

# Directives de pratiques cliniques de l'EASL sur la prise en charge de l'ascite, de la péritonite bactérienne spontanée, et du syndrome hépatorénal dans la cirrhose

Association européenne pour l'étude du foie<sup>1</sup>

L'ascite est la complication la plus courante de la cirrhose, ~60 % des patients atteints de cirrhose compensée développent une ascite dans les 10 ans suivant l'évolution de leur maladie [1]. L'ascite ne se produit qu'en parallèle de l'hypertension portale [2] et est principalement causée par l'incapacité d'excréter une quantité adéquate de sodium dans l'urine, entraînant un bilan en sodium positif. De nombreuses études suggèrent que la rétention rénale de sodium chez les patients cirrhotiques est due à une vasodilatation des artères splanchniques. Cela cause une diminution du volume de sang artériel effectif avec en conséquence une activation des récepteurs volumiques artériels et cardio-pulmonaires, ainsi que des systèmes vaso-constricteurs et de rétention de sodium (i.e. système nerveux sympathique et système rénine-angiotensine-aldostérone). La rétention rénale de sodium provoque une augmentation du volume de liquide extracellulaire et la formation d'ascite et d'œdème [3–5]. Le développement d'ascite est associé à un mauvais pronostic et à une qualité de vie amoindrie chez les patients cirrhotiques [6,7]. Il faut donc généralement envisager une greffe hépatique chez les patients atteints d'ascite. Il est clair qu'il faut prendre en charge les patients cirrhotiques atteints d'ascite, car un traitement efficace peut améliorer le résultat et les symptômes.

Le conseil de direction de l'EASL a sélectionné un groupe de spécialistes, qui se sont rencontrés plusieurs fois pour discuter et rédiger ces directives, de 2008 à 2009. Ces directives ont été écrites en accord avec des études publiées, extraites par PubMed. Les données probantes et recommandations, avancées par ces directives, ont été notées selon le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). La solidité des données a été classée selon trois niveaux: A pour élevée, B pour modérée, et C pour les données de faible qualité, alors qu'il existe deux niveaux pour les recommandations: forte et faible (Tableau 1). En l'absence de preuve évidente, les recommandations se sont basées sur l'avis consensuel d'opinions d'experts dans la littérature et ceux du comité de rédaction.

## 1. Ascite non compliquée

### 1.1. Évaluation des patients avec ascite

Dans les pays occidentaux ou aux États-Unis, la cirrhose est la cause sous-jacente d'ascite chez environ 75 % des patients.

Chez les autres patients, les causes d'ascite sont: tumeur maligne, insuffisance cardiaque, tuberculose, maladie pancréatique, ou d'autres causes diverses.

### 1.2. Diagnostic d'ascite

L'évaluation initiale d'un patient atteint d'ascite doit inclure les antécédents, un examen physique, une échographie abdominale, et une analyse en laboratoire des fonctions hépatique et rénale sanguines, des électrolytes urinaires ainsi que du liquide d'ascite.

L'International Ascites Club a proposé d'associer le choix du traitement de l'ascite non compliquée à une classification s'appuyant sur des critères quantitatifs (Tableau 2). Les auteurs de ces directives sont d'accord avec cette proposition.

Une paracentèse diagnostique, avec une analyse du liquide d'ascite appropriée, est essentielle, avant tout traitement, chez tous les patients présentant une ascite, afin d'exclure les causes d'ascites autres que la cirrhose, ainsi que la péritonite bactérienne spontanée (PBS) de la cirrhose. Quand le diagnostic de cirrhose n'est pas cliniquement évident, l'ascite due à l'hypertension portale peut alors être distinguée de l'ascite due à d'autres causes par l'intermédiaire du gradient d'albumine entre le sérum et le liquide d'ascite (SAAG). Si le SAAG est supérieur ou égale à 1,1 g/dl (ou 11 g/L), l'ascite est attribuée à l'hypertension portale avec une précision approximative de 97 % [8,9]. La concentration protidique totale dans le liquide ascitique doit être mesurée pour évaluer le risque PBS, étant donné que le risque de PBS est accru chez les patients avec une concentration protidique inférieure à 15 g/L [10].

Il faut obtenir un compte des polynucléaires neutrophiles afin d'exclure l'existence de PBS [10]. L'inoculation de liquide ascitique (10 ml) dans des flacons d'hémocultures doit être réalisée, au lit du malade, chez tous les patients. D'autres tests, comme l'amylase, la cytologie, la PCR et la culture de mycobactéries, ne devraient être effectués qu'en présence d'un diagnostic peu clair ou s'il y a une suspicion clinique de maladie du pancréas, de tumeur maligne ou de tuberculose [8–11].

**Recommandations** Une paracentèse de diagnostic doit être réalisée chez tous les patients avec une première poussée d'ascite de stade 2 ou 3, et chez tous les patients hospitalisés suite à l'aggravation d'une ascite ou la complication d'une cirrhose (Niveau A1).

Reçu le 25 Mai 2010; accepté le 25 Mai 2010

<sup>1</sup>Correspondance: 7 rue des Batoirs, CH-1205 Genève, Suisse. Tél.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 07 24.



**Contributeurs:** Président: Pere Ginès; Membres des directives de pratiques cliniques: Paolo Angeli, Kurt Lenz, Soren Møller, Kevin Moore, Richard Moreau; Représentants du Journal of Hepatology: Carlo Merkel; Représentants du comité de direction d'EASL: Helmer Ring-Larsen et Mauro Bernardi; Examineurs: Guadalupe Garcia-Tsao, Peter Hayes.

### Disclaimer:

The French version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

## Directives de pratique clinique

Tableau 1. Classification des données probantes et recommandations (adaptée du système GRADE).

	Remarques	Niveau
Classification des données		
Qualité élevée	Il est peu probable que d'autres recherches changent notre niveau de confiance dans l'estimation des effets	A
Qualité modérée	Il est probable que d'autres recherches aient un impact important sur notre niveau de confiance dans l'estimation des effets et puissent changer notre estimation	B
Qualité faible ou très faible	Il est très probable que d'autres recherches aient un impact important sur notre niveau de confiance dans l'estimation des effets et puissent changer notre estimation. Toute estimation d'effet est incertaine	C
Classification des recommandations		
Fort recommandation garantie	Les facteurs influençant la solidité de la recommandation incluaient la qualité des données probantes, les résultats présumés importants pour les patients et le coût	1
Recommandation plus faible	Variabilité des préférences et des valeurs, ou plus d'incertitude: probablement une recommandation faible qui est garantie Une recommandation faite avec moins de certitude: coût ou consommation des ressources plus élevé	2

Le compte des polynucléaires neutrophiles et la culture du liquide ascitique (par inoculation dans des bouteilles de cultures sanguines au chevet) doivent être réalisés afin d'exclure toute péritonite bactérienne (Niveau A1).

Il est important de mesurer la concentration protidique totale dans l'ascite car les patients dont la concentration protidique dans l'ascite est inférieure à 15 g/L ont un risque augmenté de développer une péritonite bactérienne spontanée (Niveau A1) et peuvent bénéficier d'une prophylaxie antibiotique (Niveau A1).

La mesure du gradient albumine entre le sérum et le liquide d'ascite peut être utile en présence d'un diagnostic de cirrhose cliniquement peu évident ou chez les patients cirrhotiques où une cause d'ascite autre que la cirrhose est suspectée (Niveau A2).

### 1.3. Pronostic des patients avec ascite

Le développement d'ascite, au cours de la cirrhose, est associée à un mauvais pronostic. La mortalité est approximativement de 40 % à 1 an et de 50 % à 2 ans [7]. Les facteurs les plus fiables de prédiction d'un mauvais pronostic sont: l'hyponatrémie, une pression artérielle basse, un taux de créatinine sérique augmenté, et un faible taux de sodium dans l'urine [7,12]. Ces paramètres ne sont pas inclus dans le score de Child-Pugh-Turcotte (score CTP) et parmi eux, seule la créatinine sanguine est incluse dans le score MELD (Model for End-stage Liver Disease). De plus, compte tenu des limites de la créatinine sanguine pour estimer le taux de filtration glomérulaire dans la cirrhose [13], ces scores sous-estiment probablement le risque de mortalité chez les patients avec ascite [14]. Étant donné que l'attribution de greffes hépatiques se base, dans plusieurs pays, sur le score MELD, les patients avec ascite peuvent ne pas être placés en priorité sur la liste. De meilleures méthodes d'évaluation du pronostic des patients avec ascite sont donc nécessaires.

**Recommandations** Vu le lien entre réduction de la survie et développement d'ascite de stade 2 ou 3, chez les patients cir-

rotiques, une greffe hépatique doit être envisagée comme une option thérapeutique potentielle (Niveau B1).

### 1.4. Prise en charge de l'ascite non compliquée

Les patients cirrhotiques avec ascite sont à haut risque de développer d'autres complications de la cirrhose, comme l'ascite réfractaire, la PBS, l'hyponatrémie, ou le syndrome hépatorenal (SHR). L'absence de ces complications reliées à l'ascite explique pourquoi elle est qualifiée de non compliquée [11].

#### 1.4.1. Ascite légère ou de stade 1

Il n'existe aucune donnée sur l'évolution naturelle de l'ascite de stade 1, et la fréquence du développement vers une ascite de stade 2 ou 3 est inconnue.

