

Première poussée d'ascite dans la cirrhose

Objectifs pédagogiques

- Connaître les éléments du bilan et les mesures immédiates à prendre devant une première poussée d'ascite chez un cirrhotique
- Savoir conduire le traitement d'une première poussée d'ascite
- Connaître les options en cas d'échec du traitement

L'ascite, accumulation de liquide dans le péritoine (à l'exception du sang et du pus) est une complication spectaculaire et fréquemment révélatrice de la cirrhose. La moitié des malades atteints de cirrhose compensée développe une ascite dans les 10 premières années d'évolution [1]. Elle marque un tournant évolutif sévère dans l'histoire naturelle de la cirrhose, la survie se réduisant à 50-85 % et 30-56 % respectivement 1 et 5 ans après son apparition et à 32 % à 1 an lorsque l'ascite est « réfractaire » [1,2]. Elle nécessite un traitement en raison de la gêne fonctionnelle qu'elle entraîne, plus que par son risque de complications propres, faible en dehors de l'infection. Cependant, le traitement symptomatique de l'ascite comporte des risques, y compris vitaux, ce qui est difficilement acceptable pour une complication rarement mortelle *per se*. Le traitement de l'ascite était un des sujets de la conférence de consensus consacrée aux complications de l'hypertension portale, qui s'est tenue à Paris les 4 et 5 décembre 2003 [3]. Les premières recommandations publiées avaient été écrites par l'AASLD [4] ; les plus récentes ont été

publiées en 2010 par un groupe d'experts de l'EASL [5].

Cet article envisagera la prise en charge et le traitement d'une première poussée d'ascite dans la cirrhose ; l'ascite réfractaire et le syndrome hépatorénal n'y seront pas traités (voir [5] pour des recommandations récentes sur ce sujet).

Diagnostic de l'ascite

La matité déclive caractéristique de l'ascite n'apparaît que pour un épanchement péritonéal d'au moins 1,5 litre, mais l'échographie permet de détecter sa présence dès 100 mL [1], et peut être utile pour diriger la ponction lorsque l'ascite est peu abondante ou que l'anatomie du malade n'est pas favorable. L'EASL suggère de classer l'ascite en 3 grades (Tableau 1) et ses recommandations thérapeutiques sont basées sur l'abondance de celle-ci plutôt que sur son histoire naturelle (première poussée *vs* récurrences).

Lors de la première ponction d'ascite, même si le diagnostic de cirrhose paraît cliniquement certain, le liquide d'ascite doit être étudié en détail : numération et formule des éléments figurés de l'ascite (prélèvement dans un tube contenant de l'EDTA pour éviter la coagulation de la fibrine piégeant les éléments figurés), examen direct et culture aéro-anaérobie (nécessitant l'ensemencement de 10 ml de liquide directement dans des flacons d'hémoculture), dosage des protides et de l'albumine, de la lipase.

Alexandre Pariente

L'examen cytopathologique de l'ascite, la recherche de mycobactérie, d'autres éventuels dosages (triglycérides, LDH, marqueurs tumoraux) ne sont indiqués qu'en cas de suspicion clinique ou d'anomalie suggestive de l'examen du liquide d'ascite [4]. Le liquide d'ascite habituel dans la cirrhose est citrin clair, contient moins de 200 éléments/ μ L, moins de 10 % de polynucléaires neutrophiles et moins de 75 polynucléaires neutrophiles/ μ L, moins de 25 g/L de protéines, une activité lipasique inférieure à celle du sérum est stérile. La différence entre la concentration sérique et ascitique de l'albumine est supérieure ou égale à 11 g/L en cas d'hypertension portale et ce seuil permet un diagnostic différentiel dans plus de 95 % des cas [6], une performance clairement supérieure à celle du seul dosage des protides. En cas de cirrhose, la concentration des protéines dans l'ascite n'est supérieure à 25 g/L que dans environ 15 % des cas [7] ; une cause associée (insuffisance cardiaque, ou plus rarement tuberculose ou carcinose péritonéale) doit être recherchée, mais la cirrhose est souvent la seule en cause.

Le risque d'infection d'ascite est augmenté quand la concentration en protéines est faible, inférieure à 15 g/L, *a fortiori* inférieure à 10 g/L [8].

