

Infections bronchopulmonaires chez le patient cirrhotique

Bronchopulmonary Infections in Cirrhotic Patients

A. Gacouin · J.-M. Tadié · Y. Le Tulzo

Reçu le 19 novembre 2014 ; accepté le 13 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé La cirrhose et la consommation excessive d'alcool s'accompagnent de modifications de l'immunité acquise et innée, qui prédisposent au développement de pneumonies graves, le plus souvent bactériennes, mais aussi virales ou fongiques. L'infection pulmonaire peut être l'élément déclenchant d'un « syndrome d'insuffisance hépatocellulaire aiguë surchronique », dont la mortalité à court terme est élevée. Le diagnostic d'infection pulmonaire est plus complexe et la documentation microbiologique plus rare chez le patient cirrhotique que chez le patient non cirrhotique. La prise en charge thérapeutique repose sur un traitement anti-infectieux précoce et adapté, ainsi que sur la prévention des défaillances d'organes, en particulier de l'insuffisance rénale. Si le pronostic des patients cirrhotiques avec choc septique pris en charge en réanimation s'est amélioré au cours des dernières années, la mortalité de ces patients reste cependant encore élevée. Au décours d'une infection pulmonaire grave, le pronostic des patients cirrhotiques décompensés est médiocre à court terme. Le patient doit alors être orienté vers un projet de greffe.

Mots clés Cirrhose · Pneumonies · Insuffisance hépatocellulaire aiguë surchronique · Choc septique

Abstract Cirrhosis, due to excessive alcohol consumption, is associated with innate and adaptive immune dysfunctions, which predispose to the development of severe bacterial, viral but also fungal pneumonia. Pulmonary infection can trigger an acute-on-chronic-liver failure, a syndrome associated with high short-term mortality. The management of affected patients requires a prompt and appropriate antimicrobial therapy associated with the prevention of organ failures, especially renal failure. The intensive care unit (ICU) outcome of patients with cirrhosis and septic shock has

improved over time but still remains high. Liver transplantation should be considered in patients with decompensated cirrhosis following severe pulmonary infection.

Keywords Cirrhosis · Pneumonia · Acute-on-chronic-liver failure · Septic shock

Introduction

La cirrhose prédispose au développement d'infections graves [1–5]. De 25 à 35 % des patients cirrhotiques hospitalisés se présentent avec, ou vont développer, une infection bactérienne [6,7], soit une incidence quatre à cinq fois supérieure à celle observée dans la population générale. Environ 40 % de ces infections sont acquises à l'hôpital, et un tiers est en rapport avec un soin [8]. La cirrhose décompensée à l'occasion d'un événement identifié et compliquée d'une défaillance d'organe définit le « syndrome d'insuffisance hépatocellulaire aiguë surchronique » [9], dont la mortalité à court terme est élevée. Dans 33 % des cas, l'événement précipitant est une infection bactérienne [10]. Les pneumonies se situent au troisième rang des infections bactériennes du cirrhotique, après les infections spontanées du liquide d'ascite (de l'ordre de 25 % des infections) les infections urinaires (20 %) et sont d'un niveau proche de celui des infections cutanées ou des bactériémies spontanées (15 %) [11]. Dans la population spécifique des patients cirrhotiques pris en charge en réanimation pour choc septique, le poumon passe au premier rang des sites infectés [12,13]. La consommation excessive d'alcool augmente le risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [14,15], d'acquérir une pneumonie associée à la ventilation mécanique [16] et de prolonger la durée de ventilation mécanique [17]. La cirrhose s'accompagne de modifications complexes de l'immunité innée et acquise aboutissant à un état d'immunodépression, mais cet état est aussi à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique excessive en réponse à l'infection pulmonaire [18]. La cirrhose, mais aussi la consommation

A. Gacouin (✉) · J.-M. Tadié · Y. Le Tulzo
Réanimation médicale, service des maladies infectieuses
et réanimation médicale, équipe infectiologie CIC-Inserm-0203,
hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 2, rue Henri-le-Guilloux,
F-35033 Rennes cedex, France
e-mail : arnaud.gacouin@chu-rennes.fr

excessive d'alcool souvent associée en France altèrent l'immunité du poumon [19,20]. Le diagnostic clinique et biologique d'infection pulmonaire chez le cirrhotique peut être difficile du fait des conséquences de la cirrhose sur le poumon et des manifestations communes avec le syndrome de réaction inflammatoire systémique (SIRS). De plus, l'infection ne sera documentée au plus que dans la moitié des cas [1-5,11]. Dans ce contexte d'immunodépression, des agents pathogènes de natures différentes peuvent être impliqués, y compris non bactériens tels qu'*Aspergillus fumigatus*, en particulier en réanimation [21]. Le retard au traitement antibiotique adapté a été identifié parmi les facteurs de mauvais pronostic des pneumonies bactériennes [12] et le risque d'acquisition et d'infection à bactéries multirésistantes (BMR) semble augmenté chez ces patients [2]. La pharmacocinétique de nombreux antibiotiques est modifiée par l'état de cirrhose [22]. L'infection multiplie par quatre le risque de décès de ces patients [23]. Bien qu'en baisse, la mortalité en réanimation du choc septique reste élevée chez les patients cirrhotiques, de l'ordre de 65 à 70 % dans les études françaises récentes [13,24] et le développement d'une insuffisance rénale dans le sillage d'une infection pulmonaire reste un marqueur majeur de mauvais pronostic [25,26]. Un projet de transplantation doit être rapidement envisagé chez ces patients.

Facteurs non immunologiques et immunologiques participant à l'augmentation du risque d'infections bronchopulmonaires chez le cirrhotique

Les pneumonies représentent de 13 à 20 % des infections bactériennes du cirrhotique et touchent selon les séries entre 1 et 4 % des patients cirrhotiques pris en charge à l'hôpital [6,11,27], cette fréquence ne semblant pas avoir augmenté significativement pendant ces dernières années [28]. Si l'on considère la population des patients cirrhotiques admis en réanimation, 15 à 45 % d'entre eux se présentent avec une pneumonie [13,24,29]. Le poumon devient alors le site le plus fréquemment infecté, soit 40 à 45 % des infections. De plus, la cirrhose augmente le risque de décès par insuffisance respiratoire aiguë [30]. Curieusement, la cirrhose a rarement été évaluée parmi les facteurs de risque de pneumonie acquise sous ventilation mécanique [31]. En France, la cirrhose est d'origine alcoolique dans plus de deux tiers des cas chez les patients hospitalisés [10]. Les conséquences de la consommation excessive d'alcool et celles de la cirrhose sont donc souvent indissociables pour expliquer l'augmentation du risque d'infection pulmonaire constaté chez ces patients. Les atteintes de l'immunité sont d'autant plus complexes que la cirrhose est parfois d'origine auto-immune ou associée à une co-infection par le VIH et qu'il n'est pas

rare que les patients présentent un état de dénutrition avancé. Des facteurs non immunologiques et immunologiques prédisposent aux infections bronchopulmonaires chez le patient cirrhotique, en relation avec l'atteinte hépatique et/ou la consommation excessive d'alcool.

Facteurs non immunologiques

Les micro- ou macro-inhalations de liquides salivaires ou gastriques à l'occasion d'épisodes d'alcoolisations aiguës ou d'encéphalopathies hépatiques sont fréquentes chez le patient cirrhotique. La consommation chronique d'alcool, souvent associée à celle du tabac, altère les défenses mécaniques des voies aériennes supérieures du fait d'une diminution de la production de salive, d'une atteinte de l'intégrité gingivale, d'un mauvais état dentaire qui en découle, l'ensemble favorisant la colonisation bactérienne. Le réflexe de toux est diminué par l'alcool et l'encéphalopathie hépatique. Les patients cirrhotiques hospitalisés pour pneumonie présentent plus fréquemment des troubles de la conscience que les patients non cirrhotiques [32], jusqu'à un tiers des patients dans certaines séries [33]. L'infection pulmonaire semble être un facteur indépendant de surmortalité à court et long terme chez les patients avec encéphalopathie hépatique [34]. Le transport mucociliaire est altéré par l'alcool et le tabac [35]. La course diaphragmatique peut être limitée par de l'ascite. Des troubles de la ventilation peuvent être secondaires au développement d'un hydrothorax. La réalisation de fibroscopies œsogastriques, en particulier en période hémorragique, augmente le risque d'acquisition de pneumonies en cours d'hospitalisation (2 à 14 %) [36,37] de même que l'intubation [4,38,39].