#### 1.4.2. Ascite modérée ou de stade 2

Les patients avec une ascite modérée peuvent être traités en ambulatoire et n'ont pas besoin d'être hospitalisés à moins de souffrir d'autres complications de la cirrhose. Chez la majorité de ces patients, l'excrétion rénale de sodium n'est pas gravement altérée, cependant, l'excrétion sodée est faible en comparaison de l'apport en sodium. Le traitement vise à contrecarrer la rétention rénale de sodium et à atteindre un bilan sodé négatif. Pour réussir cela, il faut réduire l'apport en sodium et optimiser la rétention rénale sodée en administrant des diurétiques. Malgré l'hypothèse selon laquelle la position verticale active les systèmes de rétention sodée et réduit légèrement la perfusion rénale [15], le repos en position allongée n'est pas recommandé car il n'existe pas d'essais cliniques pour évaluer si cela améliore l'efficacité clinique du traitement médical de l'ascite.

**1.4.2.1. Restriction en sodium.** Un bilan en sodium négatif peut être obtenu en réduisant l'apport alimentaire en sel d'environ 10-20 % chez les patients cirrhotiques avec ascite, surtout ceux présentant une première poussée d'ascite

Tableau 2. Classification des ascites et suggestion de traitement.

Classes d'ascites	Définition	Traitement
Stade 1	Ascite légère, visible uniquement à l'échographie	Aucun traitement
Stade 2	Ascite modérée évidente vu les distensions abdominales modérées symétriques	Restriction sodée et diurétiques
Stade 3	Ascite volumineuse avec distension abdominale	Paracentèse de grand volume suivi d'une restriction sodée et diurétiques (à moins que le patient souffre d'une ascite réfractaire)

[16,17]. Il n'y a pas d'essais cliniques contrôlés pour comparer un apport en sodium restreint versus un apport en sodium non restreint et les résultats des essais cliniques où différents régimes restreints en sodium sont comparés, restent controversés [17,18]. Néanmoins, l'opinion actuelle est que l'apport alimentaire en sel doit être modérément restreint (environ 80–120 mmol de sodium par jour). Une réduction plus importante de la teneur en sodium alimentaire s'avère injustifiée, voire même potentiellement préjudiciable car elle peut nuire à l'état nutritionnel. Il n'existe pas de données soutenant l'utilisation prophylactique d'une restriction en sel chez les patients n'ayant jamais eu d'ascite. L'ingestion de liquides ne doit être restreinte que chez les patients ayant une hyponatrémie de dilution.

**Recommandations** Une restriction modérée de l'apport en sel est un élément important de la prise en charge de l'ascite (un apport en sodium de 80–120 mmol/jour, ce qui correspond à 4,6–6,9 g de sel/jour) (Niveau B1). Cela équivaut généralement à un régime sans sel ajouté et en évitant les repas préparés.

Il n'existe pas assez de preuves pour recommander le repos au lit comme partie intégrante du traitement de l'ascite. Il n'y a pas de données qui justifient la mise en place d'une restriction en liquide chez les patients avec ascite et une concentration de sodium sérique normale (Niveau B1).

**1.4.2.2. Diurétiques.** Les preuves démontrent que la rétention rénale en sodium chez les patients cirrhotiques avec ascite est principalement due à une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale et distale en sodium plutôt qu'à une diminution de la charge filtrée de sodium [19,20]. Les mécanismes contrôlant la réabsorption tubulaire proximale en sodium n'ont pas été complètement élucidés, alors que l'augmentation de la réabsorption en sodium au niveau tubulaire distale est essentiellement reliée à l'hyperaldostéronisme [21]. Les antagonistes de l'aldostérone sont les diurétiques de choix car ils sont plus efficaces que les diurétiques de l'anse dans la prise en charge de l'ascite [22]. L'aldostérone stimule la réabsorption rénale en sodium en augmentant à la fois la perméabilité au sodium de la membrane luminale des cellules principales et l'activité de la pompe Na/K ATPase dans la membrane basolatérale. L'aldostérone implique une interaction avec un récepteur cytosolique puis un récepteur nucléaire, c'est pourquoi ses effets sont lents. Il faut donc augmenter le dosage des médicaments anti-aldostérone tous les 7 jours. L'amiloride, un diurétique agissant au niveau du tube collecteur, est moins efficace que les anti-aldostérone et doit être uniquement utilisé chez les patients ayant développé de graves effets secondaires liés aux antagonistes de l'aldostérone [23].

Il existe un débat de longue date sur la prise en charge de l'ascite. Les anti-aldostérone doivent-ils être donnés seuls ou en association avec un diurétique de l'anse (i.e. furosémide) ? Deux études ont évalué la meilleure approche thérapeutique, soit une augmentation progressive de l'aldostérone tous les 7 jours (100–400 mg/jour avec une progression de 100 mg/jour) et une dose de furosémide (40–160 mg/jour, avec une progression de 40 mg/jour) uniquement pour les patients ne répondant pas à de fortes doses d'anti-aldostérone; ou

alors une association thérapeutique anti-aldostérone/furosémide dès le début du traitement (100 et 40 mg/jour avec une augmentation progressive tous les 7 jours en cas d'absence de réponse, jusqu'à 400 et 160 mg/jour) [24,25]. Ces études ont montré des résultats différents, probablement dus aux différences de populations des patients étudiés, notamment concernant le pourcentage de patients atteints d'un premier épisode d'ascite inclus dans les deux études [26]. Ces études permettent de conclure qu'un traitement diurétique associant anti-aldostérone/furosémide est l'option la plus adéquate pour les patients souffrant d'ascite chronique mais pas pour ceux atteints d'un premier épisode. Ces derniers doivent être initialement traités avec seulement un anti-aldostérone (i.e., spironolactone 100 mg/jour) dès le début du traitement et avec une augmentation progressive tous les 7 jours jusqu'à 400 mg/jour dans le cas peu probable d'absence de réponse.

La posologie du traitement diurétique doit être ajustée chez tous les patients afin que la perte de poids reste inférieure à 0,5 kg/jour chez ceux sans œdème périphérique et 1 kg/jour pour ceux avec œdème périphérique et ainsi prévenir tout cas d'insuffisance rénale induite par les diurétiques et/ou d'hyponatrémie [27]. Suite à la mobilisation de l'ascite, les diurétiques doivent être réduits afin de maintenir les patients, avec ou sans une ascite minime pour éviter toute complication causée par les diurétiques. L'abstinence d'alcool est cruciale pour le contrôle de l'ascite chez les patients dont la cirrhose est liée à l'alcool.

**1.4.2.3. Complications d'un traitement diurétique.** L'utilisation de diurétiques peut être associée à plusieurs complications comme l'insuffisance rénale, l'encéphalopathie hépatique, des troubles électrolytiques, la gynécomastie et des crampes musculaires [20–29]. L'insuffisance rénale induite par les diurétiques est le plus souvent due à un épuisement du volume intravasculaire, conséquence habituelle d'un traitement diurétique excessif [27]. Les traitements diurétiques ont historiquement été considérés comme un facteur précipitant l'encéphalopathie hépatique, bien que le mécanisme reste inconnu. Une hypokaliémie peut se produire si le patient est traité avec des diurétiques de l'anse seuls. L'hyperkaliémie peut résulter d'un traitement à base d'anti-aldostérone ou des diurétiques anti-kaliurétiques, notamment chez les patients ayant une fonction rénale altérée. L'hyponatrémie est une autre complication fréquente d'un traitement par diurétique. Le niveau d'hyponatrémie auquel les diurétiques doivent être arrêtés est controversé. Cependant, la majorité des experts sont d'accord pour dire que les diurétiques doivent être momentanément arrêtés chez les patients dont le sodium sérique descend en dessous de 120–125 mmol/L. La gynécomastie est fréquente lors de l'utilisation d'anti-aldostérone mais elle ne nécessite généralement pas d'interruption thérapeutique. Enfin, les diurétiques peuvent provoquer des crampes musculaires [28,29]. Si les crampes sont importantes, le traitement diurétique doit être réduit ou arrêté, et des injections intra-veineuses d'albumine peuvent être effectuées afin de soulager les symptômes [29].

Une proportion significative de patients développe des complications dues aux diurétiques durant les premières semaines de traitement [24]. Des analyses fréquentes de la créatinine

## Directives de pratique clinique

sérique et des concentrations en sodium et potassium doivent donc être réalisées durant cette période. Des mesures régulières du sodium dans l'urine ne sont pas nécessaires, excepté chez les non-répondeurs, chez qui la natriurèse permet de mesurer la réponse natriurétique aux diurétiques.

**Recommandations** Les patients atteints d'un premier épisode d'ascite de stade 2 (modérée) doivent recevoir un traitement anti-aldostérone seul, comme la spironolactone, à partir de 100 mg/jour et avec une augmentation progressive tous les 7 jours (100 mg à chaque fois) jusqu'à un maximum de 400 mg/jour en cas de non réponse (Niveau A1). Chez les patients non-répondeurs aux anti-aldostérone, défini par une baisse du poids corporel inférieure à 2 kg/semaine, ou chez les patients présentant une hyperkaliémie, un traitement par furosémide à la dose de 40 mg/jour doit être ajouté puis progressivement augmenté par palier de 40 mg/jour jusqu'à un maximum de 160 mg/jour (Niveau A1). Les patients doivent être régulièrement contrôlés au niveau clinique et biochimique, surtout durant le premier mois de traitement (Niveau A1).

