57 ans
pathologie	cirrhose alcoolique compliquée d'encéphalopathie chronique et d'ascite réfractaire
stade	Child C14
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	8 hospitalisations et 3 HDJ: - du 23/05/2002 au 18/06/2002: 1ère DOA - du 28/06/2002 au 5/07/2002: DOA + hépatite alcoolique aiguë + syndrome fébrile - du 30/08/2002 au 12/09/2002: DOA + suspicion d'infection du liquide d'ascite - du 7/10/2002 au 17/10/2002, du 23/10/2002 au 6/11/2002, du 19/12/2002 au 7/01/2003: hospitalisations pour DOA - du 3/02/2003 au 10/02/2003: DOA + syndrome fébrile
antibiothérapie préalable	sous métronidazole 500 mg x 3/jour depuis le 7/02/2003
site du prélèvement de SARM et date	écouvillonnage au niveau d'un écoulement urétral
thérapeutique utilisée	poursuite du traitement par métronidazole 500 mg x 3/jour
traitement de sortie d'hospitalisation	
survie du patient	décès le 10/03/2003 soit 15 jours après le prélèvement positif à SARM

e) 7<sup>ème</sup> cas clinique

C'est une patiente de 50 ans, divorcée avec 2 enfants. Ses antécédents sont :

- une cirrhose d'origine alcoolique stade Child C12 découverte à l'occasion de l'hospitalisation où a été mis en évidence le SARM. Elle a une intoxication éthylique évaluée à 80g d'alcool par jour depuis environ 4 ans.
- un épisode d'ictère isolé en 96, sans bilan particulier.
- une hypertension artérielle non traitée au moment de l'hospitalisation.
- une appendicectomie dans l'enfance

- 2 césariennes

La patiente a été hospitalisée du 5/04/2003 au 23/05/2003 dans le service de gastroentérologie pour une première décompensation œdématoascitique. L'histoire de la maladie remonte à environ un mois. La patiente constate alors une augmentation de volume de son abdomen, une anorexie. 10 jours avant l'hospitalisation apparaissent des œdèmes des membres inférieurs associés à une dyspnée de stade 3. Le 3/04/2003, des selles noires sont notées par la patiente. Elle est adressée aux urgences le 5/04/2003 dans un contexte de fièvre, frissons et douleurs abdominales.

Elle est transférée dans le service de gastroentérologie pour un bilan. L'échographie abdominale retrouve un foie dysmorphique, hétérogène et un épanchement intrapéritonéal. La fibroscopie œsogastroduodénale met en évidence une gastropathie d'hypertension portale. La ponction-biopsie hépatique montre une stéatofibrose associée à une hépatite alcoolique. Le bilan biologique à son arrivée retrouve des leucocytes à 12930/mm<sup>3</sup>, des plaquettes à 136000/mm<sup>3</sup>, un TP spontané à 31%. Il existe une hyponatrémie à 128. Les TGO sont à 5 fois la normale, les TGP à 4 fois la normale, les GGT à 6 fois la normale et les phosphatases alcalines à 3 fois la normale. La bilirubine totale est à 67 µmol/L avec une bilirubine conjuguée à 47 µmol/L.

Au cours de l'hospitalisation, des pics fébriles réapparaissent. Les hémocultures du 28/04/2003 réalisées systématiquement mettent en évidence un SARM dont l'antibiogramme est le suivant : résistant aux pénicillines G et M, à la norfloxacine et la ciprofloxacine, aux macrolides ; sensible à la vancomycine et la teicoplanine, aux aminosides, à la pristinamycine, à la rifampicine, à l'acide fusidique, à la fosfomycine et au cotrimoxazole. La patiente est tout d'abord traitée par vancomycine 1g/jour en association à de la gentamicine 200mg/jour puis de la teicoplanine 400 mg/jour en association à de la rifampicine 600mg x 2 /jour. Le traitement de sortie du 23/05/2003 (presque un mois après l'identification du SARM) consiste en pristinamycine 1g x 2/jour en association à

de la rifampicine 600 mg x 2/jour. La patiente sort en convalescence à l'hôpital local du Lorrroux-Bottereau où elle décède le 6/06/2003 dans un contexte de fièvre et d'encéphalopathie hépatique.

A noter qu'au cours de l'hospitalisation, une recherche génétique avait été faite retrouvant sur le plan génétique une patiente homozygote C282Y/C282Y ce qui est très en faveur d'une hémochromatose associée (85% des patients homozygotes pour le gène C282Y développent une hémochromatose).

Tableau 8: Synthèse du cas clinique n°7

	<b>Cas clinique n°7</b>
Sexe	F
âge	50 ans
pathologie	Cirrhose alcoolique + hépatite aiguë
stade	Child C12
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	aucune hospitalisation
antibiothérapie préalable	aucune
site du prélèvement de SARM et date	hémoculture positive à SARM le 28/04/2003
thérapeutique utilisée	vancomycine 1g/jour + gentamicine 200 mg/jour puis teicoplanine 400 mg/jour + rifampicine 600 mg x 2/jour
traitement de sortie d'hospitalisation	relais per os par pristnamycine 1g x 2/jour + rifampicine 600 mg x 2/jour
survie du patient	décès le 6/6/2003 environ 1 mois après la septicémie à SARM

#### f) 8<sup>ème</sup> cas clinique

Ce 8<sup>ème</sup> et dernier cas clinique est différent puisqu'il s'agit d'un patient plus jeune de 28 ans qui n'est pas cirrhotique mais porteur d'une maladie de Crohn. C'est aussi le seul patient dont le prélèvement provienne du service de gastroentérologie de l'Hotel-Dieu et non pas du CHGRL.

Ce patient de 28 ans, sans antécédent particulier, est hospitalisé le 13/09/2002 pour le bilan d'une altération de l'état général, d'une diarrhée et d'un amaigrissement. Au cours de cette hospitalisation sa maladie de Crohn est mise en évidence et traitée au départ par une corticothérapie.

Le 27/09/2002, il est décidé de poser un cathéter central pour une nutrition parentérale. Le 4/10/2002, le patient est fébrile. L'examen bactériologique retrouve un SARM sur le cathéter. Ce SARM est traité efficacement par une association vancomycine et gentamicine et l'ablation du catheter. Ce patient n'avait reçu aucun traitement antibiotique préalable à son hospitalisation.

Tableau 9: Synthèse du cas clinique n°8

	<b>Cas clinique n°8</b>
Sexe	M
âge	28 ans
pathologie	Maladie de Crohn
stade	corticosensible
nombre d'hospitalisations dans l'année précédente	aucune hospitalisation
antibiothérapie préalable	aucune
site du prélèvement de SARM et date	hémoculture et prélèvement sur cathéter positifs à SARM le 4/10/2002
thérapeutique utilisée	vancomycine 1g/jour + gentamicine 300m/jour
traitement de sortie d'hospitalisation	
survie du patient	toujours en vie en mars 2004

**3<sup>ème</sup> partie :**

**Présentation des résultats**

Nous avons comparé les 7 patients cirrhotiques en fonction de certains critères qui nous ont semblé importants pour évaluer le risque d'infection à SARM. Nous n'avons pas pris en compte le dernier cas clinique puisque le patient n'est pas cirrhotique. Ces critères sont les suivants :

- l'âge
- le type de pathologie et surtout le stade de cette pathologie
- le nombre d'hospitalisation durant l'année précédant cette infection
- le site de l'infection
- l'antibiogramme du SARM identifié
- les thérapeutiques utilisées au cours de cette infection et le traitement de sortie
- l'utilisation préalable d'antibiotiques
- la survie du patient à distance de cette infection.

Il s'agit des 7 patients cirrhotiques ayant développé une infection à SARM, pour 2 d'entre-eux dans le service de MPU et pour les 5 autres dans le service de gastroentérologie du CHU durant la période allant du 1<sup>er</sup> mai 2002 au 31 avril 2003. Tous ont une cirrhose d'origine alcoolique. Il y a 3 femmes et 4 hommes.

## **1/ Age des patients**

Leur âge est compris entre 49 ans (cas n°4) et 75 ans (cas n°5) avec un âge moyen de 59 ans.

## **2/ Stade de la cirrhose**

Ces patients ont une cirrhose déjà évoluée voire très évoluée puisque 5 d'entre-eux ont une cirrhose stade Child C :10 (cas n°1), 11 (cas n°2), 12 (cas n°7), 13 (cas n°5) et 14 (cas n°6) et 2 une cirrhose stade B8 (cas n°3 et n°4).

Seulement deux patients ont eu une confirmation histologique de leur cirrhose : le cas n°4 a eu une confirmation histologique de sa cirrhose en novembre 2001 soit sept mois avant l'infection à SARM ; le cas n°5 a eu une confirmation de sa cirrhose en 1998 soit plus de 4 ans avant l'infection à SARM.

Chez la patiente cas n°3 ayant une cirrhose stade B8, un hépatocarcinome a été découvert.

### **3/ Nombre d'hospitalisations dans l'année précédant l'infection**

Le nombre d'hospitalisations dans l'année précédant l'infection à SARM varie de 0 à plus de 10.

- Les patientes cas n°3 et cas n°7 n'ont pas été hospitalisées dans l'année. En ce qui concerne la patiente cas n°3, la dernière hospitalisation date de février 2001 pour sa dernière cure de CEL. La patiente cas n°7 dont la cirrhose est pourtant évoluée puisque cotée Child C12 n'est pas suivie dans le service de gastroentérologie . Le diagnostic de cirrhose a été porté lors de cette hospitalisation dont le motif au départ était une hépatite aiguë. Il n'est fait mention nulle part dans le dossier d'une hospitalisation dans un autre service ou dans un autre établissement.
- Les patients cas n°2 et n°4, ont été hospitalisés 2 fois au cours de l'année précédente. En ce qui concerne la patiente cas n°2, les 2 hospitalisations ont eu lieu dans les deux mois précédant la septicémie à SARM ; il s'agissait dans les deux cas d'une hospitalisation pour hémorragie digestive sur rupture de varices œsophagiennes. Cette patiente est aussi venue plusieurs fois en HDJ pour des ponctions itératives de liquide d'ascite. Le patient cas n°4 quant à lui, a été hospitalisé 1 mois avant son infection cutanée à SARM pour une DOA.

C'est au cours de cette hospitalisation qu'il sera opéré de sa hernie ombilicale sur la cicatrice de laquelle a été retrouvé le SARM. L'autre hospitalisation a eu lieu 8 mois avant. Cependant entre ces deux hospitalisations, le patient est revenu 6 fois en HDJ.

- Le patient cas n°1 et n°5 ont été hospitalisés 3 fois dans l'année précédente. Pour le patient cas n°1, les 3 hospitalisations sont dues à des DOA associées pour la première à une infection du liquide d'ascite à *Escherichia coli*, pour la seconde à une suspicion du liquide d'ascite sans preuve bactériologique et pour la troisième à une anémie hémolytique. Il est de plus revenu environ une fois par mois cette année-là en HDJ pour des ponctions d'ascite. Pour le patient cas n°5, on note que les motifs des hospitalisations sont exactement les mêmes (et dans le même ordre) que le patient cas n°1 : DOA + infection du liquide d'ascite à *Escherichia coli*, DOA + suspicion d'infection du liquide d'ascite et DOA + anémie hémolytique. Entre la deuxième et la troisième hospitalisation, le patient est revenu en HDJ pour une ponction d'ascite.
- Le patient cas n°6 a été hospitalisé 10 fois dans le service de gastroentérologie en 10 mois pour diverses complications (hémorragie digestive, DOA, suspicion d'infection du liquide d'ascite...) et est revenu 3 fois en HDJ pour ponction d'ascite.

#### **4/ Type d'infections**

Sur les 7 infections :

- 3 sont des septicémies : pour le cas n°1 , une hémoculture réalisée le jour de son arrivée est revenue positive à SARM. Le même SARM a aussi été retrouvé dans un ECBC (Examen CytoBactériologique des

Crachats), cependant le point de départ de l'infection n'est pas clairement identifié. Pour le cas n°2, 3 hémocultures et un ECBU(Examen CytoBactériologique des Urines) réalisés à son arrivée aux urgences sont positifs au même SARM. Enfin, pour le cas n°7, le SARM est identifié sur une seule hémoculture qui est réalisée systématiquement alors que la patiente qui est hospitalisée depuis plus de 15 jours présente des pics fébriles sans point d'appel évident. Là encore, le point de départ de l'infection n'est pas mis en évidence.

- 2 sont des infections cutanées (mise en évidence du SARM par écouvillonnage) : pour le cas n°3 le prélèvement a été effectué par écouvillonnage sur un écoulement purulent provenant d'une cicatrice cervicale située en regard d'un matériel prothétique ayant été mis en place plusieurs années auparavant pour une scoliose ; pour le cas n°4, le prélèvement vient d'un écouvillonnage au niveau de la cicatrice très inflammatoire d'une hernie ombilicale opérée un mois auparavant.
- pour le cas n° 5, le SARM est mis en évidence dans l'ECBU réalisé systématiquement car la bandelette urinaire était elle-même positive. Dans le courrier, on ne fait pas mention de signes urinaires chez le patient. Il ne s'agit donc probablement pas d'une véritable infection mais plus d'une colonisation à SARM. De toute façon, comme il s'agissait d'un HDJ le patient était déjà reparti quand sont arrivés les résultats du prélèvement et de l'antibiogramme. Le patient a donc reçu un traitement antibiotique probabiliste.
- Le dernier prélèvement provient de l'écouvillonnage d'un écoulement urétral alors que le patient est hospitalisé pour un syndrome fébrile. On ne peut réellement savoir si le SARM est à l'origine du syndrome infectieux puisqu'un *Enterococcus faecalis* est mis en évidence dans les urines au cours de cette même hospitalisation.

