

# Le sepsis dans la cirrhose\*

## Sepsis in cirrhosis

R. Moreau

Reçu le 3 septembre 2012 ; accepté le 6 novembre 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Les patients atteints de cirrhose avec une infection bactérienne ont un risque élevé de développer un sepsis et des défaillances d'organe, voire d'évoluer vers le décès. L'infection spontanée du liquide d'ascite est l'infection la plus fréquente. Les infections bactériennes se répartissent de façon égale entre trois catégories : communautaires, associées aux soins et nosocomiales. L'incidence du sepsis dû aux bactéries multirésistantes augmente. Dans la cirrhose, le sepsis est associé à une réponse pro-inflammatoire excessive, qui pourrait être à l'origine de la défaillance de plusieurs organes (foie compris). Les mécanismes moléculaires de cette réponse inflammatoire excessive ne sont pas totalement compris. Chez les cirrhotiques avec sepsis, les défaillances d'organe majeures sont identifiées en utilisant le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Une antibiothérapie empirique, probabiliste, à large spectre et non néphrotoxique doit être débutée en urgence. Le choix des antibiotiques dépend du fait que le malade est à risque ou non d'infection à *Enterobacteriaceae* productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu. Chez les malades avec une infection spontanée du liquide d'ascite sans choc, l'administration intraveineuse d'albumine diminue la survenue d'un syndrome hépatorénal et améliore la survie. Deux essais randomisés ont montré que les systèmes extracorporels de suppléance hépatique (MARS<sup>®</sup> et Prometheus<sup>®</sup>) amélioraient l'encéphalopathie hépatique mais pas la survie. Le sepsis

bactérien peut être prévenu par l'administration de norfloxacine chez les malades avec une hémorragie digestive ou dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite.

**Mots clés** Cirrhose · Sepsis bactérien · Défaillance d'organes · Pronostic

**Abstract** Patients with cirrhosis are at risk of developing sepsis and sepsis-induced organ failure as well as dying. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most common site of severe infections. Bacterial infections are equally distributed among one of the following three categories: community-acquired, healthcare-associated and nosocomial. The incidence of sepsis caused by multiresistant bacteria is increasing. In patients with cirrhosis and severe sepsis, high production of pro-inflammatory cytokines seems to play a role in the development of organ failure (including worsening of liver function). The underlying molecular mechanisms that explain cytokine overproduction in cirrhosis are poorly understood. In patients with cirrhosis and sepsis, the identification of failing organs is assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale. Emergent empiric, broad-spectrum and non-nephrotoxic antibiotic therapy should be started. The choice of antibiotics depends on whether or not patients are at risk of developing infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. In patients with SBP without shock treated with antibiotics, intravenous albumin administration decreases the occurrence of hepatorenal syndrome and improves survival. Two randomized control studies on extracorporeal liver support systems have shown an improvement of hepatic encephalopathy but no benefit for survival. Bacterial sepsis is preventable by using norfloxacin in patients with variceal hemorrhage or in the setting of primary or secondary prophylaxis of SBP.

---

R. Moreau (✉)  
INSERM, U773, centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon  
CRB3, Clichy/Paris  
e-mail : richard.moreau@inserm.fr

Service d'hépatologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
hôpital Beaujon, Clichy

Université Denis Diderot-Paris 7, Faculté de médecine Bichat,  
Paris

\* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Le patient cirrhotique en réanimation*.

**Keywords** Cirrhosis · Bacterial sepsis · Organ failures · Prognosis

## Introduction

Le sepsis bactérien est une complication majeure de la cirrhose [1–7]. Chez les patients atteints de cirrhose, comme dans la population générale, le sepsis bactérien est caractérisé par une réponse inflammatoire et pro-coagulante induite par la présence du pathogène [2,4]. Le sepsis sévère qui est caractérisé par la défaillance d'un ou plusieurs organes est une cause majeure de décès des patients atteints de cirrhose hospitalisés [4–8]. La mortalité du choc septique est plus élevée dans la cirrhose que dans la population générale [9].

