

Sepsis chez le cirrhotique

Cécile Zylberfajn, Roland Amathieu

Service d'Anesthésie et des Réanimations Chirurgicales, CHU Henri Mondor. 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny. 94000 Créteil.

Correspondance : roland.amathieu@hmn.aphp.fr

Points essentiels

- Les patients cirrhotiques présentent une susceptibilité aux infections bactériennes, mais aussi fongiques plus importante que les patients non cirrhotiques du fait d'une dysfonction immunitaire.
- Les patients cirrhotiques présentant un état septique grave doivent être pris rapidement en charge, au mieux en réanimation, et bénéficier d'une mise en route rapide d'un traitement, notamment anti-infectieux
- Du fait de l'absence d'étude spécifique, les objectifs de réanimation des patients cirrhotiques présentant un état septique grave sont les mêmes que pour les patients non cirrhotiques,
- L'antibiothérapie initiale pour les patients cirrhotiques porteurs de bactéries avec une βLSE et/ou de SARM, doit être active sur ces germes du fait du pronostic sombre en cas d'antibiothérapie inadaptée, au moins jusqu'à documentation et l'obtention de l'antibiogramme du germe en cause.
- La documentation du sepsis est plus difficile chez les patients cirrhotiques et implique des prélèvements multiples et itératifs.
- Les infections fongiques représentent 10 % des sepsis chez les patients cirrhotiques.
- Une mauvaise évolution dans les 24-48 premières heures doit faire discuter la mise en place d'un traitement fongique à large spectre, notamment s'il n'existe pas de documentation microbiologique.
- La mortalité des sepsis graves chez les patients cirrhotiques reste importante à la fois en réanimation, mais également à distance pour les patients survivants.
- Une réévaluation multidisciplinaire de la poursuite des soins chez les patients cirrhotiques multidéfaillants doit être effectuée après 48 à 72 h de traitement maximal, notamment s'ils présentent une aggravation des défaillances d'organes.
- La survenue d'un sepsis grave ou d'un choc septique chez les patients cirrhotiques est un tournant dans l'évolution de la maladie. Elle doit impliquer une réflexion quant à l'accès peut être plus rapide à transplantation hépatique, au décours du séjour en réanimation.

INTRODUCTION

La cirrhose est le stade ultime d'une agression chronique inflammatoire fibrosante du foie, évoluant le plus souvent pendant plusieurs décennies et dont les étiologies sont principalement, en France, l'alcool, les virus et le syndrome dysmétabolique. À la date du diagnostic, la médiane de survie est de 9 ans. Le pronostic est très largement aggravé par la survenue d'une insuffisance hépatique aiguë sur chronique (« Acute on Chronic Liver Failure ou AoCLF»), dont le sepsis représente l'une des principales causes. En effet, après la survenue d'un épisode d'AoCLF, la médiane de survie est de 1,6 an¹.

Les infections chez les patients cirrhotiques sont plus fréquentes et souvent plus graves que chez les patients non cirrhotiques. Trente à 50 % des patients cirrhotiques admis à l'hôpital sont septiques^{2,3}. Bien qu'elle ait diminué du fait de l'amélioration de la prise en charge des patients septiques, la mortalité chez les patients cirrhotiques reste plus importante que chez les patients non cirrhotiques. Lors d'une hospitalisation, quelle que soit la cause, la présence d'un sepsis chez un patient cirrhotique augmente son risque de mortalité d'un facteur 4⁴.

Une des causes de cette susceptibilité aux infections est liée à des anomalies de l'immunité associées à la cirrhose avec une réponse à l'hôte différente du patient non cirrhotique, jouant un rôle important dans la surmortalité du sepsis chez le patient cirrhotique^{5,6}.

Enfin, les patients cirrhotiques présentent des spécificités en rapport avec une épidémiologie infectieuse particulière tant concernant les sites infectieux que les germes en cause, qu'il est nécessaire de connaître afin d'améliorer la prise en charge.

Partie 1.- Anomalie de l'immunité associée à la cirrhose (*Figure 1*)

La cirrhose est associée à un degré variable de dysfonctions immunitaires responsables d'un déséquilibre entre les processus pro et anti-inflammatoires avec un véritable «orage cytokinique» pro-inflammatoire. Le statut immunitaire est variable au cours de l'évolution de la maladie et selon l'étiologie de la cirrhose. La dépression immunitaire est plus importante lorsque la cirrhose est d'origine alcoolique^{6,7}.

