

# Impact pronostique de l'ascite réfractaire au cours de la Cirrhose

## Prognosis of refractory ascites in cirrhosis

Rym Ennaifer, Nour Elleuch, Hayfa Romdhane, Rania Hefaiiedh, Maryem Cheikh, Sonda Chaabouni, Houda Ben Nejma, Najet Bel Hadj.

*Service de gastro-entérologie - Hôpital Mongi Slim - Faculté de Médecine de Tunis. Université de Tunis El Manar*

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** L'apparition d'une ascite au cours de la cirrhose réduit considérablement la survie. Dans 5 à 10%, cette ascite ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement médical, définissant ainsi l'ascite réfractaire (AR). Dans cette situation, l'espérance de vie est de 20 à 50% à 1 an. Le seul traitement efficace est la transplantation hépatique.

**But :** Evaluer le retentissement de l'AR sur le pronostic.

**Méthodes :** Etude rétrospective menée entre Janvier 2010 à Avril 2013 incluant les cirrhotiques hospitalisés pour prise en charge d'une ascite. La survenue d'AR et son délai par rapport à la 1ère hospitalisation ont été relevés. L'influence de l'AR sur l'évolution de la maladie (complications) et sur la survie a été étudiée.

**Résultats :** Nous avons inclus 124 cirrhotiques : 59 femmes (47,6%) ; l'âge moyen était de 58 ans. L'ascite était de grade 3 dans 38,5%. Il s'agissait d'une 1ère poussée dans 45,1%. La cirrhose était principalement d'origine virale (57,3%). Le score de Child-Pugh était B dans 39,5% et C dans 28,2%. Le score de MELD moyen était de 16 [extrêmes : 6 - 40]. Au cours du suivi, 27 patients ont développé une AR, soit une prévalence de 21,8% ; de type intractable par les diurétiques dans tous les cas. La survie médiane sans complications était significativement réduite chez les cirrhotiques ayant une AR (4 vs 17 mois  $p < 10^{-3}$ ). L'AR était un facteur prédictif indépendant de survenue de complications globales, d'infection du liquide d'ascite et d'encéphalopathie hépatique. La survie médiane était inférieure chez les patients cirrhotiques avec AR avec une différence proche de la significativité (12 vs 16 mois  $p = 0,069$ ) ; la survie à 1 an était de 45% en cas d'AR vs 63%. En analyse multivariée, seule la classe C du Child-Pugh était significativement associée au décès ; l'AR n'était pas un facteur pronostic indépendant.

**Conclusion :** Dans cet échantillon Tunisien, nous confirmons que l'AR est un facteur de mauvais pronostic réduisant la survie mais aussi en augmentant le risque de complications de la cirrhose. Ces patients doivent être proposés sans délai pour une transplantation hépatique, et ce indépendamment de leur score de MELD

### Mots-clés

Cirrhose, Ascite, Pronostic

### SUMMARY

**Background:** Ascitic decompensation is a common major complication of cirrhosis and is associated with a poor outcome. In 5-10% of patients, ascites become resistant to treatment (either do not respond to a high dose of diuretics or because these drugs induce complications), which is called refractory ascites (RA). RA is associated with poor survival: 20-50% at 1 year. The aim of this study was to investigate the outcome of RA.

**Methods:** Retrospective study including consecutive cirrhotic patients admitted for controlling ascites between January 2010 and April 2013. Patients and cirrhosis characteristics were studied. Development of RA during follow-up was investigated. The impact of RA on the outcome (cirrhosis complications and survival) was evaluated.

**Results:** We included 124 cirrhotic patients: 59 females (47.6%); mean age was 58 years. Ascites was grade 3 in 38.5% and was the first episode in 45.1% of patients. Etiology of cirrhosis was mainly viral (57.3%). Child-Pugh score was B in 39.5% and C in 28.2%. Mean MELD score was 16 [6-40]. During follow-up, 27 patients developed RA, meaning a prevalence of 21.8%. RA type was diuretic intractable in all cases. Survival without complications was significantly reduced in patients with RA (4 vs 17 months  $p < 10^{-3}$ ). RA was an independent predictive factor of global complications, spontaneous bacterial peritonitis and hepatic encephalopathy. Global survival was reduced in patients with RA (12 vs 16 months,  $p = 0.069$ ). One year survival was 45% for patients with RA vs 63% for other cirrhotics. In multivariate analysis, only Child-Pugh score, but not RA was an independent prognostic factor.