Facteurs immunologiques

Considérations générales

La description exhaustive des modifications de l'immunité rencontrées chez les patients cirrhotiques dépasse le cadre de cet article. Une revue récente a été consacrée à ce sujet [18]. De même, plusieurs revues ont été consacrées aux désordres immunologiques associés à la consommation excessive d'alcool [19,20,40,41]. Les modifications complexes de l'immunité innée et acquise associées à la cirrhose, en plus de celles secondaires à la consommation excessive d'alcool, ont pour conséquences une incidence et une sévérité accrues des infections bactériennes, dont les pneumonies. Ces modifications concernent l'immunité générale, ainsi que l'immunité locale pulmonaire. Les altérations de l'immunité innée et acquise touchent à la fois les fonctions de reconnaissances, les fonctions effectrices et les mécanismes de régulation, aboutissant in fine à un déséquilibre de la balance entre les processus pro- et anti-inflammatoires. Ce déséquilibre

participe largement à la constitution du syndrome d'insuffisance hépatocellulaire aiguë surchronique [9,10]. Les anomalies de l'immunité ne sont pas constantes au cours de la cirrhose et dépendent en partie de son étiologie (alcool, virus, maladie auto-immune) et de sa sévérité [18].

Altération de l'immunité innée et cirrhose [18]

Chez le patient cirrhotique sont décrites des altérations de l'expression et de la fonctionnalité des *pattern recognition receptors* (PPR) solubles, membranaires et cytoplasmiques [42]. Parmi les anomalies les mieux étudiées chez le cirrhotique, on retient les dysfonctions des *toll-like receptors* (TLR) 2 et 4 impliqués dans la reconnaissance des composants de la paroi des agents infectieux, des *lipopolysaccharides* (LPS) pour TLR 4, du peptidoglycane, des lipoprotéines et des glycopospholipides pour TLR 2. Un phénomène de tolérance au LPS, accompagné d'une diminution de la translocation nucléaire du facteur nucléaire *NF-κB* secondaire à une altération de la voie de signalisation TLR 4, est constaté entre autres au niveau des cellules endothéliales des sinusoides hépatiques après expositions répétées à de petites doses de LPS [43]. Plusieurs anomalies du génotype du PPR associées à une augmentation du risque d'infection ont été décrites chez le cirrhotique [44]. D'autre part, la réponse immunitaire innée induite par les produits microbiens, dont le LPS, est plus marquée chez le patient cirrhotique que dans la population générale. Cela est une conséquence à la fois d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, dont *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) et IL-6, mais aussi d'un déficit de synthèse des cytokines anti-inflammatoires, dont IL-10. Les monocytes du cirrhotique présentent donc de nombreuses altérations de leurs fonctions, incluant aussi une diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et de la production d'enzymes lysosomiales. Une augmentation du nombre de monocytes circulants pro-inflammatoires CD14+CD16+ est constatée chez ces patients [45], mais pas chez les consommateurs d'alcool « à risque » et sans cirrhose hépatique [46]. Chez les patients cirrhotiques Child C est décrit aussi un phénomène de désactivation probablement secondaire aux épisodes répétés d'entotoxémie, phénomène accompagné d'une diminution de l'expression de HLA-DR [47]. Les macrophages, représentés à 80 % par les cellules de Kupffer au niveau hépatique, voient leurs fonctions altérées chez les patients cirrhotiques, dont la conséquence globale est une diminution de la capacité du système réticuloendothélial à filtrer les bactéries et à éliminer les endotoxines provenant de la translocation intestinale [48]. Si les polynucléaires circulants du cirrhotique sont dans un état d'activation, cet état d'activation permanente s'accompagne d'une déplétion énergétique altérant les capacités de chimiotactisme, de phagocytose et d'activité bactéricide [49]. Les capacités d'opsonisation du complément et les taux de C3 sont diminués [50].

Altérations de l'immunité acquise et cirrhose

En plus de la réduction du nombre de polynucléaires circulants, le nombre de lymphocytes B, T-helpers et T-cytotoxiques est diminué. Globalement, ces lymphocytes ont une activité cytotoxique diminuée. Ainsi, les lymphocytes B des patients cirrhotiques présentent différentes anomalies fonctionnelles, en partie secondaires aux stimulations répétées des bactéries ou d'éléments bactériens. Ces anomalies fonctionnelles sont impliquées dans la constitution de la fibrose hépatique, de l'hypertension portale, ainsi que dans la diminution de la réaction vaccinale et dans l'augmentation du risque infectieux. Le nombre de lymphocytes mémoires B CD27+ est diminué. La capacité de stimulation des lymphocytes T CD4+ par les lymphocytes B isolés de patients cirrhotiques est diminuée, en comparaison avec celle de patients non cirrhotiques [51]. L'augmentation de la synthèse des immunoglobulines (Igs), et particulièrement des IgA, semble être plus secondaire à des stimulations bactériennes répétées qu'à un défaut de clairance [52]. Là encore, cet état de stimulation antigénique permanent semble entraîner un état « d'épuisement » des lymphocytes B. Une réduction importante du nombre de lymphocytes T circulants CD3+ est aussi observée chez ces patients. La proportion de lymphocytes CD4+ et CD8+ exprimant des marqueurs d'apoptose est plus élevée chez les sujets cirrhotiques que chez les sujets témoins. La cirrhose, comme la consommation excessive d'alcool, fait pencher la balance du côté de l'état pro-inflammatoire Th2, au détriment de l'état anti-inflammatoire Th1.

Altérations de l'immunité pulmonaire et cirrhose

Les modèles animaux modifiés génétiquement pour être déficients pour certains PPR expliquent combien les modifications de l'immunité innée associées à la cirrhose peuvent altérer la réponse à l'infection au niveau pulmonaire [53]. Ainsi, les souris déficientes pour TLR 2 et 4 ont une réaction inflammatoire diminuée au niveau pulmonaire, une diminution du recrutement des polynucléaires neutrophiles et une baisse de la clairance bactérienne favorisant la multiplication de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* [54,55].

Chez l'homme, Wallaert et al. [56] ont montré, chez des patients cirrhotiques sans infection, une augmentation du nombre de lymphocytes T CD8+ sur le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA), mais pas dans le sang, suggérant à l'état basal un excès de lymphocytes suppresseurs au niveau pulmonaire. De plus, les concentrations d'albumine et d'Igs dans le liquide de LBA étaient augmentées chez les patients cirrhotiques comparées à celles des sujets témoins, témoignant d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Plus récemment, Foreman et al. [57] ont montré une

réduction importante des concentrations de glutathion sur le LBA prélevé chez 15 patients cirrhotiques non infectés comparativement aux concentrations notées chez le groupe témoin, avec une augmentation du ratio glutathion oxydé sur glutathion total. Les résultats de cette étude suggèrent une diminution du potentiel antioxydant à l'étage alvéolaire et donc une moindre capacité au contrôle local de l'inflammation. Cette réduction importante du glutathion dans l'alvéole, à environ 20 % du taux normal, associée à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, explique en partie l'augmentation du risque de SDRA chez le patient cirrhotique. Dans un modèle expérimental de pneumonie à pneumocoque chez des rats cirrhotiques, il a été montré que les mécanismes de défense impliqués en amont de l'action des polynucléaires neutrophiles étaient largement altérés (diminution des taux de lysozyme et des fractions C3 du complément dans le LBA), comme sont altérées les capacités de phagocytose et de lyse de *S. pneumoniae* [58].