L'inflammation est la première réponse du système immunitaire face à une infection. Elle est induite par l'immunité innée au travers notamment des macrophages et des mastocytes qui expriment des récepteurs de surfaces (*pattern recognition receptors* ou PRR et des *toll like receptors* ou TLR) qui reconnaissent les motifs moléculaires des agents pathogènes (*pathogen-associated microbia pattern* ou PAMP). Leur stimulation est à l'origine d'une cascade d'activation de molécules intracellulaires conduisant à l'activation d'une protéine de la superfamille des facteurs de transcription, le Nuclear Facteur kappa-light-chain enhancer of activated B cells ou NF-κB. Le NF-κB est une véritable plaque tournante de la réponse immunitaire,

induisant la sécrétion des différents médiateurs responsables de l'inflammation, notamment de cytokines pro-inflammatoires (IL 1, IL 12, TNF α), ainsi que d'un rétrocontrôle par l'activation de la production de cytokines anti-inflammatoires. L'ensemble de ces activations et rétrocontrôles négatifs permettent un équilibre entre les systèmes pro et anti-inflammatoires. Cette activation des PPR et TLR est un préalable nécessaire à l'activation de l'immunité adaptative qui contribue à l'immunité cellulaire via les lymphocytes T et à l'immunité humorale via les lymphocytes B⁶.

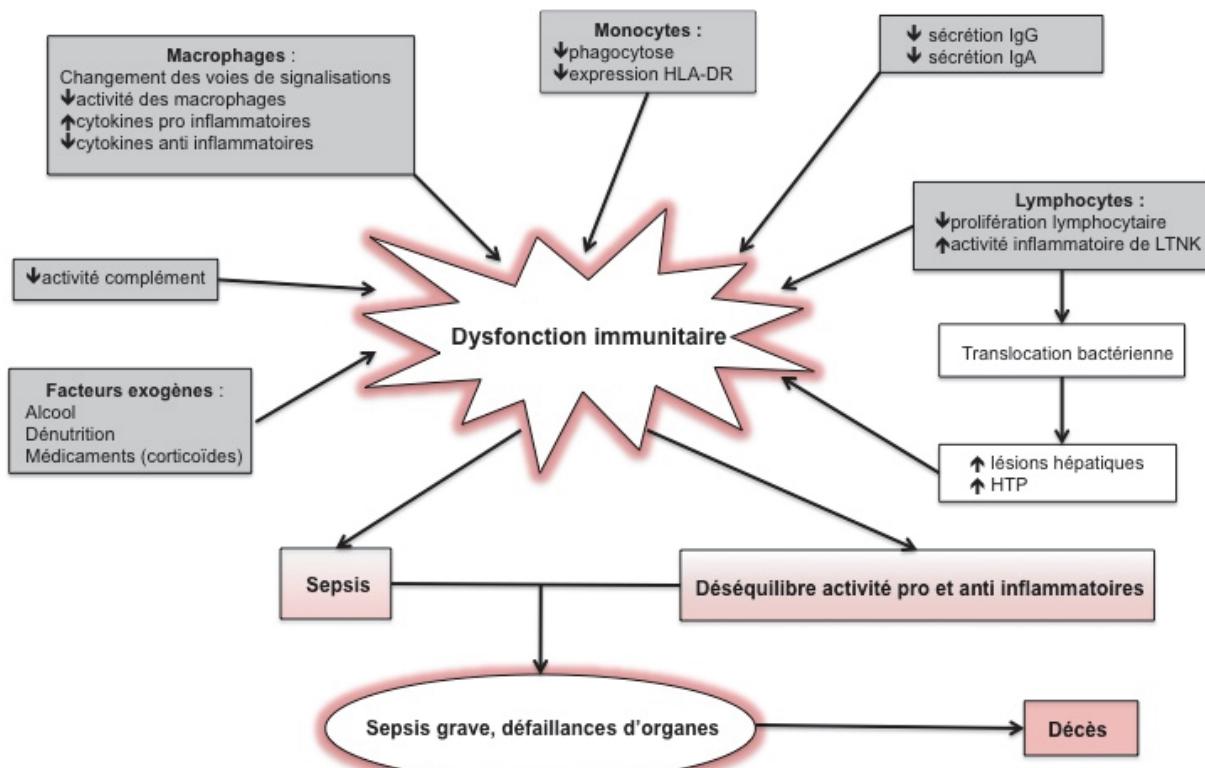


Figure 1.- Différentes anomalies de l'immunité pouvant être présentes chez le patient cirrhotique.