Physiopathologie

Les concepts physiopathologiques de l'ascite ont beaucoup évolué au cours des 20 dernières années ; dans

Tableau 1. Grades de l'ascite

Grade	Définition	Traitement
Grade 1	Ascite discrète seulement détectable par l'échographie	Pas de traitement
Grade 2	Ascite modérée traduite par une distension modérée et symétrique de l'abdomen	Régime désodé et diurétiques
Grade 3	Ascite abondante avec distension abdominale marquée	Ponction de grand volume suivie d'un régime désodé et de diurétiques si leur usage est possible

le concept actuel [9], la vasodilatation splanchnique secondaire au bloc intrahépatique est le *primum movens*, responsable d'une diminution du volume sanguin artériel efficace, entraînant l'activation des volorécepteurs artériels et cardiopulmonaires et l'activation des systèmes vasoconstricteurs et de rétention sodée (système nerveux sympathique et système rénine-angiotensine-aldostérone), ces phénomènes visant à maintenir la pression artérielle systémique, la rétention hydrosodée étant localisée dans la cavité abdominale par l'hypertension portale [10]. Les remarquables expériences, déjà anciennes, de Mortimer Levy [11,12] ont cependant montré que la rétention sodée pouvait précéder la vasodilatation périphérique. L'activation de volorécepteurs hépatiques pourrait être le premier signal, directement liée aux lésions hépatiques, déclenchant la cascade aboutissant à la rétention sodée dans la cirrhose [13].

Il est possible de concilier des observations apparemment contradictoires si l'on accepte que le mécanisme de la formation de l'ascite n'est pas univoque au cours du temps [14] : à la phase tout initiale (« rétention sodée initiale de la cirrhose ») c'est-à-dire en phase préascitique et au début de l'apparition de l'ascite, la rétention sodée, modérée, responsable de la vasodilatation artérielle périphérique et du syndrome hyperkinétique, peut être négativée par le seul régime désodé, malgré le début d'activation des systèmes vasoconstricteurs qu'il induit. Un peu plus tard, il faut ajouter des diurétiques alors même qu'il

n'existe pas d'activation décelable des systèmes vasoconstricteurs (au début, des diurétiques distaux faibles comme l'amiloride, ou des doses faibles de spironolactone peuvent être efficaces en l'absence d'hyperaldostéronisme mesurable, puis la spironolactone à doses plus fortes est nécessaire). Plus tard encore, en raison de l'aggravation de la rétention sodée tubulaire proximale, l'adjonction de salidiurétiques plus proximaux comme le furosémide est nécessaire. Le traitement devient de plus en plus dangereux et de moins en moins efficace à mesure qu'on provoque ou qu'on aggrave l'activation des systèmes vasoconstricteurs, ce qu'on peut partiellement, à une phase tardive, essayer de réduire en augmentant le volume sanguin efficace (et peut être en modifiant la microcirculation rénale) en utilisant les perfusions d'albumine concentrée. Il ne faut pas oublier que l'activation des systèmes vasoconstricteurs n'est pas seulement néfaste pour le rein, et qu'en diminuant le débit sanguin splanchnique, elle réduit certes la pression portale, mais aussi la perfusion hépatique.

Diagnostic et traitement de la maladie causale

Seul le diagnostic et le traitement (aussi précoces que possible) de la maladie causale et de ses poussées évolutives éventuelles peuvent prévenir l'ascite et améliorer le pronostic vital ; cette démarche est toujours plus importante que le traitement symptomatique de l'ascite.

L'apparition d'une ascite doit faire discuter, en fonction du contexte, l'indication de la transplantation hépatique.

Inventaire préthérapeutique

Il doit être conduit de manière méthodique et comporte, en plus de la ponction d'ascite, 5 points principaux :

- 1) affirmer l'existence de la cirrhose par les méthodes non invasives ou la biopsie, éventuellement transveineuse si l'ascite ne régresse pas et rechercher sa cause (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_recommandations.pdf)
- 2) rechercher et évaluer la gravité d'autres complications de la cirrhose (ictère, infection, hémorragie digestive, carcinome hépatocellulaire notamment) ; rechercher des varices œsogastriques et une gastropathie congestive, étudier le système veineux porte et (sus) hépatique par l'échographie ;
- 3) rechercher un facteur déclenchant de l'ascite : apports sodés excessifs, médicaments favorisant la rétention sodée, augmentant la vasodilatation périphérique ou compromettant la fonction rénale poussée évolutive de la maladie causale, hémorragie digestive, infection, carcinome hépatocellulaire notamment ;
- 4) évaluer l'état rénal : une évaluation rénale doit toujours être faite chez les malades atteints de cirrhose en raison de la grande fréquence d'anomalies organiques ou fonctionnelles liées à la cirrhose [15] et des risques induits par les traitements de l'ascite. Outre l'estimation de la fonction rénale et l'ionogramme sanguin et urinaire, elle doit au minimum comporter une étude du sédiment urinaire, la recherche d'une infection urinaire, d'une protéinurie et une échographie pour mesurer la taille des reins et rechercher l'existence d'un obstacle éventuel sur les voies urinaires. L'existence d'une insuffisance rénale à l'admission doit faire rechercher sa cause, insuffisance

rénale fonctionnelle, syndrome hépatorenal, ou néphropathie organique associée essentiellement : les premiers contre-indiquent les diurétiques. La troisième (ainsi que les états d'acidose tubulaire rénale) autorise généralement l'emploi du seul furosémide, en raison du risque d'hyperkaliémie induit par les antiminéralocorticoïdes, et en cas d'inefficacité, le recours aux ponctions est toujours possible.