Impact de la consommation excessive d'alcool sur l'immunité du poumon [20,35,59,60]

L'augmentation du risque de pneumonies chez les patients alcooliques est décrite de longue date et étayée par plusieurs séries [61], conséquence là encore d'un certain niveau d'immunodépression. L'impact de l'exposition à l'alcool sur l'immunité est complexe, tant au niveau général que pulmonaire, avec des effets différents selon que la consommation d'alcool est aiguë ou chronique, en particulier sur la réponse inflammatoire, qui globalement, est augmentée par l'exposition chronique et diminuée par l'exposition aiguë [20].

De nombreux mécanismes de défense vis-à-vis des agents infectieux sous la dépendance de l'immunité innée sont altérés par l'exposition prolongée à l'alcool. Ainsi, l'ingestion chronique d'alcool altère la phagocytose et la production d'ions superoxydes par les macrophages alvéolaires en réponse à l'exposition bactérienne [62,63]. L'exposition aiguë entraîne une diminution de la transcription de *NF-κB* et de la production des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages alvéolaires en particulier du *TNF-α* [64,65] indispensable pour limiter la prolifération pulmonaire de *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *K. pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis*. De plus, le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles est diminué par l'exposition à l'alcool, alors que les patients alcooliques sont souvent neutropéniques [20]. En résumé, les capacités globales d'adhésion, de chimiotactisme, d'activité bactéricide et de production de cytokines pro-inflammatoires des macrophages alvéolaires et des neutrophiles sont altérées chez les alcooliques. Les preuves de l'altération de l'immunité acquise après exposition à l'alcool sont nombreuses, allant de la démonstration d'une diminution de la multiplication dans le poumon des lympho-

cytes CD4⁺ et CD8⁺ en réponse à une infection par *M. tuberculosis* dans un modèle de souris rendues alcooliques, à la mise en évidence d'une diminution de la synthèse d'IL-17, cytokine impliquée dans la coopération entre immunité innée et acquise en réponse à une infection par *K. pneumoniae*.

En résumé, la cirrhose et la consommation excessive d'alcool s'accompagnent d'importantes modifications de l'immunité des patients, tant au niveau systémique qu'au niveau local pulmonaire. L'altération de toutes les composantes des défenses immunitaires (défenses non spécifiques des voies aériennes supérieures, immunité innée et acquise systémique et pulmonaire) participe à l'augmentation de la fréquence des infections bronchopulmonaires et au développement de formes graves avec défaillances d'organes extraréspiratoires.

Difficultés du diagnostic de pneumonie chez le cirrhotique

La précocité du diagnostic de pneumonie est un élément pronostique majeur chez un patient cirrhotique. Malheureusement, il est établi que les patients cirrhotiques peuvent rester longtemps asymptomatiques, alors qu'ils présentent une infection bactérienne, y compris bactériémique [3,4]. Il est par conséquent indispensable d'évoquer l'hypothèse d'une pneumonie chez tout patient présentant une cirrhose décompensée, au même titre qu'une infection spontanée du liquide d'ascite ou une infection urinaire. Les signes de réponse inflammatoire systémique sont de valeur limitée dans ce contexte. La tachycardie est peu informative chez des patients présentant souvent à l'état basal un état d'hyperdynamisme ou une ascite sous tension. À l'opposé, l'absence de tachycardie peut être due à un traitement par β-bloquants. La polypnée peut être en rapport avec l'encéphalopathie hépatique, et l'absence d'élévation des leucocytes expliquée par un hypersplénisme. Cela a pour conséquence que, sur la base de ces critères, il est estimé que jusqu'à 30 % des patients avec une cirrhose décompensée, mais sans infection, ont les critères de SIRS [66,67]. L'auscultation pulmonaire est parfois rendue difficile par une hypoventilation des bases liée à l'ascite ou encore par la présence d'épanchements pleuraux, en particulier à droite. L'hypoxémie peut être la conséquence d'un syndrome hépatopulmonaire, alors qu'il n'y a pas d'atteinte parenchymateuse. En dehors de toute infection, les patients cirrhotiques peuvent présenter sur la radiographie comme au scanner diverses anomalies (épanchements pleuraux, troubles de ventilation, images de shunts liés à un syndrome hépatopulmonaire...) [68].

La protéine C réactive (CRP) essentiellement fabriquée par le foie et la procalcitonine (PCT) de fabrication plus ubiquitaire sont les deux protéines de l'inflammation les plus utilisées en clinique. Théoriquement, du fait de la possibilité

d'une moindre synthèse, en particulier dans les cirrhoses de stade avancé Child-Pugh C, il y a risque d'un défaut de synthèse de ces deux protéines. En réalité, les études semblent montrer que la PCT comme la CRP n'ont pas une moindre performance pour le diagnostic d'infection chez le cirrhotique comparé à la population standard. Il semble que la PCT soit supérieure à la CRP chez le patient cirrhotique. Pour une valeur seuil de 24,7 ng/ml, l'aire sous la courbe de la CRP est de 0,811, pour une valeur seuil de 0,49 ng/ml, l'aire sous la courbe de la PCT est de 0,89 [4]. La PCT n'a pas été évaluée dans l'aide à la conduite de l'antibiothérapie chez le cirrhotique. Concernant l'expression du CD64 des polynucléaires neutrophiles, comme la production de la CRP, celle-ci semble être diminuée par l'alcoolisation aiguë [69]. D'une part, on estime que de 30 à 50 % des infections bactériennes du cirrhotique restent sans documentation. D'autre part, la précocité de l'antibiothérapie adaptée est un facteur pronostique majeur. Chez ces patients fragiles se pose donc le rapport bénéfice/risque du LBA, dont la mauvaise tolérance peut amener à l'intubation, à une dégradation hémodynamique conduisant à une dégradation de la fonction rénale. Privilégier une stratégie diagnostique « non invasive » telle que proposée chez les patients d'hémo-oncologie [70] semble licite chez les patients cirrhotiques, d'autant plus que la cirrhose est évoluée (Fig. 1).

Séries récentes consacrées aux pneumonies chez le patient cirrhotique

Finalement, peu de séries récentes et descriptives ont été consacrées spécifiquement à l'étude des pneumonies chez le patient cirrhotique. Viasus et al. [33] ont comparé, à l'occasion d'une étude prospective observationnelle réalisée de 1995 à 2008 sur des patients pris en charge pour pneumonie, 90 patients cirrhotiques à 3 330 patients non cirrhotiques et sans autre facteur d'immunodépression (neutropénie, transplantation, chimiothérapie, corticothérapie prolongée ou infection par le VIH). Les patients cirrhotiques étaient plus jeunes, avaient plus fréquemment des troubles de conscience à l'admission et un index de sévérité pour les pneumonies plus élevé. Cette étude montre que *S. pneumoniae* reste largement l'agent pathogène le plus impliqué (46,7 versus 33 % chez patients non cirrhotiques, $p = 0,007$). *L. pneumophila* et *H. influenza* étaient impliqués dans environ 5 % des cas, soit une proportion comparable à celle notée chez les patients non cirrhotiques, et *P. aeruginosa* était isolé chez 4,4 % des patients cirrhotiques (versus 0,9 % des patients non cirrhotiques, $p = 0,01$). Une bactériémie était plus fréquente dans le groupe des patients cirrhotiques (21,8 versus 13 %, $p = 0,01$). Par contre, la proportion de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline, à la ciprofloxacine et à l'azythromycine n'était pas plus élevée chez les cirrhotiques. La mortalité