Les patients atteints d'ascite chronique doivent être traités avec une association anti-aldostérone/furosémide, dont la dose doit être augmentée de manière séquentielle en fonction de la réponse, comme expliqué ci-dessus (Niveau A1).

La perte de poids maximum recommandée durant un traitement par diurétique doit être de 0,5 kg/jour chez les patients sans œdème et 1 kg/jour chez les patients avec œdème (Niveau A1).

L'objectif du traitement au long cours est d'offrir aux patients une vie sans ascite et avec une dose de diurétique minimum. Ainsi, une fois que l'ascite est largement résolue, la dose de diurétiques doit être réduite et arrêtée par la suite, si possible (Niveau B1).

L'initiation d'un traitement par diurétiques doit être faite avec prudence chez les patients atteints de d'insuffisance rénale, d'hyponatrémie, ou de dys-kaliémie. Les paramètres cliniques et biologiques des patients doivent être régulièrement surveillés. Il n'existe pas de données probantes concernant le niveau de gravité de l'insuffisance rénale et de l'hyponatrémie à partir duquel les diurétiques ne doivent pas être initiés. Les niveaux en potassium sérique doivent être corrigés avant de commencer un traitement par diurétiques. Les diurétiques sont généralement contre-indiqués chez les patients avec une encéphalopathie hépatique déclarée (Niveau B1).

Tout diurétique doit être interrompu en cas d'hyponatrémie sévère (concentration en sodium sérique < 120 mmol/L), d'insuffisance rénale d'apparition progressive, l'aggravation d'une encéphalopathie hépatique, ou des crampes musculaires invalidantes (Niveau B1).

Le furosémide doit être arrêté en cas d'hypokaliémie sévère (< 3 mmol/L). Les anti-aldostérone doivent être interrompus si un patient développe une hyperkaliémie sévère (potassium sérique > 6 mmol/L) (Niveau B1).

### 1.4.3. Ascite importante ou de stade 3

La paracentèse de grand volume (PGV) est le traitement de

choix pour les patients atteints d'ascite de stade 3. Les principaux résultats des études qui comparent la PGV aux diurétiques chez les patients avec une ascite de stade 3 sont ainsi résumés [30–36]: (1) L'association PGV/injection d'albumine est plus efficace que les diurétiques et raccourcit nettement la durée de l'hospitalisation. (2) L'association PGV/albumine est plus sûre que les diurétiques car dans la majorité des études, la fréquence des cas d'hyponatrémie, d'insuffisance rénale et d'encéphalopathie hépatique est moindre chez les patients traités par PGV que chez ceux traités par diurétiques. (3) Il n'existe pas de différence entre les deux approches concernant les taux de réadmission ou de survie. (4) La PGV est une procédure sûre et les risques de complications locales, comme une hémorragie ou une perforation intestinale sont extrêmement faibles [37]. Le prélèvement de gros volumes de liquide d'ascite est associé à des dysfonctions circulatoires caractérisées par une réduction du volume sanguin effectif, une pathologie appelée dysfonctions circulatoires induites par la paracentèse (DCIP) [31,36,38]. Plusieurs données indiquent que ces dysfonctions circulatoires et/ou les mécanismes activés pour maintenir l'homéostasie circulatoire ont des effets préjudiciables chez les patients cirrhotiques. Premièrement, les dysfonctions circulatoires sont associées avec une ré-accumulation rapide de l'ascite [35]. Deuxièmement, environ 20 % de ces patients développent un SHR et/ou une rétention d'eau qui induit à une hyponatrémie de dilution [31]. Troisièmement, la pression portale augmente chez les patients développant des dysfonctions circulatoires post-PGV, ce qui est probablement dû à une résistance intra-hépatique accrue, déclenchée par l'action des systèmes vaso-constricteurs du lit vasculaire hépatique [39]. Enfin, le développement de dysfonctions circulatoires est associé à une survie réduite [36].

L'administration d'albumine reste la méthode de prévention la plus efficace contre les DCIP. L'albumine est plus efficace que d'autres expanseurs du volume plasmatique (dextran-70, polygeline) pour prévenir les DCIP [36]. Quand une quantité d'ascite inférieure à 5 L est prélevée, le dextran-70 (8 g/L d'ascite prélevée) ou la polygeline (150 ml/L d'ascite prélevée) ont une efficacité similaire à celle de l'albumine.

Cependant, l'albumine est plus efficace que ces autres expanseurs du volume plasmatique quand le prélèvement d'ascite est supérieur à 5 L [36]. Malgré son efficacité accrue, des études randomisées n'ont pas montré de différences de survie entre des patients traités avec de l'albumine et ceux traités avec d'autres expanseurs du volume plasmatique [36,40,41]. Des études plus importantes seraient nécessaires pour démontrer un bénéfice de l'albumine sur la survie. Bien qu'il n'y ait pas d'étude sur la rapidité et le moment où l'albumine devrait être administrée aux patients traités par PGV, il semble indiqué de le donner lentement pour éviter une possible surcharge cardiaque due à l'existence d'une cardiopathie cirrhotique latente, et à la fin de la PGV quand le volume d'ascite prélevé est connu et que l'augmentation du débit cardiaque commence à retourner à la normale [42].

En ce qui concerne les expanseurs du volume plasmatique, il faut noter que la polygeline n'est plus utilisée dans de nombreux pays à cause du risque de transmission potentielle de prions. Malgré les données prouvant que l'utilisation de sérum salé n'est pas associé à une augmentation du risque de

DCIP après une paracentèse de petit volume [40], il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée comparant le sérum salé et l'albumine chez les patients nécessitant une PGV inférieure à 5 L. Peu de données existent concernant l'utilisation d'amidon comme expanseurs du volume plasmatique chez les patients cirrhotiques avec une ascite de stade 3 traités par PGV, en revanche les risques d'insuffisance rénale induite par l'administration d'amidon [43] ou une accumulation hépatique d'amidon, sont préoccupants [44].

De plus, une récente analyse médico-économique suggère qu'il est plus rentable d'utiliser l'albumine après une PGV plutôt que les expanseurs du volume plasmatiques, qui sont moins chers, car l'administration d'albumine en post-PGV est associée à un taux plus faible de complications liées au foie, à 30 jours [41].

Bien que la PGV soit le traitement de choix chez les patients cirrhotiques avec une ascite tendue, il est important de comprendre que la PGV ne traite pas la cause de la maladie: les rétentions rénale sodée et d'eau. Les patients traités par PGV ont donc besoin d'un traitement par diurétiques après le prélèvement de liquide d'ascite pour prévenir sa réaccumulation [45].

La PGV doit être effectuée dans des conditions d'asepsie stricte avec du matériel stérile jetable. Il est généralement convenu qu'il n'y a pas de contre-indications à la PGV autre que l'ascite cloisonnée, bien que des études aient exclu plusieurs sous-groupes de patients. Les complications hémorragiques après une PGV sont rares. Dans une étude qui incluait des patients avec un INR > 1,5 et une numération plaquettaire < 50,000/ll, seulement deux patients sur 142 paracentèses ont eu des saignements cutanés mineurs [46]. Un faible taux de complication hémorragique post-PGV chez les patients avec une coagulopathie a également été retrouvé dans d'autres études, et n'est donc pas en faveur d'un lien entre le risque de saignement et le degré de coagulopathie [37]. Il n'y a donc aucune donnée justifiant l'utilisation de plasma frais congelé ou de mélanges de plaquettes avant une PGV. Pourtant ces produits sont donnés dans de nombreux centres en cas de coagulopathie grave (taux de prothrombine inférieur à 40 %) et/ou de thrombocytopenie (moins de 40,000/ll). Néanmoins, des précautions sont nécessaires chez les patients atteints de coagulopathie grave et la PGV doit être évitée en cas de co-

gulation intravasculaire disséminée.

**Recommandations** La PGV est le traitement de première ligne des patients avec ascite de stade 3 (Niveau A1). La PGV doit être réalisée en une séance (Niveau A1).

La PGV doit être associée à l'administration d'albumine (8 g/L de liquide d'ascite prélevé) pour prévenir toutes DCIP (Niveau A1).

Chez les patients subissant une PGV supérieure à 5 L d'ascite, il n'est pas recommandé d'utiliser des expanseurs du volume plasmatique autre que l'albumine car ils sont moins efficaces dans la prévention des dysfonctions circulatoires post-paracentèse (Niveau A1). Chez les patients subissant une PGV inférieure à 5 L d'ascite, le risque de DCIP est faible. Cependant, il est généralement convenu que ces patients doivent être quand même traités sous albumine à cause des inquiétudes liées aux expanseurs du volume plasmatique alternatifs (Niveau B1).

Après une PGV, les patients doivent recevoir la dose minimale de diurétiques nécessaires pour prévenir la réaccumulation d'ascite (Niveau A1).

1.5. Médicaments contre-indiqués chez les patients avec ascite

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'indométacine, l'ibuprofène, l'aspirine et le sulindac, aux patients cirrhotiques avec ascite est associée à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë, d'hyponatrémie et de résistance aux diurétiques [47]. La baisse du taux de filtration glomérulaire est dû à une perfusion rénale réduite, consécutive à l'inhibition de la synthèse de prostaglandine rénale. Les AINS ne doivent donc pas être utilisés chez les patients cirrhotiques avec ascite. C'est une limite thérapeutique importante pour les patients qui ont besoin d'analgésiques. Des données préliminaires montrent que l'administration à court terme d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 n'affaiblit pas la fonction rénale et la réponse aux diurétiques. Cependant, des études approfondies sont nécessaires pour confirmer la sûreté de ces médicaments [48].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, même à petites doses, doivent être évités chez les patients cirrhotiques avec ascite vu qu'ils peuvent induire une hypotension artérielle [49] et une insuffisance rénale [50]. De même,

Tableau 3. Définition et critères de diagnostic de l'ascite réfractaire dans la cirrhose.