**Conclusion:** In this Tunisian sample we confirm that RA reduces survival and increases risk of cirrhosis complications, especially hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis. Therefore, these patients should be promptly listed for liver transplantation, over and above the MELD score.

### Key-words

Cirrhosis, Ascites, Prognosis

L'apparition d'une ascite constitue un tournant évolutif sévère dans l'histoire naturelle de la cirrhose, réduisant considérablement la survie. Dans 5 à 10%, cette ascite ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement médical, définissant ainsi l'ascite réfractaire (AR) [1-5]. Dans cette situation, l'espérance de vie est particulièrement réduite : 20 à 50% à 1 an [1]. Il existe 2 types d'ascite réfractaire : l'ascite résistante aux diurétiques, où l'association restriction sodée et diurétiques à doses maximales est inefficace et l'ascite intraitable en raison de contre-indications ou de complications des diurétiques. A ce jour, les différents moyens thérapeutiques proposés : macroponctions évacuatrices, le shunt porto-systémique par voie transjugulaire et les dérivations péritonéo-jugulaires ne permettent que de contrôler l'ascite sans améliorer la survie [5]. Le seul traitement efficace est la transplantation hépatique [1]. Pour ces raisons, notre étude s'est assigné les buts suivants : 1) Déterminer le retentissement de l'AR sur la survenue de complications de la cirrhose; et 2) Evaluer le retentissement de l'ascite réfractaire sur la survie globale.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'Hépatogastro-Entérologie de l'hôpital Mongi Slim sur une période allant de Janvier 2010 à Avril 2013.

*Critères d'inclusion* : Les cirrhotiques consécutifs admis dans le service pour prise en charge d'une ascite durant cette période ont été évalués. Le diagnostic de cirrhose a été soit confirmé histologiquement par une ponction biopsie hépatique, soit retenu sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et morphologiques réunissant un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire et un syndrome d'hypertension portale.

*Critères d'exclusion* : Patients ayant un diagnostic d'ascite réfractaire (AR) préalablement établi ou un syndrome hépato-rénal (SHR) type 1 ou 2 ou encore une insuffisance rénale organique. Les patients ayant une ascite d'autre origine (néoplasique, tuberculeuse, insuffisance cardiaque) ou une ascite de grade 1 (faible volume) selon la classification de l'International Ascites Club (IAC) n'ont pas été inclus[6]. Au cours du recueil du suivi, nous avons exclus les patients perdus de vue à leur sortie de l'hôpital ou dont le suivi est < 3 mois.

*Recueil des données* : Les caractéristiques générales des patients ont été précisées : âge, sexe, le grade de l'ascite selon la classification de l'IAC[6]. Les caractéristiques de la cirrhose ont été notées : l'étiologie, la durée d'évolution, la sévérité, estimée selon la classification de Child-Pugh, le score « Model for End-stage LiverDisease » (MELD) et le score MELD/Na[7-9]. L'évolution des patients après la 1ère hospitalisation pour ascite a été étudiée à partir du suivi dans le dossier médical. Nous avons recherché la survenue d'une ascite réfractaire (AR) : selon les critères de l'IAC modifiés en 2003 et précisé son délai par rapport à la 1ère hospitalisation. Le type d'AR (résistante ou intraitable) a été établi en fonction de la définition de l'IAC (Tableau 1)[10]. Lorsqu'il s'agissait d'une ascite de type « intraitable » nous avons précisé le motif de l'intolérance aux diurétiques. L'apparition d'autres complications de la cirrhose a été précisée ainsi que leur délai d'apparition par rapport à celui de l'AR ou de la 1ère hospitalisation pour les patients n'ayant pas développé d'AR (infection de liquide d'ascite (ILA), autres infections bactériennes, hémorragie digestive

(HD), encéphalopathie hépatique (EH), hydrothorax, carcinome hépatocellulaire (CHC). La survenue de décès, leurs motifs et leurs délais par rapport à la survenue de l'AR ou de la 1ère hospitalisation pour les patients n'ayant pas développé d'AR, ont été relevés. La durée du suivi à partir de la 1ère hospitalisation a été précisée.