## 5/ Comparaison des antibiogrammes des SARM

Tableau 10: Antibiogrammes des différents SARM

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6	Cas n°7
<b>Pénicillines</b>							
Pénicilline G	R	R	R	R	R	R	R
Oxacilline	R	R	R	R	R	R	R
<b>Glycopeptides</b>							
Vancomycine	S	S	S	S	S	S	S
Teicoplanine	S	S	S	S	S	S	S
<b>Quinolones</b>							
Ofloxacine	R	R	R	R	R	R	R
Norfloxacine	R	R	R	R	R	R	R
<b>Aminosides</b>							
Kanamycine	R	R	R	S	S	S	S
Gentamicine	S	S	S	S	S	S	S
Tobramycine	R	R	R	S	S	S	S
<b>Macrolides Lincosamides Synergistines</b>							
Erythromycine	S	R	S	S	R	R	R
Lincomycine	R	R	S	S	R	R	R
Clindamycine	R	R	S	S	R	R	R
Pristinamycine	I	S	S	I	S	S	S
<b>Autres antibiotiques</b>							
Minocycline	S	S	S	S	S	S	S
Fosfomycine	S	R	S	S	S	R	S
Acide fusidique	S	S	S	I	S	S	S
Rifampicine	S	S	S	I	S	S	S
Nitrofuranes	S	S	S	S	S	S	S
Cotrimoxazole	S	S	S	S	S	S	S

S: Sensible

R: Résistant

I: Intermédiaire

Ce tableau permet de voir la sensibilité des différentes souches de SARM identifiées.

Ce qui apparaît d'abord, c'est que toutes les souches retrouvées sont résistantes aux fluoroquinolones que ce soient les souches identifiées chez les patients sous antibioprofylaxie (comme on pouvait s'y attendre) mais aussi chez les patients n°3 et 6 qui ont reçu d'autres classes d'antibiotiques avant leur infection et aussi chez la patiente n°7 qui n'avait jamais reçu d'antibiothérapie préalable (dans ce cas, il est quasi certain que le SARM a été acquis au cours de cette hospitalisation, puisque la septicémie à SARM apparaît 25 jours après le début de son hospitalisation).

La deuxième remarque notable est que tous les SARM restent sensibles aux glycopeptides.

On note aussi, que les SARM sont encore relativement sensibles aux aminosides notamment à la gentamicine. Cependant dans le cas précis des patients cirrhotiques, les aminosides sont à manier avec précaution du fait de l'insuffisance rénale très fréquemment associée.

Pour ce qui est des macrolides, 5 souches sur 7 y sont résistantes. De plus, 2 souches ont une sensibilité intermédiaire à la pristinamycine.

La sensibilité des autres antibiotiques est très variable en fonction des souches observées. On peut cependant noter la sensibilité de toutes les souches à la minocycline, aux nitrofuranes et au cotrimoxazole mais ces antibiotiques sont peu utilisés dans le traitement de ces infections.

Enfin, on remarque que seuls deux antibiogrammes sont strictement identiques: celui des patients n°5 et n°7. On ne peut faire aucun rapprochement car les 2 prélèvements ont été faits à 8 mois d'intervalle.

## **6/ Thérapeutiques utilisées au cours de l'hospitalisation et traitements à la sortie**

Les thérapeutiques utilisées en traitement de ces infections sont très diverses dans les cas qui nous concernent en fonction évidemment du site de l'infection, de l'antibiogramme du SARM identifié et des thérapeutiques anti-infectieuses déjà utilisées. Sur les 7 cas étudiés, 5 patients sont sortis avec un traitement antibiotique (les 2 autres sont décédés au cours de cette même hospitalisation). Pour 4 de ces 5 patients, le traitement de sortie comprenait une fluoroquinolone.

- Le 1<sup>er</sup> cas est celui du patient cirrhotique stade Child C10 ayant fait une septicémie à SARM (le patient étant sous norfloxacine 400mg/jour depuis 10 mois) et hospitalisé en MPU. Le traitement a consisté en de la vancomycine IV 1g/jour puis 750mg/jour du fait de l'insuffisance rénale du 16 au 21 juin 2002. Le patient est ensuite transféré en gastroentérologie où devant un nouveau syndrome fébrile la vancomycine sera reprise du 28 juin au 1<sup>er</sup> juillet date à laquelle elle est arrêtée définitivement du fait de l'insuffisance rénale majeure (créatinine à 244µmol/L). A sa sortie de gastroentérologie, un traitement par ciprofloxacine 750mg/semaine.
- Pour le deuxième cas correspondant à la deuxième septicémie à SARM diagnostiquée en MPU, le traitement a consisté en une association de 3 antibiotiques par voie intraveineuse : gentamycine 150mg/jour qui sera arrêtée dès le lendemain, vancomycine 1,5 g/24h et fucidine 500mg x 2 /jour . La patiente décède 3 jours plus tard.
- Pour le troisième cas concernant l'infection cutanée cervicale d'une patiente cirrhotique stade Child B8 porteuse d'un hépatocarcinome, il a été décidé de ne faire qu'un traitement local par des pansements

bétadinés. Aucun traitement par voie générale n'a été mis en œuvre. Il faut noter cependant que la patiente à la sortie de l'hôpital a été mise sous traitement prophylactique d'infection du liquide d'ascite par ciprofloxacine 750mg /semaine.

- Pour le patient cas n°4 dont le prélèvement cutané au niveau de la cicatrice de hernie ombilicale a mis en évidence un SARM, aucun traitement particulier en dehors de soins locaux n'a été entrepris. Le patient est resté sous norfloxacine.
- Pour le 5<sup>ème</sup> cas concernant le patient (cirrhose Child C13) dont l'ECBU réalisé au cours d'une HDJ a retrouvé un SARM, il est intéressant de noter que ce patient était sous antibioprofylaxie par norfloxacine 400mg/jour. Ce traitement a été arrêté et remplacé empiriquement par de la ciprofloxacine 200mg x 2/jour pendant 3 semaines pour traiter cette infection urinaire avec la consigne donnée au patient de reprendre la norfloxacine après les 3 semaines de traitement. L'antibiogramme réalisé retrouvait un SARM résistant à la norfloxacine et à la ciprofloxacine.
- Le 6<sup>ème</sup> cas concerne le patient dont le prélèvement urétral est positif à SARM. Le patient qui était traité par métronidazole depuis 3 semaines pour une suspicion d'infection du liquide d'ascite (PNN entre 250 et 500/mm<sup>3</sup> mais pas de bactérie retrouvée dans le liquide d'ascite) a été laissé sous métronidazole 500mg x 3/jour. Il décède 11 jours plus tard.
- Le 7<sup>ème</sup> cas est celui d'une patiente cirrhotique stade Child C12 avec une septicémie à SARM. Le traitement utilisé a d'abord été vancomycine 1g IV associée à de la gentamicine puis teicoplanine IV associée à de la rifampicine puis pristnamycine 1g x 2 /jour associée à la rifampicine 600 mg x 2 /jour qui sera son traitement de sortie.

## **7/ Antibiothérapie préalable**

Sur les 7 patients où un prélèvement à SARM est revenu positif, 6 sont déjà sous antibiothérapie depuis plusieurs jours ou semaines (ou mois).

- Seule la patiente cas n°7 n'a reçu aucune thérapeutique antibiotique dans les semaines précédentes. Comme il a été noté précédemment cette patiente n'a pas non plus été hospitalisée dans l'année. Il s'agit en fait d'une patiente qui n'était pas suivie dans le service de gastroentérologie et dont le diagnostic de cirrhose a été fait au cours de cette hospitalisation alors qu'elle était déjà à un stade avancé puisque cotée stade Child C12.
- Le patient cas n°6 était sous métronidazole depuis le 7/02/2003 pour un syndrome fébrile d'étiologie non évidente sans germe retrouvé associé à une DOA. Ce traitement devait durer 14 jours soit jusqu'au 20/02/03. Le patient étant réhospitalisé le 17 février pour une encéphalopathie, le traitement est poursuivi.
- La patiente cas n°3 a reçu de la cefalexine du 16 au 17/05/2002 puis de la pristinaamycine du 18/05 au 27/05/2002 pour là encore un syndrome fébrile associé à de la diarrhée et un syndrome biologique inflammatoire (hyperleucocytose et CRP à 98). Ce traitement est donc arrêté un mois avant le prélèvement positif à SARM.
- Les patients cas n°1, n°2, n°4 et n°5 ont tous une antibioprofylaxie par fluoroquinolone au moment du prélèvement de SARM.
  - o Le patient cas n°1 est sous norfloxacine 400mg/jour depuis septembre 2001, date à laquelle il a fait une infection du liquide d'ascite à *Escherichia coli*. Ce traitement n'est jamais interrompu jusqu'à son hospitalisation en juin 2002 pour

septicémie à SARM. Il est intéressant de remarquer qu'à sa sortie d'hospitalisation le patient est toujours sous antibioprofylaxie mais par ciprofloxacine 750mg/semaine.

- La patiente cas n°2, est sous norfloxacine 400mg/jour depuis avril 2003 après une hospitalisation pour hémorragie digestive sur rupture de varices œsophagiennes soit 2 mois et demi avant sa septicémie à SARM de laquelle elle décède.
  
- Le patient cas n°4 avait été mis sous ciprofloxacine 750 mg/semaine en novembre 2001 à la suite de sa première DOA. C'est probablement le faible taux de protéines du liquide d'ascite (9 g/L) qui a motivé cette antibioprofylaxie. En avril 2002 alors que le patient est en HDJ pour une ponction d'ascite, la ciprofloxacine est arrêtée et remplacée par de la norfloxacine 400mg/jour. Il n'y pas d'indication de la raison du changement dans le dossier. On sait que par la suite ce patient a arrêté de lui-même son traitement entre deux HDJ (entre celle du 3/05/02 et celle du 24/05/02) et qu'il l'a repris par la suite (observance ?). Le patient était donc sous fluoroquinolone depuis plus de 6 mois au moment de la découverte du SARM.
  
- Le patient cas n°5 est sous ciprofloxacine 750mg/semaine depuis février 2002 où il est hospitalisé pour une DOA et une infection du liquide d'ascite à *Escherichia coli* traitée par ceftriaxone et ofloxacine dans le service. Il sort alors d'hospitalisation avec un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* par clarithromycine 500mgx2 /jour en association à amoxicilline 1g x 2/jour pendant 7 jours. Le traitement par ciprofloxacine a donc débuté à la fin du traitement d'éradication. En mai 2002, le patient est de nouveau hospitalisé pour DOA et nouvelle infection du liquide

d'ascite (pas de germes identifiés mais PNN>250/mm<sup>3</sup>) traitée cette fois-ci par ceftriaxone et métronidazole. La ciprofloxacine est alors arrêtée et remplacée par de la noroxine, traitement sous lequel il est toujours 6 mois après quand l'ECBU revient positif à SARM.

## **8/ Survie des patients**

Sur les 7 patients observés seul le patient cas clinique n°4 est encore vivant au moment du recueil des données (janvier 2004).

Les 6 autres patients sont décédés rapidement après l'infection à SARM : 3 jours après l'identification du SARM pour la patiente cas n°2 (septicémie à SARM), 10 jours pour le cas n°6, 1 mois pour le cas n°7, 1 mois et demi pour le cas n°1 et n°5 et 2 mois pour les cas n°3.

**4<sup>ème</sup> partie :**

**Discussion**

Cette dernière partie de discussion va nous permettre de mettre en rapport les données récupérées dans cette étude par rapport aux données de la littérature sur d'une part les changements dans l'écologie des infections chez les cirrhotiques depuis 20 ans et de l'émergence des infections à cocci à Gram positif et notamment des SARM (tout en rappelant l'intérêt de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les cirrhotiques), d'autre part, sur les recommandations actuelles de l'antibioprophylaxie et de ses modalités, et enfin, de tenter d'évaluer le bénéfice-risque de ce traitement.

## **1/ Analyse des résultats de notre étude**

### **a) Les limites de notre étude**

Notre travail a consisté en une étude rétrospective de 7 cas cliniques et ne peut donc prétendre à la valeur scientifique d'une étude prospective ou d'une enquête cas-témoin.

De plus, le nombre de cas retrouvés est faible : 8 cas au total dont un ne peut faire partie de l'étude puisqu'il ne s'agit pas d'un patient cirrhotique. Pour les autres cas, 6 patients sur les 7 ont reçu des antibiotiques quelques temps avant la découverte d'un prélèvement positif à SARM et en fait, seulement 4 étaient sous antibioprophylaxie par fluoroquinolones.

Il s'agit aussi d'une recherche de cas réalisée de façon rétrospective. Le début de la recherche des cas cliniques en gastroentérologie a commencé 6 mois après la date d'infection du dernier cas retenu (en l'occurrence le cas clinique n°2).