Résistant aux diurétiques	Une ascite qui ne peut être mobilisée ou dont la récurrence précoce ne peut être prévenue à cause d'un manque de réponse à la restriction sodée et au traitement diurétique
Intraitable par diurétiques	Une ascite qui ne peut être mobilisée ou dont la récurrence précoce ne peut être prévenue à cause du développement de complications induites par les diurétiques qui empêchent toute utilisation d'une dose efficace de diurétique
<b>Critères</b>	
1. Durée du traitement	Les patients doivent être sous traitement par diurétiques intensif (spironolactone 400 mg/jour et furosémide 160 mg/jour) pendant au moins 1 semaine et tenir un régime restreint en sel inférieur à 90 mmol/jour
2. Manque de réponse	Perte de poids moyenne < 0,8 kg sur 4 jours excrétion de sodium urinaire inférieure à l'apport en sodium
3. Récurrence précoce	Réapparition d'une ascite de stade 2 ou 3 durant les 4 semaines suivant la mobilisation initiale
4. Complications induites par les diurétiques	L'encéphalopathie hépatique induite par les diurétiques est définie comme une l'apparition d'une encéphalopathie hépatique en l'absence d'autre facteur déclenchant Les troubles rénaux induits par les diurétiques sont une augmentation de la créatinine sérique > 100 % jusqu'à > 2 mg/dl (177 µmol/L) chez les patients avec ascite répondant au traitement L'hyponatrémie induite par les diurétiques se définit par une diminution du sodium sérique de > 10 mmol/L à < 125 mmol/L L'hypo ou hyperkaliémie induite par les diurétiques se définit comme un changement du potassium sérique de < 3 mmol/L ou > 6 mmol/L malgré des mesures appropriées

Modifié avec la permission de Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266.

## Directives de pratique clinique

les bloqueurs des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques, comme le prazosine, doivent être utilisés avec grande prudence car malgré une baisse de la pression portale, ils peuvent perturber les rétentions rénales de sodium et d'eau et causer une augmentation de l'ascite et/ou des œdèmes [51]. Parmi les médicaments cardio-vasculaires, le dipyridamole doit être utilisé avec précaution car il peut provoquer des troubles rénaux [52]. Les aminoglycosides seuls ou en association avec l'ampicilline, la céfalotine, ou le mezlocilline doivent être évités dans le traitement d'infections bactériennes car ils sont associés à une forte incidence de néphrotoxicité [53,54].

La néphrotoxicité induite par l'administration d'un produit de contraste est une cause fréquente d'insuffisance rénale parmi les patients hospitalisés. Cependant, il a été montré que la cirrhose avec l'ascite et une fonction rénale sensiblement normale ne semble pas être un facteur de risque provoquant une insuffisance rénale induite par un produit de contraste [55]. Néanmoins, on ne peut pas exclure la possibilité que l'administration d'un produit de contraste puisse provoquer une aggravation rénale chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante.

**Recommandations** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués chez les patients avec de l'ascite à cause du risque élevé de développer encore plus de rétention sodée, de l'hyponatrémie et de l'insuffisance rénale (Niveau A1).

Les médicaments diminuant la pression artérielle ou le débit sanguin rénal comme les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes de l'angiotensine II, ou les bloqueurs des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques doivent généralement être évités chez les patients avec ascite à cause du risque accru de dysfonctions rénales (Niveau A1).

L'utilisation des aminoglycosides est associée à un risque plus important d'insuffisance rénale. Leur utilisation doit donc être réservée aux patients souffrant d'infections bactériennes, qui ne peuvent être traités avec d'autres antibiotiques (Niveau A1).

Chez les patients avec ascite mais sans insuffisance rénale, l'utilisation d'un produit de contraste ne semble pas être associée à une augmentation du risque de dysfonctionnement rénal (Niveau B1). Il n'y a pas assez de données concernant les patients avec insuffisance rénale. Néanmoins, un produit de contraste doit être utilisé avec précaution et la mise en place de mesures générales de prévention de l'insuffisance rénale est recommandée (Niveau C1).

## 2. Ascite réfractaire

### 2.1. Évaluation des patients avec ascite réfractaire

D'après les critères du International Ascites Club, l'ascite réfractaire se définit comme une «ascite qui ne peut être mobilisée ou dont la récurrence précoce (i.e., après une PGV) ne peut être correctement prévenue par un traitement médical» [11,56]. Les critères diagnostiques d'une ascite réfractaire sont indiqués dans le Tableau 3.

Une fois que l'ascite devient réfractaire au traitement médical, la survie moyenne des patients est d'environ 6 mois [7,56–59]. En conséquence, une transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients avec ascite réfractaire. Le score MELD prédit la survie des patients cirrhotiques [60,61]. Cependant, d'autres facteurs chez les patients cirrhotiques avec ascite sont aussi associés à un mauvais pronostic, comme l'hypotension artérielle, un sodium sérique faible, un sodium urinaire faible, et un score de Child-Pugh élevé [7,57–61]. Le pronostic des patients avec ascite réfractaire peut être défavorable malgré un score MELD relativement bas (i.e. < 18), ce qui peut être important pour la priorisation quant à l'attribution des greffons hépatiques [14]. C'est pourquoi il a été suggéré d'inclure d'autres paramètres, comme le sodium sérique, au score MELD [14,61–65].

**Recommandations** L'évaluation de la réponse de l'ascite au traitement par diurétiques et au régime hyposodé ne doit être réalisée que chez les patients stables, sans complication associée, comme un saignement ou une infection. (Niveau B1).

Le pronostic des patients avec une ascite réfractaire est mauvais et il faut donc envisager une transplantation hépatique (Niveau B1).

### 2.2. Prise en charge de l'ascite réfractaire

Les méthodes de traitement de l'ascite réfractaire incluent: la PGV avec administration d'albumine, traitement par diurétiques continu (si la natriurèse est correctement induite), l'insertion d'un shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS), et la greffe hépatique. L'utilisation de traitements en cours investigations sera également brièvement abordée.

#### 2.2.1. Paracentèse de grand volume

De nombreuses études indiquent que des PGV répétées sont un traitement sûr et efficace de l'ascite réfractaire [8,11,56,66]. L'administration d'albumine prévient les dysfonctions circu-

Tableau 4. Caractéristiques et résultats de cinq essais multicentriques randomisés contrôlés comparant le shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) et la paracentèse de gros volume (PGV) chez les patients cirrhotiques avec ascite récidivante ou réfractaire.

Référence	% d'ascites réfractaires/récidivantes	Nombre de patients		Contrôle de l'ascite (%)		Encéphalopathie (%)		Survie (%)	
		TIPS	PGV	TIPS	PGV	TIPS	PGV	TIPS	PGV
Lebrec et al., 1996 [89]	100/0	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle et al., 2000 [79]	55/45	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès et al., 2002 [90]	100/0	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanyal et al., 2003 [91]	100/0	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno et al., 2004 [92]	68/32	33	33	79	42	61	39	59	29

Tableau 5. Principaux résultats de 5 méta-analyses d'essais multicentriques randomisés contrôlés sur les effets d'un shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) et de la paracentèse de gros volume (PGV) sur les ascites réfractaires.

Référence	Nombre d'essai inclus	Nombre de patients inclus	Hétérogénéité significative parmi les essais	Récidive d'ascite	Encéphalopathie	Survie
Albillos et al., 2005 [93]	5	330	Oui	Inférieure chez TIPS. RR 0,56	Supérieure chez TIPS. RR 1.72	Pas de différence entre les groupes. RR 0,93
Deltenre et al., 2005 [94]	5	330	Non	Inférieure chez TIPS. Dife4M: 0.41, p < 0,001 Dife12M: 0,35, p < 0,001	Supérieure chez TIPS. Dife: 0,17, p < 0,001	Pas de diff. entre les groupes. Dife1y: 0,03, p = 0,7 Dife2y: 0,07, p = 0,4
D'Amico et al., 2005 [95]	5	330	Oui	Inférieure chez TIPS. OR 0,14 (0,7–0,27)	Sup. chez TIPS. OR 2,26 (1,35–3,76)	Pas de différence entre groupes. Tendance meilleure survie chez TIPS OR 0,74 (0,40–1,37)
Saab et al., 2006 [96]	5	330	?	Inf. après 3 mois chez TIPS. OR 0,07 (0,03–0,18, p < 0,01) 12 mois OR 0,14 (0,06–0,28, p < 0,01)	Supérieur chez TIPS. OR 2,24 (1,39–3,6) p < 0,01	OR à 30 jours 1,0 (0,10–0,06, p = 1) OR à 24 mois 1,29 (0,65–2,56, p = 0,5)
Salerno et al., 2007 [97]	4	305	Non	Inf. chez TIPS. 42 versus 89 % chez groupe PGV (p < 0,0001)	Sup. chez TIPS. (1,13 versus 0,63 (p = 0,006)).	Survie sans greffe meilleure chez TIPS (p = 0,035)

Dife4M e Dife12M: Différence des effets à 4 et 12 mois. Dife1y et Dife2y OR, odds ratio. RR, risque relatif.

latoires induites par la PGV (voir discussion dans une des sections précédentes de ces directives).