*Analyse statistique* : Les données ont été saisies au moyen du logiciel Microsoft Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 19. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts types et déterminé l'étendue pour les variables quantitatives. Le retentissement de l'AR sur le pronostic (complications et survie globale) a été étudié en termes de survie sans complication et survie globale (sans décès). Ces données de survie ont été étudiées par la méthode de Kaplan Meier et en utilisant le test du Log-rank. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

Nous avons inclus 124 cirrhotiques : 59 femmes (47, 6%) et 65 hommes (52, 4%) d'un âge moyen de 58 ans. Dix-huit patients ont été exclus pour les motifs suivants : SHR, insuffisance rénale chronique, anastomose portocave, transplantation hépatique. L'ascite était de grade 3 dans 38, 5%. Il s'agissait d'une 1ère poussée dans 45, 1%. La cirrhose était principalement d'origine virale : C dans 37, 1% et B dans 20, 2% et auto-immune dans 12%. Le score de Child-Pugh était B dans 39, 5% et C dans 28, 2%. Le score de MELD moyen était de 16 [extrêmes : 6 - 40] et le MELD Na de 18±8 [6-40].

La durée moyenne de suivi à partir de la 1ère hospitalisation était de 9, 95±9, 74 mois [extrêmes : 3-51]. Au cours du suivi, une AR est survenue chez 27 patients soit une prévalence de 21, 8%. Le délai moyen de la survenue de l'AR par rapport à la première hospitalisation était de 2, 3±2, 5 mois [extrêmes : 1-9]. Parmi ces patients, 8 avaient présenté une AR au décours de leur première poussée d'ascite soit une fréquence de 14, 2%. Le type était une ascite non traitable par les diurétiques pour tous les patients. Il n'y avait aucun cas d'ascite résistante.

*Retentissement de l'AR sur la survenue de complications :*

- *Survie moyenne sans complications (toutes complications confondues) :*

La survie médiane sans complications chez les patients ayant développé une AR était significativement inférieure à celle des patients n'ayant pas développé d'AR : 4 ± 0, 6 mois [2, 9 - 5, 1] versus 17 ± 2, 4 mois [12, 3 - 22, 7] avec un  $p < 10^{-3}$  (figure 1).

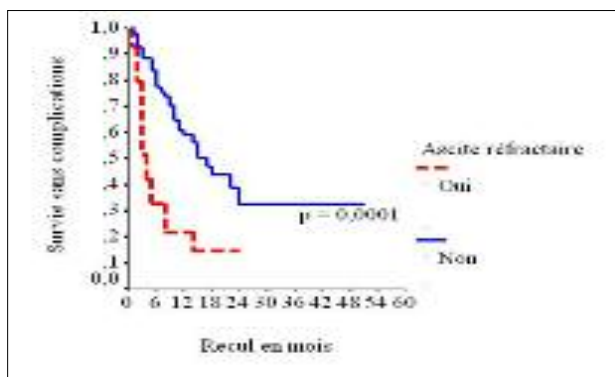
- *En détaillant les complications une à une :*

La survie moyenne dans le groupe ayant développé une AR était significativement réduite par rapport à ceux qui n'en n'ont pas développé pour : les ILA (13±1 [11-15] versus 46, 1±2, 8 [40, 7-51, 6], avec un  $p < 10^{-3}$ ); les infections bactériennes (12 ± 5, 3 [1, 6-22, 3] versus 22 ± 4, 8 [12, 6-31, 3], avec un  $p=0, 007$ ); l'EH (4± 0, 4 [3, 2-4, 8] versus 20 ± 4 [12, 2-27, 8], avec un  $p < 10^{-3}$ ) et le SHR (16, 2 ± 2, 5 [11, 4 - 21, 1] versus 41, 6 ± 3, 1 [35, 5 - 47, 7], avec un  $p=0, 001$ ).