était de 14,4 % chez les cirrhotiques contre 7,4 % dans l'autre groupe ($p < 0,03$). De façon non surprenante, l'admission en réanimation était un des facteurs de mauvais pronostic. Toujours dans le cadre d'une étude prospective observationnelle, Manno et al. [32] ont comparé 29 patients cirrhotiques et infectés par le VIH à 73 patients infectés par le VIH mais sans cirrhose. Dans cette étude, les patients cirrhotiques étaient plus âgés, étaient plus souvent des consommateurs excessifs d'alcool et avaient plus souvent une altération de la conscience à l'admission. Alors que la charge virale et le nombre de CD4 n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, les patients cirrhotiques avaient des signes cliniques moins marqués (fréquence moins élevée de la fièvre et de la polypnée). L'infection n'était documentée que dans 20 % des cas, *S. pneumoniae* étant l'agent pathogène le plus fréquemment isolé chez les cirrhotiques comme chez les non-cirrhotiques. En termes de pronostic, la cirrhose était associée à une mortalité significativement plus élevée (17 versus 2,7 % respectivement, $p = 0,021$) et à une durée d'hospitalisation plus longue. Dans l'étude rétrospective thaïlandaise effectuée sur une large base de données de 4 576 patients cirrhotiques avec ascite, la mortalité était trois fois plus élevée chez les patients qui avaient une pneumonie [71]. Di Pasquale et al. [72] se sont intéressés à 343 patients consécutifs admis en réanimation dans les suites d'une pneumonie, dont 276 sans maladie hépatique, 46 atteints d'une cirrhose et 26 d'une maladie hépatique chronique autre qu'une cirrhose. Il ressort de cette étude que les patients cirrhotiques avaient des scores de sévérité plus élevés à l'admission en réanimation, une CRP plus basse, un taux de documentation pas significativement différent de celui des autres groupes et une mortalité à j28 et j90 significativement plus élevée, respectivement de 63 et de 72 %, alors qu'elle ne dépassait pas 40 % dans les autres groupes.

Sepsis et cirrhose, pronostic des patients admis en réanimation

Un chapitre de la revue a déjà été consacré récemment au sepsis dans la cirrhose [73]. Sans revenir en détail sur ce sujet, on peut schématiquement considérer que la pneumonie peut être le déclencheur extrahépatique d'une réaction inflammatoire excessive chez un patient ayant à l'état basal des défenses immunitaires altérées. Il s'ensuit alors souvent une cascade de défaillances d'organes extrathoraciques qui accompagnent l'infection, en plus de la défaillance hépatique pour laquelle il n'existe pas aujourd'hui de traitement de suppléance efficace dans ce contexte. L'identification du syndrome d'insuffisance hépatique aiguë surchronique est importante, car il s'agit d'un état potentiellement réversible, dont la prise en charge systématique et organisée est appréhendée dans le concept « *predisposition-injury-response-organ*

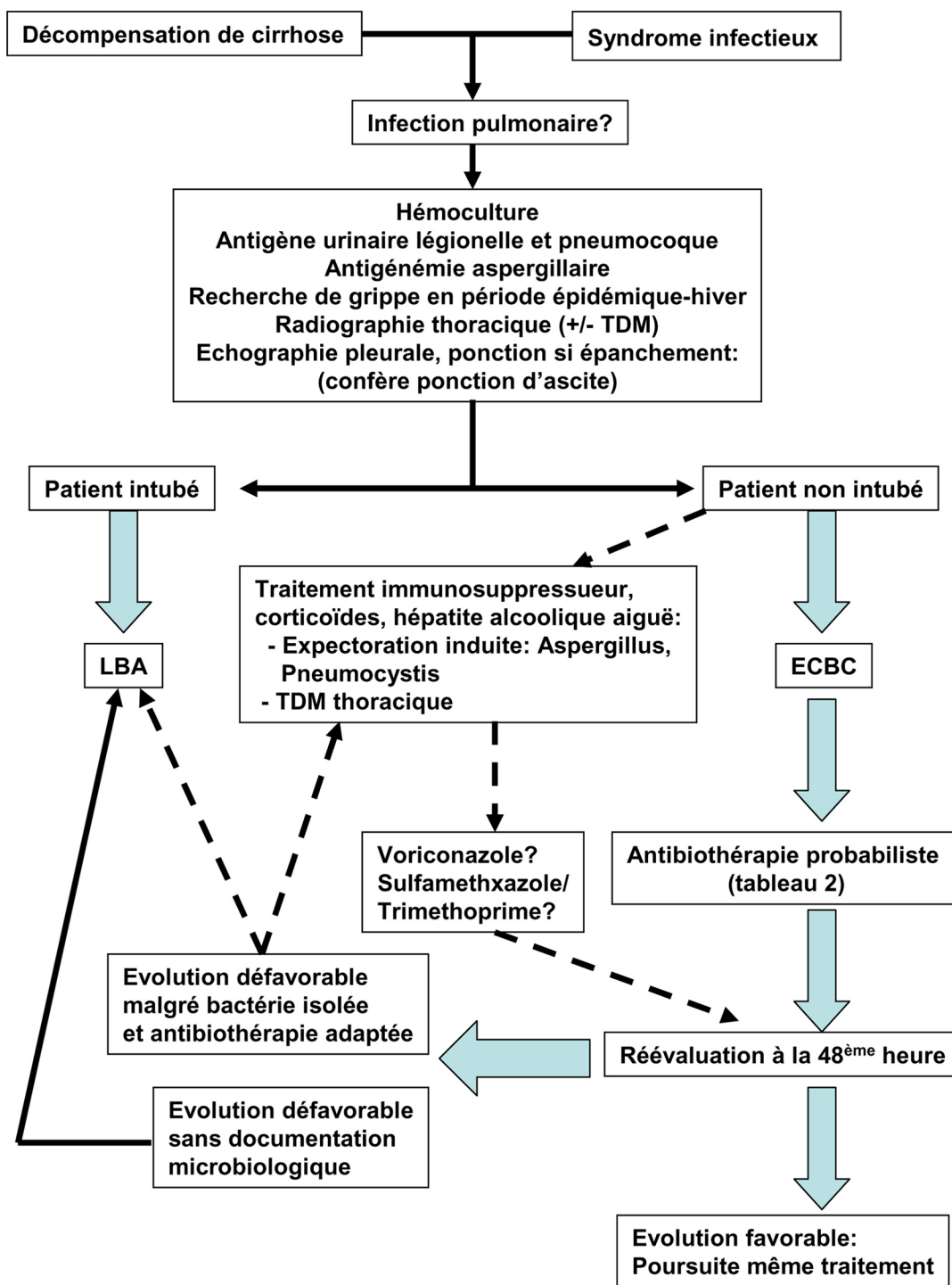


Fig. 1 Proposition d'arbre décisionnel pour la prise en charge diagnostique d'infection pulmonaire chez le cirrhotique décompensé

(PIRO) » [74] (Fig. 2). Jalan et al. [74] ont montré sur une cohorte prospective de patients cirrhotiques décompensant à l'occasion d'un facteur identifié que la mortalité était augmentée significativement par un antécédent d'hospitalisation pour décompensation de la cirrhose, par chaque défaillance d'organe supplémentaire et par l'absence de résolution de ces défaillances. La nécessité de recourir à une ventilation méca-

nique invasive reste un facteur de mauvais pronostic, même si la mortalité en réanimation des patients intubés semble diminuer sur les dix dernières années, passant de 75 % dans la revue de Rabe et al. analysant six études [75] à 65,8 % dans l'étude publiée récemment par Levesque et al. [76]. Dans cette dernière étude prospective française incluant 246 patients cirrhotiques intubés [76], les auteurs montrent qu'en