## Caractéristiques des infections

Chez les patients hospitalisés pour une complication aiguë de la cirrhose, une infection est présente à l'admission et/ou pendant le séjour à l'hôpital chez 25 % d'entre eux [7]. Il est maintenant habituel de classer ces infections bactériennes en trois groupes : communautaires, associées aux soins et nosocomiales [6,7]. Les infections dont le diagnostic est fait dans les premières 48 heures d'hospitalisation sont classées ou bien communautaires ou associées aux soins, respectivement selon qu'il n'y a pas eu ou qu'il y a eu un contact avec le système de soin dans les mois précédents [6,7]. Les infections dont le diagnostic est fait après 48 heures d'hospitalisation sont nosocomiales [6,7]. Il a été estimé que chez les patients hospitalisés atteints de cirrhose, 32 % des infections sont communautaires, 32 % sont associées aux soins et 36 % sont nosocomiales [7]. Au moment du diagnostic de l'infection, la plupart des patients ont une cirrhose décompensée [7]. L'infection la plus fréquente est l'infection spontanée du liquide d'ascite, suivie par l'infection urinaire, la cellulite, la pneumonie, la bactériémie spontanée, l'infection de cathéter, la péritonite bactérienne secondaire, l'infection spontanée d'un hydrothorax, l'endocardite et d'autres plus rares [7].

Un germe est plus fréquemment isolé dans les infections nosocomiales que dans les infections associées aux soins ou infections communautaires (respectivement, 70 %, 50 % et 39 %) [7]. Dans les infections communautaires et celles associées aux soins, lorsqu'un germe est identifié, il s'agit d'une bactérie à Gram-négatif (BGN) dans 60 % des cas et d'un cocci à Gram-positif (CGP) dans 40 %. Pour les infections nosocomiales, l'incidence des deux catégories de germes est similaire. Selon le site de l'infection, on trouve les *Enterobacteriaceae* (*E. coli* et *K. pneumoniae*) dans les infections spontanées du liquide d'ascite et les bactériémies spontanées ; *E. coli* dans les infections urinaires et les streptocoques non entérocoques dans les pneumonies communautaires. Les cellulites et les infections sur cathéter sont causées principalement par le staphylocoque. Il faut noter toutefois que les cellulites peuvent être en rapport avec d'autres souches bactériennes telles que *Streptococcus pyo-*

*genes*. De plus, des BGN (surtout *E. coli*) ont été récemment rapportés chez des cirrhotiques comme étant une cause majeure de cellulite, souvent associée à la formation de gaz et à un très mauvais pronostic [10,11].

Il est important de noter que des bactéries multirésistantes sont apparues ces dernières années [6,7,12] et représentent 31 % des bactéries isolées [6,7]. Des bactéries multirésistantes sont plus fréquemment isolées dans les infections nosocomiales que dans les deux autres catégories d'infection. Les plus fréquentes sont les *Enterobacteriaceae* productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) suivies par *P. aeruginosa*, le staphylocoque doré méthicilline-résistant (SDMR) et *E. faecium* [7]. Les *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE sont les bactéries multirésistantes les plus fréquentes dans les infections spontanées du liquide d'ascite, les infections urinaires et les bactériémies spontanées. Les SDMR prédominent dans les cellulites et les infections sur cathéter et *P. aeruginosa* dans les pneumonies nosocomiales [7]. Des BGN résistantes aux quinolones sont apparues principalement chez les malades recevant un traitement de longue durée par l'un de ces antibiotiques ; l'ascite est le site le plus fréquemment infecté par les BGN résistantes aux quinolones. La résolution de l'infection est moins souvent obtenue lorsque le germe responsable est multirésistant. Le choc septique est plus fréquent avec les infections multirésistantes (26 % contre 10 %) ; le choc septique est extrêmement fréquent dans la pneumonie, l'infection spontanée du liquide d'ascite ou la bactériémie spontanée (82 %, 40 % et 36 %) lorsque l'infection est causée par une bactérie multirésistante. La mortalité à l'hôpital est plus élevée lorsque l'infection est multirésistante [6,7,12].