Immunité innée et cirrhose

La réponse immunitaire innée lors de l'exposition à un agent bactérien semble plus importante chez le patient cirrhotique que chez le patient non cirrhotique avec une réponse pro-inflammatoire très marquée et une réponse anti-inflammatoire éteinte⁶. En effet, les taux circulants de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL 6) sont plus élevés chez les patients atteints de cirrhose que chez les autres patients septiques. De la même manière, le facteur de transcription NF- κ B est plus fortement activé chez les patients cirrhotiques, notamment en cas de cirrhose évoluée^{5,7}.

Parallèlement, le rétrocontrôle négatif induisant une réponse anti-inflammatoire dysfonctionne chez les patients cirrhotiques. En effet les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL 10 ne sont pas activées dans les monocytes des patients atteints de cirrhose^{3,7}.

Une des autres composantes de l'atteinte de l'immunité innée chez les patients cirrhotiques est secondaire à un changement dans les voies de signalisation des TLR sur les plans qualitatifs et quantitatifs. En effet, les taux d'endotoxines et de lipopolysaccharides dérivés des bacilles Gram négatifs (BGN) sont élevés. Cela provoque une exposition chronique des TLR à ces substances, induisant une régulation négative de leur activation et pouvant être responsable d'une tolérance initiale aux pathogènes³. Cette exposition chronique induit également l'augmentation du nombre de TLR (notamment intra-hépatocytaire) responsable d'une augmentation du taux circulant de cytokines pro-inflammatoires, conduisant à un déséquilibre de la balance entre réponse pro et anti-inflammatoire. Elle est de même responsable d'une aggravation des lésions inflammatoires hépatiques participant à l'évolution de la maladie hépatique⁵⁻⁷.

Certains patients cirrhotiques présentent également une dysfonction monocyttaire avec une atteinte de la phagocytose et une diminution de l'expression d'une partie du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (notamment HLA-DR) associée une surmortalité établie dans le sepsis^{3,5,7,8}.

De la même manière, il peut exister, dans les cirrhoses évoluées, une dysfonction des macrophages hépatiques (cellules de Kuppfer). Cela contribue à augmenter le risque d'infection bactérienne, en partie par atteinte de l'élimination des bactéries d'origine intestinales (phagocytose) présentes dans le système splanchnique dans les suites de phénomènes de translocation.

Enfin, les patients cirrhotiques peuvent également présenter une baisse du complément (notamment de la portion C3) intervenant dans la susceptibilité aux infections³.

Immunité adaptative et cirrhose

Il existe une dysfonction des lymphocytes B (LB) avec une diminution de leur capacité de prolifération chez les patients cirrhotiques expliquant les mauvaises réponses vaccinales et la susceptibilité aux infections bactériennes. Les cirrhotiques présentent de façon établie une production augmentée d'immunoglobuline de type A (IgA). Plusieurs études ont rapporté que le taux d'IgA pouvait être corrélé aux risques de survenue d'un sepsis. Parallèlement ces patients présentent une baisse de la

production d'immunoglobuline de type G (IgG), reflet de la dysfonction de l'immunité adaptative, majorée par la consommation d'alcool⁷. Concernant les lymphocytes T (LT), il a été montré chez les patients cirrhotiques graves, notamment présentant une ascite, une nette baisse du taux circulant de LT CD3+ secondaire à une augmentation de leur sénescence. Par ailleurs, la stéatose hépatique diminue le pourcentage de LT Natural Killer (NK). Cependant on observe un profil pro-inflammatoire des LT NK participant à l'évolutivité des lésions hépatiques.

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'immunité adaptative dans la translocation bactérienne intestinale chez le patient cirrhotique. En effet, les LB et LT interviennent dans la réponse immunitaire intestinale dans les plaques de Peyer et au sein de l'épithélium intestinal. Ils interviennent également dans la défense contre les bactéries non saprophytes en empêchant leur adhésion à l'épithélium intestinal^{5,7}. Par ailleurs les lymphocytes intra-épithéliaux permettent l'élimination rapide des cellules épithéliales infectées et leur remplacement par une barrière épithéliale saine⁹. Les lymphocytes jouent également un rôle important dans le maintien de l'ultra structure épithéliale diminuant la perméabilité intestinale. Leurs anomalies expliquent en partie la fréquence de la translocation bactérienne intestinale chez les patients cirrhotiques, qui est accentuée par la présence d'une hypertension portale⁷.