L'évaluation de la fonction rénale est difficile en cas de cirrhose [16] : la créatininémie surestime la filtration glomérulaire, les formules (Cockcroft et Gault, MDRD) ne sont pas bien applicables à la cirrhose ; la formule MDRD6 est néanmoins recommandée [17]. Il est possible que la mesure de la cystatine C sérique permette une meilleure appréciation [16].

5) L'évaluation de l'état cardiaque (clinique, radiographie thoracique, ECG, échographie), notamment lorsqu'il existe des facteurs de risque et en cas de cirrhose alcoolique est nécessaire afin de rechercher une cardiopathie associée d'autre cause (insuffisance coronaire, myocardiopathie alcoolique par exemple) et une myocardiopathie directement liée à la cirrhose [18]. Cette dernière peut comporter notamment une dysfonction systolique, une dysfonction diastolique, une prolongation de QT et un découplage électromécanique ; souvent latente à l'état basal, elle peut se démasquer lors de stress (infection, expansion volémique brutale par exemple) [18].

Traitement symptomatique de l'ascite

Le principe du traitement symptomatique de l'ascite est de négativer le bilan sodé sans aggraver trop les perturbations hémodynamiques et rénales, sans chercher à faire *totale-ment* disparaître l'ascite, et en gardant en mémoire que l'activation des systèmes vasoconstricteurs qu'on aggrave inéluctablement diminue le débit sanguin rénal, mais aussi le débit sanguin hépatique.

Médicaments contre-indiqués [5]

En cas de cirrhose, les anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent une rétention sodée, une diminution de la fonction rénale, une hyponatrémie et entraînent une résistance aux diurétiques (les coxibs pourraient être plus sûrs, mais mieux vaut les éviter [19]). Les antihypertenseurs vasodilatateurs peuvent causer une dégradation hémodynamique et rénale. Le risque de néphrotoxicité des aminosides est élevé, et ils ne doivent être employés que lorsqu'ils sont irremplaçables. L'utilisation de produits de contraste iodés doit être parcimonieuse et prudente, même s'il n'existe pas de preuve de leur toxicité rénale accrue dans la cirrhose compensée.

La glycyrrhizine (composant de la réglisse et des pastis sans alcool) doit être évitée (action minéralocorticoïde).

Régime

Un régime modérément désodé (2 à 3 g/j) est toujours nécessaire pour négativer la balance sodée sans avoir recours à de trop fortes doses de diurétiques. Dix à 22 % des malades ont une natriurèse spontanée lorsqu'ils sont soumis à un régime désodé [10] et l'existence d'une natriurèse spontanée a une valeur pronostique favorable. Ainsi la survie à 1 an était de 70 % si la natriurèse était supérieure à 10 mEq/j, et de 30 % quand elle lui était inférieure (médiane de survie 28 contre 7 mois) dans une série de 75 malades ascitiques où les deux groupes étaient numériquement égaux [20]. Les « sels de régime » qui apportent du potassium sont à proscrire. Une restriction hydrique n'est habituellement pas nécessaire ; elle n'est discutée que quand la natrémie est < 125 mM en l'absence d'insuffisance rénale. Il est raisonnable de déconseiller au malade des boissons supplémentaires ingérées dans l'espoir « d'éliminer » mieux.

Traitement diurétique

Règles générales du traitement diurétique

En l'absence de natriurèse spontanée, il est raisonnable d'ajouter un traitement diurétique. Il ne doit être prescrit qu'en l'absence d'encéphalopathie, d'insuffisance rénale, d'infection, d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie, et chez des malades hémodynamiquement stables. Au moment de (ou, mieux, un peu avant) la disparition totale de l'ascite, la dose quotidienne de diurétiques doit être divisée par deux (ou administrée à jour passé) pour réduire le risque de récurrence sans provoquer une hypovolémie excessive. Le traitement induit une contraction volémique, qui peut être responsable d'une activation du système rénine-angiotensine et du système sympathique.

Une insuffisance rénale significative, secondaire à la contraction volémique, habituellement réversible à l'arrêt du traitement, est observée chez environ 20 % des malades traités, moins souvent chez les malades œdémateux ; c'est la raison pour laquelle la perte de poids quotidienne sous traitement doit être limitée à 0,5 kg, et à 1 kg en cas d'œdèmes [21]. Une hyponatrémie est également fréquente, principalement due à l'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique induite par la contraction volémique. L'encéphalopathie hépatique est la complication la plus grave et peut atteindre jusqu'à 25 % des malades traités pour une ascite abondante ; la contraction volémique augmente la production et diminue la clairance rénale de l'ammoniac [9]. L'encéphalopathie est habituellement associée à une insuffisance rénale et/ou à une hyponatrémie. Avant d'attribuer l'encéphalopathie au traitement diurétique, il faut s'assurer de l'absence d'autre cause associée et notamment d'infection ou d'hémorragie digestive. Des crampes musculaires sont fréquentes, favorisées par la déplétion sodée (et non par une hypokaliémie,

comme on le croit parfois) ; elles sont sensibles à la réduction ou à l'arrêt des diurétiques, voire à la perfusion d'albumine [5].