## Physiopathologie du sepsis

Pour des raisons encore très mal connues, les malades atteints de cirrhose sont plus susceptibles aux infections bactériennes que ne le sont les sujets de la population générale. Les facteurs associés à la cirrhose qui prédisposent aux infections bactériennes ne peuvent être discutés ici. En revanche, chez les malades atteints de cirrhose et dans des modèles expérimentaux de cirrhose, il a été montré une surproduction par le système immunitaire de cytokines pro-inflammatoires telles que le *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , l'interleukine (IL)-6 et l'IL-1 $\beta$  dans les premières heures de l'infection bactérienne [4]. Lorsque des monocytes circulants sont isolés à partir de cirrhotiques et de sujets sains et ensuite stimulés avec le lipopolysaccharide (LPS, un composant de la paroi des BGN qui est l'agoniste du *Toll-like receptor* [TLR] 4), la production de TNF- $\alpha$  est plus importante dans les cellules cirrhotiques que les cellules normales [4]. Cette surproduction de cytokines est associée à une stimulation anormalement augmentée des voies de signalisation de TLR4 qui en activant NF- $\kappa$ B et les

MAP kinases sont responsables de l'induction de gènes inflammatoires [4]. Il est intéressant de noter que les monocytes cirrhotiques stimulés ex vivo quelques heures par le LPS ont un déficit de production de l'anti-inflammatoire IL-10 ainsi qu'une stimulation insuffisante de la *protein kinase B* (Akt) et de l'*interleukin-1 receptor-associated kinase* (IRAK-M) qui sont des mécanismes impliqués dans l'inhibition de la réponse pro-inflammatoire engagée par TLR4 [4]. Ces résultats suggèrent que la cirrhose pourrait être associée à une réponse immunitaire innée excessive au LPS. La réponse immunitaire aux autres composants bactériens (qui engagent d'autres récepteurs de l'immunité innée) n'a pas été étudiée.

Dans la cirrhose, la surproduction de cytokines associée au sepsis pourrait jouer un rôle dans la survenue de défaillances d'organes, notamment hépatique [13] et rénale [14] ; un processus connu sous le nom d'immunopathologie [15]. Par ailleurs, il a été montré dans un modèle expérimental que la capacité du foie à tolérer (endurer) la réponse immunitaire induite par le LPS était significativement plus faible chez le cirrhotique que le non-cirrhotique [13]. Dans le sepsis, une induction de protéines anti-apoptiques NF- $\kappa$ B dépendantes est observée dans le foie normal alors qu'elle est abolie dans le foie cirrhotique [13]. Dans la cirrhose, il n'y a pas d'information concernant la capacité de tolérance des organes extra-hépatiques à la réponse immune de l'hôte induite par l'infection.

Le profil de la réponse immunitaire dans les jours qui suivent l'apparition de l'infection bactérienne n'est pas connu.

## Diagnostic de la défaillance d'organes

Le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) prend en compte six organes/systèmes (poumons, reins, foie, cerveau, coagulation, circulation) [16] qui justement sont fréquemment altérés chez les cirrhotiques avec un sepsis

[9]. Il a été montré que le score SOFA était supérieur aux scores « hépatiques » tels que le score MELD (*Model of End-stage Liver Disease*) ou le score de Child-Pugh pour prédire la mortalité à court terme des malades atteints de cirrhose hospitalisés en réanimation [17–19]. Le score SOFA est donc de plus en plus utilisé chez les cirrhotiques. Cependant, le score SOFA a été établi dans la population générale et il serait probablement utile de l'adapter aux cirrhotiques de façon à le rendre plus spécifique.

## Prise en charge du sepsis dans la cirrhose

### Traitement antibiotique

#### Principes généraux

Chez les patients atteints de sepsis, l'administration précoce d'une antibiothérapie empirique, probabiliste à large spectre et non néphrotoxique est associée à une amélioration de la survie [2,5] (Tableau 1).

#### L'exemple de l'infection spontanée du liquide d'ascite

Une stratégie qui associe la paracentèse diagnostique urgente « au moindre doute » et la mise en route de l'antibiothérapie empirique (telle que définie plus haut), quand la numération des neutrophiles dans le liquide d'ascite est  $> 250/\text{mm}^3$ , a un effet bénéfique sur la survie des patients avec une infection spontanée du liquide d'ascite sans choc [20,21]. Les recommandations données par les Sociétés savantes d'hépatologie, américaines et européennes, préconisent les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (comme le céfotaxime) comme traitement de première intention du fait que les germes les plus fréquemment en cause sont des BGN aérobies telles qu'*E. coli* [20,21]. Les options alternatives sont l'amoxicilline/