Au total, les patients cirrhotiques présentent une dysfonction globale de l'immunité innée et adaptative, induisant une susceptibilité aux infections bactériennes plus importante que les patients non cirrhotiques. Ces dysfonctions immunitaires impliquent également un réel déséquilibre avec une surexpression des substances proinflammatoires par rapport aux substances anti-inflammatoires, responsable *in fine* des dysfonctions d'organes chez les patients cirrhotiques¹⁰.

Partie 2.- Épidémiologie des infections chez le cirrhotique

Les états septiques, tous confondus, représentent une cause majeure d'hospitalisation des patients cirrhotiques. Les plus graves, admis en réanimation, sont globalement plus jeunes que les patients non cirrhotiques et présentent moins de comorbidités¹¹. L'infection est dans 60 % des cas communautaires, et dans 40 % des cas nosocomiale³.

Les sites infectieux chez les patients cirrhotiques sont principalement, par ordre de fréquence : pulmonaire, abdominal avec en particulier la péritonite primaire (infection spontanée du liquide d'ascite ou ILA), urinaire, la bactériémie et l'infection des tissus mous^{2,3,12}.

Les patients cirrhotiques graves présentent une écologie bactérienne différente notamment concernant les bactéries multirésistantes. Il semble qu'il y ait plus de *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) chez les patients cirrhotiques que chez les patients non cirrhotiques^{8,13,14}. L'utilisation des fluoroquinolones en prophylaxie de l'infection du liquide d'ascite pourrait en être une des causes^{13,15}.

Entre 5 et 15 % des patients cirrhotiques sont porteurs de bactéries productrices de bétalactamase à spectre étendu (β LSE) ¹⁶. En ce qui concerne les infections avec des bactéries β LSE, les différentes études rapportent des incidences variables. Bartoletti et al, retrouvent que 30 % des BGN mis en évidence dans lors d'épisodes bactériémiques possèdent une β LSE, 9 % une carbapénémase ¹⁷.

Une documentation microbiologique est plus difficilement obtenue chez les patients cirrhotiques. En effet l'identification d'un germe n'est faite que dans 50 à 70 % des cas ^{3,12}. Quand les germes sont identifiés, on retrouve entre 50 et 65 % de BGN, 25 à 35 % de cocci Gram négatifs (CGP) et autour de 10 % d'infections fongiques à *Candida* spp ^{12,17}. Les BGN mis en évidence sont principalement : *Escherichia coli* (54 %), *Klebsiella pneumoniae* (37 %) et *Enterobacter* spp (9 %) ^{17,18}. On retrouve moins de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients cirrhotiques que chez les patients non cirrhotiques ¹¹. Les infections à CGP (*Staphylococcus aureus* 33 %, dont 13 % de SARM, *Enterococcus faecalis* 20 %, *Enterococcus faecium* 16 % et *Staphylocoque coagulase négative* 13 %) sont plus fréquentes chez les patients cirrhotiques par rapport aux non cirrhotiques ^{8,17,18}.

Une des autres particularités épidémiologiques du sepsis chez le patient cirrhotique est la fréquence des infections fongiques qui représentent presque 10 % des sepsis selon les séries dans cette population ^{2,12,17}. Bien que peu montrée dans la littérature, la cirrhose est potentiellement un facteur de risque important d'infection fongique.

Chez les patients présentant une hépatite alcoolique aiguë, quelques cas d'infections fongiques opportunistes à *Pneumocystis jiroveci* sont décrits avec une mortalité atteignant pratiquement 100 % des cas publiés, y compris malgré un traitement approprié, mais souvent tardif. Une coinfection au cytomégalovirus est souvent retrouvée. Les facteurs de risque principaux semblent être la gravité de l'atteinte hépatique (Score de Maddrey > 32) et la corticorésistance évaluée par le score de Lille ^{19,20}. Quelques cas d'aspergillose invasive sont également rapportés chez des patients cirrhotiques avec une association fréquente à une corticothérapie antérieure (55 % des cas) et une mortalité estimée entre 80 et 100 % ^{21,22}. Une pneumopathie d'évolution non favorable sous antibiothérapie doit donc faire rechercher ces deux microorganismes.