2.2.2. Diurétiques chez les patients avec ascite réfractaire

Dans la majorité des cas (> 90 %), les diurétiques ne sont pas efficaces pour prévenir ou retarder la réapparition d'ascite après une PGV vu que, par définition, les patients ont une ascite qui est réfractaire au traitement par diurétiques [56]. Les diurétiques doivent être définitivement abandonnés chez les patients avec des complications induites par les diurétiques (encéphalopathie hépatique, dysfonction rénale, ou troubles électrolytiques). Dans les autres cas, le traitement ne doit être poursuivi que quand l'excrétion de sodium dans les urines, sous traitement par diurétiques, est supérieure à 30 mmol/jour [11].

2.2.3. Shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS)

2.2.3.1. Études non contrôlées. Les TIPS permettent une décompression du système porte, grâce à une prothèse porto-cave insérée entre une branche veineuse portale à haute pression et une veine hépatique à basse pression [67]. Étant donné la réduction de la pression portale, le TIPS est un moyen de contrôle efficace des récidives d'ascite. A court terme, le TIPS induit une augmentation du débit cardiaque, de la pression auriculaire droite, et de la pression artérielle pulmonaire ce qui entraîne une réduction secondaire de la résistance vasculaire systémique et un volume sanguin artériel optimal [68–79]. Avec le temps, le débit cardiaque, augmenté suite à l'insertion du TIPS, tend à revenir vers des niveaux pré-TIPS [72,74,75]. Les augmentations de l'excrétion de sodium urinaire et du taux de filtration glomérulaire sont les effets bénéfiques sur la fonction rénale [72,76–78]. Il se peut que les TIPS aient aussi des effets positifs sur le bilan azoté et le poids corporel [79–81]. Le TIPS améliore également la qualité de vie, mais dans les études randomisées, l'amélioration est similaire chez les patients traités par PGV à répétition et albumine [82]. Les TIPS ont été utilisés avec succès chez les patients atteints d'hydrothorax chronique mais le ré-

sultat semble hautement lié à la fonction hépatique et à l'âge [83–86].

Le développement d'une encéphalopathie hépatique après l'insertion d'un TIPS est une complication majeure qui survient chez 30–50 % des patients [67,87]. D'autres complications incluent la thrombose et la sténose de la prothèse. Les prothèses non couvertes se compliquent de sténose dans approximativement 80 % des cas [67,88].

2.2.3.2. Études contrôlées. Les effets des TIPS recueillis dans les 5 études randomisées contrôlées publiées jusqu'à présent, sur le contrôle de l'ascite, la fréquence d'encéphalopathie et la survie, sont indiqués dans le Tableau 4 [79,89–92]. Les TIPS permettent un meilleur contrôle de l'ascite, par rapport à la PGV, mais sont associés à une plus grande fréquence d'encéphalopathie. Concernant la survie, les conclusions des études sont différentes.

La majorité des essais ont exclu les patients avec des maladies très avancées avec une bilirubine sérique > 5 mg/dl [79,91], INR > 2 [91], une encéphalopathie hépatique épisodique > stade 2, ou une encéphalopathie persistante [90], des infections bactériennes [89,91,92], une insuffisance rénale [79,89–92], et une insuffisance cardiaque ou respiratoire [79,91,92]. Étant donné l'insuffisance des données sur l'efficacité et la sécurité, les TIPS ne peuvent être recommandés aux patients avec une maladie hépatique très avancée ou des maladies extra-hépatiques graves associées.

2.2.3.3. Méta-analyses. Les patients des cinq essais cliniques randomisés contrôlés mentionnés ci-dessus ont été inclus de manière variable dans cinq méta-analyses donnant des conclusions similaires (Tableau 5) [93–97]. Chaque méta-analyse s'accorde sur le fait que l'ascite récidivante après 3 et 12 mois est inférieure chez les patients traités par TIPS plutôt que chez ceux traités par PGV. Dans chaque méta-analyse, la fréquence d'encéphalopathie hépatique est plus élevée chez les patients traités par TIPS. Trois méta-analyses n'ont montré aucune différence de survie entre le groupe TIPS et celui PGV [93,94,96]. Une méta-analyse a noté une tendance de réduc-

## Directives de pratique clinique

tion de la mortalité chez les patients traités par TIPS, après exclusion d'un essai aberrant [95] et une autre méta-analyse a remarqué une augmentation de la survie sans greffe chez le groupe TIPS [97].

### 2.2.4. Shunt péritonéo-veineux

En raison des fréquentes complications liées à l'insertion chirurgicale, des dysfonctions du shunt, et des infections, la place de ce traitement dans la prise en charge des patients avec ascite réfractaire est actuellement limité [11].

### 2.2.5. Autres traitements

Considérant le rôle majeur que les dysfonctions circulatoires, l'activation des systèmes neuro-hormonaux avec les rétentions de sodium et d'eau jouent dans la pathogénèse de l'ascite réfractaire, il existe un intérêt grandissant dans la recherche de médicaments pouvant améliorer les fonctions circulatoires et rénales, notamment les vasoconstricteurs et les antagonistes sélectifs des récepteurs V2 de la vasopressine, appelés vaptans. Les vasoconstricteurs comme la midodrine, agoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, ou la terlipressine, améliorent les fonctions circulatoires et rénales chez les patients avec ou sans ascite réfractaire [98–100]. Cependant, d'importants essais randomisés contrôlés n'ont pas encore été rapportés. L'inconvénient de la terlipressine est qu'elle nécessite une administration par voie intraveineuse. Dans deux études de phase 2, l'administration d'un vaptan, le satavaptan, en combinaison avec une dose fixe de diurétiques, améliore non seulement les taux de sodium sérique mais est aussi associée à une perte de poids, suggérant ainsi un effet des médicaments sur l'ascite et/ou l'œdème [101,102]. Dans une autre étude de phase 2, l'administration de satavaptan était associée à une réduction du taux de récurrence d'ascite après PGV [103]. Cependant, des études de phase 3 randomisées contrôlées n'ont malheureusement pas démontré d'effets positifs significatifs d'un traitement combinant satavaptan et diurétiques sur le contrôle de l'ascite, par rapport au placebo. De plus, le traitement était associé à une morbidité et à une mortalité accrue dont les causes sont peu claires [104].

**Recommandations** La paracentèse de gros volume répétée plus albumine (8 g/L d'ascite prélevé) représente le traitement de première ligne de l'ascite réfractaire (Niveau A1). Les diurétiques doivent être abandonnés chez les patients avec ascite réfractaire n'excrétant pas > 30 mmol/jour de sodium sous un traitement par diurétiques.

Le TIPS est efficace dans la prise en charge de l'ascite réfractaire mais est associé à un haut risque d'encéphalopathie hépatique et les études n'ont pas montré d'améliorations convaincantes de la survie par rapport à la paracentèse de grand volume (Niveau A1). Le TIPS doit être envisagé chez les patients avec un besoin très fréquent de paracentèse de gros volume, ou chez ceux chez qui la paracentèse est inefficace (i.e. à cause de la présence d'ascite cloisonnée) (Niveau B1).

La résolution de l'ascite après la pose d'un TIPS reste lente et la majorité des patients nécessitent une administration de diurétiques et une restriction sodée continue (Niveau B1).

Un TIPS ne peut être recommandé aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (bilirubine sérique > 5 mg/dl, INR > 2 ou score de Child-Pugh > 11, encéphalopathie hépatique de stade 2 ou une encéphalopathie hépatique chronique), d'infections actives concomitantes, d'insuffisance rénale progressive, ou de graves maladies cardio-pulmonaires (Niveau B1).

Le TIPS peut être utilisé chez les patients sélectionnés pour traiter un hydrothorax hépatique symptomatique chronique (Niveau B2).

## 3. Péritonite bactérienne spontanée

La PBS est une infection bactérienne très courante chez les patients cirrhotiques avec ascite [10,105–107]. Lorsqu'elle fut décrite pour la première fois, sa mortalité excédait les 90 % mais grâce au diagnostic précoce et au traitement, elle a été réduite à environ 20 % [6,108].

### 3.1. Diagnostic de la péritonite bactérienne spontanée

#### 3.1.1. Paracentèse de diagnostic: chez qui et quand

Le diagnostic de la PBS repose sur une paracentèse diagnostique [10]. Tous les patients cirrhotiques avec ascite sont à risque de développer une PBS, dont la prévalence est de 1,5–3,5 % chez les patients ambulatoires [109,110] et ~10 % chez les patients hospitalisés [109]. La moitié des épisodes de PBS sont présents au moment de l'admission alors que les autres sont contractés durant l'hospitalisation [10].

Les patients avec PBS peuvent présenter l'un des signes suivants [10,109,111]:

(1) Symptômes locaux et/ou signes de péritonite: douleur abdominale, sensibilité abdominale, vomissement, diarrhée, iléus; (2) signes d'inflammation systémique: hyper ou hypothermie, frissons, compte des globules blancs altéré, tachycardie, et/ou tachypnée; (3) aggravation de la fonction hépatique; (4) encéphalopathie hépatique; (5) choc; (6) insuffisance rénale; et (7) saignement gastro-intestinal. Il est cependant important de rappeler que la PBS peut être asymptomatique, surtout chez les patients ambulatoires [109,110].