**Tableau 1** Principales recommandations pour la prescription d'antibiotiques chez les malades atteints de cirrhose

Indication	Prescription
Infection spontanée du liquide d'ascite communautaire	Céfotaxime (2 g/6 h ou 2 g/12 h IV) ou amoxicilline/acide clavulanique (1-0,2 g/8 h puis 0,5-0,125 g/8 h PO) pendant cinq à sept jours. L'administration IV d'albumine humaine (solution à 20 %) est recommandée : 1,5 g/kg le jour du diagnostic et 1 g/kg au 3 <sup>e</sup> jour
Hémorragie digestive	Norfloxacine, 800 mg/jour pendant sept jours
Prévention d'une récurrence de l'infection du liquide d'ascite (prophylaxie secondaire)	Norfloxacine, 400 mg/jour ; la durée du traitement n'est pas établie (à vie, jusqu'à la transplantation hépatique ou tant qu'il y a de l'ascite)
Prévention d'un premier épisode d'infection du liquide d'ascite (prophylaxie primaire)	Efficacité démontrée chez les maladies avec une concentration de protides dans le liquide d'ascite $< 15$ g/L et une dysfonction rénale ou une insuffisance hépatocellulaire sévère. La norfloxacine est utilisée à la dose de 400 mg/jour ; la durée du traitement n'est pas établie (à vie, jusqu'à la transplantation hépatique ou tant qu'il y a de l'ascite)

acide clavulanique et les quinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) [21]. Cependant, les souches *E. coli* productrices de BLSE sont résistantes aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et bien souvent à l'amoxicilline/acide clavulanique et aux quinolones. Par conséquent, les recommandations internationales [20,21] ne sont pas appropriées pour traiter les patients avec une infection du liquide d'ascite due aux souches productrices de BLSE. Cependant, ces souches sont sensibles à l'imipénème et le plus souvent à une combinaison pipéracilline + tazobactame [7]. Il est possible que la surmortalité des infections causées par les bactéries productrices de BLSE [7] soit en relation avec le retard de la mise en route de l'antibiothérapie adaptée.

Un enjeu majeur est d'identifier les malades à risque de développer une infection par les souches productrices de BLSE. Il a été récemment montré que la nature nosocomiale de l'infection, une antibioprofylaxie prolongée par la norfloxacine, une infection récente par une bactérie multirésistante, et l'utilisation récente d'une  $\beta$ -lactamine étaient indépendamment associées au développement des infections causées par des souches multirésistantes [7].

L'infection spontanée du liquide d'ascite est résolue par le traitement antibiotique dans plus de 90 % des cas [20–22]. La résolution doit être confirmée par la mise en évidence d'une diminution très significative de la numération des neutrophiles dans le liquide d'ascite (la numération de contrôle faite après 48 h de traitement montrant un chiffre de neutrophiles dont la valeur est < 25 % de la valeur avant traitement) et une stérilisation du liquide, s'il était positif initialement [21]. Une seconde paracentèse 48 heures après le début du traitement peut permettre d'évaluer l'efficacité du traitement. L'aggravation des signes cliniques et/ou l'absence de réduction voire l'augmentation de la numération des neutrophiles dans l'ascite suggèrent un échec du traitement antibiotique. Cet échec est dû soit à une bactérie résistante soit à une péritonite bactérienne secondaire. Une fois que celle-ci a été éliminée par les examens appropriés (essentiellement examen tomodensitométrique de l'abdomen) [21], le traitement antibiotique doit être modifié en fonction de la sensibilité *in vitro* de la souche isolée, ou modifié ou changé pour un autre traitement empirique à large spectre [4].

### **Infection urinaire**

Les quinolones et le triméthoprime-sulfaméthoxazole sont les traitements de première intention de l'infection urinaire non compliquée dans la population générale [4]. Cependant, lorsque l'infection est causée par une souche productrice de BLSE, il faut savoir qu'elle peut être résistante aux quinolones et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Par conséquent, ces antibiotiques ne peuvent pas être utilisés dans les régions où la prévalence des infections urinaires à souches productrices de BLSE est élevée.

### **Pneumonie**

L'administration empirique d'amoxicilline/acide clavulanique ou d'une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération plus un macrolide ou de la lévofloxacine est utilisée chez les patients avec pneumonie communautaire [4]. Cependant, ce régime empirique est inactif sur *P. aeruginosa* et SDMR. Quand ces microorganismes sont suspectés ou quand un échec du traitement est observé, un autre régime peut être utilisé (par exemple, ceftazidime ou pipéracilline-tazobactame plus ciprofloxacine en cas de *P. aeruginosa*, et adjonction de vancomycine en cas de SDMR).