Partie 3 : Pronostic du sepsis grave chez le patient cirrhotique

Le diagnostic du sepsis chez le patient cirrhotique peut être difficile. En effet les paramètres diagnostiques habituels peuvent être pris en défaut. La présence de plusieurs critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) est fréquente même en dehors de tout contexte infectieux. L'existence d'un AoCLF, en absence de sepsis, est responsable d'un SRIS dans 10 à 30% des cas. Un SRIS est noté chez seulement 50 à 70 % des patients cirrhotiques septiques ³. Les paramètres inflammatoires biologiques sont également d'une interprétation difficile en cas de cirrhose très avancée. La présentation clinique peut être trompeuse avec un tableau neurologique ou hémorragique prédominant sans autre point d'appel pour

un sepsis. Tout cela peut être responsable d'un retard au diagnostic et de ce fait d'un retard à la prise en charge influençant grandement la survie de ces patients¹².

Les différentes séries retrouvent une mortalité du choc septique chez les patients cirrhotiques largement supérieure à celle des patients non cirrhotiques. En effet la mortalité intrahospitalière est d'environ 70 à 80 % chez les patients admis en réanimation pour un état septique grave, essentiellement en état de choc septique^{8,10-12,23}. La mortalité des patients cirrhotiques infectés quelque soit la gravité du sepsis est estimée entre 35 et 40 %, soit deux fois plus que les patients non cirrhotiques³. Les patients cirrhotiques ont une durée d'administration de drogues vasopressives plus longue que les patients non cirrhotiques, ils ont plus souvent une suppléance rénale et reçoivent plus de produits sanguins labiles¹¹.

Chez les patients survivants, plus de la moitié décède dans la première année suivant le sepsis, tout état septique confondu^{10,12}. Le principal facteur de risque de mortalité lié au sepsis chez les patients cirrhotiques mis en évidence dans les différentes études reste la gravité initiale de la cirrhose représentée par le score de Child Pugh (> B9) ou le score de MELD (> 20)^{12,24}.

Partie 4 : Principe du traitement spécifique du sepsis chez le patient cirrhotique

Bien que le principe de l'«early goal therapy» ait été très récemment discuté concernant son intérêt sur la diminution de la mortalité, une prise en charge rapide, adaptée et protocolée, en réanimation est probablement déterminante sur la survie à court et moyen terme. Les facteurs déterminants de la survie chez le patient cirrhotique présentant un sepsis grave ou un choc septique sont le délai rapide d'introduction d'une antibiothérapie adaptée, une réanimation rapide et le traitement étiologique éventuel selon la source du sepsis y compris un traitement chirurgical, tout en sachant que lui-même est une cause d'AoCLF.

Prise en charge hémodynamique

Les principes de prise en charge du sepsis sévère et du choc septique chez les patients cirrhotiques restent les mêmes que chez les patients non cirrhotiques, avec des objectifs dans les 6 premières heures identiques : pression artérielle moyenne > 65 mmHg, pression veineuse centrale entre 8 et 12 mmHg, saturation veineuse centrale en oxygène > 70 % et débit urinaire > 0,5 ml/kg/h²⁵. Les patients cirrhotiques ont un niveau de pression artérielle plus basse que les patients non cirrhotiques, ils présentent un état hyperdynamique avec un débit cardiaque plus élevé et ont une ScvO₂ plus élevée⁶. Des objectifs spécifiques devraient être définis pour les patients cirrhotiques dans le but d'améliorer leur prise en charge.

Une cardiopathie cirrhotique, souvent sous diagnostiquée, peut être démasquée lors d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. Cette cardiopathie devrait être recherchée chez tous les patients cirrhotiques afin d'optimiser au mieux leur prise en charge hémodynamique.

Remplissage vasculaire

Un des autres axes thérapeutiques essentiels chez le patient cirrhotique est l'administration de sérum albumine. En effet, les patients cirrhotiques ont pratiquement toujours une hypoalbuminémie. L'administration d'albumine n'est plus à démontrer dans le cadre des ILA (1,5 g/kg à j1 et 1g/kg à j3), permettant la diminution de l'incidence du syndrome hépatorénal au décours des ILA (de 30 % à 10 %) et de la mortalité (de 29 % à 10 %) ²⁶⁻²⁹. L'effet bénéfique du remplissage vasculaire par de l'albumine n'est pas démontré chez les patients cirrhotiques présentant un sepsis autre qu'une ILA. Les résultats de l'étude française AlbuCirlnf, évaluant l'intérêt de l'administration d'albumine en cas de sepsis (hors choc septique) sont négatifs.