PNEUMONIE ET CONCEPT « PIRO » DE L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE AIGUE SUR CHRONIQUE

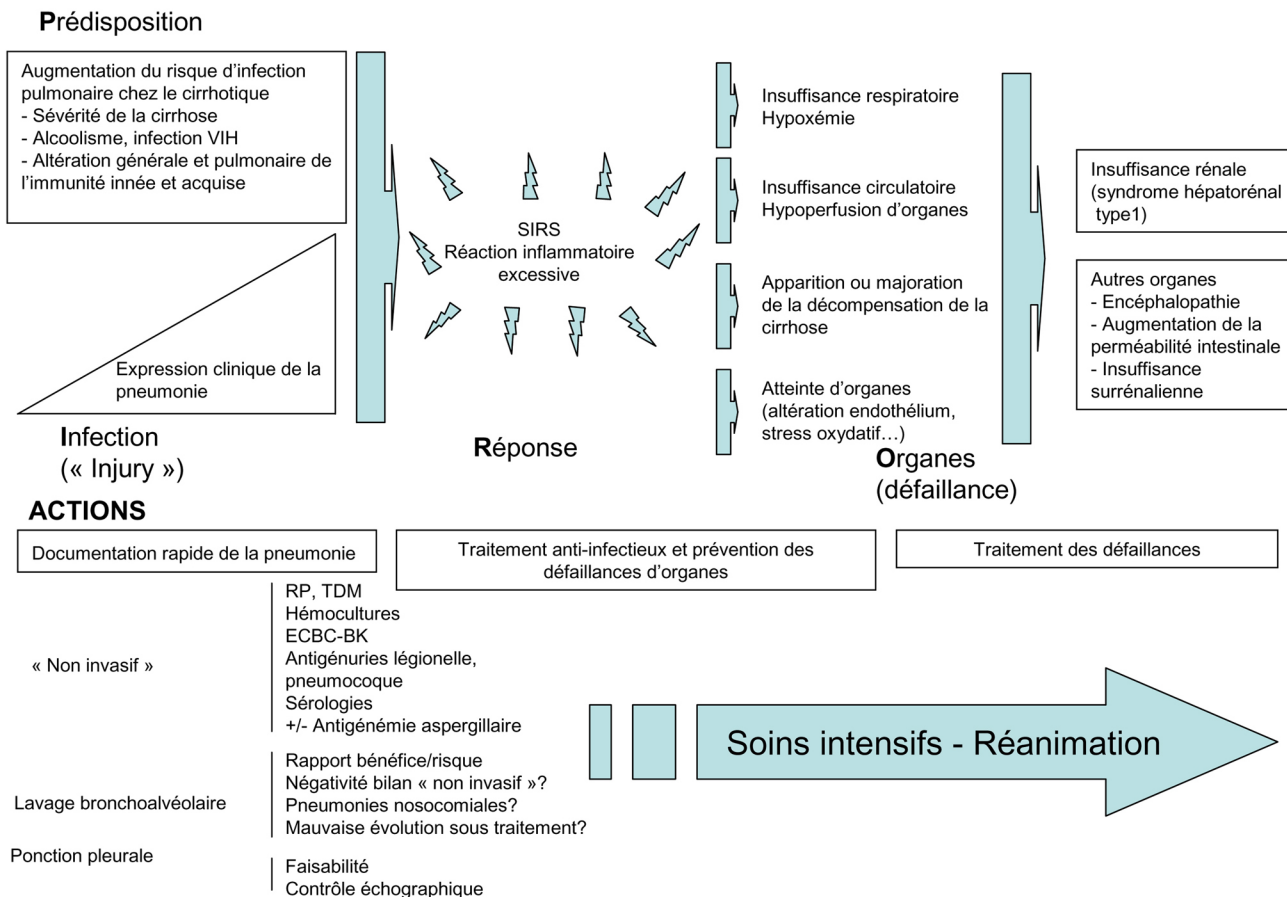


Fig. 2 Pneumonie et concept PIRO (Predisposition, Injury, Response, Organ) chez le cirrhotique

plus des scores pronostiques le recours à d'autres suppléances d'organes que la ventilation et la bilirubinémie à l'admission est associé à la mortalité en réanimation. À un an, la mortalité était de 89 %, le pronostic des patients ayant survécu à la réanimation étant moins bon pour ceux dont la durée de ventilation était supérieure à neuf jours, dont la bilirubinémie à la sortie était supérieure à 64,5 µmol par litre ou encore dont le score de MELD à la sortie était supérieur à 21,5. Parmi les défaillances d'organes autres que respiratoires, l'insuffisance rénale doit être au premier plan des préoccupations du clinicien, puisque son développement multiplie par sept le risque de décès dans l'année [26]. Des scores de gravité combinant des critères du score Child-Pugh ou du MELD et des critères de défaillance d'organes du SOFA ont été naturellement développés, comme par exemple le « CLIF-SOFA score » [10] ou d'autres encore [77]. La description exhaustive du score d'insuffisance hépatocellulaire aiguë surchronique, de même que celle des scores pronostiques qui en découlent et de leur validation, dépasse le cadre de cet article. On pourra se reporter aux références suivantes [9,10,77,78] pour se convaincre de l'importance et de l'impact sur la mortalité des défaillances d'organes autres que respiratoires. Globalement, les scores

fondés sur les défaillances d'organes prédisent mieux la mortalité en réanimation que ceux fondés sur la seule sévérité de la maladie hépatique [77–79]. Les données publiées par Das et al. [79] suggèrent que la performance du score de SOFA sans la défaillance hématologique serait supérieure à j3 qu'à j1.

Alors que le poumon est le site le plus fréquemment infecté chez les patients cirrhotiques admis en réanimation pour un choc septique, les données françaises récentes montrent que le pronostic de ces patients s'est amélioré. Dans l'étude de Galbois et al. [13], si la mortalité en réanimation des patients cirrhotiques est restée significativement plus élevée que celle des patients non cirrhotiques, elle a cependant diminué significativement entre 1998 et 2010, pour passer de 73,8 à 65,5 % ($p = 0,01$). Sauneuf et al. [24] font le même constat sur une comparaison portant entre les périodes 1997–2004 (mortalité de 84 %) et 2005–2010 (mortalité de 60 %, $p = 0,02$ après comparaison). Cependant, il faut rappeler que dans l'étude de Wehler et al. la mortalité hospitalière était de 88 % pour les patients dont le SOFA était supérieur à 8 [80] et que dans celle de Jalan et al. [74] tous les patients avec une défaillance d'organe et ayant présenté une

décompensation dans les six mois précédents étaient décédés dans les deux ans. La prise en charge intensive avant que ne s'installent les défaillances d'organes plaide pour un transfert rapide en unité de soins intensifs ou de réanimation des patients cirrhotiques avec pneumonie (Fig. 2).

Pleurésies purulentes

Les patients dont la cirrhose est compliquée d'un hydrothorax chronique peuvent développer des infections spontanées de ce liquide, dont la pathogénie est identique à celle des infections spontanées du liquide d'ascite [3]. Par conséquent, la gestion d'une infection spontanée du liquide pleural est similaire à celle d'une infection spontanée du liquide d'ascite. Une ponction pleurale exploratrice doit être réalisée. Le liquide pleural seraensemencé sur un flacon d'hémoculture en plus des analyses biochimiques et cytotactériologiques classiques. Les critères d'infection spontanée sont identiques à ceux de l'ascite. Un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur à $250/\text{mm}^3$ amènera à démarrer une antibiothérapie en plus de la perfusion d'albumine à raison de 1,5 g/kg à j1 et de 1 g/kg à j3 et à réaliser un contrôle à la 48^e heure [4,5,81]. L'antibiothérapie empirique repose sur les céphalosporines de troisième génération. Cependant, une antibiothérapie probabiliste élargissant le spectre à des BMR pourra être proposée selon l'écologie locale [2]. Le choix entre drainage et ponctions itératives dépendra de l'importance de l'épanchement et de sa rapidité de reconstitution, des anomalies éventuelles de la coagulation et des habitudes locales, les deux techniques n'ayant pas fait l'objet de comparaisons chez le cirrhotique. Les ponctions itératives exposent au risque de pneumothorax, d'hémothorax ou de surinfection du liquide pleural, alors que le drainage par drain expose au risque de fuite cutanée persistante. Dans le contexte d'infection spontanée du liquide pleural, il faut rappeler, d'une part, que l'intérêt du drainage systématique n'a pas été démontré et que, d'autre part, l'évacuation rapide d'une grande quantité de liquide pleural (plus de deux litres) expose au risque d'œdème pulmonaire « a vacuo » ou encore d'hypotension [82,83].