Dans un travail rétrospectif, il y a évidemment toujours le risque de ne pas intégrer tous les patients : nous n'avons en effet retenu que les patients pour lesquels un prélèvement réalisé dans le service de gastroentérologie entre le 1<sup>er</sup> mai 2002 et le 31 avril 2003 est revenu positif à SARM. Il est possible d'une part

qu'un patient suivi en gastroentérologie et déjà connu pour être colonisé voire infecté par un SARM n'ait pas eu de nouveau prélèvement au cours de cette période : il n'est alors pas intégré à cette étude. D'autre part, il est aussi possible, qu'un patient, d'habitude suivi en gastroentérologie pour sa cirrhose, ait été hospitalisé dans un autre service au cours de cette période et ait eu un prélèvement positif à SARM : il n'est alors pas inclus dans cette étude non plus puisque en dehors des 2 cas cliniques de départ en MPU, nous n'avons sélectionné que les prélèvements provenant du service de gastroentérologie. Ce dernier cas de figure est d'autant plus probable que le cas clinique n°1 en est un exemple puisque la septicémie à SARM a été diagnostiquée en MPU sur une hémoculture positive puis ce patient a été de nouveau identifié en gastroentérologie où quelques jours plus tard un ECBC est lui aussi revenu positif.

De plus, l'absence d'infection avérée à SARM ne permet pas d'éliminer l'existence d'un portage en l'absence de détection systématique de porteurs sains.

Enfin, nous avons décidé de regrouper ces cas en fonction de critères qui nous sont apparus comme les plus intéressants. Ils ne sont évidemment pas exhaustifs.

## b) Les grands points soulignés dans cette étude

- L'âge des patients

Le premier point notable dans cette étude est l'âge moyen de 59 ans ce qui n'est pas un âge très élevé, par rapport à la population adulte actuellement hospitalisée dans les services de médecine.

- Le terrain sous-jacent

Le 2<sup>ème</sup> point qui apparaît important à signaler est que tous les prélèvements de SARM ont été positifs chez des patients avec une pathologie

cirrhotique déjà bien avancée puisque 5 patients sur les 7 ont un score de Child stade C et la patiente cas n°3 a une cirrhose Child B8 compliquée d'un hépatocarcinome.

Cette remarque va dans le même sens que le nombre d'hospitalisations dans l'année précédente qui est assez élevé pour la plupart des cas cliniques considérés (exceptés les cas n°3 et 7 qui n'ont pas été hospitalisés dans l'année). En effet, plus la pathologie est sévère plus le risque d'hospitalisation est élevé et l'on sait bien, que plus le temps d'hospitalisation est long plus le risque d'une acquisition nosocomiale et donc d'une infection à SARM (puisque les SARM sont rarement communautaires[40]) est élevé[4]. En ce qui concerne les cas n°3 et n°7 qui n'ont pas été hospitalisés dans l'année précédente, les prélèvements à SARM sont revenus positifs après respectivement 11 jours d'hospitalisation et 25 jours d'hospitalisation et ces infections sont donc considérées comme des infections nosocomiales<sup>a</sup>.

Enfin, il faut noter la survie très courte de ces patients puisqu'un seul d'entre eux est encore vivant actuellement. Tous les autres patients sont décédés dans les deux mois qui ont suivi la découverte de leur infection à SARM. Le patient survivant est le patient cas n°4 qui, il faut le noter est le patient le plus jeune de cette étude (49 ans) et celui dont la pathologie est la moins évoluée au moment de l'infection puisqu'il a une cirrhose stade Child B8. De plus, l'infection est une infection cutanée au niveau de sa cicatrice de hernie ombilicale ce qui n'a pas le même caractère de gravité qu'une septicémie [18]. Bien qu'on ne puisse attribuer directement le décès à l'infection à SARM que chez une seule patiente, la patiente cas clinique n°2 qui a fait une septicémie à SARM et est décédée dans les 3 jours suivant le début clinique de l'infection, il est évident que cette infection n'a fait qu'aggraver l'état général déjà très altéré de ces patients et peut-être accéléré le processus morbide. Les patients seraient probablement décédés sans cette infection.

---

<sup>a</sup> Pour qu'une infection soit considérée comme infection nosocomiale, il doit s'écouler un délai de 48 heures entre le début de l'hospitalisation et l'apparition des signes cliniques de l'infection.

Ces infections apparaissent donc préférentiellement chez les patients en mauvais état général. Dans les cas de septicémies à SARM, la sévérité de la pathologie sous-jacente est même un des facteurs qui joue le plus sur la mortalité. [47]

- L'antibiothérapie préalable

Sur les 7 patients étudiés, 6 ont reçu une antibiothérapie dans les semaines ou mois précédents.

Pour 4 de ces patients, il s'agit d'une antibioprophylaxie par fluoroquinolones soit norfloxacin 400 mg/jour ou ciprofloxacine 750 mg/semaine. Cette prophylaxie a été mise en place entre 2 mois et demi et neuf mois avant la découverte des infections à SARM.

Pour les deux autres patients, l'antibiothérapie préalable n'est pas une fluoroquinolone mais pour la patiente n°3 une céphalosporine puis une synergistine, traitement qui s'est arrêté 10 jours avant l'hospitalisation et pour le patient n°6 du métronidazole mis 10 jours avant son hospitalisation et continué tout au long.

On sait que plus on utilise d'antibiotiques, plus on risque de sélectionner des bactéries résistantes. [13,21]. Pour ce qui est du SARM, une étude allemande [23] a même montré que l'utilisation de fluoroquinolones est facteur de risque de développer une infection à SARM indépendamment de la sévérité de la pathologie sous-jacente (l'étude a été faite chez des patients d'un service de soins intensifs). Une méta-analyse publiée en 2001 regroupant 9 études sur les bactériémies à SARM (incluant au total 2 209 patients) a montré qu'une antibiothérapie préalable est un facteur de risque de septicémie à SARM.[72]

## **2/ L'intérêt de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les patients cirrhotiques**

Même s'il est vrai que l'utilisation massive et continue des antibiotiques favorise le développement de germes résistants, l'antibioprophylaxie des infections du liquide d'ascite par les fluoroquinolones présente tout de même des intérêts importants liés d'une part à la décontamination intestinale sélective et d'autre part à l'utilisation des fluoroquinolones par rapport à l'utilisation d'autres antibiotiques.

### **a) Intérêt de la décontamination intestinale sélective**

Le but principal de l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients cirrhotiques est évidemment de diminuer le plus possible les infections du liquide d'ascite qui, chez ces patients fragiles, restent des infections graves avec un taux de mortalité relativement élevé malgré des progrès dans les traitements antibiotiques avec l'apparition des céphalosporine de troisième génération [17,56].

La décontamination intestinale sélective, comme nous l'avons expliqué dans la première partie, est l'élimination des bactéries à Gram négatif (classiquement responsables dans la plupart des cas des infections du liquide d'ascite) du tractus digestif tout en préservant la flore anaérobie et les bactéries à Gram positif. [31,32,42,65]. Comme il n'y a plus de bactéries à Gram négatif dans les intestins, elles ne peuvent plus transloquer, elles n'atteignent donc plus le liquide d'ascite et ne peuvent plus l'infecter. Il est indéniable que le nombre des infections du liquide d'ascite depuis l'avènement de cette antibioprophylaxie a diminué (risque de récurrence à un an de 68% avant le début de cette prophylaxie à 20% depuis l'utilisation des fluoroquinolones [42]).

Comme les infections du liquide d'ascite sont des infections graves nécessitant au moins au départ une antibiothérapie intraveineuse par une céphalosporine [17,56] associée à l'adjonction d'albumine à la dose de 1,5 g/kg le premier jour et 1g/kg le 3<sup>ème</sup> jour, il faut nécessairement hospitaliser les patients. S'il y a moins d'infections, il y a moins d'hospitalisations. Si l'on ne prend en compte que les économies réalisées par le nombre d'hospitalisations évitées sur un an, il est probable qu'elles sont supérieures au coût de l'ensemble des traitements antibioprophylactiques par fluoroquinolones chez les cirrhotiques (bien que nous n'ayons pas retrouvé d'études sur le sujet). L'intérêt est donc double, sur le plan personnel pour le patient qui est moins souvent hospitalisé et peut-être pour la société (sur le plan économique).

### b) Intérêt de l'utilisation des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones proviennent des anciennes quinolones utilisées depuis les années 1960 auxquelles on a "rajouté" un atome de fluor. De nombreuses qualités expliquent leur utilisation massive depuis leur mise sur le marché.

- spectre

Le spectre d'activité des fluoroquinolones [49] est plus large que celui des anciennes quinolones car l'atome de fluor confère une activité contre les bactéries à Gram positif sans diminuer l'activité contre les bactéries à Gram négatif.

Les fluoroquinolones sont donc actives contre :

- les staphylocoques : *S. aureus sensible à la méticilline*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*
- les bacilles gram-négatifs : *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *B. catarrhalis*, *Nesseria sp*, *E. Coli*, *Klebsiella sp*, *C. freundii*, *Providencia sp*, *Proteus*, *S. marcesens*.
- *P. aeruginosa* (en particulier la ciprofloxacine)

De plus, les fluoroquinolones ont un effet post antibiotique<sup>a</sup>, ce qui veut dire qu'une bactérie exposée à l'action d'une fluoroquinolone (mais qui n'a pas été tuée), ne peut pas reprendre son développement avant 2 à 6 heures après la disparition de l'antibiotique dans le milieu, ce qui permet un intervalle entre les prises plus long que ce que laissait supposer leur demi-vie.

- Propriétés pharmacologiques

Toutes les fluoroquinolones sont absorbées au niveau du tube digestif à des degrés variables en fonction des molécules (l'ofloxacin ayant une très bonne absorption digestive) ce qui permet une utilisation facile par voie orale [49].

Les fluoroquinolones sont très largement distribuées aux tissus et ont toutes une excrétion rénale (expliquant leur utilisation prépondérante dans les infections urinaires).

- Tolérance

Les effets secondaires restent minimes, les fluoroquinolones étant en général très bien tolérées. Les effets secondaires les plus fréquents sont d'origine intestinale (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée). On a observé très rarement des colites pseudomembraneuses [49].

Les autres effets sont rares et marqués par une somnolence, des céphalées, un syndrome dépressif, une asthénie.

Il faut aussi noter la photosensibilité de toutes les quinolones et la fragilisation des cartilages et des tendons contre-indiquant leur utilisation chez l'enfant de moins de quinze ans.

---

<sup>a</sup> L'effet post-antibiotique est l'effet sur la croissance bactérienne induit par un antibiotique après la suppression du contact bactérie-antibiotique. Il correspond au contrecoup d'un stress subi par les bactéries.

Les fluoroquinolones sont donc des antibiotiques à large spectre pouvant être utilisées dans différents types d'infection (infections urinaires, maladies sexuellement transmissibles, infections respiratoires, ORL et digestives). Elles peuvent facilement être données per os et sont très bien tolérées.

Toutes ces qualités ont donc entraîné une utilisation très importante de ces molécules dans divers types d'infection favorisant l'apparition rapide de résistances bactériennes notamment chez *Escherichia coli*. L'utilisation de ces fluoroquinolones en prophylaxie des infections du liquide d'ascite a aussi favorisé le développement d'autres bactéries en particulier des gram positives. Les germes retrouvés dans les infections du liquide d'ascite sont donc différents de ceux qu'on retrouvait il y a 20 ans.

### **3/ Changements dans l'épidémiologie des infections du liquide d'ascite depuis l'utilisation des fluoroquinolones**

Depuis l'avènement des fluoroquinolones et leur utilisation dans l'antibioprophylaxie des infections du liquide d'ascite, on a rapidement remarqué des changements dans le type de germes retrouvés dans ces infections avec le surdéveloppement des bactéries à Gram positif et notamment du SARM. De plus, on a noté aussi l'apparition rapide de résistance des bactéries aux fluoroquinolones que ce soient des gram négatives ou des gram positives. Enfin, des isollements de bactéries rares sont mis en évidence dans les infections du liquide d'ascite.

### a) Le développement des bactéries à Gram positif

Dans les années 80, avant l'utilisation des fluoroquinolones en prophylaxie, les germes les plus fréquemment retrouvés étaient des entérobactéries et en particulier *Escherichia coli*.

Actuellement, chez les patients cirrhotiques qui ne reçoivent pas d'antibioprophylaxie, les germes retrouvés dans les infections du liquide d'ascite restent les entérobactéries [12,13]. On note par contre un changement net dans le type de germes retrouvés premièrement chez les patients cirrhotiques sous norfloxacin ou ciprofloxacine au long cours quel que soit le site infectieux et deuxièmement dans les infections du liquide d'ascite d'origine nosocomiale [13,25]. En effet, chez ces patients, il existe une augmentation dans l'isolement de bactéries à Gram positif et surtout du SARM. Dans une étude rétrospective de 1992 à 1996 [12,21] portant sur 90 infections du liquide d'ascite et 77 septicémies chez des patients cirrhotiques, Campillo [12] remarque qu'on observe une augmentation importante du taux d'infections du liquide d'ascite et de septicémies liées à des staphylocoques alors que celui des entérobactéries diminue et que celui des streptocoques reste stable. De même, les bactéries à Gram positif et en particulier les SARM sont les germes les plus fréquemment retrouvés dans les infections nosocomiales chez les cirrhotiques dans une étude faite par la même équipe de 1996 à 2001 [13].

En 1990, environ 40% des patients cirrhotiques ont un traitement prophylactique par une fluoroquinolone [21]. C'est pourtant dès cette époque qu'on remarque que la décontamination intestinale sélective entraîne une augmentation significative de la translocation d'*Enterococcus species* malgré la préservation de la flore anaérobie [19,34]. On sait aussi qu'après administration à long terme de norfloxacin, on retrouve rapidement des bactéries résistantes aux fluoroquinolones dans les selles des patients [22]: dans cette étude, chez 16 des 31 patients suivis, les résistances apparaissent entre le 12<sup>ème</sup> jour et le 43<sup>ème</sup> jour de traitement avec un délai moyen de 25 jours. Chez 10 de ces patients, il s'agit d'un

staphylocoque: 4 *Staphylococcus aureus* et 6 staphylocoques à coagulase négative: tous ces staphylocoques sont résistants à la méticilline.