L'albumine assure également un rôle de transporteur indéniable ainsi qu'un rôle démontré dans la lutte contre le stress oxydatif et dans la limitation de la dysfonction endothéliale, en plus de ses propriétés oncotiques, qui en font un médicament potentiellement intéressant chez les patients cirrhotiques graves et septiques ²⁶⁻²⁸.

Opothérapie substitutive

La question de l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) devant une insuffisance surrénalienne relative du fait d'une réponse inappropriée au stress se pose tout comme chez les patients non cirrhotiques. L'hormonothérapie diminuerait la durée d'administration des catécholamines, sans effet sur la mortalité ³⁰. Les recommandations actuelles proposent l'administration d'HSHC en cas de choc réfractaire avec une absence de réponse aux drogues vasopressives ²⁵. Les patients cirrhotiques ont fréquemment une insuffisance surrénalienne relative dans le choc septique (51 à 77 %) avec un impact sur la défaillance hémodynamique, mais également sur les défaillances rénale et hépatique ^{3,31}. Cependant le bénéfice de l'hormonothérapie substitutive sur la mortalité reste toujours débattu.

Traitements anti-infectieux

Les spécificités de la prise en charge du sepsis chez le patient cirrhotique résident principalement dans l'antibiothérapie.

Devant la fréquence des ILA, définie par une présence de plus de 250 polynucléaires neutrophiles (PNN)/mm³ dans le liquide, tous patient cirrhotique avec une ascite présentant une AoCLF doit avoir une ponction de liquide d'ascite avec examen cytobactériologique et ensemencement dans des flacons d'hémoculture. L'antibiothérapie initiale est un facteur déterminant du pronostic du sepsis grave chez le patient cirrhotique. Arabia et al. ¹² ont montré dans une série de 635 chocs septiques chez des patients cirrhotiques que l'antibiothérapie probabiliste initiale était non efficace dans 24,4 % des cas et associée à une mortalité plus élevée. De la même façon, ils ont montré que l'utilisation d'une monothérapie est aussi associée à une augmentation de la mortalité. Il y a encore quelques années, les céphalosporines de troisième génération étaient l'antibiothérapie probabiliste recommandée. L'augmentation des germes multirésistants chez les patients cirrhotiques et notamment des bactéries βLSE devrait faire modifier l'antibiothérapie

probabiliste en fonction des risques individuels¹⁴. Les facteurs de risque d'infection à bactéries productrices de βLSE reconnus chez le patient cirrhotique sont les suivants : hospitalisation dans les 6 derniers mois, insuffisance rénale dialysée, chirurgie de moins de 6 mois, expositions antérieures aux antibiotiques³. Même si la colonisation à bactérie productrice de βLSE ne semble pas être totalement corrélée au développement d'infections par ces mêmes germes, la recherche systématique du portage de germes multirésistants doit être effectuée chez tous ces patients⁵. Cela implique, dans le choix de l'antibiothérapie initiale empirique des infections nosocomiales, de ne pas sous-estimer la fréquence des infections à entérobactérie productrice d'une βLSE qui est de 33 à 50 % des cas selon les séries^{17,18,32}. Ce risque élevé doit faire discuter l'utilisation de carbapénèmes dans la prise en charge initiale de ces patients jusqu'à identification du germe responsable du sepsis¹⁴.

Dans les infections spontanées du liquide d'ascite communautaires le traitement recommandé reste les Céphalosporines de troisième génération. Cependant, l'utilisation de l'amoxicilline – acide clavulanique donne les mêmes résultats avec l'avantage de présenter une forme orale^{3,28,33}. L'efficacité du traitement doit être évaluée par une ponction du liquide d'ascite montrant une baisse de plus de 25 % du nombre de PNN à 48 heures. La durée de traitement est de 5 jours.

Quelle que soit la source infectieuse, l'utilisation des fluoroquinolones n'est pas recommandée chez les patients ayant une prophylaxie au long cours par norfloxacine, devant une recrudescence de résistances aux fluoroquinolones^{3,18,28}. Les résistances croisées avec le trimethoprime – sulfamethoxazole, doit en faire une alternative de dernier choix chez les patients cirrhotiques^{3,18}.