### **Infections des tissus mous**

Compte tenu de la variété des germes possiblement en cause (cf. supra), le choix de l'antibiothérapie empirique dépend de l'épidémiologie locale et doit prendre en compte la prévalence des souches productrices de BLSE [4].

### **Prévention de la défaillance d'organe associée au sepsis**

Un essai clinique randomisé en ouvert chez les malades avec une infection spontanée du liquide d'ascite sans choc et traitée par le céfotaxime a montré que l'administration intraveineuse d'une solution à 20 % d'albumine (1,5 g/kg dans les six heures suivant le diagnostic et 1 g/kg au 3<sup>e</sup> jour) prévenait la survenue d'un syndrome hépatorénal de type 1 (cf. infra pour la définition) et diminuait la mortalité à l'hôpital de 29 à 10 % [22].

### **Prise en charge des défaillances d'organe**

#### **Insuffisance circulatoire**

Les cirrhotiques avec un choc septique reçoivent des solutions de remplissage vasculaire et des vasopresseurs. Il n'y a pas de résultats d'essais randomisés pour aider à la prise en charge de ces malades [4].

#### **Insuffisance surrénale**

Une étude a montré son existence chez les cirrhotiques avec un choc septique [23]. Il n'y a pas d'essais randomisés évaluant les effets de l'administration d'hydrocortisone chez ces malades.

#### **Encéphalopathie hépatique et insuffisance hépatique**

Les mesures générales comprennent l'intubation trachéale et la mise en place d'une sonde gastrique chez les patients avec une encéphalopathie sévère [24]. Les sédatifs doivent être évités [24]. La correction du facteur précipitant est très

importante. Le lactulose est utilisé en lavement ou via une sonde gastrique [24].

Deux essais randomisés ont évalué les systèmes extracorporels de suppléance hépatique [25,26]. Le premier essai a enrôlé des malades avec une encéphalopathie grade III-IV, la plupart avaient d'autres défaillances d'organe [25]. Dans cet essai, la dialyse à l'albumine (système MARS<sup>®</sup>, *Molecular Adsorbent Molecular System*) a été montrée plus efficace que le traitement médical standard pour améliorer l'encéphalopathie hépatique [25]. Le second essai a comparé le système Prometheus<sup>®</sup> au traitement médical standard chez des cirrhotiques avec différentes défaillances d'organe [26]. Le traitement par Prometheus<sup>®</sup> n'a pas amélioré la survie sauf chez les malades avec un score MELD >30 et chez les malades avec une défaillance rénale (cf. infra).

### **Insuffisance rénale aiguë**

Le syndrome hépatorénal de type 1 est une insuffisance rénale aiguë du cirrhotique qui est définie par l'absence : 1) de choc ; 2) d'administration d'une drogue néphrotoxique ; 3) de lésion du parenchyme rénal ; et 4) de réponse au remplissage vasculaire [4,27]. L'administration de terlipressine (un analogue de la vasopressine) associée à l'albumine intraveineuse est recommandée pour le traitement du syndrome hépatorénal avec une efficacité dans 40 % des cas [27]. En cas de non-réponse, l'épuration extrarénale est utilisée. Cependant, les modalités et les doses de ce traitement n'ont pas encore été définies [27]. Le système Prometheus<sup>®</sup> améliore la survie des malades avec un syndrome hépatorénal de type 1 [26].

### **Insuffisance respiratoire aiguë**

Il n'y a pas de résultats d'essais randomisés spécifiquement conduits chez les cirrhotiques pour guider le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë chez ces malades [4].

### **Désordres de la coagulation**

Il n'y a pas de résultats d'essais randomisés spécifiquement conduits chez les cirrhotiques pour guider le traitement des désordres de la coagulation chez ces malades [4].

## **Prévention du sepsis**

L'infection bactérienne étant fréquemment due à la translocation de BGN intestinales, la prévention est fondée sur la décontamination intestinale sélective avec une fluoroquinolone (par exemple la norfloxacine) [21].