Enfin, il faut noter que ce changement dans l'épidémiologie des germes retrouvés chez les patients cirrhotiques n'est peut-être pas sans conséquence dans le diagnostic des infections du liquide d'ascite [13]. En effet, le taux de leucocytes et en particulier de polynucléaires neutrophiles est plus important dans les infections du liquide d'ascite liées à des bactéries à Gram négatif. Beaucoup de patients avec une infection du liquide d'ascite liée à un cocci à Gram positif (et principalement s'il s'agit d'un staphylocoque) ont un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $250/\text{mm}^3$ . Ce taux n'est donc probablement pas valide en cas d'infection à cocci à Gram positif.

Le changement dans l'étiologie des infections du liquide d'ascite et des autres infections en particulier des septicémies observées depuis 20 ans chez les patients cirrhotiques résulte de la pression de sélection effectuée par l'utilisation massive des fluoroquinolones chez ces patients qui développent donc des infections avec des germes résistants. Les infections à staphylocoques sont caractérisées par un degré de récurrence plus élevé que les infections par des entérobactéries. Elles entraînent aussi un plus grand nombre d'infections dans des sites autres que le liquide d'ascite ou le sang: infections cutanées, digestives, urinaires, pulmonaires ou articulaires [13].

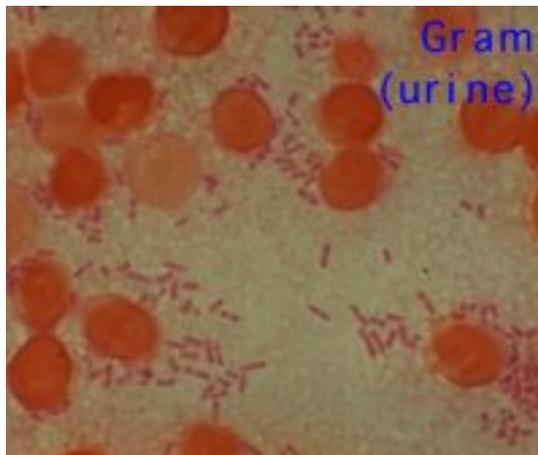
Mais cette utilisation de fluoroquinolones n'a pas seulement entraîné une sélection de germes à Gram positif, elle a aussi favorisé la sélection de bactéries à Gram négatif et à Gram positif résistantes aux fluoroquinolones.

## b) L'émergence rapide des résistances aux fluoroquinolones

### ▪ Résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones

Depuis la fin des années 80, les fluoroquinolones ont été très largement utilisées dans le traitement de multiples infections du fait de leur spectre élargi, de leur facilité d'emploi et de leur très bonne tolérance. Malheureusement cette utilisation massive a rapidement entraîné des résistances chez les entérobactéries contre lesquelles elles ont majoritairement été données.

Figure 1: *Escherichia coli*



En ce qui concerne les infections du liquide d'ascite, de nombreuses études montrent l'apparition rapide de bactéries à Gram négatif résistantes aux fluoroquinolones chez les patients sous antibioprophylaxie [22,45,51,52]. Si dans les premières années de l'utilisation des fluoroquinolones en antibioprophylaxie des infections du liquide d'ascite, les études montrent que les patients cirrhotiques sont surtout infectés par des cocci à Gram positif, les études plus récentes montrent l'apparition d'infections avec des entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones et surtout *Escherichia coli*. Il s'agit en général d'infections urinaires mais très rarement d'infections du liquide d'ascite. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer que les *E.coli* résistants aux fluoroquinolones n'entraînent pas d'infection du liquide d'ascite: soit les souches d'*E.coli* résistants sont en concentration trop faible pour transloquer du tractus digestif aux ganglions lymphatiques mésentériques [25,42], soit la norfloxacin entraîne des changements dans les facteurs de virulence des bactéries diminuant leur pouvoir de translocation [25,51]. Cependant il est

probable que le nombre d'infections du liquide d'ascite dues à des *E.coli* résistants aux fluoroquinolones va augmenter dans les prochaines années. [25]

Une étude publiée en 1995 [52] montre l'incidence croissante des bactériémies communautaires et nosocomiales à *Escherichia coli* résistant à la ciprofloxacine entre 1988 et 1992 chez des patients non immunodéprimés. Cette augmentation est à mettre en relation avec l'utilisation croissante de la ciprofloxacine durant cette même période. Chez les patients non immunodéprimés qui font une septicémie à *E. coli*, le fait d'avoir déjà eu une antibiothérapie précédente par ciprofloxacine est un risque majeur de développer une septicémie à *E. coli* résistant à la ciprofloxacine [45,52].

Il faut noter aussi que la plupart du temps les résistances sont croisées entre les différentes fluoroquinolones [45,52].

Dans une autre étude concernant les infections urinaires communautaires et nosocomiales [53], on retrouve évidemment cette augmentation progressive des résistances aux quinolones chez *E.coli* ce qui pose le problème des traitements probabilistes en ville où un ECBU n'est pas réalisé systématiquement en particulier dans le cadre des cystites de la femme jeune.

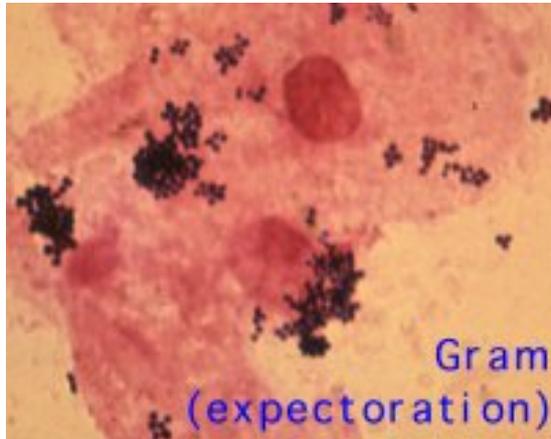
L'utilisation massive des fluoroquinolones a non seulement entraîné des résistances chez les bactéries à Gram négatif contre lesquelles elles ont été largement utilisées mais aussi chez les bactéries à Gram positif et en particulier chez les SARM.

- Résistance du SARM aux fluoroquinolones

Les fluoroquinolones étaient au début de leur utilisation en clinique naturellement actives contre les staphylocoques [48]. Elles avaient montré in vitro une très bonne activité contre les *S. aureus* résistants ou sensibles à la

méticilline (aussi bien contre les souches coagulase positive que les souches coagulase négative) [1,33,64].

Figure 2: *Staphylococcus aureus*



Après 18 mois seulement d'utilisation, 78% des souches de SARM isolées étaient résistantes à la ciprofloxacine [1]. Ces constatations sont reprises par de multiples études qui concluent toutes à l'apparition très rapide de résistances aux fluoroquinolones chez les SARM depuis leur commercialisation à la fin des années 80 [7,10,33,54,61].

En plus des résistances croisées avec les autres fluoroquinolones, les souches de SARM résistantes à la ciprofloxacine sont aussi souvent résistantes à d'autres antibiotiques notamment au chloramphénicol (25% de sensibilité chez les SARM contre 79% chez les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM) [27] . On a aussi remarqué sans pour autant l'expliquer clairement que les souches de SASM sont beaucoup moins susceptibles de développer une résistance aux fluoroquinolones [33].

Il faut noter que tous les SARM isolés chez les patients de notre étude étaient résistants aux deux fluoroquinolones testées: norfloxacine et ciprofloxacine, et cela même si les patients n'étaient pas eux-mêmes sous antibioprophylaxie.

Les mécanismes avancés pour expliquer cette résistance aux fluoroquinolones sont principalement d'origine chromosomique. Il existerait des modifications dans la séquence du gène codant pour l'ADN gyrase ou l'ADN topoisomérase IV qui sont les cibles de l'action des fluoroquinolones [43,74]. Il s'agirait alors d'une mutation d'un seul nucléotide sur la séquence génétique du gène *gyr A* ou du gène *gyr B* (codant respectivement pour les sous-unités A et B de l'ADN gyrase) qui pourrait entraîner une résistance de haut niveau chez le SARM [7].

La résistance du SARM aux quinolones pourrait aussi être liée, dans une moindre mesure, à une augmentation du système d'efflux permettant de "rejeter" à l'extérieur de la bactérie les fluoroquinolones [27].

Chez quelques souches d'*Escherichia coli* résistantes aux quinolones, cette résistance à de multiples antibiotiques a été attribuée à une diminution de la perméabilité de la paroi aux fluoroquinolones résultant de la diminution du taux de OmpF qui est une porine. Cette diminution du taux de porines serait liée à diverses mutations génétiques [27]. Ce mécanisme de résistance aux fluoroquinolones a de la même façon été mise en évidence chez *Pseudomonas aeruginosa* [27].

Une autre hypothèse [43] met en avant l'existence d'une résistance portée par un plasmide<sup>a</sup>. Il s'agit d'un plasmide porteur d'une multirésistance (acide nalidixique, ciprofloxacine et d'autres fluoroquinolones) isolé en 1994 d'une *Klebsiella pneumoniae*. Ce plasmide a pu être transféré *in vitro* par conjugaison à d'autres bactéries telles que *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium* et *Pseudomonas aeruginosa*. La résistance entraînée par ce plasmide

---

<sup>a</sup> Un plasmide est une molécule d'ADN extrachromosomique qui peut se répliquer de façon autonome mais coordonnée avec la réplication du noyau bactérien. Son ADN bicaténaire code pour des caractères génétiques non essentiels à la cellule hôte notamment la résistance à certains antibiotiques. Le caractère le plus important d'un plasmide est sa possibilité de transfert entre souches de même espèce (transfert intraspécifique) et parfois entre souches d'espèces différentes (transfert interspécifique). Ces transferts se font par conjugaison (contact cellulaire, fusion cytoplasmique puis passage de l'ADN) ou par transduction (par l'intermédiaire d'un bactériophage).

est de bas niveau mais elle faciliterait une résistance de haut niveau car on a observé cent fois plus de mutations spontanées chez *E. coli* porteur du plasmide que chez les autres *E. coli*. Ce mécanisme de résistance aux fluoroquinolones semble possible chez les bactéries à Gram négatif, il n'a par contre pas été mis en évidence chez les staphylocoques où l'explication principale de l'acquisition de cette résistance reste celle de la mutation génétique chromosomique.

Si les changements épidémiologiques dans les infections du liquide d'ascite chez les cirrhotiques constatés depuis l'apparition des fluoroquinolones sont principalement le développement des infections à bactéries à Gram positif (en particulier des infections à SARM) et l'émergence rapide de résistances à ces antibiotiques chez les bactéries à Gram positif comme chez les bactéries à Gram négatif, on retrouve ces dernières années, de plus en plus de descriptions d'infections du liquide d'ascite avec des bactéries moins communes.

### c) Infections du liquide d'ascite par des bactéries rares

On sait que classiquement les infections du liquide d'ascite sont dues à *Escherichia coli* mais que depuis l'utilisation des fluoroquinolones ces infections sont devenues plus rares et sont dues aussi à des bactéries à Gram positif. Dans la littérature, on retrouve la description d'infections du liquide d'ascite par des bactéries plus rares.

Un cas d'infection spontanée du liquide d'ascite par *Salmonella dublin* a été décrit en 2001 chez un patient cirrhotique de 51 ans (c'était le deuxième cas décrit d'infection du liquide d'ascite à *S. dublin*) [36]. *Salmonella dublin* est normalement un germe pathogène animal mais il peut parfois entraîner des infections chez les patients humains avec une pathologie chronique sévère en particulier chez les patients avec une pathologie hématologique maligne et chez les patients VIH positifs. Les cas d'infections à ce germe augmentent régulièrement

depuis 20 ans de même que les infections à *Salmonella enterica* résistantes aux fluoroquinolones [50]; pour ces dernières, l'utilisation de fluoroquinolones chez le patient dans les six mois avant la date de l'infection est associée de façon significative la probabilité que le germe isolé (en l'occurrence une salmonelle) soit résistant aux fluoroquinolones.

Le deuxième cas rapporté ici est celui d'une infection du liquide d'ascite à *Salmonella typhimurium* chez une patiente cirrhotique de 47 ans sous antibioprofylaxie par norfloxacine [39]. Dans ce cas , il faut noter le taux en protéines élevé dans le liquide d'ascite puisqu'il est de 30g/L ce qui s'expliquerait par une virulence bactérienne particulièrement importante.

Ces infections du liquide d'ascite par des salmonelles restent rares même si elles sont en augmentation. Ce sont des infections graves qui surviennent chez des patients la plupart du temps immunodéprimés et qui sont souvent mortelles chez ces patients (dans les 2 cas cités, les patients sont décédés quelques jours après le début de l'infection).

Contrairement à ces infections rares, les infections à SARM quel que soit le site d'infection sont beaucoup plus fréquentes avec une prévalence dans le monde entier (surtout dans les pays dits développés) relativement élevée entraînant des conséquences en terme de morbidité et en terme de coût pour la société non négligeables.