L'utilisation des antibiotiques néphrotoxiques chez les patients cirrhotiques (aminosides et glycopeptides) augmente le risque de défaillance rénale et donc de mortalité quelque soit le niveau d'insuffisance hépatique. Toutefois en cas de choc septique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ces antibiotiques ne doit pas les exclure totalement de la prise en charge des patients cirrhotiques ; leur administration reste possible, mais doit être justifiée et surveillée (pic et résiduelle)²⁸. Concernant les pneumopathies et les infections des tissus mous, les recommandations des patients non cirrhotiques doivent être appliquées chez les patients cirrhotiques^{3,33}.

Devant l'importance des infections fongiques et leur gravité, l'utilisation d'un traitement antifongique à large spectre doit être envisagée, notamment s'il n'y a pas de documentation microbiologique ou si l'évolution n'est pas rapidement favorable.

Enfin, devant une pneumopathie d'évolution défavorable, chez un patient avec des facteurs de risque, la recherche et le traitement d'une pneumocystose et/ou d'une aspergillose invasive doivent être envisagés rapidement en fonction du contexte.

CONCLUSION

Les patients cirrhotiques forment une population particulière dont la prise en charge doit être rapide et efficace d'emblée tant la mortalité reste importante, même si de

nets progrès ont été réalisés ces 15 dernières années. L'amélioration du pronostic du sepsis grave implique que les patients cirrhotiques présentant un état septique grave devraient être pris en charge en réanimation afin de recevoir un traitement optimal. Toutefois, la mortalité reste élevée ; une réévaluation doit donc être faite après 48h de prise en charge. Le pronostic est d'autant plus péjoratif que la cirrhose est avancée. Pour les patients ayant survécu à un épisode de sepsis grave ou de choc septique, la mortalité intrahospitalière, mais également à 1 an reste très élevée. Ces données impliquent une réflexion sur la prise en charge de ces patients au sortir du sepsis et notamment sur l'accès peut être plus rapide à la transplantation hépatique.

RÉFÉRENCES

1. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426-1437, 1437 e1421-1429.
2. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology*. 2012;56:2328-2335.
3. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S1-12.
4. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139:1246-1256, 1256 e1241-1245.
5. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *W J Gastroenterol* 2014;20:2542-2554.
6. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022-2033.
7. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:727-738.
8. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int* 2014 Mar 7. doi: 10.1111/liv.12520
9. Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, Bronowicki JP. [Intestinal permeability and cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:460-468.
10. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-482.
11. Galbois A, Aegeerter P, Martel-Samb P, et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Critical Care Med* 2014;42:1666-1675.

12. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:2305-2315.
13. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001;127:443-450.
14. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1291-1298.
15. 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;26:1066-1070.
16. Dupeyron C, Campillo SB, Mangeney N, Richardet JP, Leluan G. Carriage of *Staphylococcus aureus* and of gram-negative bacilli resistant to third-generation cephalosporins in cirrhotic patients: a prospective assessment of hospital-acquired infections. *Infec Control Hosp Epidemiol* 2001;22:427-432.
17. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 61:51-8.
18. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1230-1236.
19. Faria LC, Ichai P, Saliba F, et al. Pneumocystis pneumonia: an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:26-28.
20. Ichai P, Azoulay D, Feray C, et al. [Pneumocystis carinii and cytomegalovirus pneumonia after corticosteroid therapy in acute severe alcoholic hepatitis: 2 case reports]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:532-534.
21. Chen J, Yang Q, Huang J, Li L. Clinical findings in 19 cases of invasive pulmonary aspergillosis with liver cirrhosis. *Multidisciplinary Respir Med* 2014;9:1.
22. Prodanovic H, Cracco C, Massard J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC gastroenterology*. 2007;7:2.
23. Chen SY, Tsai CL, Lin CH, et al. Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:124-130.
24. Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1510-1517.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Med* 2013;41:580-637.
26. Bernardi M, Maggioli C, Zaccherini G. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Crit Care*. 2012;16:211.

27. Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. Sep 2005;42:627-634.
28. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:77-93.
29. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
30. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-124.
31. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-1295.
32. 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.
33. Grange JD. [Infection during cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:891-898.