Le traitement diurétique doit être arrêté en cas d'hyponatrémie sévère (≤ 120 mM), d'insuffisance rénale progressive, d'encéphalopathie ou de crampes musculaires invalidantes [5].

Les anti-minéralocorticoïdes sont le meilleur traitement diurétique de première intention. L'hyperaldostéronisme secondaire est un mécanisme important de la rétention sodée de la cirrhose, le tube distal réabsorbant quasiment tout le sodium qui lui est délivré, définissant la quantité finale de sodium présente dans l'urine. Les anti-minéralocorticoïdes augmentent ainsi la natriurèse plus souvent que les diurétiques de l'anse, parce que le sodium délivré au tube distal peut être réabsorbé en totalité lorsqu'existe un hyperaldostéronisme : cette supériorité a été établie dans un essai contrôlé randomisé [22]. L'absorption intestinale de la spironolactone est forte, augmentée par la présence d'aliments. Sa demi-vie est prolongée et le début de son action ne peut être observée avant 48 h de traitement. La dose initiale recommandée est de 100-200 mg/j, la dose maximale de 400 mg/j. Les principaux effets secondaires de la spironolactone, réversibles à son arrêt, sont la gynécomastie, l'impuissance, l'hyperkaliémie (rare en l'absence d'insuffisance rénale ou d'adjonction de potassium [notamment par des sels de régime, à éviter]), l'acidose hyperchlorémique et la dysgueusie ; des troubles digestifs, des nausées, des éruptions sont possibles ; une agranulocytose, une hépatotoxicité ont été exceptionnellement rapportées. Le risque et la sévérité de la gynécomastie (qui n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement) pourrait être moindre en utilisant le canrénoate potassique, mais ce médicament n'existe en France que sous forme injectable (Soludactone®). Une proportion anormalement élevée des hommes traités pour cancer du sein

ont reçu de la spironolactone mais il n'existe pas d'étude cas-témoin qui établisse définitivement ni mesure ce risque probablement très faible.

Diurétiques de l'anse. L'augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium peut être telle que la délivrance de sodium au tube distal soit quasi nulle, empêchant toute efficacité des antiminéralocorticoïdes, employés à dose maximale, chez 10-25 % des malades traités. Ces malades ont habituellement une forte hyperaldostéronémie, une activité rénine plasmatique et une norépinéphrine plasmatiques augmentées. Il est alors raisonnable d'associer des diurétiques de l'anse, dont le furosémide a été le plus étudié dans la cirrhose, selon une démarche progressive, en commençant par 20-80 mg/j, et en augmentant tous les 2 à 7 jours jusqu'à 160 mg/j si la tolérance le permet. Les principaux effets indésirables spécifiques en sont la déplétion potassique et l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique (tous trois rares en cas de combinaison avec la spironolactone), l'hyponatrémie et l'augmentation de la production d'ammoniac par les cellules tubulaires rénales. Le délai et la durée d'action du furosémide sont, contrairement à ceux de la spironolactone, brefs, et le risque de provoquer une hypovolémie efficace plus grand. Surtout les malades ainsi traités après échec de la seule spironolactone sont plus graves, et à risque plus élevé de développer insuffisance rénale, hyponatrémie et encéphalopathie. Deux essais contrôlés randomisés [13,24] portant chacun sur une centaine de malades ascitiques ont comparé, l'efficacité et la tolérance de la spironolactone (ou de la canrenone) seule à l'association d'emblée de spironolactone (ou de canrenone) et de furosémide, à doses progressivement croissantes en fonction de la réponse, avec des résultats apparemment contradictoires. Dans le premier [13] le taux de mobilisation de l'ascite était similaire (94 % contre 98 % respectivement), ainsi que le temps nécessaire

pour l'obtenir (médiane 10,3 contre 9,8 j), les effets indésirables comparables, mais la nécessité de réduction de dose pour effet excessif (perte de poids supérieure à 500 g/j ou à 1 kg/j en présence d'oedèmes) moins fréquente avec la spironolactone seule qu'avec le traitement combiné (34 % contre 68 %). Dans le second [24], le taux de réponse était également similaire (88 vs 96 %), mais le temps nécessaire pour l'obtenir était plus bref avec le traitement combiné (15 contre 21 j), la nécessité de réduire le traitement pour effet excessif similaire (4 % dans les 2 groupes), avec significativement moins de complications (38 % vs 20 %) et d'échecs (24 vs 44 %). La discordance entre les 2 essais est sans doute essentiellement due à la population incluse, plus bénigne dans l'essai de Santos *et al.*, avec plus de première ascite (59 % contre 32 % dans celle d'Angeli *et al.*), moins d'échecs au total et un temps de mobilisation de l'ascite beaucoup plus court [25].