#### 3.1.2. Analyse des cellules du liquide d'ascite

Une infection du péritoine déclenche une réaction inflammatoire qui augmente le nombre de neutrophiles dans le liquide d'ascite. Malgré l'utilisation de méthodes sensibles, les cultures d'ascite sont négatives chez jusqu'à 60 % des patients avec des signes cliniques évoquant une PBS et une augmentation du nombre de neutrophiles dans l'ascite [10,106–108]. Le nombre de neutrophiles dans le liquide d'ascite est obtenu ainsi: le liquide d'ascite est centrifugé; un frottis est coloré au Giemsa et une numération cellulaire totale et différentielle est réalisée avec un microscope optique. Cela peut être fait en moins de 4 h. [10,107,108,112]. Historiquement, les comptes manuels étaient recommandés, car la mesure du nombre de neutrophiles avec un compte Coulter était inexacte aux niveaux de neutrophiles relativement bas dans le liquide d'ascite [10]. Cependant, une étude récente a montré d'excellentes corrélations entre ces deux techniques, même à de bas

niveaux, ce qui suggère un remplacement du comptage manuel par celui automatique [113]. La plus grande sensibilité pour le diagnostic de la PBS est atteinte avec un nombre de neutrophiles limite de 250/mm<sup>3</sup>, bien que la spécificité soit plus grande avec une limite à 500 neutrophiles/mm<sup>3</sup> [10,66,107]. Vu le délai d'obtention d'un compte cellulaire du liquide d'ascite, il a été proposé d'utiliser des bandelettes réactives (BR) pour diagnostiquer rapidement une PBS (revu dans [114]). Ces BR, conçues pour être utilisées avec l'urine, identifient les leucocytes en détectant l'activité des estérases avec une réaction colorimétrique [114]. Cependant, une large étude multicentrique prospective a montré l'imprécision du Multistix 8 SG<sup>®</sup> BR pour diagnostiquer une PBS [109]. Une révision critique de 19 études comparant les BR (i.e., soit Multistix 8 SG<sup>®</sup>, Nephur<sup>®</sup>, Combur<sup>®</sup>, UriScan<sup>®</sup>, ou Aution<sup>®</sup>) aux méthodes cyto bactériologiques a montré que les BR ont une sensibilité plus faible et un haut risque de faux négatifs, en particulier chez les patients avec PBS et un faible nombre de neutrophiles [114]. Les BR ne peuvent donc être recommandées pour un diagnostic rapide de la PBS.

### 3.1.3. Culture du liquide d'ascite

Lorsqu'une culture est positive (~40 % des cas), les pathogènes les plus courants sont les bactéries Gram négatifs (BGN), habituellement *Escherichia coli* et les cocci Gram positifs (principalement streptocoques et entérocoques) [10,105–108]. Une étude récente a montré que 30 % des BGN isolés sont résistants aux fluoroquinolones et que 30 % sont résistants au triméthoprime-sulfaméthoxazole [106]. 70 % des BGN résistants aux fluoroquinolones sont également résistants au triméthoprime-sulfaméthoxazole [106]. Le risque de PBS due aux BGN résistants aux quinolones est plus élevé chez les patients sous norfloxacine que chez les patients naïfs [106]. Le taux de BGN résistants à la céphalosporine est faible chez les patients avec PBS indépendamment d'un traitement prophylactique par norfloxacine [106]. Les patients sous norfloxacine prophylactique peuvent développer une PBS à cocci Gram positifs [10,106–108]. Enfin, l'épidémiologie des infections bactériennes est différente entre les infections communautaires (les infections BGN prédominant) et nosocomiales (les infections à Gram positifs prédominant) [106].

Les patients dont le liquide d'ascite contient un nombre de neutrophiles de >250/mm<sup>3</sup> et une culture négative ont une

PBS à culture négative [10,115]. Leur présentation clinique est similaire à celle des patients avec une PBS à culture positive [10,116]. Le traitement doit donc être identique.

Certains patients sont atteints d'une «bactérascite» avec une culture positive mais un nombre normal de neutrophiles dans l'ascite (< 250/mm<sup>3</sup>) [10]. Chez certains patients, la bactérascite résulte d'une colonisation bactérienne secondaire de l'ascite à la suite d'une infection extra-péritonéale. Ces patients ont généralement des symptômes et des signes d'infection. Chez d'autres patients, la bactérascite est due à la colonisation spontanée de l'ascite; ils peuvent être cliniquement asymptomatiques ou souffrir de douleurs abdominales ou de fièvre. Chez certains autres patients, notamment ceux asymptomatiques, la bactérascite représente une transition où la colonisation de l'ascite est spontanément réversible, alors que chez d'autres patients, notamment ceux symptomatiques, la bactérascite peut être la première étape vers une PBS [10].

### 3.1.4. Empyème pleural bactérien spontané

L'infection d'un hydrothorax préexistant, connu sous le nom d'empyème pleural bactérien spontané, est rare bien que son exacte prévalence soit inconnue [112]. Le diagnostic repose sur une analyse du liquide pleural obtenu par thoracocentèse diagnostique. Dans les plus grandes études observationnelles rapportées jusqu'à présent, le diagnostic d'empyème bactérien spontané est posé quand l'analyse du liquide pleural montre une culture positive avec plus de 250 neutrophiles/mm<sup>3</sup> ou une culture négative avec plus de 500 neutrophiles/mm<sup>3</sup>, en l'absence d'infection pulmonaire [117]. La culture du liquide pleural dans des flacons d'hémocultures était positive dans 75 % des cas [117]. L'empyème pleural bactérien spontané était associé à une PBS dans ~50 % des cas [117].

### 3.1.5. Péritonite bactérienne secondaire

Une faible proportion des patients cirrhotiques peut développer une péritonite due à la perforation ou l'inflammation d'un organe intra-abdominal, une maladie appelée péritonite bactérienne secondaire. La différence entre cette pathologie et la PBS est importante. La péritonite bactérienne secondaire doit être suspectée chez les patients avec des symptômes ou des signes abdominaux localisés, la présence de multiples micro-organismes dans la culture d'ascite, un compte très élevé de neutrophiles dans l'ascite et/ou une forte concentration

Table 6. Antibiothérapie dans la péritonite bactérienne spontanée chez les patients cirrhotiques.

Référence	Traitements	Nombre de patients	Résolution de l'infection (%)	Survie en hôpital (%)
Felisart, 1985 [118]	Tobramycine (1,75 mg/kg/8h IV)	36	56	61
	plus ampicilline (2 g/4h IV) versus céfotaxime (2 g/4h IV)	37	85*	73
Rimola, 1995 [119]	Céfotaxime (2 g/6h IV)	71	77	69
	versus céfotaxime (2 g/12h IV)	72	79	79
Navasa, 1996 [120]	Ofloxacine (400 mg/12h PO)	64	84	81
	versus céfotaxime (2 g/6h IV)	59	85	81
Sort, 1999 [121]	Sort, 1999 [121] Céfotaxime (2 g/6h IV)	63	94	71
	versus céfotaxime (2 g/6h IV) plus albumine IV	63	98	90**
Ricart, 2000 [122]	Amoxicilline/acide clavulanique (1/0,2 g/8h) IV suivi par 0,5/0,125 g/8h PO versus	24	87	87
	céfotaxime (1 g/6h IV)	24	83	79
Terg, 2000 [124]	Ciprofloxacine (200 mg/12h IV sur 7 jours)	40	76	77
	versus ciprofloxacine (200 mg/12h sur 2 jours, suivi par 500 mg/12h PO sur 5 jours)	40	78	77

\* p < 0,02 versus tobramycine plus ampicilline.

\*\* p = 0,01 versus céfotaxime seule.

## Directives de pratique clinique

protidique dans l'ascite, ou chez les patients dont la réponse au traitement est inadéquate [112]. Les patients, chez qui on suspecte une péritonite bactérienne secondaire, doivent passer un examen radiologique approprié comme un CT scan [112]. L'utilisation d'autres tests comme la mesure du glucose ou du lactate déshydrogénase dans le liquide d'ascite a été suggérée pour faciliter le diagnostic de péritonite bactérienne secondaire [112]. Cependant, les données sur la spécificité et la sensibilité de ces tests dans de tels paramètres sont très limitées.

**Recommandations** Une paracentèse diagnostique doit être réalisée chez tous les patients cirrhotiques avec ascite au moment de l'admission afin d'exclure une PBS. Une paracentèse diagnostique doit également être effectuée chez les patients avec des saignements gastro-intestinaux, un état de choc, de la fièvre ou d'autres signes d'inflammation systémique ou symptômes gastro-intestinaux, ainsi que chez les patients avec une aggravation des fonctions hépatique et/ou rénale, et d'encéphalopathie hépatique (Niveau A1).

Le diagnostic de PBS repose sur un compte de neutrophiles dans le liquide d'ascite  $> 250/\text{mm}^3$ , déterminé au microscope (Niveau A1). À ce jour, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de compteurs cellulaires automatiques ou de bandelettes réactives pour le diagnostic rapide de la PBS.

La culture du liquide d'ascite est souvent négative même si elle est effectuée dans des flacons d'hémoculture et n'est pas nécessaire au diagnostic de PBS, mais reste importante pour adapter le traitement antibiotique (Niveau A1). Les cultures sanguines doivent être effectuées, avant l'initiation d'un traitement antibiotique, chez tous les patients où une PBS est suspectée (Niveau A1).