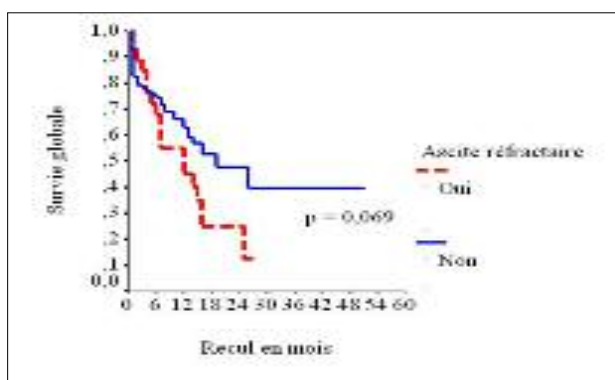
En analyse multivariée, la classe C de Child-Pugh ainsi que l'AR étaient des facteurs indépendants prédictifs de survenue de complications globales avec respectivement un OR à 2, 8 [1, 5-5, 4] ;

$p=0,002$  et  $2,6$  [1, 4–4, 8] ;  $p=0,002$ . L'AR était un facteur indépendant prédictif de survenue d'ILA et d'EH avec respectivement un OR à  $8,7$  [0, 9–31, 1] ;  $p=0,004$  et OR à  $6$  [2, 6–13, 8] ;  $p<10^{-3}$ . Pour le retentissement de l'AR sur la survie globale : Durant le suivi, nous avons noté 58 décès (46, 7%). La survie globale pour les patients avec AR était de 45% à 1 an et 25% à 2 ans. Pour les patients n'ayant pas développé d'AR, elle était de 63% et 47% respectivement. La survie moyenne globale était de  $12,7 \pm 1,8$  mois [9–16, 3] avec une médiane de survie de  $12 \pm 2,8$  mois [6, 6–17, 4] chez les patients du groupe ayant une AR versus  $26,3 \pm 3$  mois [20, 3 – 32, 2] et  $19 \pm 4,5$  mois [10, 1–27, 8] dans le groupe sans AR. Cette différence était proche de la significativité avec  $p=0,069$  (Figure 2). Seule la classe C du Child-Pugh était significativement associée au décès avec un OR à  $4,3$  [2, 5–7, 4] ;  $p<10^{-3}$ . Le score de Meld et l'AR n'étaient pas des facteurs pronostiques indépendants.

**Figure 1 :** Survie médiane sans complications dans le groupe de patients AR+ et AR-



**Figure 2 :** Survie globale dans le groupe de patients AR+ et AR-



d'ILA et d'EH. La survie globale était inférieure chez les patients cirrhotiques ayant développé une AR avec une différence proche de la significativité. Peu d'études ont été dirigées sur les complications associées à l'AR. Si son impact sur la survie est bien connu, son rôle dans la survenue de complications est moins bien établi. Il est sans doute difficile d'identifier le rôle propre de l'AR dans la survenue de complications de la cirrhose compte tenu de son lien étroit avec la sévérité de la cirrhose. Les principales complications rapportées sont les infections bactériennes, l'insuffisance rénale et les anomalies pariétales [11]. Ailleurs, l'AR est souvent associée aux ILA, à une dénutrition et un hydrothorax [12-13]. Une altération de la qualité de vie a également été décrite. Nos résultats ont montré que l'AR elle-même pouvait être associée aux complications de la cirrhose indépendamment de la fonction hépatique sous-jacente. Le risque d'EH peut être expliqué par les troubles hydro-électrolytiques associés et les ILA par les macroponctions répétées qui déplètent le liquide d'ascite en protéines et complément [14]. La dénutrition est expliquée par la sensation de satiété précoce induite par une ascite abondante. Il est communément admis que l'AR marque un tournant évolutif sévère dans l'histoire de la cirrhose. La survie globale est réduite de 20 à 50% à 1an, 10 à 30% à 2 ans en l'absence de TH [15-17]. La médiane de survie est d'environ 6 mois [16-18]. En comparaison avec les patients qui n'ont pas développé d'AR, la survie était significativement réduite, 15, 3% vs 79, 3% à 5 ans pour Planas et al et 45% vs 63% à 12 mois pour notre étude [19]. En cas d'AR, les facteurs pronostiques de mortalité ont souvent été étudiés, on cite essentiellement: l'âge, la sévérité de la cirrhose, l'hyponatrémie, les  $\beta$ bloquants [20-25]. Une mention particulière doit être attribuée à la sévérité de la cirrhose, en effet, si le score de Meld est un facteur prédictif de survie robuste chez le cirrhotique, sa valeur pronostique est diminuée en cas d'AR, car elle n'est pas prise en compte dans le calcul. Une version alternative du Meld a été donc proposée, le Meld Na, mais ce dernier n'a pas encore été validé dans les critères d'attribution des greffons en raison d'une importante fluctuation de la natrémie chez le cirrhotique [9, 26]. Dans notre étude, nous avons confirmé que le score de Meld n'était pas un facteur prédictif de survie indépendant contrairement au Child-Pugh.