Recommandations et résultats attendus

En cas de première ascite, il est donc recommandé d'utiliser la spironolactone seule en première intention, (75 à 400 mg/j par paliers de 7j), du furosémide n'étant adjoint qu'en cas d'échec - perte de poids inférieure à 2 kg/semaine ou hyperkaliémie - (40 mg/j, augmenté au maximum à 160 mg/j) [5,26]. Une surveillance étroite clinique (poids, pression artérielle, recherche de complications) et biologique (urée, créatininémie, ionogramme sanguin, et ionogramme urinaire en cas de non-réponse) est indiquée, particulièrement pendant le premier mois de traitement [5]. La dose de diurétiques doit être réduite après la régression de l'ascite, et ce traitement ultérieurement arrêté s'il n'est plus nécessaire.

In fine, en cas d'ascite non compliquée, et notamment de première poussée, la réponse est obtenue avec le régime désodé seul chez 10-15 % des malades, par l'adjonction de spironolactone

chez 70-80 % des malades, l'adjonction de furosémide n'étant nécessaire que dans 5-10 % des cas, l'échec de ces mesures, définissant l'ascite réfractaire, n'étant observée que dans 5-10 % des cas. La prédiction plus précoce de l'échec du traitement pourrait être apportée par le test au furosémide : dans une série de 29 malades ascitiques, l'injection intraveineuse unique de 80 mg de furosémide permettait de prévoir le caractère réfractaire de l'ascite si la natriurèse ainsi provoquée était inférieure à 50 mEq dans les 8 heures suivantes [27] ; cet excellent travail pilote n'a jamais été reproduit...

Chez 263 malades suivis en moyenne 3,5 ans après leur première ascite [2], la probabilité actuarielle de survenue à 5 ans d'une ascite réfractaire (intraitable par les diurétiques beaucoup plus souvent que résistant à des doses maximales de diurétiques) était de 11 %, celle du syndrome hépatorénal (majoritairement de type 2) de 11 %, et celle de l'hyponatrémie de 37 %. La probabilité de survie à 1 et 5 ans était respectivement de 85 % et 56,5 %, les facteurs prédictifs de survie étant l'âge et le score de Child initiaux, et le développement d'une hyponatrémie. La survie à 1 an était de 26 % en cas d'hyponatrémie, de 32 % en cas d'ascite réfractaire et 38 % en cas de syndrome hépatorénal de type 2 [2].

Ponctions évacuatrices

Les indications des ponctions évacuatrices sont l'ascite tendue, lorsqu'elle est responsable d'une gêne fonctionnelle, et la résistance ou la contre-indication au traitement diurétique.

La ponction d'ascite est un geste sûr, sa complication la plus fréquente, l'hématome pariétal, ne nécessitant une transfusion que dans 1 % des cas, même si ses complications les plus graves (hémopéritoine, perforation intestinale) surviennent sans doute plus souvent (1,5 % [28]) que ce qui était généralement écrit (< 1 cas sur 1 000 [2]). Les troubles de l'hémostase habituels dans la cirrhose ne contre-indiquent pas la ponction (TP \geq 40 %, plaquettes

\geq 40 000/mL, absence de coagulation intravasculaire disséminée) et n'indiquent pas la transfusion prophylactique de plaquettes ou de plasma [4,5]. L'attitude à adopter en cas de traitement anticoagulant ou antiagrégant n'est pas définie. La fuite d'ascite par l'orifice de ponction, plus fréquente dans mon expérience en cas d'œdème pariétal, pourrait être prévenue par la technique (trajet en baïonnette lors de la ponction, éloignant le point d'entrée cutanée du point d'entrée péritonéal), et doit être traitée sans attendre (suture, pansement compressif, décubitus latéral opposé) pour éviter les risques de déplétion volémique et d'infection (la simple pose d'une « poche » adhésive est à proscrire).