Principaux agents impliqués dans les pneumonies du cirrhotique

Les bactéries autres que *Mycobacterium tuberculosis*

S. pneumoniae reste la bactérie la plus fréquemment isolée chez les patients cirrhotiques dans les pneumonies communautaires, loin devant *Legionella spp.*, *H. influenza* ou encore *Mycoplasma pneumoniae* [33]. Ces résultats sont similaires à ce qui est décrit avec la consommation excessive d'alcool

[61]. L'augmentation du risque de légionellose pulmonaire est rapportée plus fréquemment avec la consommation excessive d'alcool qu'avec la cirrhose. Chez les cirrhotiques, comme cela a été antérieurement constaté chez les patients bronchopathes chroniques obstructifs, il semblerait que *P. aeruginosa* soit impliqué de plus en plus fréquemment dans les pneumonies communautaires. Les stratégies de prévention d'infections spontanées du liquide d'ascite par les céphalosporines de troisième génération ou les quinolones ont fait craindre une augmentation du risque de pneumonies par des BMR. Cette crainte semble fondée si l'on en croit les résultats de l'étude menée par Fernandez et al., qui ont montré une augmentation significative de la fréquence d'infections à BMR (Enterobacterales producteurs de BLSE, *P. aeruginosa* et *S. aureus*) entre la période 2005–2007 et la période 2010–2011 [2]. Un des résultats de cette étude était que l'antibiothérapie empirique proposée dans les recommandations était inefficace dans 44 % des pneumonies. De façon non surprenante, l'acquisition hospitalière de l'infection, un traitement antérieur par norfloxacine ou céphalosporine de troisième génération, ainsi qu'une infection récente par une BMR étaient indépendamment associés à une augmentation du risque de BMR. Ces résultats ne sont cependant probablement pas extrapolables à tous les centres.

Virus

La cirrhose est classiquement et « logiquement » listée parmi les facteurs de risque d'infections graves ou compliquées au virus grippal H1N1 2009 [84]. Cependant, à la lecture des séries concernant les patients admis en réanimation, il ne semble pas que les patients cirrhotiques soient à l'évidence surreprésentés. Malheureusement, peu de détails sont fournis concernant les facteurs de risque, et il est le plus souvent impossible d'isoler la population des cirrhotiques [85–87]. Dans l'étude de cohorte canadienne [88], un seul des 168 patients admis en réanimation avait une cirrhose. Dans l'étude du réseau REVA évaluant la corticothérapie [89], 14 des 208 patients étudiés (6,7 %) avaient une cirrhose et/ou une consommation excessive d'alcool. À l'occasion d'une épidémie hospitalière impliquant 48 patients dont 21 avec cirrhose, Marzano et al. [90] ont rapporté trois décès, tous survenus chez des patients cirrhotiques, ce qui suggère une sévérité particulière chez ces patients. Les pneumonies à cytomégalovirus ou à herpès virus surviennent généralement sur des terrains d'immunodépression plus sévères que ceux associés à la cirrhose.

Infections fongiques

La pneumocystose pulmonaire et l'aspergillose invasive ont été décrites parmi les complications de l'hépatite alcoolique aiguë et de son traitement par corticoïdes [91,92]. Les

résultats de l'étude réalisée par Gustot et al. [91] montrent que l'aspergillose pulmonaire invasive survenant chez les patients avec hépatite alcoolique aiguë sévère est associée à une mortalité de 100 % chez les patients non transplantés malgré le traitement antifongique. Ces auteurs ont constaté qu'il s'agissait d'une infection fréquente dans les formes sévères d'hépatite alcoolique aiguë traitées par corticoïdes et associées à des défaillances d'organes nécessitant une prise en charge en réanimation, et diagnostiquées tardivement. Bien que ne présentant pas les critères standard, il s'avère que les patients cirrhotiques sont à risque d'aspergillose pulmonaire invasive, en particulier en réanimation [21]. Ce diagnostic doit donc être envisagé devant toute pneumonie n'ayant pas fait sa preuve. La rentabilité de l'antigène galactomannane dans le sang et le LBA n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique chez le cirrhotique. La cirrhose seule n'est pas un facteur de risque de pneumocystose chez les patients VIH négatifs. Dans la série de sept pneumocystoses survenant chez des patients avec hépatite alcoolique aiguë rapportée par Faria et al. [92], six recevaient antérieurement des corticoïdes, du cytomégalovirus était retrouvé dans le liquide de lavage alvéolaire de trois d'entre eux, et tous sont décédés sous respirateurs.

Tuberculose pulmonaire

La consommation excessive d'alcool augmente le risque de tuberculose pulmonaire [61]. Une grande étude épidémiologique récente réalisée en Thaïlande, où les incidences de la tuberculose et de la cirrhose sont élevées, a démontré que la cirrhose était un facteur indépendant de tuberculose, en particulier lorsque la consommation excessive d'alcool y était

associée [93]. Les localisations extrapulmonaires sont fréquentes chez ces patients [94].

Traitements anti-infectieux

Notions générales de pharmacocinétique dans la cirrhose [22]

L'atteinte chronique des fonctions hépatiques peut altérer directement ou indirectement la fixation des molécules aux protéines, leur métabolisme hépatique et leur élimination rénale. Plusieurs éléments peuvent participer aux modifications du métabolisme des antibiotiques, dont l'augmentation du volume de distribution secondaire à la rétention hydrosodée, la diminution du débit sanguin intrahépatique fonctionnel et par conséquent de la clairance, la diminution de la clairance biliaire, l'hypoalbuminémie avec diminution de la fraction liée aux protéines et une diminution de l'activité du cytochrome P450. La biotransformation hépatique comporte deux phases. La première est altérée dans la cirrhose et implique des mécanismes d'oxydation, de réduction, d'hydroxylation, d'hydrolyse et de déméthylation. La seconde, de conjugaison, reste largement préservée dans la cirrhose. Globalement, l'ensemble de ces anomalies expose plus au risque de surdosage et de toxicité qu'au risque de sous-dosage. Les données étant extrêmement parcellaires chez le patient de réanimation, l'adaptation des doses dans ce contexte repose probablement sur les dosages sériques des molécules. Des données pharmacologiques pour les antibiotiques les plus fréquemment utilisés pour le traitement du cirrhotique sont listées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Principaux antibiotiques dont le métabolisme hépatique est important et susceptibles d'être utilisés dans le traitement des pneumonies du cirrhotique (d'après Halilovic et Heintz [22])

| Molécule | Métabolisme hépatique | Fixation protéique | Impact sur cytochrome P450 | Hépatotoxicité (%) | Modification des doses avec la cirrhose |
|-----------------------------------|--|--------------------|----------------------------|-----------------------|---|
| Céfotaxime | Désacétylation | 30–50 % | Non | Possible (< 1 %) | Non |
| Ceftriaxone | Élimination biliaire | 83–96 % | Non | Cholestatique (< 1 %) | Non |
| Érythromycine | Déméthylation | 73–93 % | Inhibition | Cholestatique (< 1 %) | Probable |
| Azithromycine | Désacétylation | 12–50 % | Non | Cholestatique (< 1 %) | Non |
| Clarithromycine | Hydroxylation Déméthylation | 42–50 % | Inhibition | Cholestatique (< 1 %) | Oui cirrhose Child C |
| Sulfaméthoxazole/ triméthoprim | Oxydation Hydroxylation, oxydation | 70 % | Inhibition | Cholestatique (< 1 %) | Non |
| Linézolide | Acétylation | 4–30 % | Inhibition | Stéatose (< 1 %) | Probable Child C |
| Tigécycline | Gluconidation N-acétylation | 71–80 % | Non | Cholestatique (< 1 %) | 50 % réduction de dose Child C |