## CONCLUSION

Dans cette étude, la prévalence de l'AR était de 21, 8%. Les patients avec AR étaient plus à risque de développer une EH et une ILA indépendamment de la sévérité de la cirrhose, ce résultat pourrait justifier la mise en place de mesures préventives rigoureuses dans ce groupe de patients. De même, nous avons confirmé que l'AR était de mauvais pronostic : il s'agit donc d'un critère dont il faudra tenir compte lors de l'attribution des greffons si une TH est envisagée, et ce indépendamment du Meld.

## DISCUSSION

Dans notre série, au cours du suivi, 27 patients ont développé une AR, soit une prévalence de 21, 8% ; de type intraitable par les diurétiques dans tous les cas. La survie sans complications était significativement réduite chez les cirrhotiques ayant une AR ( $p<10^{-3}$ ). L'AR était un facteur prédictif indépendant de survenue de complications globales,

## Références

- Moreau R, Lebrech D. Physiopathologie et pronostic de l'ascite réfractaire chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2008;32:705-9.
- Arroyo V, Gins P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:164-76.
- Runyon BA. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology.* 2013.
- Moreau R, Durand F, Lebrech D. L'ascite réfractaire chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2008;32:703-4
- Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI, et al. Peritoneovenous Shunting as Compared with Medical Treatment in Patients with Alcoholic Cirrhosis and Massive Ascites. *N Engl J Med.* 1989;321:1632-8.
- Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417.
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-9.
- Freeman R. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002 Sep;8(9):851-8.
- Sersté T, Gustot T, Rautou P-E, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol.* 2012;57:274-80.
- Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003;38:258-66.
- Guevara M, Crdenas A, Urz J, Gins P. Prognosis of Patients with Cirrhosis and Ascites. In: Gins P, Arroyo V, Rode J, Schrier R, editors. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease* [Internet]. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; [cited 2013 Dec 19]. p. 260-70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470987476.ch21>
- Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration: Risk factors for hepatic encephalopathy. *Liver Int.* 2010;30:1137-42.
- Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis: Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy. *Liver Int.* 2010;30:937-47.
- Senousy B-E. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol.* 2009;15:67.
- Ginès P, Fernández-Esparrach G. Prognosis of cirrhosis with ascites. *Ascites Ren Dysfunct Liver Dis PathogDiagn Treat Malden Mass Blackwell Sci.* 1999;431-41.
- Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol.* 1993 Apr;88(4):514-9.
- Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez Esparrach G, Gines P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol.* 2002 Sep;97(9):2374-8.
- Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrech D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int.* 2004;24:457-64.
- Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural History of Patients Hospitalized for Management of Cirrhotic Ascites. *ClinGastroenterolHepatol.* 2006;4:1385-94.
- Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42:S100-107.
- Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32-9.
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359:1018-26.
- Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010;52:1017-22.
- Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. *J Hepatol.* 2011;55:794-9.
- Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:643-53.
- Botta F. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut.* 2003;52:134-9.