La survenue d'un « syndrome de dysfonction circulatoire postparacentèse » (défini par une augmentation de plus de 50 % de l'activité rénine plasmatique au 6^e jour) est observée, en cas d'ascite tendue, spontanément dans 10-20 % des cas, et après ponction de grand volume sans expansion volémique associée, dans 60-70 % des cas. Il est associé à une récurrence rapide de l'ascite, à un risque élevé de syndrome hépatorénal et/ou d'hyponatrémie sévère (environ une fois sur 5), à une augmentation de la pression portale probablement liée aux effets intrahépatiques des systèmes vasoconstricteurs activés, enfin à une réduction de la survie (de 17 à 9 mois en moyenne) [5,9]. Le risque de dysfonction circulatoire est prévenu par l'expansion volémique : tous les solutés sont efficaces pour des ponctions de moins de 5 litres, mais l'albumine est seule efficace, et donc recommandée, au-delà de 5 litres (14 g d'albumine à 20 % pour 2 litres d'ascite) [3,5,28bis]. La diminution de moitié de la quantité d'albumine perfusée ne semblait pas augmenter le risque de dysfonction circulatoire postparacentèse ni de morbidité à 6 mois dans un essai tout récent, mais manquant de puissance [28ter].

Après l'évacuation totale ou quasi-totale de l'ascite, un traitement diurétique est nécessaire pour éviter

sa réaccumulation comme l'a montré un petit essai contrôlé mené chez 36 malades comparant le taux de récurrence de l'ascite sous 225 mg de spironolactone (18 %) ou sous placebo (93 %) sans augmentation du risque de dysfonction circulatoire [29].

La supériorité des grandes ponctions sur le traitement diurétique chez les malades ayant une ascite abondante est admise au grade le plus élevé (A1) dans le consensus récent de l'EASL [5] sur les arguments suivants : elles sont plus efficaces et raccourcissent l'hospitalisation, donnent moins de complications, sont d'efficacité similaire quant à la récurrence de l'ascite et au taux de réhospitalisation ; enfin les complications liées au geste sont rares et exceptionnellement graves. Un biais majeur et non signalé est cependant que, dans les essais comparatifs, les malades traités par diurétiques ne recevaient pas d'expansion volémique, d'albumine notamment.

Clonidine

L'équipe de Charleroi défend avec des bases solides l'utilisation de la clonidine dans un sous groupe de malades ascitiques avec activation nerveuse sympathique : 60 malades hospitalisés pour ascite (dont 16 pour une première poussée) ayant une norépinéphrine plasmatique supérieure à 300 pg/mL furent tirés au sort pour recevoir soit de la clonidine (au maximum 0,075 mg \times 2/j) soit un placebo pendant 8 jours, puis de la spironolactone et éventuellement du furosémide selon un schéma habituel [30]. La réponse aux diurétiques était meilleure avec la clonidine, avec moins de complications, et moins de réhospitalisations pour récurrence ascitique.

Prévention de l'infection d'ascite

Le traitement de l'infection d'ascite est hors du sujet de cet article, même si l'ascite est infectée chez 10 à 15 % des malades hospitalisés pour ascite [8].

L'antibioprophylaxie est clairement indiquée en cas d'hémorragie digestive et en cas d'antécédent d'infection d'ascite [5]. En revanche, en cas d'ascite pauvre en protéines, l'indication de l'antibioprophylaxie par quinolone au long cours est discutée [5]. Un essai contrôlé, randomisé en double insu récent a été mené par l'équipe de Barcelone [31] chez des malades ayant une ascite pauvre en protéines (< 15 g/l) et une cirrhose sévère (Child-Pugh \geq 9 et bilirubine \geq 30 mg/L, ou insuffisance rénale [créatininémie \geq 120 mg/L, azotémie > 250 mg/L] ou natrémie \leq 130 mEq/L, comparant la norfloxacine (400 mg/j) et un placebo. La survie à 3 mois et à 12 mois était meilleure sous norfloxacine (94 % *vs* 62 %, et 60 % *vs* 48 % respectivement), le risque d'infection d'ascite réduit (7 % *vs* 61 %) ainsi que le risque de syndrome hépatorénal (28 % *vs* 41 %) [31].

Dans les 2 autres essais randomisés n'incluant que des malades n'ayant jamais eu d'infection d'ascite, le seul critère d'inclusion était une ascite pauvre en protéines (< 15 g/L). Dans le premier, français, [32] 107 malades furent tirés au sort pour recevoir soit 400 mg de norfloxacine par jour, soit un placebo pendant 6 mois. Dans le groupe norfloxacine survinrent 1 bactériémie, aucune infection d'ascite et 7 autres infections. Dans le groupe placebo survinrent 4 bactériémies et 5 péritonites spontanées, ainsi que 13 autres infections. La différence était significative pour les infections sévères (1/53 *vs* 9/54, $p < 0,05$) ; il y eut 10 décès dans le groupe placebo contre 8 dans le groupe norfloxacine (NS). Dans le second essai, argentin [33], 100 malades furent tirés au sort pour recevoir soit 500 mg/j de ciprofloxacine, soit un placebo pendant 12 mois. Dans le groupe placebo survinrent 7 infections d'ascite contre 2 dans le groupe ciprofloxacine, et 9 autres infections contre 6. La probabilité d'être indemne d'infection bactérienne à 12 mois était significativement inférieure sous ciprofloxa-

cine. Il y eut 14 décès dans le groupe placebo contre 6 dans le groupe ciprofloxacine ($P > 0,04$), l'ensemble des décès sauf un étant lié au sepsis (6 *vs* 1) ou aux complications hépatiques (7 *vs* 5).