## **4/ Importance clinique actuelle des SARM**

### **a) Epidémiologie du SARM dans le monde et en France**

- **Emergence et développement du SARM dans le monde**

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline sont apparus très rapidement après le début de l'utilisation clinique de la méticilline puisque les premières souches de SARM ont été identifiées dès 1961 au Royaume-Uni et aux Etats-Unis alors que les pénicillines semi-synthétiques telles que la méticilline et l'oxacilline (développées pour combattre les *Staphylococcus aureus* producteurs de pénicillinases et donc résistants à la pénicilline G) ont été utilisées en clinique en 1960 [4,10,71]. Moins d'un an sépare donc l'introduction des pénicillines M et l'apparition des premières souches de SARM.

Après 10 ans, de plus en plus de SARM ont été isolés dans les principaux pays d'Europe (Royaume-Uni, Danemark, France, Allemagne, Suisse) ainsi que dans d'autres pays comme l'Australie, l'Inde ou la Turquie [4]. Ces premiers SARM identifiés étaient souvent résistants à d'autres antibiotiques comme les tétracyclines, la streptomycine et parfois l'érythromycine.

Dans les années 70, la prévalence des infections à *S. aureus* (dont les infections à SARM) a diminué. Ceci est probablement lié à la diminution d'utilisation des tétracyclines et de la streptomycine.

Au début des années 80, une "nouvelle vague" de SARM est arrivée d'abord en Australie et aux Etats-Unis puis rapidement à l'ensemble des pays industrialisés, en dehors des pays du nord de l'Europe (Pays-bas, Danemark, Suède) où l'utilisation des antibiotiques est moins massive et où la détection des patients infectés est plus rapide et les mesures d'isolement probablement mieux respectées: entre 1986 et 1988, 44 patients ont été infectés à SARM au Danemark et 48% de ces patients venaient d'autres pays [57]. Ces nouveaux SARM identifiés

sont là encore souvent résistants à d'autres antibiotiques comme la gentamicine, le triméthoprime et la ciprofloxacine.

Actuellement, le SARM est donc présent dans les hôpitaux de la plupart des pays . En 1995 [71], la prévalence des SARM parmi les isollements de *S. aureus* aux Etats-Unis était de 29% (taux variant de 15% pour les hôpitaux de moins de 200 lits à 38% pour les hôpitaux de plus de 500 lits). En Europe, la prévalence du SARM est très différente selon les pays variant de 0,1% et 0,3% pour le Danemark et la Suède à plus de 30% pour la France, l'Espagne et l'Italie [71].

- Le SARM en France

La prévalence du SARM en France est une des plus élevées parmi les pays européens. Elle a progressivement augmenté pour atteindre un taux d'environ 30% dans les années 90 [40]. Depuis ce moment-là, la surveillance et la prévention des infections liées aux bactéries multi-résistantes (au premier desquelles on retrouve le SARM) sont devenues une priorité.

Une étude sur l'incidence du SARM dans le nord de la France [69]<sup>a</sup> a été réalisée entre 1996 et 2000 (étude réalisée sur un total de 129 hôpitaux dont 3 CHU représentant au total 13 092 830 jours d'hospitalisation dont 8 744 492 jours d'hospitalisation en service de soin aigu). Sur les 28 534 souches de *S.aureus* identifiées, 38,4% étaient des SARM ce qui fait une incidence de SARM de 0,84 pour 1000 jours d'hospitalisation sur cette période (de 0,71 en 1996 à 0,96 en 2000). Si l'on rapporte l'incidence au nombre d'admissions à l'hôpital en service de soin aigu, l'incidence du SARM était alors de 0,63 pour 100 admissions (de 0,55 en 1996 à 0,80 en 2000). (cf tableau n°11)

---

<sup>a</sup> Cette étude portait aussi sur l'incidence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi: les résultats ont montré que 11,4% des *Klebsiella pneumoniae* et 47,7% *Enterobacter aerogenes* fabriquaient ces  $\beta$ -lactamases.

On voit donc que pendant cette période l'incidence du SARM n'a cessé d'augmenter liée sans doute à l'utilisation inappropriée d'antibiotiques et à de mauvaises pratiques d'hygiène hospitalière.

Tableau 11: L'incidence du SARM entre 1996 et 2000 dans le nord de la France

Année	Pourcentage de SARM parmi les <i>S.aureus</i>	Incidence pour 1000 jours d'hospitalisation	Incidence pour 100 admissions en service de soins aigus
1996	35,6	0,71	0,55
1997	34,9	0,73	0,6
1998	36,7	0,81	0,63
1999	38,3	0,87	0,71
2000	41	0,96	0,8

Données du réseau de surveillance microbiologique du nord de la France

En ce qui concerne plus particulièrement les patients cirrhotiques, on sait que *S. aureus* est un agent pathogène important chez ces patients puisqu'il arrive au 2<sup>ème</sup> rang des bactéries responsables de bactériémies chez les patients en attente de greffe de foie. Dans une étude de 2001 [13], réalisée chez 200 patients cirrhotiques hospitalisés, 70% des bactéries isolées au cours de septicémies ou d'infections spontanées du liquide d'ascite sont des bactéries à Gram positif avec une prévalence du SARM de 24,8% (32% pour l'ensemble des *S.aureus*). La plupart des SARM isolés chez les patients cirrhotiques sont résistants aux fluoroquinolones.

En plus des patients développant une infection à SARM, il faut aussi s'intéresser aux patients et au personnel hospitalier qui sans être infectés sont porteurs du SARM, pouvant eux aussi favoriser la transmission du SARM aux autres patients et à la population communautaire.

## b) Le portage nasal de SARM

*S. aureus* est une bactérie qu'on retrouve habituellement sur la peau. On le retrouve aussi fréquemment au niveau des narines: on parle de portage nasal.

- Le portage nasal de SARM chez les patients cirrhotiques

Différentes études ont porté sur le portage de SARM chez les patients cirrhotiques car on sait actuellement que ces bactéries sont très fréquemment retrouvées dans les infections chez ces patients et qu'elles ont en général un pronostic médiocre. *S. aureus* est notamment le germe le plus fréquemment retrouvé dans les endocardites développées par ces patients [13,15].

Le taux de portage nasal de *S. aureus* chez les cirrhotiques est plus élevé que celui de la population générale à l'admission à l'hôpital et après quelques jours d'hospitalisation [16]. Ils représentent donc un groupe à haut risque de portage de *S. aureus* au même titre que les patients VIH positifs, les patients hémodialysés, les patients diabétiques sous insuline, les patients avec une infection cutanée avérée et les toxicomanes par voie intraveineuse.

Différents facteurs [11,15] peuvent expliquer le portage important de SARM chez ces patients: la fréquence et la durée des hospitalisations liées aux complications de la cirrhose, une utilisation préalable d'antibiotiques, la sévérité de la pathologie hépatique sous-jacente entraînant une diminution des défenses immunitaires chez ces patients, la dénutrition (par le même mécanisme) et peut-être le prurit lié à l'insuffisance hépatique qui en entraînant des excoriations cutanées favoriserait leur colonisation par le SARM [15].

Chez les cirrhotiques, on retrouve du SARM non seulement au niveau nasal mais aussi dans les selles ce qui laisse à penser que différents sites peuvent être colonisés facilitant peut-être ainsi les septicémies [15]. De plus,

l'administration à long terme de norfloxacine chez ces patients cirrhotiques augmente le risque de portage de SARM [15] qui est par lui-même un facteur de mauvais pronostic chez ces patients puisque le taux de mortalité chez les patients cirrhotiques porteurs de SARM est plus élevé que chez les non porteurs à pathologie équivalente.

- Le portage de SARM parmi le personnel hospitalier

Le portage de SARM parmi le personnel est souvent transitoire. Une étude [60] réalisée entre janvier 2000 et décembre 2000 dans 3 unités de gériatrie<sup>a</sup> (Médecine gériatrique aiguë, soins de suite gériatriques et long séjour) du CHU de Grenoble a retrouvé une incidence mensuelle du portage de SARM dans le personnel variant de 0% à 3,3%. Seuls les infirmiers et les aide-soignants ont été concernés par ce portage. Au total, sur un an 12,9% des infirmiers et 11,3% des aide-soignants ont eu au moins un prélèvement positif.

Ce portage de SARM bien qu'il n'ait aucune incidence sur l'état de santé du personnel soignant peut évidemment favoriser la transmission à d'autres patients. Il pourrait aussi être un moyen pour le SARM de s'étendre sur le plan communautaire par l'intermédiaire de l'entourage familial du personnel soignant. Pour diminuer ce portage nasal, il faut donc développer les mesures de prévention et surtout favoriser la formation du personnel sur les règles simples à respecter. Le port du masque peut être envisagé dans les conditions les plus à risque de transmission c'est-à-dire quand les contacts entre patients et soignants sont proches et prolongés (notamment pour les soins d'hygiène chez les patients dépendants). Cependant, nous manquons de données vérifiées sur l'impact réel du port du masque sur le portage nasal du personnel soignant.

---

<sup>a</sup> La prévalence du SARM parmi les patients de ce service est d'environ 10%.

Les infections à SARM restent un problème très important à l'hôpital d'abord, comme nous venons de le dire, du fait de leur fréquence et du portage nasal qui favorise leur expansion, mais aussi par leur gravité et le taux de mortalité élevé notamment en cas de septicémie.

### c) La mortalité du SARM

La pathogénicité des SARM dépend évidemment en premier lieu du terrain sur lequel il se développe mais aussi du type d'infection (en effet, la gravité d'une surinfection cutanée à SARM est moindre qu'une septicémie à SARM). Les études de mortalité du SARM portent essentiellement sur les septicémies.

La mortalité des bactériémies nosocomiales est très importante variant de 16% à 43% selon le germe isolé et le terrain sous-jacent [18]. Depuis les années 90, le taux de bactériémie à bactéries à Gram positif a beaucoup augmenté: il s'agit alors surtout de *S. aureus* qui est responsable de 50 à 80% de ces bactériémies. Si l'on compare les bactériémies à *S. aureus* sensibles à la méticilline à celles liées à des *S. aureus* résistants à la méticilline, le taux de mortalité des septicémies à SARM est plus élevé [8,18,66,72]. Il est vrai que les infections à SARM étant plus fréquentes chez les patients sévèrement malades [28,47], on s'attend effectivement à un taux de mortalité plus élevé. Cependant, une méta-analyse [72] regroupant 9 études de mortalité de septicémies à SARM montre que indépendamment de la pathologie sous-jacente, un patient avec une septicémie à SARM a deux fois plus de risque de mourir qu'un patient avec une septicémie à *S. aureus* sensible à la méticilline. La résistance à la méticilline n'est pas le seul facteur de risque de mortalité d'une septicémie à *S. aureus*; d'autres facteurs ont été individualisés comme : l'âge supérieur à 60 ans, le fait qu'il s'agisse d'une infection nosocomiale, la porte d'entrée pulmonaire, une antibiothérapie préalable (car elle favorise les résistances multiples), un choc septique et une thrombocytopénie.

En ce qui concerne les patients cirrhotiques, du fait de l'immunodépression<sup>a</sup> sous-jacente liée à leur pathologie le risque d'avoir une septicémie est plus important. Plus de la moitié des septicémies chez les patients cirrhotiques sont d'origine nosocomiale et l'on retrouve dans quasiment 50% des cas une bactérie gram positive principalement *S. aureus*. Le taux de SARM retrouvé dans les septicémies varient de moins de 5% dans certains pays du nord de l'Europe tel que le Danemark à plus de 50% dans certains hôpitaux brésiliens. Une étude [18] a retrouvé un taux de mortalité à 14 jours de 20% dans les septicémies à *S. aureus* sensibles à la méticilline et de 49% dans les septicémies à SARM.

Le taux de mortalité des septicémies chez les patients cirrhotiques est très élevé car ils multiplient les facteurs de risque (pathologie sous-jacente grave avec immunodépression, infection nosocomiale, thrombopénie, antibiothérapie préalable fréquente) [70]. Le fait d'avoir un SARM est un facteur de risque de plus: les septicémies à SARM sont donc redoutables chez les patients cirrhotiques. Dans notre étude, 3 patients ont eu une septicémie à SARM : les cas n°1, n°2 et n°7, leur décès ayant eu lieu respectivement 50 jours, 3 jours et 25 jours après l'isolement. Comme nous l'avons déjà signalé, seul le décès de la patiente cas n°2 peut directement être lié à l'infection à SARM.

L'importance des infections à SARM entraîne non seulement, comme nous venons de le voir, des conséquences cliniques importantes en terme de morbidité et de mortalité mais aussi des conséquences financières.

---

<sup>a</sup> L'immunodépression chez les patients cirrhotiques inclut plusieurs mécanismes: des changements dans l'immunité humorale avec la diminution de la synthèse du complément, une altération fréquente de la muqueuse intestinale favorisant la translocation des bactéries, une filtration hépatique "contournée" chez les patients avec une hypertension portale et enfin, une diminution de l'immunité cellulaire par diminution des cellules de Kuppffer et des polynucléaires neutrophiles [70].