Pneumonies bactériennes

Le retard à l'antibiothérapie adaptée est très vraisemblablement un facteur pronostique majeur chez ces patients. Dans une étude multicentrique (États-Unis, Canada et Arabie saoudite) rétrospective [12] ayant inclus 635 patients cirrhotiques avec choc septique, dont 228 (35,9 %) avec pneumonie et 7 (1,1 %) avec pleurésie purulente, l'antibiothérapie initiale inadaptée était indépendamment associée avec la mortalité, qui augmentait avec chaque heure de retard à son initiation. Les résultats de cette étude suggéraient aussi que la bithérapie était un facteur de bon pronostic. Dans les recommandations en matière d'antibiothérapie probabiliste des pneumonies communautaires, la cirrhose est considérée comme une comorbidité sévère [38,39] (Tableau 2). L'augmentation de la proportion de pneumonies communautaires à *P. aeruginosa* et d'*E. coli* multirésistants en ville incite à la documentation et amènera peut-être à reconsidérer ces propositions. L'insuffisance rénale étant un facteur pronostique majeur, l'usage des aminosides n'est pas recommandé. La durée minimum de traitement n'est pas codifiée pour les pneumonies. Pour repère, rappelons qu'elle est de cinq jours pour les infections spontanées du liquide d'ascite [3,4]. L'antibiothérapie empirique des pneumonies liées aux soins ou acquises à l'hôpital dépend bien sûr de l'écologie locale, sachant que la cirrhose a été identifiée comme étant un facteur de risque d'acquisition de BMR. Dans les régions où l'incidence des Enterobacteriaceae sécréteurs de BLSE est élevée, les carbapénèmes doivent être envisagés en première intention [3,4]. La ges-

tion du traitement antituberculeux chez le patient cirrhotique dépasse le cadre de cet article.

Grippe H1N1

L'insuffisance hépatique liée à la cirrhose ne semble pas favoriser une exposition importante à l'oseltamivir, ni une diminution importante de son métabolite actif. Il n'y a pas de restriction publiée quant à l'utilisation de l'oseltamivir doubles doses pour les patients cirrhotiques pris en charge en réanimation.

Aspergilloses invasives

Si l'on se réfère aux recommandations pour le traitement des aspergilloses invasives [95], le traitement de première intention est le voriconazole et l'alternative, la formulation lipidique de l'amphotéricine B, pour une durée de traitement de quatre à six semaines. Le Vidal[®] recommande d'utiliser les doses de charge standard, mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B). Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose sévère (Child-Pugh C). Chez ces patients, son utilisation impose une évaluation du rapport bénéfice/risque et une surveillance attentive du bilan hépatique. Les dosages sanguins pharmacologiques permettront d'adapter le traitement, car son élimination est diminuée de façon très importante dans les cirrhoses décompensées, exposant au risque de toxicité, en particulier neurologique. L'opportunité d'un traitement

Tableau 2 Antibiothérapie empirique des pneumonies communautaires et nosocomiales chez le patient cirrhotique

| | Bactéries possibles | Antibiotiques |
|--|--|---|
| Pneumonies communautaires | <i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> | Ceftriaxone ou amoxicilline/acide clavulanique plus un macrolide ou une fluoroquinolone (lévofloxacine) |
| Pneumonies acquises à l'hôpital et/ou liées aux soins, | Dépend de l'écologie locale Enterobacteriaceae productrices de BLSE <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) | Pipéracilline/tazobactam ou méropénème ou ceftazidime plus une fluoroquinolone (ciprofloxacine) Ajout de vancomycine ou de linézolide chez les patients à risque de SARM (portage nasal, antibiothérapie préalable, ventilation mécanique) |

chirurgical chez ces patients, dont la coagulation est le plus souvent anormale, ne peut être envisagée qu'au cas par cas.

Vaccinations

L'avis de la Haute Autorité de santé est de proposer la vaccination antigrippale aux patients cirrhotiques, alors que l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) recommande de vacciner les patients ayant une cirrhose compensée ou décompensée contre la grippe saisonnière. Concernant la vaccination contre H1N1 2009, un vaccin avec adjuvant peut être utilisé sauf si le patient reçoit un traitement immunosuppresseur (cirrhose biliaire primitive par exemple). L'AFEF considère la vaccination contre H1N1 comme prioritaire (idéalement deux doses à 21 jours d'intervalle) en période d'épidémie. La vaccination antipneumococcique est elle aussi recommandée, ce d'autant plus qu'il existe une consommation d'alcool excessive associée.

Conclusion

Le risque de pneumonie est augmenté chez le patient cirrhotique, et la consommation excessive d'alcool augmente encore probablement ce risque. Le poumon est le site le plus fréquemment infecté pour les patients admis en réanimation, dont la mortalité reste encore élevée, même si les études récentes font état d'une amélioration. L'infection pulmonaire peut déclencher une réaction inflammatoire excessive, décompenser la cirrhose et se compliquer de l'apparition de défaillances d'organes, dont le nombre et la réversibilité sous traitement conditionneront largement le pronostic. L'amélioration du pronostic de ces patients passe donc par une prise en charge intensive et précoce ayant pour objectif d'anticiper et de traiter activement toute défaillance d'organe extrapulmonaire en plus du traitement de la pneumonie, en particulier l'insuffisance rénale. Une démarche diagnostique systématique « non invasive » pour la documentation de l'infection, telle que cela a été proposé pour les patients d'hémo-oncologie, mériterait d'être évaluée, car la réalisation d'un LBA peut s'avérer délétère. De même, il est nécessaire de développer de nouveaux biomarqueurs d'infection pour ces patients. L'augmentation de la fréquence des pneumonies à BMR, communautaires ou nosocomiales, amènera peut-être à envisager des propositions d'antibiothérapie probabiliste spécifiques à ces patients. L'infection pulmonaire est un événement grave chez le patient cirrhotique, qui peut précipiter la détérioration de la fonction hépatique. La mortalité à court et moyen terme est élevée, ce d'autant plus si sont associées des défaillances d'organes nécessitant la prise en charge en réanimation pour la mise en route de moyens de suppléance. Dès lors, un projet de transplantation hépatique

doit être rapidement envisagé chez ces patients, dont la cirrhose est le plus souvent décompensée, la faisabilité étant évaluée par une unité pluridisciplinaire de transplantation.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Bajaj JS, O'Leary JG, Wong F, et al (2012) Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut* 61:1219–25
- Fernandez 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
- Fernandez J, Gustot T (2012) Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 56:S1–S12
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al (2014) Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 60:1310–24
- Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, et al (2013) Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 5:16–25
- 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
- Gustot T, Durand F, Lebrech D, et al (2009) Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 50:2022–33
- 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
- Jalan R, Gines P, Olson JC, et al (2012) Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 57:1336–1348
- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al (2013) Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144:1426–37, 1437 e1421–e9
- Taneja SK, Dhiman RK (2011) Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011:784540
- Arabi YM, Dara SI, Memish Z, et al (2012) Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 56:2305–15
- Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, et al (2014) Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*. *Crit Care Med* 42:1666–75
- Moss M, Bucher B, Moore FA, et al (1996) The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 275:50–4
- Moss M, Burnham EL (2003) Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 31:S207–S12
- Gacouin A, Legay F, Camus C, et al (2008) At-risk drinkers are at higher risk to acquire a bacterial infection during an intensive care unit stay than abstinent or moderate drinkers. *Crit Care Med* 36:1735–41
- de Wit M, Best AM, Gennings C, et al (2007) Alcohol use disorders increase the risk for mechanical ventilation in medical patients. *Alcohol Clin Exp Res* 31:1224–30
- Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M (2014) Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:2564–77