## **Malades avec une hémorragie digestive**

Cette complication est à haut risque d'infection. Il a été clairement établi que chez les malades avec une hémorragie digestive l'administration d'une antibioprophylaxie réduisait l'incidence d'infections et améliorait la survie [28]. Actuellement, l'antibiothérapie fait partie du traitement médical standard des hémorragies digestives chez les cirrhotiques. On utilise la norfloxacine à la dose de 800 mg/jour pendant sept jours [21]. Une alternative est l'administration intraveineuse de ceftriaxone (1 g/jour pendant sept jours) [29]. Cependant, avec l'un ou l'autre antibiotique, le risque est de ne pas prévenir les infections causées par les souches productrices de BLSE.

### **Prophylaxie primaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite**

Chez les malades qui n'ont jamais eu d'épisode d'infection du liquide d'ascite, l'existence d'une cirrhose avancée et d'un taux de protides bas (< 15 g/L) sont des facteurs de risque d'un premier épisode de ce type d'infection [21]. Un essai randomisé en double insu contre placebo conduit dans cette catégorie de malades a évalué l'efficacité de l'administration pendant 12 mois de 400 mg/jour de norfloxacine [30]. La norfloxacine a amélioré la survie à trois mois mais pas un an ; elle a diminué significativement le risque à un an d'infection du liquide d'ascite et de syndrome hépatorénal. L'effet de la prophylaxie primaire chez des malades atteints de cirrhose moins sévère n'est pas clairement établi [31].

### **Prophylaxie secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite**

Après un épisode d'infection spontanée du liquide d'ascite, il y a un risque élevé de récurrence à un an (70 %) [21]. L'administration prolongée de norfloxacine réduit ce risque à 20 % [32]. Cependant, comme cela a été discuté précédemment, les malades traités par norfloxacine au long cours risquent de développer des bactéries résistantes, non seulement aux quinolones mais également à de très nombreux autres antibiotiques.

## **Conclusions**

Chez les malades atteints de cirrhose, le sepsis bactérien est une cause majeure de défaillance d'organes et de décès. Une meilleure compréhension des mécanismes de survenue de l'infection et ceux de la réponse de l'hôte à cette infection devrait permettre d'améliorer le traitement et la prévention du sepsis dans la cirrhose.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al (2002) Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 35:140–8
- Wong F, Bernardi M, Balk R, et al (2005) International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 54:718–25
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al (2007) Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 45:223–9
- Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al (2009) Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 50:2022–33
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al (2010) Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 139:1246–56
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al (2010) Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:979–85
- Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al (2012) Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 55:1551–61
- Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al (2003) Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 23:440–8
- Moreau R, Hadengue A, Soupison T, et al (1992) Clinical, hemodynamic and metabolic characteristics and ICU outcome of septic shock in patients with cirrhosis. *Crit Care Med* 20:746–50
- Horowitz Y, Sperber AD, Almog Y (2004) Gram-negative cellulitis complicating cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 79:247–50
- Mohan P, Ramu B, Bhaskar E, Venkataraman J (2011) Prevalence and risk factors for bacterial skin infection and mortality in cirrhosis. *Ann Hepatol* 10:15–20
- Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al (2009) Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 48:1230–6
- Tazi KA, Bièche I, Paradis V, et al (2007) In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J Hepatol* 46:1075–88
- Navasa M, Follo A, Filella X, et al (1998) Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 27:1227–32
- Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP (2012) Disease tolerance as a defense strategy. *Science* 335:936–41
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286:1754–8
- Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al (2001) Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 34:255–61
- Das V, Boelle PY, Galbois A et al (2010) Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 38:2108–16
- Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al (2012) Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 56:95–102
- Runyon BA (2009) Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 49:2087–107
- European Association for the Study of the Liver, Ginès P, Angeli P, et al (2010) EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 53:397–417
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409
- Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al (2006) Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 44:1288–95
- Blei AT, Córdoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2001) Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96:1968–76
- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al (2007) Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46:1853–62
- Kribben A, Gerken G, Haag S, et al (2012) Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 142:782–9
- Moreau R, Lebrec D (2003) Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 37:233–43
- Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al (1999) Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 29:1655–61
- Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al (2006) Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 131:1049–56
- Fernández J, Navasa M, Planas R, et al (2007) Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 133:818–24
- Terg R, Fassio E, Guevara M, et al (2008) Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 48:774–9
- Gines P, Rimola A, Planas R, et al (1990) Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 12:716–24