#### d) Le coût des infections à SARM

Les infections à SARM ont un coût financier élevé pour différentes raisons:

- le traitement de choix du SARM et notamment dans les septicémies sont les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) qui restent des antibiotiques chers et qui sont administrés par voie intraveineuse donc c'est un traitement nécessitant une hospitalisation [38,66]. Le surcoût de l'antibiothérapie utilisée dans une infection à SARM par rapport à une antibiothérapie pour un germe sensible était évalué en 2000 entre 1 000 et 13 000 Francs (soit entre 152 et 1980 euros).
- il s'agit en général d'une infection nosocomiale<sup>a</sup> qui entraîne une augmentation du nombre de journées d'hospitalisation d'environ 7 jours en moyenne (3 jours à 3 semaines). L'augmentation de la durée de séjour hospitalier représente à elle seule 80% du surcoût lié aux infections nosocomiales. Il faut aussi prendre en compte des dépenses de laboratoire plus élevées par l'augmentation des examens biologiques demandés [3].
- une infection à SARM entraîne des mesures d'isolement [38]: dans une étude intitulée "Les coûts et bénéfices de la prévention des infections à SARM" de C. Chaix réalisée en 2000, le surcoût par séjour lié aux mesures d'isolement technique est évalué entre 1 200 et 2 525 Francs (coût du dépistage compris) soit entre 183 et 385 euros. Il faut rajouter un coût représentant le temps supplémentaire de prise en charge d'un patient isolé évalué dans cette même étude entre 16min42 et 20min31.

---

<sup>a</sup>Selon l'enquête de prévalence 2001 du Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN), en France, 600 000 à 1 100 000 cas d'infections sont acquises à l'hôpital. Le coût annuel est estimé entre 460 et 760 millions d'euros soit entre 38 et 165 euros par infection nosocomiale. Les infections nosocomiales entraîneraient environ 10 000 décès par an.

- enfin, il faut rajouter le coût des méthodes de surveillance et de recueil des données [38] qui concerne non seulement les SARM mais toutes les bactéries multirésistantes (BMR<sup>a</sup>).

Au total, en 2000, le surcoût médical par infection à SARM était évalué entre 10 000 et 180 000 Francs soit entre 1 525 et 27 440 euros.

Pour diminuer ces coûts, il faut donc diminuer le nombre d'infections à SARM: pour cela, il faut respecter les règles d'hygiène simples comme le lavage des mains pour diminuer le manuportage et pratiquer une utilisation raisonnée des antibiotiques et donc dans le cadre de la prévention des infections du liquide d'ascite réévaluer l'intérêt de l'antibioprophylaxie.

## **5/ Modalités et décision de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones chez les patients cirrhotiques en France**

Nous avons rappelé auparavant que le début de l'antibioprophylaxie par les fluoroquinolones remonte à la fin des années 80 [29,55,58,63]. Etant donné leur facilité d'emploi (très bonne absorption, spectre élargi par rapport aux anciennes quinolones et bonne tolérance) le succès de ces molécules a été immédiat avec une prescription très large dès les premières années entraînant rapidement des résistances.

---

<sup>a</sup> Le coût journalier des antibiotiques donnés pour des infections à BMR est 20% plus élevé que pour des infections à germes sensibles.

## a) Modalités d'administration des fluoroquinolones en prophylaxie des infections du liquide d'ascite

Après avoir mis en évidence l'intérêt des fluoroquinolones dans la prévention des infections du liquide d'ascite et remarqué l'émergence rapide des résistances, on s'est interrogé sur la meilleure façon d'administrer les quinolones en prévention : prévention primaire ou secondaire ?

La prévention primaire consiste à utiliser une fluoroquinolone alors même que le patient cirrhotique n'a jamais fait d'infection du liquide d'ascite; la prévention secondaire consiste à donner une prophylaxie chez les patients qui ont déjà fait une infection du liquide d'ascite puisqu'on sait qu'il s'agit en soi, d'un facteur de risque pour refaire une nouvelle infection [2].

### ▪ Prévention primaire

La norfloxacin et la ciprofloxacine données en prévention primaire sont efficaces dans la prévention des infections du liquide d'ascite [6,31,41,49,68]. Cet effet est surtout visible chez les patients les plus à risque de développer une infection c'est-à-dire les patients avec une hémorragie digestive, un taux faible de protéines dans l'ascite (inférieur à 10 g/L) ou un taux de bilirubine sanguin élevé [2]. Il s'agit non seulement d'une diminution du nombre des infections du liquide d'ascite mais en fait de tous les types d'infections (urinaires, pulmonaires, bactériémies...)

Cependant certains patients développent tout de même des infections et il s'agit en général d'infections avec des bactéries à Gram positif souvent multirésistantes du fait entre autre de la pression de sélection effectuée par l'administration de fluoroquinolones.

- Prévention secondaire

L'intérêt de l'utilisation des fluoroquinolones en prévention secondaire c'est-à-dire les patients qui ont déjà fait une infection du liquide d'ascite est plus évident [6] : c'est cette catégorie de population qui tire le plus grand bénéfice de cette prophylaxie puisqu'on sait que la probabilité de récurrence d'une infection du liquide d'ascite à un an est de plus de 70% sans prophylaxie [30]: plus le risque est grand , plus le bénéfice obtenu est important .

- Norfloxacine ou ciprofloxacine

Dans une grande partie des études, la prévention est faite avec de la norfloxacine à 400mg / jour [5,41,49]. Toutes ces études montrent que l'intérêt de cette antibioprophylaxie est d'autant plus grand que le patient est à risque de faire une infection du liquide d'ascite. La plupart de ces études cependant ne retrouvent pas d'augmentation de la survie chez ces patients (les patients décédant d'autres complications de leur cirrhose en particulier d'hémorragie digestive). Une méta-analyse de 1998 [6] montre tout de même une petite augmentation du taux de survie de 9% à 5 mois d'un premier épisode d'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients sous antibioprophylaxie par norfloxacine par rapport aux patients non traités. Cependant, nous n'avons retrouvé aucune donnée sur le taux de survie à un an ni aucune donnée sur la durée idéale de l'antibioprophylaxie.

Enfin, dans une étude de 1997 [49], on a montré que l'utilisation de la norfloxacine depuis le début de l'hospitalisation<sup>a</sup> d'un patient cirrhotique puis après la sortie d'hôpital (à la dose de 400mg/j) en prévention primaire est plus efficace qu'une administration de norfloxacine seulement au cours de l'hospitalisation. Le nombre d'infections spontanées communautaires du liquide d'ascite est nettement plus faible dans le premier groupe. Cependant, il n'y a pas

---

<sup>a</sup> Au cours de cette étude les patients retenus n'ont jamais fait d'infection du liquide d'ascite, ont un taux de protéines dans l'ascite inférieur à 10 g/L, un taux de bilirubine supérieur à 25 mg/L et sont hospitalisés pour un autre problème qu'une infection du liquide d'ascite.

d'amélioration sur la survie à 18 mois et 90% des *E. Coli* isolés dans ce groupe sont alors résistants à la norfloxacine.

En ce qui concerne la ciprofloxacine, alors que plusieurs études ont montré l'efficacité de cette molécule sur la prévention des infections du liquide d'ascite chez le cirrhotique [30,41,58] avec une dose de 750mg/semaine, une étude publiée en 1998 [68], a évalué une administration de 1000mg x 2 /semaine de ciprofloxacine par rapport à une administration de 1000mg/semaine de ciprofloxacine puis par rapport à une administration quotidienne de 500mg de ciprofloxacine sur une durée plus ou moins longue de 2 à 12 semaines. Cette étude a montré que l'administration hebdomadaire ou bihebdomadaire de ciprofloxacine est inefficace pour réaliser une décontamination intestinale sélective puisqu'après une très courte période d'éradication on voit réapparaître dans les selles *E. coli* qui est alors résistant aux quinolones et on voit apparaître de nouvelles bactéries à Gram négatif qui n'étaient pas présentes dans l'échantillon de selles de départ avant le traitement par ciprofloxacine. Ces résultats bien qu'isolés par rapport aux autres études plutôt en faveur de l'utilisation de la ciprofloxacine posent tout de même au minimum le problème de la dose à utiliser sachant que la dose recommandée actuellement est de 750mg/semaine [56]. Cette dose qui est inférieure à la dose utilisée dans l'étude est-elle suffisante pour une bonne prophylaxie et ne favoriserait-elle pas au contraire les résistances ?

#### b) Les recommandations pour l'antibioprophylaxie des infections du liquide d'ascite

L'émergence rapide des bactéries à Gram négatif résistantes aux quinolones et l'accroissement des infections à bactéries à Gram positif en particulier des infections à SARM chez les patients cirrhotiques depuis la mise en place de l'antibioprophylaxie, nous amènent à nous demander quels sont actuellement les textes de référence sur le sujet et quelles sont leurs recommandations ou leurs conclusions.

On remarque qu'il y a en fait très peu de documents de référence sur le sujet. Nous avons choisi de discuter 3 textes: d'abord une méta-analyse de 4 études d'antibioprophylaxie, puis un article datant de 2000 et coécrit par des auteurs de 5 nationalités différentes et enfin le paragraphe concernant l'antibioprophylaxie de la conférence de consensus sur les complications de l'hypertension portale de décembre 2003.

- Méta-analyse (1998) [6]

Il s'agit de l'analyse de 4 études d'antibioprophylaxie réalisées entre 1990 et 1994 c'est-à-dire encore au début de cette pratique.

Elle confirme que la prophylaxie diminue l'incidence des infections du liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques.

Elle démontre aussi que les patients qui ont le plus bénéficié de ce traitement sont les patients qui ont les facteurs de risque les plus importants (patients avec une hémorragie digestive, patients avec un antécédent d'infection du liquide d'ascite et patients avec un taux de protéine dans l'ascite inférieur à 10g/L).

De plus, alors qu'aucune des 4 études n'avait pu le démontrer, elle prouve que la prophylaxie augmente de manière significative le taux de survie à 5 mois.

Enfin, dans cette méta-analyse, aucun patient sous antibioprophylaxie n'a développé d'infections avec une bactérie gram-positive ni avec une bactérie gram négative résistante aux fluoroquinolones. Une colonisation permanente du tractus digestif par un *E.coli* résistant aux fluoroquinolone n'a été observée que chez un seul patient d'une seule étude.

Les conclusions sont donc très en faveur de l'antibioprophylaxie et les auteurs recommandent fortement une antibioprophylaxie en prévention

secondaire et peut-être en prévention primaire. Ils ne donnent par contre aucune notion de durée de la prophylaxie ni de la molécule à utiliser.

- Article de consensus (2000) [56]

Il s'agit d'un article rédigé par 7 auteurs de 5 nationalités différentes (américaine, espagnole, allemande, britannique et française) en collaboration avec l'International Ascites Club (IAC). Il s'agit d'un article énonçant des recommandations sur le diagnostic le traitement et la prophylaxie des infections du liquide d'ascite. On peut noter que cet article qui se veut consensuel n'a été rédigé que par des auteurs qui des spécialistes de gastroentérologie. On peut regretter l'absence de pluridisciplinarité avec surtout l'absence d'infectiologues ce qui limite la portée des conclusions.

Les recommandations sont données avec le niveau de preuve correspondant (cf annexe 2).

Cet article recommande:

- une prophylaxie chez les patients cirrhotiques (avec ou sans ascite) au cours d'une hémorragie digestive par de la norfloxacine 400mg x 2/jour pendant un minimum de 7 jours. (niveau de preuve I avec impact sur la survie A et impact sur le coût E). D'autres antibiotiques peuvent être utilisés: ciprofloxacine, ofloxacine et association amoxicilline-acide clavulanique (niveau de preuve II).
- une prophylaxie chez les patients cirrhotiques avec ascite avec un antécédent d'infection du liquide d'ascite (niveau de preuve I avec impact sur la survie et sur le coût). L'impact sur la survie se base sur la méta-analyse précédente dont il faut noter qu'un des auteurs fait aussi partie des auteurs de cet article. 2 des auteurs de 2 des études de cette méta-analyse font aussi partie des auteurs de l'article de consensus: les auteurs de cet

article de consensus se basent donc sur leur propres études pour énoncer leur conclusion: l'antibiotique recommandé est alors de la norfloxacine 400mg/jour sans limite de temps définie. Aucun autre antibiotique n'est recommandé, il n'est fait mention nulle part de la ciprofloxacine.

On peut noter que dans notre étude 4 patients (cas n°1, n°3, n°4 et n°5) ont reçu une antibioprofylaxie par ciprofloxacine 750mg/semaine. Pour le cas n°1, alors qu'il était sous norfloxacine depuis 9 mois, le traitement antibioprofylactique a été changé par de la ciprofloxacine à la fin de l'hospitalisation pour sa septicémie à SARM. Pour les 3 autres patients, la ciprofloxacine est le premier traitement antibioprofylactique qu'ils ont eu. On peut préciser que les cas n°4 et 5, ont d'abord eu de la ciprofloxacine puis le traitement a été changé pour de la norfloxacine. Le cas n°5 a même eu de la norfloxacine 400 mg/jour et de la ciprofloxacine 750mg/semaine sur la même ordonnance .

- aucune prophylaxie chez les patients cirrhotiques sans antécédent d'infection du liquide d'ascite et avec un liquide riche en protéine c'est-à-dire supérieur à 10g/L (niveau de preuve III avec impact économique bénéfique).
- aucune recommandation n'est émise pour les patients sans antécédent d'infection du liquide d'ascite mais avec un faible taux de protéines dans l'ascite (inférieur à 10g/L) car aucun consensus n'a pu être obtenu entre les différents experts et les membres de l'IAC. Chacun fait donc ce qu'il veut selon l'état clinique du patient et sa propre expérience.

Dans notre étude, les patients cas n°1 et 5 ont été mis sous antibioprofylaxie après une infection du liquide d'ascite . Les cas n°2, 3 et 4 par contre, ont été mis sous prophylaxie car le taux de protéines dans l'ascite était inférieur à 10g/L.