Certains patients peuvent avoir un compte de neutrophiles inférieur à  $250/\text{mm}^3$  mais avec une culture du liquide d'ascite positive. Cette pathologie est appelée bactérascite. Si le patient montre des signes d'inflammation systémique ou d'infection, il doit être traité par antibiotique (Niveau A1). Autrement, le patient doit subir une seconde paracentèse quand le résultat de la culture revient positif. Les patients chez qui un deuxième compte de neutrophiles dans l'ascite est  $> 250/\text{mm}^3$  doivent être traités comme une PBS, et les patients restants (i.e., neutrophiles  $< 250/\text{mm}^3$ ) doivent être surveillés (Niveau B1).

Un empyème pleural bactérien spontané peut se compliquer un hydrothorax hépatique. Une thoracocentèse diagnostique doit être réalisée chez les patients ayant un épanchement pleural et une suspicion d'infection avec inoculation du liquide dans des flacons d'hémoculture (Niveau A1). Le diagnostic repose sur une culture du liquide pleural positive et un compte de neutrophiles  $> 250/\text{mm}^3$  ou une culture du liquide pleural négative et  $> 500$  neutrophiles/ $\text{mm}^3$  en l'absence de pneumonie (Niveau B1).

Les patients ayant une suspicion de péritonite bactérienne secondaire doivent passer un examen radiologique comme un CT scan (Niveau A1). L'utilisation d'autres tests comme la mesure du glucose ou du lactate déshydrogénase dans le liquide d'ascite ne peut être recommandée pour diagnostiquer une péritonite bactérienne secondaire (Niveau B1).

### 3.2. Prise en charge d'une péritonite bactérienne spontanée

#### 3.2.1. Traitement antibiotique empirique

Un traitement antibiotique empirique doit être initié immédiatement après le diagnostic de PBS, sans les résultats de la culture du liquide d'ascite [10,107]. Des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (i.e., aminoglycosides) ne doivent pas être utilisés comme traitement empirique [10]. Le céfotaxime, une céphalosporine de troisième génération, a été largement étudiée chez les patients avec PBS car il couvre les organismes les plus fréquemment responsables, et en raison de sa haute concentration dans le liquide d'ascite durant le traitement [118–122]. La résolution de l'infection est obtenue chez 77–98 % des patients. Une dose de 4 g/jour est aussi efficace qu'une dose de 8 g/jour [119]. Un traitement sur 5 jours est aussi efficace qu'un traitement sur 10 jours [123] (Tableau 6).

Alternativement, l'amoxicilline et l'acide clavulanique, d'abord donnés en intraveineuse puis par voie orale, offrent des résultats similaires au céfotaxime, en ce qui concerne la résolution de la PBS et la mortalité [122], tout en étant moins chers. Il n'existe cependant qu'une étude comparative avec un petit échantillon. Les résultats doivent être confirmés par de plus grandes études. La ciprofloxacine, donnée soit en intraveineuse pendant 7 jours ou en intraveineuse pendant 2 jours puis par voie orale pendant les 5 jours suivants, montre un taux de résolution de la PBS et de la survie en milieu hospitalier similaire au céfotaxime, mais avec un coût légèrement supérieur [124]. Un switch thérapeutique (i.e., administration initiale d'un antibiotique par intraveineuse puis relais par voie orale) avec la ciprofloxacine a un meilleur coût-efficacité que le céfotaxime en intraveineuse pour toute la durée du traitement [125]. L'ofloxacine par voie orale a montré des résultats similaires au céfotaxime en intraveineuse dans la PBS non compliquée, sans insuffisance rénale, encéphalopathie hépatique, saignement gastro-intestinal, iléus, ou choc [120]. Le céfotaxime ou l'amoxicilline/acide clavulanique sont efficaces chez les patients qui développent une PBS tout en étant sous prophylaxie par norfloxacine [10].

Si le compte de neutrophiles dans le liquide d'ascite ne descend pas en dessous de 25 % de la valeur de pré-traitement après 2 jours d'antibiothérapie, il y a une grande probabilité de non réponse au traitement [10,112]. Cela doit faire suspecter une infection causée par une bactérie résistante au traitement antibiotique, et indique le besoin de changer d'antibiothérapie, en tenant compte de la sensibilité in vitro ou élargir le spectre de façon empirique, ou de la présence d'une péritonite secondaire.

**Recommandations.** Les antibiotiques empiriques doivent être immédiatement initiés après le diagnostic de PBS (Niveau A1).

Vu que les micro-organismes les plus fréquemment à l'origine de PBS sont les bactéries aérobies à Gram négatives, comme le *E. coli*, ce sont les céphalosporines de troisième génération qui doivent être proposés comme traitement antibiotique de première ligne (Niveau A1). Il existe des alternatives comme l'amoxicilline/l'acide clavulanique et les quinolones comme la ciprofloxacine ou l'ofloxacine. L'utilisation de quinolones ne doit cependant pas être considérée

Tableau 7. Prophylaxie antibiotique d'une péritonite bactérienne spontanée (PBS) chez des patients cirrhotiques<sup>a</sup>

Référence	Type de prophylaxie	Traitements	Nombre de patients	Nombre d'infections aux GNBB	Valeur p	Incidence de PBS n (%)	Valeur p
Ginés, 1990 [158]	Uniquement chez patients avec antécédent de PBS <sup>c</sup>	Norfloxacine versus placebo	40	1	-	5 (12)	0,02
			40	10		14 (35)	
Soriano, 1991 [153]	Chez patients sans antécédent de PBS et patients avec antécédent de PBS <sup>d</sup>	Norfloxacine versus aucun traitement	32	0	< 0,001	0 (0)	< 0,02
			32	9		7 (22,5)	
Singh, 1995 [161]	Chez patients sans antécédent de PBS et patients avec antécédent de PBS <sup>d</sup>	Triméthoprime-sulfaméthoxazole versus aucun traitement	30	9	-	1 (3)	0,03
			30	0		8 (27) <sup>e</sup>	
Rolachon, 1995 [160]	Chez patients avec antécédent de PBS et patients avec antécédent de PBS <sup>c</sup>	Ciprofloxacine versus placebo	28	1	-	1 (4)	< 0,05
			32	0		7 (22)	
Novella, 1997 [154]	Uniquement chez patients sans antécédent de PBS <sup>d</sup>	Norfloxacine continue versus prophylaxie chez patients hospitalisés	56	11	-	1 (1,8)	< 0,01
Grangé, 1998 [155]	Uniquement chez patients sans antécédent de PBS <sup>c</sup>	Norfloxacine versus placebo	53	0	<0,04	0 (0)	ND
			54	6		5 (9)	
Fernández, 2007 [156]	Uniquement chez patients sans antécédent de PBS <sup>c</sup>	Norfloxacine versus placebo	35	13	-	2 (6)	0,02
			35	6		10 (30)	
Terg, 2008 [157]	Uniquement chez patients sans antécédent de PBS <sup>c</sup>	Ciprofloxacine versus placebo	50	-	-	2 (4)	0,076
			50	-		7 (14)	

ND, non disponible.

<sup>a</sup> Les études apparaissent dans l'ordre chronologique.

<sup>b</sup> BGN signifie bactérie Gram négatif.

<sup>c</sup> Essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé par un placebo.

<sup>d</sup> Essai randomisé, sans insu.

<sup>e</sup> Inclut un patient avec bactériémie spontanée due au *Klebsiella pneumoniae*.

chez les patients sous traitement prophylactique contre la PBS, dans des zones où il y a une forte prévalence en bactéries résistantes aux quinolones, ou de PBS due à des infections nosocomiales (Niveau B1).

La PBS est résolutive sous l'effet des antibiotiques chez environ 90 % des patients. La résolution de la PBS doit être prouvée en démontrant une diminution du compte de neutrophiles dans le liquide d'ascite < 250/mm<sup>3</sup> et des cultures du liquide d'ascite stériles, si elle était positive au moment du diagnostic (Niveau A1). Une seconde paracentèse, 48 h après le début du traitement, peut être utile pour guider les effets de l'antibiothérapie.

Un échec des antibiotiques doit être suspecté en cas d'aggravation des signes cliniques et des symptômes et/ou sans diminution marquée ou d'augmentation du compte de neutrophiles dans le liquide d'ascite, par rapport aux comptes effectués au moment du diagnostic. Un tel échec est habituellement dû à des bactéries résistantes ou à une péritonite bactérienne secondaire. Une fois que la péritonite bactérienne secondaire est exclue, il faut changer les antibiotiques en tenant compte de la susceptibilité in-vitro d'organismes isolés, ou passer à des agents empiriques à large spectre (Niveau A1).

L'empyème bactérien spontané doit être pris en charge de la même façon que la PBS.

### 3.2.2. Albumine en intraveineuse chez les patients avec une péritonite bactérienne spontanée sans choc septique.

Une PBS sans choc septique peut précipiter la détérioration de la fonction circulatoire avec une insuffisance hépatique aiguë, une encéphalopathie hépatique, un syndrome hépatorénal de type 1 (SHR) [121,126,127]. Le taux de mortalité en milieu hospitalier est d'environ 20 % malgré la résolution de l'infection [121,126].

Une étude randomisée, contrôlée sur des patients avec PBS traités par céfotaxime a montré que l'albumine (1.5 g/kg de poids corporel au moment du diagnostic, suivi par 1 g/kg au jour 3) diminue de manière significative l'incidence de SHR de type 1 (de 30 % à 10 %) et réduit la mortalité de 29 % à 10 % par rapport à la céfotaxime seule.