19. Brown LA, Cook RT, Jerrells TR, et al (2006) Acute and chronic alcohol abuse modulate immunity. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1624–31
20. Szabo G, Mandrekar P (2009) A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res* 33:220–32
21. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170:621–5
22. Halilovic J, Heintz BH (2014) Antibiotic dosing in cirrhosis. *Am J Health Syst Pharm* 71:1621–34
23. 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, 1256.e1241–e5
24. Sauneuf B, Champigneulle B, Soummer A, et al (2013) Increased survival of cirrhotic patients with septic shock. *Crit Care* 17:R78
25. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al (2013) Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 57:753–62
26. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al (2012) Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 56:810–8
27. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al (2001) Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 33:41–8
28. Singal AK, Salameh H, Kamath PS (2014) Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 40:105–12
29. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al (2011) Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 54:1864–72
30. Foreman MG, Mannino DM, Moss M (2003) Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 124:1016–20
31. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
32. Manno D, Puoti M, Signorini L, et al (2009) Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. *Infection* 37:334–9
33. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, et al (2011) Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)* 90:110–8
34. Hung TH, Lay CJ, Chang CM, et al (2013) The effect of infections on the mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Epidemiol Infect* 141:2671–8
35. Happel KI, Nelson S (2005) Alcohol, immunosuppression, and the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2:428–32
36. Rudolph SJ, Landsverk BK, Freeman ML (2003) Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 57:58–61
37. Thomson A, Tye-Din J, Tonga S, et al (2007) Aspiration in the context of upper gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol* 21:223–5
38. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
39. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44:S27–S72
40. Cook RT (1998) Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 22:1927–42
41. Lau A, von Dossow V, Sander M, et al (2009) Alcohol use disorder and perioperative immune dysfunction. *Anesth Analg* 108:916–20
42. Aoyama T, Paik YH, Seki E (2010) Toll-like receptor signaling and liver fibrosis. *Gastroenterol Res Pract* 2010
43. Uhrig A, Banafsche R, Kremer M, et al (2005) Development and functional consequences of LPS tolerance in sinusoidal endothelial cells of the liver. *J Leukoc Biol* 77:626–33
44. Guarner-Argente C, Sanchez E, Vidal S, et al (2010) Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 31:1192–9
45. Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann J, et al (2010) Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One* 5:e11049
46. Gacouin A, Roussel M, Gros A, et al (2012) Chronic alcohol exposure, infection, extended circulating white blood cells differentiated by flow cytometry and neutrophil CD64 expression: a prospective, descriptive study of critically ill medical patients. *Ann Intensive Care* 2:50
47. Lin CY, Tsai IF, Ho YP, et al (2007) Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 46:816–26
48. Rimola A, Soto R, Bory F, et al (1984) Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 4:53–8
49. Bruns T, Peter J, Hagel S, et al (2011) The augmented neutrophil respiratory burst in response to *Escherichia coli* is reduced in liver cirrhosis during infection. *Clin Exp Immunol* 164:346–56
50. Homann C, Varming K, Hogasen K, et al (1997) Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 40:544–9
51. Carpenter EL, Mick R, Ruter J, Vonderheide RH (2009) Activation of human B cells by the agonist CD40 antibody CP-870,893 and augmentation with simultaneous toll-like receptor 9 stimulation. *J Transl Med* 7:93
52. Massonnet B, Delwail A, Ayrault JM, et al (2009) Increased immunoglobulin A in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation. *Clin Exp Immunol* 158:115–24
53. Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttrop N (2010) Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 181:1294–309
54. Knapp S, Wieland CW, van 't Veer C, et al (2004) Toll-like receptor 2 plays a role in the early inflammatory response to murine pneumococcal pneumonia but does not contribute to antibacterial defense. *J Immunol* 172:3132–8
55. Malley R, Henneke P, Morse SC, et al (2003) Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1966–71
56. Wallaert B, Colombel JF, Prin L, et al (1992) Bronchoalveolar lavage in alcoholic liver cirrhosis. T-lymphocyte subsets and immunoglobulin concentrations. *Chest* 101:468–73
57. Foreman MG, Hoor TT, Brown LA, Moss M (2002) Effects of chronic hepatic dysfunction on pulmonary glutathione homeostasis. *Alcohol Clin Exp Res* 26:1840–5
58. Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander Top EA, et al (2007) Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol* 7:94
59. Spies CD, von Dossow V, Eggers V, et al (2004) Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients. *Anesthesiology* 100:1088–100
60. Stoltz DA, Nelson S, Kolls JK, et al (2000) In vitro ethanol suppresses alveolar macrophage TNF-alpha during simian immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 161:135–40
61. MacGregor RR, Louria DB (1997) Alcohol and infection. *Curr Clin Top Infect Dis* 17:291–315

62. Brown LA, Harris FL, Ping XD, Gauthier TW (2004) Chronic ethanol ingestion and the risk of acute lung injury: a role for glutathione availability? *Alcohol* 33:191–7
63. Greenberg SS, Zhao X, Hua L, et al (1999) Ethanol inhibits lung clearance of *Pseudomonas aeruginosa* by a neutrophil and nitric oxide-dependent mechanism, in vivo. *Alcohol Clin Exp Res* 23:735–44
64. Pruett SB, Zheng Q, Fan R, et al (2004) Acute exposure to ethanol affects Toll-like receptor signaling and subsequent responses: an overview of recent studies. *Alcohol* 33:235–9
65. Pruett SB, Zheng Q, Fan R, et al (2004) Ethanol suppresses cytokine responses induced through Toll-like receptors as well as innate resistance to *Escherichia coli* in a mouse model for binge drinking. *Alcohol* 33:147–55
66. Kim BI, Kim HJ, Park JH, et al (2011) Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol* 26:550–7
67. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al (2007) Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 46:1872–82
68. Kim YK, Kim Y, Shim SS (2009) Thoracic complications of liver cirrhosis: radiologic findings. *Radiographics* 29:825–37
69. Gacouin A, Roussel M, Le Priol J, et al (2014) Acute alcohol exposure has an independent impact on C-reactive protein levels, neutrophil CD64 expression, and subsets of circulating white blood cells differentiated by flow cytometry in nontrauma patients. *Shock* 42:192–8
70. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al (2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 182:1038–46
71. Hung TH, Tseng CW, Hsieh YH, et al (2013) High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites. *BMC Gastroenterol* 13:25
72. Di Pasquale M, Esperatti M, Crisafulli E, et al (2013) Impact of chronic liver disease in intensive care unit acquired pneumonia: a prospective study. *Intensive Care Med* 39:1776–84
73. Moreau R (2013) Le sepsis dans la cirrhose. *Réanimation* 22: S391–S6
74. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, et al (2012) Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Critical Care* 16:R227
75. Rabe C, Schmitz V, Paashauss M, et al (2004) Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 30:1564–71
76. Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D (2014) Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 60:570–8
77. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al (2014) Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 61:1038–47
78. 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
79. 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
80. 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
81. Fagioli S, Colli A, Bruno R, et al (2014) Management of infections in cirrhotic patients: report of a Consensus Conference. *Dig Liver Dis* 46:204–12
82. Cardenas A, Kelleher T, Chopra S (2004) Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther* 20:271–9
83. Sherman SC (2003) Reexpansion pulmonary edema: a case report and review of the current literature. *J Emerg Med* 24:23–7
84. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al (2010) Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 362:1708–19
85. Davies A, Jones D, Bailey M, et al (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) Acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 302:1888–95
86. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 306:1659–68
87. Pham T, Combes A, Roze H, et al (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:276–85
88. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 302:1872–9
89. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, et al (2011) Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1200–6
90. Marzano A, Marengo A, Ruggiero T, et al (2013) Clinical impact of A/H1N1/09 influenza in patients with cirrhosis: experience from a nosocomial cluster of infection. *J Med Virol* 85:1–7
91. Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al (2014) Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 60:267–74
92. Faria LC, Ichai P, Saliba F, et al (2008) Pneumocystis pneumonia: an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:26–8
93. Lin YT, Wu PH, Lin CY, et al (2014) Cirrhosis as a risk factor for tuberculosis infection: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Am J Epidemiol* 180:103–10
94. Cho YJ, Lee SM, Yoo CG, et al (2007) Clinical characteristics of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *Respirology* 12:401–5
95. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al (2008) Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 46:327–60