- La conférence de consensus (décembre 2003) [17]

Cette conférence de consensus concerne les complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Un petit paragraphe est réservé au traitement préventif des infections du liquide d'ascite. Il faut noter que cette conférence de consensus a été organisée conformément à la méthodologie préconisée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) mais qu'elle n'a pas été organisée à son initiative. Les sociétés savantes organisatrices sont la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) et l'Association Française pour l'étude du Foie (AFEF).

Les recommandations de cette conférence de consensus ne sont pas appuyées par le niveau de preuve correspondant.

Les recommandations sur l'antibioprophylaxie chez les cirrhotiques sont:

- *chez les patients ayant une hémorragie digestive* (diminution d'incidence des infections du liquide d'ascite et bénéfique en terme de survie à court terme). Le traitement recommandé est alors de la norfloxacine 400mg/12 heures pendant 7 jours.
- *chez les patients avec un antécédent d'infection du liquide d'ascite* (diminution de l'incidence des récurrences et bénéfice de la survie à 5 mois selon la méta-analyse précédente). Les membres de la conférence recommandent d'utiliser de la norfloxacine 400mg/jour, le problème restant là encore la durée qui n'a pu faire l'objet d'un consensus (de 4 à 20 mois).
- 2 autres antibiotiques sont cités pour le traitement préventif des infections du liquide d'ascite en cours d'hémorragie ou des récurrences d'infections du liquide d'ascite: la ciprofloxacine et le cotrimoxazole. Les auteurs de la

conférence soulignent que ces traitements sont discutés. Ils ne recommandent pas leur utilisation mais ne la déconseille pas non plus laissant en fait le lecteur faire son choix selon ses convictions.

- *chez les patients ayant un taux de protéines dans le liquide d'ascite inférieur à 10g/L.* Les auteurs précisent que l'intérêt d'une antibioprofylaxie par norfloxacine 400mg/jour pendant 6 mois chez ces patients est discuté du fait de l'apparition de souches résistantes. On peut noter que dans cette indication la ciprofloxacine n'est pas citée.

Au total, seule la prophylaxie au cours des hémorragies digestives par de la norfloxacine 400m/12 heures pendant une durée courte de 7 jours est une recommandation complète puisqu'ayant fait preuve de son efficacité en terme de diminution d'incidence des infections du liquide d'ascite et de survie, avec une molécule particulière, à une dose définie pendant une durée elle aussi bien définie.

On voit l'évolution depuis dans les recommandations depuis les premières analyses où l'enthousiasme sur cette prophylaxie était très important et où on s'interrogeait seulement sur son intérêt en prophylaxie primaire et maintenant où les résultats sont plus nuancés et où finalement cette prophylaxie n'est véritablement validé que dans un cas très particulier et sur une durée très courte. Pour ce qui est de la prévention des récives des infections du liquide d'ascite, il reste encore à déterminer combien de temps la norfloxacine doit être poursuivie et probablement refaire des études pour savoir si les autres molécules citées dans la conférence ont un intérêt. Enfin, il convient de tenter d'évaluer le bénéfice et les risques de cette pratique non seulement sur le plan individuel mais collectif à plus long terme.

## **6/ Bénéfice-risque de l'antibioprophylaxie**

### **a) Sur le plan individuel**

Sur le plan individuel, il est probable que l'antibioprophylaxie apporte un confort en terme de qualité de vie pour le patient puisqu'elle diminue l'incidence des infections du liquide d'ascite [6,56] donc on peut penser que le patients est moins souvent hospitalisé.

Cependant quand on reprend les patients de notre étude qui étaient sous prophylaxie avant la découverte de leur infection à SARM, on note que le nombre d'hospitalisation reste tout de même important:

- cas n°1: sous norfloxacin 9 mois avant sa septicémie à SARM en juin 2002; il est hospitalisé 3 fois entre septembre 2001 et juin 2002 et revient tous les mois pour une ponction d'ascite.
- cas n°2: sous norfloxacin depuis mars 2003 soit 2mois½ avant sa septicémie à SARM. Elle est hospitalisée 2 fois au cours de ces 2mois ½.
- cas n°4: sous ciprofloxacine puis norfloxacin 9mois avant son infection cutanée. Il est hospitalisé 2 fois et revient 6 fois en HDJ.
- cas n°5: sous ciprofloxacine puis norfloxacin 7 mois avant son infection urinaire à SARM. Il est hospitalisé 3 fois et revient 2 fois en HDJ.

Les patients reviennent en fait pour d'autres complications de leur cirrhose telles que des DOA ou des hémorragies digestives. Il convient de remarquer tout de même que 2 des 4 patients précédents (cas n°1 et n°5) sont de nouveau hospitalisés après leur mise sous antibioprophylaxie pour une suspicion d'infection du liquide d'ascite, les patients étant fébriles avec des douleurs abdominales mais l'exploration du liquide d'ascite retrouve un taux de PNN

inférieur à 250/mm<sup>3</sup> et l'asciculture est négative (cependant quelle valeur donner à une culture bactérienne chez un patient sous antibiotique ?).

De même, quand on prend en compte le bénéfice en terme de survie, dans les études simples, il n'est jamais mis en évidence de manière significative [29,31,58,62]. Il n'est retrouvé que dans la méta-analyse [6] des 4 études précédentes et encore il ne s'agit que d'un bénéfice à court terme (5 mois). Aucune étude n'a pour l'instant étudié le bénéfice à un an.

Pour les patients de notre étude, le bénéfice en terme de survie est très limité. Il est sans doute réel pour le patient cas n°4 qui est encore vivant. Pour les autres patients, le bénéfice est plus discutable:

- pour les patients cas n°1 et 5, le décès est arrivé respectivement 10 mois et 8 mois après le début de l'antibioprophylaxie. Le délai de 5 mois est effectivement dépassé mais ce sont aussi ces deux patients qui ont été hospitalisés pour une suspicion d'infection du liquide d'ascite alors qu'ils étaient sous prophylaxie.
- pour les patientes cas n°2 et n°3, le décès survient respectivement 2 mois<sup>1</sup>/<sub>2</sub> et un mois<sup>1</sup>/<sub>2</sub> après le début de la prophylaxie. Il n'y a donc aucun bénéfice pour ces patientes. Cela dit, ce traitement n'a été donné que parce que le taux de protéines dans l'ascite était bas et pas en prévention d'une récurrence d'infection du liquide d'ascite. Ce résultat va dans le même sens que la réserve émise par les auteurs de la conférence de consensus quand à l'indication d'une prophylaxie dans cette indication.

Pour finir, il faut tout de même ajouter que les patients de notre étude ont probablement une pathologie plus sévère que l'ensemble de la population cirrhotique. On pourrait donc en conclure que les patients dont la pathologie cirrhotique est très avancée ont peu à attendre d'une prophylaxie car la qualité de vie n'est pas améliorée du fait du nombre d'autres complications que ces patients

développent et la survie n'est pas augmentée chez eux non plus du fait toujours de la multiplication de ces complications.

### b) Sur le plan collectif

Si l'on se place du point de vue collectif, l'intérêt de la prophylaxie reste à démontrer.

Au niveau écologique, l'utilisation très importante des fluoroquinolones depuis 20 ans a entraîné des conséquences importantes avec une sélection de germes résistants que ce soient des entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones ou l'augmentation des infections avec des bactéries à Gram positif et notamment du SARM.

Très rapidement après leur utilisation en clinique, des réserves sont émises sur l'utilisation en prophylaxie des fluoroquinolones qui entraînent rapidement des résistances chez les entérobactéries isolées chez des patients sous ciprofloxacine [45] et norfloxacine [22]. Dès 1994, l'équipe de C. Dupeyron recommande de ne pas généraliser l'utilisation de la prophylaxie chez les patients cirrhotiques du fait de l'isolement important d'entérobactéries résistantes et de l'augmentation rapide du nombre d'infection à SARM chez ces patients [22]. Cette même équipe décide en 1996 d'arrêter la prophylaxie à long terme par norfloxacine (c'est-à-dire de plus d'un mois) devant les résultats de leur étude montrant un taux de SARM isolé chez les patients cirrhotiques sous prophylaxie bien supérieur à celui observé chez les patients sans prophylaxie, les patients sous prophylaxie ayant développé autant d'infections (tous sites confondus) que les patients sans prophylaxie [13]. Cette décision d'arrêt de prophylaxie à long terme a permis de diminuer la prévalence du SARM dans leur service.

L'utilisation massive de ces antibiotiques entraîne donc une augmentation rapide des germes résistants qui commencent à apparaître maintenant sur le plan

communautaire où la prescription d'antibiotique reste probabiliste ce qui pourrait avec le temps entraîner des échecs de traitement et le recours plus systématique des praticiens de ville à utiliser des antibiotiques à spectre plus large

Il convient donc de se demander qui profite réellement de cette antibioprofylaxie.

Etant donné ce que nous avons déjà énoncé précédemment, si l'on met à part le cas de la prophylaxie en cours d'hémorragie digestive où cette indication a été validée mais où il s'agit d'une prophylaxie de courte durée entraînant donc moins de risque de résistance, il semble que les patients qui bénéficient le plus de ce traitement soient les patients qui ont déjà fait une infection du liquide d'ascite et qui ont une pathologie cirrhotique moyennement sévère. On peut espérer dans ce cas que le patient ne fasse pas de récurrence et qu'on puisse allonger sa survie à court terme. Cependant, cela n'empêche pas le développement des résistances chez les patients.

Pour ce qui est des autres patients, en particulier les patients avec une pathologie cirrhotique sévère, le bénéfice individuel de la prophylaxie est très limité puisqu'ils ne gagnent que très peu en terme de qualité de vie et rien en terme de survie. On peut donc légitimement se demander si ce bénéfice individuel n'est pas de beaucoup inférieur au risque de sélection de germes résistants et surtout du risque de leur dissémination dans l'environnement d'abord hospitalier avec une augmentation du risque d'infections nosocomiales, puis dans l'environnement du patient avec un risque de portage chez ses proches (notamment en cas du SARM) et enfin, un risque de dissémination dans la communauté [60].

Sur le plan économique, il faudrait aussi évaluer le coût total de cette prophylaxie et essayer d'évaluer d'une part si les économies faites par le nombre d'hospitalisations évitées pour des infections du liquide d'ascite ne sont pas contrebalancées par le coût des infections à germes résistants chez ces patients (coût de

l'antibioprophylaxie en elle-même, antibiotiques utilisés en cas d'infections plus chers, durée d'hospitalisation plus longue, coût des mesures d'isolement et coût du temps passé en plus auprès d'un patient en isolement). Nous n'avons retrouvé aucune étude dans la littérature sur ce sujet. Il est vrai qu'une étude de ce type est difficile à mettre en place.

Devant l'absence de référence sur le sujet, on peut tout de même proposer la prudence. Il faut probablement essayer de limiter la population qui peut bénéficier de ce traitement et si l'on a décidé de mettre un patient sous prophylaxie, il est souhaitable de réévaluer à distance si le patient garde toujours un bénéfice réel sous ce traitement (en particulier chez les patients cirrhotiques dont l'état général s'aggrave franchement, qui multiplient les complications et dont on sait que malheureusement le pronostic est réservé à court terme).

# **Conclusion**

L'utilisation des fluoroquinolones dans la prophylaxie des infections du liquide d'ascite chez le cirrhotique a sans doute diminué le nombre de ces infections mais elle a parallèlement augmenté la prévalence du SARM dans cette population. Quasiment tous les SARM hospitaliers sont désormais résistants aux fluoroquinolones.

Si auparavant les indications de la prophylaxie des infections du liquide d'ascite étaient larges avec même, au départ, une prescription de fluoroquinolones en prévention primaire, la tendance actuelle est à la prudence. La seule indication véritablement validée reste la prophylaxie en cours d'hémorragie digestive pendant 7 jours et encore seulement avec de la norfloxacine. Les recommandations pour la prophylaxie des récurrences sont plus floues surtout en ce qui concerne la durée du traitement. Alors qu'on parle partout d'une prescription raisonnée des antibiotiques pour limiter le développement des bactéries multi-résistantes, comment justifier un traitement antibiotique au long cours pour lequel même les auteurs de la dernière conférence de consensus de Décembre 2003 n'ont pas réussi à s'accorder et se sont contentés de proposer une fourchette très large allant de 4 à 20 mois de traitement prophylactique des récurrences d'infection du liquide d'ascite?

Pour limiter l'expansion des SARM parmi les cirrhotiques et même parmi la population dans son ensemble, il y a nécessité de cibler les patients qui peuvent bénéficier le plus de la prophylaxie: on peut donc se demander si les patients cirrhotiques avec de multiples complications ont un intérêt à recevoir ce traitement puisqu'on sait qu'il n'y aura pas d'amélioration de leur survie.

De plus, chez les patients cirrhotiques déjà sous traitement prophylactique, il faut probablement réévaluer à distance l'intérêt de ce traitement en particulier chez les patients qui multiplient les autres complications de leur cirrhose et chez qui les hospitalisations sont très fréquentes, d'où s'ils sont porteurs d'un SARM (ou d'une autre BMR) un risque très important de dispersion dans l'environnement hospitalier et donc de transmission à d'autres personnes alors même que le bénéfice individuel de la prophylaxie dans ce cas n'est pas prouvé. Il convient donc probablement de faire d'autres études afin de cibler mieux la population cirrhotique pour laquelle la prophylaxie peut apporter un bénéfice en terme de qualité de vie et de survie.