Dans aucun des essais il n'y a de complication liée à la sélection, réelle, de bactéries résistantes à la norfloxacine ; lorsqu'il s'agit de bacilles à gram négatif, ils sont habituellement sensibles aux céphalosporines de 3^e génération ; lorsqu'il s'agit de gram positif, il s'agit plus souvent de streptocoques (dont les entérocoques) que de staphylocoques.

La recommandation de l'EASL [5] est de donner une prophylaxie par la norfloxacine au long cours chez les malades ayant une ascite pauvre en protéines et une insuffisance hépatique sévère selon les critères vus plus haut ; elle est gradée A1 (alors qu'elle ne repose que sur un seul essai). Elle indique que chez les malades ayant seulement une « maladie modérée du foie », l'efficacité des quinolones n'est établie ni pour la prévention de la péritonite spontanée, ni pour améliorer la survie, « de nouvelles études étant nécessaires dans ce cadre ». La métaanalyse artisanale de ces deux essais montre pourtant qu'il y a eu 12 épisodes d'infection d'ascite chez 104 malades contre 2 sur sous placebo chez 103 malades ($P = 0,01$), et que la différence de survie, significative dans l'étude argentine mais pas dans l'étude française, pourrait être attribuée à la durée plus longue de la première. Il y avait également une réduction significative des autres infections bactériennes et pas d'effet indésirable (notamment de complication tendineuse). Ma position est donc de donner un traitement prophylactique par la norfloxacine chez les malades ayant une ascite pauvre en protéines, d'autant plus que la maladie est plus sévère, en attendant que de « nouvelles études » démontrent le mal fondé de cette attitude.

Hernies

La fréquence des hernies ombilicales est élevée en cas d'ascite (de 3 % chez l'adulte normal jusqu'à 20 % en cas d'ascite) et augmente avec le nombre de poussées ascitiques (70 % des cas à la 3^e poussée). Le traitement chirurgical électif de la hernie ne doit être réalisé que si la disparition complète de l'ascite est obtenue : dans ces conditions la mortalité est nulle et la morbidité de l'ordre de 15 % ; la cure chirurgicale ne devrait pas être faite lorsque l'ascite persiste malgré le traitement, car les risques de mortalité (5 %) et de morbidité (30 %) restent élevés dans la littérature [34,35], mais pourraient sans doute être réduits par l'association d'un arrêt total des apports sodés péri-opératoires, une suture pariétale parfaite, une compression locale sur la cicatrice, une antibiothérapie prophylactique et un délai d'au moins 15 jours avant l'ablation des premiers points cutanés.

La rupture de la hernie est favorisée par les troubles trophiques du revêtement cutané (ceintures, frottement par le bouton du pantalon). Le traitement est controversé (pansements quotidiens, antibiothérapie et traitement médical de l'ascite, ou au contraire réparation en urgence associée au traitement de l'ascite (dont la mortalité est de l'ordre de 15 %) ; en l'absence d'essai contrôlé, ma préférence personnelle va vers la seconde attitude.

L'étranglement herniaire peut être déclenché par l'élimination rapide de l'ascite et doit être habituellement traité chirurgicalement.

Ascite chyleuse

Une ascite chyleuse (contenant plus de 1,1 g/L de triglycérides, et plus que le sérum) peut être spontanée (1 % des cas d'ascite due à la cirrhose) ou faire suite à une intervention chirurgicale lésant les lymphatiques rétropéritonéaux. Spontanée, habituellement attribuée à une rupture lymphatique mésentérique, elle est souvent réfractaire et doit être traitée comme telle.

En guise de conclusion

L'ascite est peu dangereuse par elle-même, ce qui n'est pas le cas des traitements qu'on lui applique.

Pour une première poussée d'ascite non compliquée, on pourrait proposer, au cours d'une hospitalisation, le « programme » suivant :

J1. Évaluation clinique, biologique, échographie, radiographie thoracique et ponction d'ascite exploratrice, et, si l'ascite est abondante et/ou tendue, évacuatrice (avec perfusion d'albumine si la ponction est ≥ 5 litres). Régime désodé. Programmation d'endoscopie haute, d'échographie cardiaque. Norfloxacine si protéines de l'ascite < 10 g/L.

J1-3 (et suivants). Traitement de la cause de la cirrhose si elle est possible.

J3. Pesée, natriurèse, créatininémie, urée et ionogramme sanguin. Si natriurèse spontanée ≥ 50 mM sans prise du poids, poursuite du seul régime. Sinon, traitement diurétique en l'absence de contre-indication, et ponctions à la demande en cas de gêne ou d'inefficacité.