Enfin, il est aussi nécessaire de tenter d'évaluer le bénéfice individuel de cette prophylaxie par rapport au risque collectif qu'elle engendre, c'est-à-dire l'augmentation des SARM (et des autres BMR) dans la population générale. L'importance des infections à BMR en terme de morbi-mortalité et leur coût pour la société doit nous amener à réfléchir, sur le plan de la santé publique, au risque d'expansion de ces BMR à chaque prescription d'une antibiothérapie surtout une antibiothérapie de longue durée comme cette prophylaxie des infections du liquide d'ascite par les fluoroquinolones chez les cirrhotiques. Il est peut-être préférable de traiter un peu plus d'infections du liquide d'ascite plutôt que de sélectionner par une prophylaxie de longue durée des germes résistants qui risquent de se disperser dans l'environnement hospitalier d'abord (et c'est déjà le cas) mais surtout dans la communauté.

# Annexes

## Annexe 1: Tableau de recueil des cas cliniques de gastroentérologie d'après les dates de prélèvement de SARM

Souches SARM Gastro - du 01/05/2002  
au 30/04/2003

Nom	Prénom	Numéro IPP	Dte naiss	Sex	N° demande	UF	Date prlvt	Nat prlvt	Souche	Méti
cas clinique n°3		1024999	16/12/47	2	13116686	1111	17/06/02	COLPRO	STAAU	R_>=4
cas clinique n°6		1242366	05/10/45	1	13139534	1111	28/02/03	ECOUSU	STAAU	R_>=8
cas clinique n°1		704513	31/12/33	1	13117261	1111	26/06/02	CRA	STAAU	R_>=8
cas clinique n°5		7985578	08/09/26	1	13120518	1117	12/08/02	ECBU	STAAU	R_>=8
cas clinique n°7		14556764	25/04/53	2	13143893	1111	28/04/03	H	STAAU	R_>=8
cas clinique n°4		7846618	14/08/52	1	13118813	1114	17/07/02	ECOUSU	STAAU	R_>=8
cas clinique n°8		14123982	30/06/75	1	3480194	1121	04/10/02	H	STAAU	R
					3484021	1121	04/10/02	CATHE	STAAU	R_>=4

La requête a été effectuée sur les UF  
suivants :  
1110/1111/1113/1114/1117/1119 pour  
site HGRL  
1120/1121/1123/1124/1126/1129 pour  
le site HD

Annexe 2: Tableau des forces de recommandation et des niveaux de preuves utilisés dans l'article consensus [56]

Rating appraisal of the strength of recommendation and the quality of evidence for recommendation (adapted from the Practice Guide-lines Committee of the American for the Study of Liver Diseases)

---

Strength of recommendation:

- A: Survival benefit
- B: Improved diagnosis
- C: Improvement in quality of life
- D: Relevant improvement in pathophysiological knowledge
- E: Impact on health care cost

Quality of evidence for recommendation:

- I: Evidence from at least one properly randomized, controlled trial
  - II: Evidence from at least one:
    - Well-designed clinical trial without randomization
    - Cohort or case-control study
    - Well-designed meta-analysis
  - III: Evidence from:
    - Clinical experience
    - Descriptive studies
    - Reports of expert committees
  - IV: No rating
-

# **Bibliographie**

1. **Aldridge K, Gelfand M, Schiro D, Barg N.** The rapid emergence of fluoroquinolone-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a community hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 601-608.
2. **Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI.** Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1133-1138.
3. **Astagneau P, Fleury L, Lucet JC, Golliot F, Régnier B, Brücker G.** Cost of antimicrobial treatment for nosocomial infections based on a French prevalence survey. *J Hosp Infect* 1999; 42: 303-312.
4. **Ayliffe AJ.** The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1997; 25: S74-S79.
5. **Bauer T, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, Vargas V, Bory F, Vaquer P, Rodés J.** Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002, 47 (6) : 1356-1361.
6. **Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, 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.

7. **Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK.** Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1991 ; 163 : 1279-1285.
8. **Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Danneels C, Colardyn F.** Outcome in bacteremia with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Intensive Care Med 1998; 24 (suppl): S 173.
9. **Brémond L.** Anastomose portocave par voie transjugulaire, suivi pendant 3 ans “à propos de 100 cas” Thèse pour le diplôme d’Etat de Docteur en Médecine ;1997.
10. **Brumfitt W, Hamilton-Miller J.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med, 1989 ; 320 : 1189-1196.
11. **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 (3): 443-450.
12. **Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G.** Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 1998; 26 (5): 1066-1070.
13. **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.

14. **Cereto F, Genescà J, Smithson A, González A, Moreno G, del Valle Ortiz**, Esteban R, Guardia J. Spontaneous bacterial peritonitis caused by quinolone-resistant *Escherichia coli*: could steroid therapy play a role? Eur J Gastroenterol Hepatol 2002, 14: 81-83.
  
15. **Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener M, Marigno IR**. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in patients with cirrhosis: prospective assessment of association with infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 328-332.
  
16. **Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, Joomaye Z, Perney P, Jean-Pierre H, Jonquet O, Blanc P, Larrey D**. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients. A prospective study. Journal of Hepatology 1999; 30: 249-253.
  
17. **Conférence de consensus**: Complications de l'hypertension portale chez l'adulte – Paris, 4 et 5 décembre 2003.
  
18. **Conterno LO, Barsanti Wey S, Castelo A**. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 32-37.
  
19. **Dashner F**. Emergence of resistance during selective decontamination of the digestive tract. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 1-3.
  
20. **Donskey C, Chowdhry T, Hecker M, Hoyen C, Hanrahan J, Hujer A, Hutton-Thomas R, Whalen C, Bonomo R, Rice L**. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant *enterococci* in the stool of colonized patients. N Engl J Med 2000; 343 (26): 1925-1932.

21. **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.
22. **Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G.** Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 340-344.
23. **Dziekán G, Hahn A, Thüne K, Schwarzer G, Schäfer K, Daschner FD, Grundmann H.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000; 46 (4): 263-270.
24. **Fauchère JL, Avril JL.** Bactériologie générale et médicale. Ellipses 2002 ; 213-217.
25. **Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J.** Bacterial infections in cirrhosis : epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002 ; 35 (1) : 140-148.
26. **Flandrois JP.** Bactériologie Médicale . Collection Azay Presse Universitaire de Lyon 1997 ; 107-112.
27. **Fung-Tomc J, Kolek B, Bonner DP.** Ciprofloxacin-induced, low-level resistance to structurally unrelated antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 (6): 1289-1296.

28. **Garrouste-Orgeas M, Chevet S, Mainardi JL, Timsit JF, Carlet J.** Nosocomial bacteremia in adult ICU patients: incidence, risk factors for acquisition and outcome. *Intensive Care Med* 1998; 24 (suppl): S172.
29. **Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM, Esteve M, Marqués JM, Jiménez de Anta MT, Arroyo V, Rodés J.** Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12 (4): 716-724.
30. **Grangé JD, Amiot X.** Antibioprophylaxie de l'infection du liquide d'ascite. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998 ; 22 : 301-304.
31. **Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, Blanc P, Richardet JP, Vinel JP, Delisle F, Fischer D, Flahault A, Amiot X.** Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomised trial. *J Hepatol*, 1998; 29 (3): 430-436.
32. **Guarner C, Runyon BA, Heck M, Young S, Sheikh MY.** Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci*, 1999; 44 (10): 1957-1962.
33. **Hershow RC, Khayr WF, Schreckenberger PC.** Ciprofloxacin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Associated factors and resistance to other antibiotics. *Am J Ther* 1998; 5 (4): 213-220.
34. **Jackson R, Smith S, Rowe M.** Selective bowel decontamination results in gram-positive translocation. *Journal of Surgical Research* 1990; 48: 444-447.

35. **Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gérard A.** De l'antibiogramme à la prescription. Editions BioMérieux. 2000 ; 50- 55.
36. **Jiménez-Sáenz M, Gómez-Rodríguez BJ, Carmona I, Rebello J, Torres Y, Rodríguez-Baños J, Herrerías-Gutiérrez JM.** *Salmonella dublin* infection : a rare cause of spontaneous bacterial peritonitis and chronic colitis in alcoholic liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13 (5): 587 – 589.
37. **Karp JE, Merz WG, Hendriksen C, Laughon B, Redden T, Bamberger BJ, Bartlett JG, et al.** Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1987; 106: 1-7.
38. **Kim T, Oh PI, Simor AE.** The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 99-104.
39. **Leclaire S, Di Fiore F, Hervé S, Gorla O, Savoye G, Colin R, Lerebours E.** Infection spontanée du liquide d'ascite à *Salmonella typhimurium* chez une malade cirrhotique sous antibioprophylaxie par norfloxacine. Presse Med, 2003 ; 32 (12) : 550-552.
40. **Lelièvre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Roussel-Del Vallez M, Nicolas-Chanoine MH, Bébéar C, Jarlier V, Andremont A, Vandenesch F, Etienne J.** Emergence and spread in French Hospitals of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. J Clin Microbiol 1999 ; 37 (11) : 3452-3457.

41. **Llovet JM, Bartolí, Planas R, Cabré E, Jimenez M, Urban A, Ojanguren I, Arnal J, Gassull MA.** Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994; 35: 1648-1652.
42. **Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Navasa M, Menacho M, Pardo A, Castells A, Cabré E, Arroyo V, Gassull MA, Rodés J.** Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. *J Hepatol* 1997; 26: 88-95.
43. **Martínez-Martínez L, Alvaro Pascual, Jacoby GA.** Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351: 797-799.
44. **Morris JG, Shay D, Hebden J, McCarter R, Perdue BE, Jarvis W, Johnson J, Dowling T, Polish L, Schwalbe RS.** *Enterococci* resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. *Ann Intern Med* 1995; 123: 250-259.
45. **Muder RR, Brennen C, Goetz AM, Wagener MM, Rihs JD.** Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a veterans affairs medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35 (2): 256-258.
46. **Murray B.** Can antibiotic resistance be controlled? *New Engl J Med* 1994; 330 (17): 1229-1230.
47. **Mylotte J, Aeschlimann J, Rotella D.** *Staphylococcus aureus* bacteremia: factors predicting hospital mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 165-168.

48. **Neu H.** Quinolones: a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Medical Clinics of North America* 1988; 72: 623-636.
49. **Novella M, Solá R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, Coll S, Sábat M, Vila MC, Guarner C, Vilardell F.** Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25 (3): 532-536.
50. **Olsen S, DeBess E, McGivern T, Marano N, Eby T, Mauvais S, Balan V, Zirnstein G, Cieslak P, Angulo F.** A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* infection. *N Engl J Med* 2001; 344 (21): 1572-1579.
51. **Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, Coll S, Sábat M, Andreu M, Prats G, Solá R, Guarner C.** Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29: 1064-1069
52. **Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J.** Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (2): 520-524.
53. **Philippon A, Arlet G, Lagrange P.** *Escherichia coli* : fréquence de résistance et évolution à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991-1995). *Méd Mal Infect.* 1996 ; 26 : 539-541.
54. **Raviglione M, Boyle J, Mariuz P, Pablos-Mendez A, Cortes H, Merlo A.** Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a acute-care hospital. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990; 34: 2050-2054.

55. **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 (3): 463-467.
56. **Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM & the International Ascitis Club.** Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol*, 2000; 32: 142-153.
57. **Rosdahl VT, Knudsen AM.** The decline of methicillin resistance among Danish *Staphylococcus* strains. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 1991; 12:83-8.
58. **Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, Fratte S, Bohn B, Kitmacher P, Stahl JP, Zarski JP.** Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology*, 1995; 22 (4/1): 1171-1174.
59. **Runyon BA, Borzio M, Young S, Squier SU, Guarner C, Runyon MA.** Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1999; 21 (6): 1719-1723.
60. **Scarnato F, Mallaret MR, Croizé J, Kouabenan DR, Dubois M, Maitre , DeGaudemaris R.** Incidence and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthcare workers in geriatric departments: relevance to preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 456-458.

61. **Shalit I, Berger SA, Gorea A, Frimerman H.** Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989; 33: 593-594.
62. **Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM.** Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomised trial. *Ann Intern Med*, 1995; 122 (8): 595-598.
63. **Smilack J.** Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (7): 730-734.
64. **Smith S, Eng R, Bais P, Fan-Havard P, Tescon-Tumang F.** Epidemiology of ciprofloxacin resistance among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, 1990; 26: 567-572.
65. **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.
66. **Soriano G, Martínez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A, Sánchez F, Muñoz I, Jiménez de Anta MT, Soriano E.** Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*, 2000 ; 30 : 368-373.
67. **Storrington RA, Jameson B, Mc Elwain TJ, et al.** Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1997; 2: 837-840.
68. **Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D, Wasen W, Bartellini MA.** 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 (3): 437-442.

69. **The microbiology Surveillance Network of Northern France.** Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *Journal of Hospital Infection* 2002; 52: 107-113.
70. **Thulstrup AM, Sørensen HT, Schönheyder HC, Møller JK, Tage-Jensen U.** Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*, 2000; 31: 1357-1361.
71. **Voss A, Doebbeling BN.** The worldwide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Intern J Antimicrob Agents*, 1995; 5: 101-106.
72. **Whitby M, McLaws ML, Berry G.** Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *MJA* 2001; 175: 264-267.
73. **Winston D, Ho W, Champlin RE, Karp J, Bartlett J, Finley R, Joshi J, et al.** Norfloxacin for prevention of bacterial infections in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1987; 82: 40-46.
74. **Yoshida H, Bogaki M, Nakamura S, Ubukata K, Konno M.** Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus* norA gene, which confers resistance to quinolones. *J Bacteriol*, 1990; 172: 6942-6949.