Sortie autorisée en l'absence de complication avec un poids stable ou décroissant. En cas de sortie sous traitement diurétique, indiquer sur l'ordonnance le poids minimum au-dessous duquel le malade doit arrêter le traitement. Revoir systématiquement le malade à 2-4 semaines, puis très régulièrement.

Références

1. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Brugera, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-8.
2. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.
3. Conférence de Consensus. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Paris, 3 et 4 décembre 2003. Texte Court et Texte Long. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:B318-34.
4. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. (AASLD practice guidelines). *Hepatology* 1998;27:264-72.
5. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
6. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchinson JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215-20.
7. Alexandrakis MG, Moschandrea JA, Koulocheri SA, Kouroumalis E, Eliopoulos GD. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascitic fluid proteins in a multivariate analysis model. *Dig Dis Sci* 2000;45:500-8.
8. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
9. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:S69-S89.
10. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodès J. Peripheral vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
11. Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. *Am J Physiol* 1977; 233:F572-F85.
12. Levy M, Allotey JB. Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1978;92: 560-69.
13. Oliver JA, Verna EC. Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney Intern* 2010;77:669-80.
14. Blendis L, Wong F. Intravenous albumin with diuretics: protean lessons to be learnt. *J Hepatol* 1999;30:727-30.
15. Rodès J, Arroyo V. Effet des maladies hépatiques sur le système urogénital. In: *Hépatologie clinique*. Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J, éditeurs. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 2002, pp. 1831-6.
16. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605-13.
17. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A et al. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702-9.
18. Moller S, Henriksen JS. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53: 199-210.
19. Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Ginès P et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579-87.
20. Arroyo V, Bosch J, Gaya J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in non-azotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94:198-201.
21. Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391-1395.
22. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, et al. Randomized comparative study of the efficacy of furosemide versus spironolactone in non azotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the rennin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-8.
23. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabré E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized

- comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-92.
24. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98-104.
 25. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10-1.
 26. Conférence de Consensus. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Paris, 3 et 4 décembre 2003. Texte Court et Texte Long. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:B318-34.
 27. Spahr L, Villeneuve J, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 2001;33:28-31.
 28. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:906-9.
 - 28bis. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012 (in press).
 - 28ter. Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Risso A, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard *vs* half albumine doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43:881-6.
 29. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-620.
 30. Lenaerts A, Codden T, Meunier J-C, Henry J-P, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006;44:844-9.
 31. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
 32. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J Ink O, ; et l. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-6.
 33. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-9.
 34. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;3:219-26.
 35. Eker HH, van Ramshorst GH, de Goede B, Tilanus HW, Metselaar HJ, de Man RA et al. A prospective study on elective umbilical hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites. *Surgery* 2011;150:542-6.

Les 6 points forts

- ❶ Lors de la première poussée, l'analyse complète du liquide d'ascite est nécessaire.
- ❷ L'ascite réduit l'espérance de vie de 50 % à 5 ans et seul le traitement étiologique et la transplantation hépatique, lorsqu'elle est indiquée, peut améliorer la survie.
- ❸ Une natriurèse initiale > 10 mEq/L a une forte valeur pronostique favorable.
- ❹ Le traitement diurétique aggrave les perturbations hémodynamiques et rénales de la cirrhose. La perte de poids quotidienne ne doit pas excéder 500 g (ou 1 kg en cas d'œdèmes).
- ❺ Les ponctions évacuatrices de grand volume (≥ 5 litres) doivent être associées à une expansion volémique par l'albumine (8 g/l d'ascite retirée).
- ❻ Une antibioprophylaxie doit être discutée lorsque l'ascite contient moins de 15 g de protides par litre.

Question à choix unique

Question 1

La différence du taux d'albumine entre le sérum et l'ascite permet de rapporter une ascite à une hypertension portale avec une performance diagnostique de 95 % quand elle est *supérieure* à :

- A. 9 g/L
- B. 11 g/L
- C. 13 g/L
- D. 15 g/L
- E. 20 g/L

Question 2

Le taux de polynucléaires dans l'ascite permet le diagnostic de péritonite spontanée au seuil de :

- A. 50 polynucléaires / μ L
- B. 75 polynucléaires / μ L
- C. 100 polynucléaires / μ L
- D. 125 polynucléaires / μ L
- E. 250 polynucléaires / μ L

Question 3

Le traitement diurétique doit être immédiatement arrêté dans les cas suivants :

- A. Hyponatrémie \leq 120 mEq/L
- B. Encéphalopathie hépatique de stade I
- C. Apparition d'une insuffisance rénale
- D. Crampes sévères
- E. Perte de poids de 750 g/j chez un malade avec œdèmes

Notes