Le traitement par albumine s'est montré particulièrement efficace chez les patients avec une bilirubine sérique de référence à >68 micromol/L (4 mg/dl) ou une créatinine sérique à >88 micromol/L (1 mg/dl). L'intérêt de l'albumine en intraveineuse est moins évident chez les patients avec une bilirubine de référence à < 68 micromol/L et une créatinine à < 88 micromol/L, car l'incidence du SHR de type 1 était très basse dans ces deux groupes de patients (7 % sans albumine et 0 % avec albumine) [121]. Des études non randomisées chez des patients avec PBS ont également montré que l'incidence d'insuffisance rénale et de décès sont très faibles chez les patients insuffisants hépatiques modérés et sans insuffisance rénale au moment du diagnostic de la PBS [128-130]. L'intérêt du remplacement de l'albumine par des colloïdes ou des colloïdes artificiels dans la prévention du SHR chez les patients avec PBS est encore inconnu. L'albumine améliore la fonction circulatoire chez les patients avec PBS alors qu'une dose équivalente d'hydroxyéthylamidon n'a pas le même effet [131]. D'autres études sont clairement nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'albumine ainsi que celle d'autres expanseurs dans la prise en charge de la PBS. L'injection d'albumine semble, en l'attente d'autres essais, être un traitement de choix dans traitement de la PBS.

**Recommandations** Un SHR se développe chez environ 30 % des patients avec PBS traités par antibiotiques seuls, et est associé à une faible survie. L'administration d'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1g/kg au jour 3) diminue la fréquence du SHR et améliore la survie (Niveau A1). L'utilité de l'albumine est incertaine chez les sous-groupes de patients

## Directives de pratique clinique

avec une bilirubine sérique de référence < 68 µmol/L et une créatinine < 88 µmol/L (Niveau B2). En attendant plus d'informations, nous recommandons que tous les patients avec une PBS soient traités avec des antibiotiques à large spectre et de l'albumine en intraveineuse (Niveau A2).

### 3.3. Prophylaxie d'une péritonite bactérienne spontanée

Vu que l'essentiel des épisodes de PBS sont censés résulter de la translocation de BGN entériques, l'agent prophylactique idéal doit être sûr, abordable, et diminuer efficacement les quantités de tels organismes dans l'intestin tout en préservant la flore anaérobie protectrice (décontamination intestinale sélective) [108]. Étant donné le coût élevé et le risque inévitable de développer des organismes résistants, l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique doit être strictement réservée aux patients à haut risque de PBS. Trois populations de patients à hauts risques ont été identifiées:

(1) patients avec une hémorragie gastro-intestinale aiguë; (2) patients avec une faible teneur en protéines dans le liquide d'ascite et aucun antécédent de PBS (prophylaxie primaire); et (3) patients avec un antécédent de PBS (prophylaxie secondaire).

#### 3.3.1. Patients avec une hémorragie gastro-intestinale aiguë

Une infection bactérienne, comme la PBS, est un problème majeur pour les patients cirrhotiques avec hémorragie gastro-intestinale aiguë; elle se produit chez 25 à 65 % des patients avec saignement gastro-intestinal [132–141]. L'incidence d'une infection bactérienne est particulièrement élevée chez les patients ayant une cirrhose avancée et/ou ayant une hémorragie sévère [138,139]. De plus, la présence d'une infection bactérienne chez les patients avec une hémorragie variqueuse est associée à un taux accru d'échec de contrôle du saignement [142,143], de récurrence du saignement [136,138], et à une mortalité hospitalière accrue [139,143–145]. Il a été montré que la prophylaxie antibiotique prévient l'infection chez les patients avec un saignement gastro-intestinal [10,107,108] et diminue le taux de récurrence du saignement [144]. Une méta-analyse [139] de cinq études réalisées auprès de patients avec des saignements gastro-intestinaux [132,134,135,137,140] a montré qu'une prophylaxie antibiotique diminue de manière significative l'incidence d'infections graves (PBS et/ou septicémie) et la mortalité.

Une décontamination digestive sélective avec norfloxacine (400 mg/12 h par voie orale sur 7 jours), une fluoroquinolone à l'absorption gastro-intestinale relativement pauvre, doté d'une activité antibactérienne contre les BGN mais pas contre les cocci Gram positif ou les bactéries anaérobies, est le traitement prophylactique le plus fréquemment utilisé chez les patients avec une hémorragie gastro-intestinale [10,107,134]. Au cours des dernières années, l'épidémiologie des infections bactériennes de la cirrhose a changé, avec une augmentation de l'incidence de PBS et d'autres infections causées par des bactéries résistantes aux quinolones (voir ci-dessus) [106,146,147]. De plus, un nombre substantiel d'infections chez les patients avec une hémorragie gastro-intestinale est causé par une bactérie Gram positive probablement liée aux procédures invasives utilisées avec ces patients [106].

Une étude récente comparant la norfloxacine par voie orale et le ceftriaxone en intraveineuse pour la prophylaxie d'infections bactériennes chez les patients avec des saignements gastro-intestinaux et une cirrhose avancée (au moins 2 des critères suivants: ascite, malnutrition sévère, encéphalopathie, ou bilirubine > 3 mg/dl) a montré que le ceftriaxone est plus efficace pour prévenir des infections que la norfloxacine [148].

**Recommandations** Chez les patients avec des saignements gastro-intestinaux et une maladie hépatique avancée (voir texte), le ceftriaxone est la prophylaxie antibiotique de choix, alors que les patients atteints de maladie hépatique moins avancée peuvent recevoir de la norfloxacine par voie orale ou un autre quinolone par voie orale pour prévenir le développement d'une PBS (Niveau A1).

#### 3.3.2. Patients avec une faible concentration protidique dans le liquide d'ascite sans antécédent de péritonite bactérienne spontanée

Les patients cirrhotiques avec une faible concentration protidique dans le liquide d'ascite (< 10 g/L) et/ou des niveaux élevés de bilirubine sérique ont de plus grands risques de développer un premier épisode de PBS [10,149–152]. Plusieurs études ont évalué la prophylaxie par norfloxacine chez les patients sans antécédent de PBS (Tableau 7) [153–157]. Un essai pilote, randomisé, ouvert, a été réalisé pour comparer une prophylaxie primaire continue par norfloxacine à une prophylaxie uniquement chez les malades hospitalisés, chez 109 patients cirrhotiques avec une teneur protidique dans le liquide d'ascite de <15 g/L ou une bilirubine sérique > 2,5 mg/dl [154]. La PBS était réduite chez le groupe avec traitement continu malgré une résistance accrue, dans ce groupe, de la flore intestinale à la norfloxacine. Dans une autre étude randomisée, en double-aveugle, 107 patients avec une teneur protidique dans le liquide d'ascite < 15 g/L ont reçu de la norfloxacine (400 mg/jour pendant 6 mois) ou un placebo [155]. À noter que l'existence d'insuffisance hépatique aiguë n'était pas un critère d'inclusion. L'objectif principal était la présence d'infections à BGN. La norfloxacine diminuait de manière significative la probabilité de développer une infection à BGN, mais n'avait pas d'effet significatif sur la probabilité de développer une PBS ou sur la survie. Cependant dans cet essai, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée pour détecter les différences de survie. Au cours d'une troisième enquête randomisée, en double-aveugle, avec contrôle placebo, 68 patients cirrhotiques avec une faible teneur protidique dans le liquide d'ascite (< 15 g/L) et une pathologie hépatique avancée [score de Child-Pugh à ≥9 points avec un taux de bilirubine sérique à ≥3 mg/dl ou des troubles de la fonction rénale (niveau de créatinine sérique à P1,2 mg/dl, niveau de l'azote uréique sanguin à P25 mg/dl, ou le niveau du sodium sérique à 6130 mEq/L)] ont reçu de la norfloxacine (400 mg/jour pendant 12 mois) ou un placebo [156]. Les objectifs principaux de cet essai étaient la survie à 3 mois et à 1 an. Ici, la norfloxacine améliore de manière significative la probabilité de survie à 3 mois (94 % versus 62 %;  $p = 0,03$ ) mais la différence à 1 an n'est pas significativement augmentée (60 % versus 48 %;  $p = 0,05$ ). L'administration de norfloxacine réduisait de manière importante la probabilité à 1 an de dé-

velopper une PBS (7 % versus 61 %) et un SHR (28 % versus 41 %). Lors d'une quatrième étude randomisée, en double-aveugle, contrôlé par placebo, 100 patients avec une teneur protidique dans le liquide d'ascite < 15 g/L, ont reçu du ciprofloxacine (500 mg/jour pendant 12 mois) ou un placebo [157]. Les patients participants étaient atteints d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh à  $8,3 \pm 1,3$  et  $8,5 \pm 1,5$ , dans les groupes placebo et ciprofloxacine, respectivement). Le critère de jugement principal est la survenue de PBS. Bien que 2 (4 %) patients du groupe ciprofloxacine et 7 (14%) patients du groupe placebo aient développé une PBS, la différence n'est pas majeure. De plus, la probabilité d'être libre de toute PBS ne fut pas significative ( $p = 0,076$ ). La probabilité de ne contracter aucune infection bactérienne était plus élevée chez les patients sous ciprofloxacine (80 % versus 55 %;  $p = 0,05$ ). La probabilité de survie à 1 an était plus élevée chez les patients sous ciprofloxacine (86 % versus 66%;  $p < 0,04$ ). Néanmoins, une erreur de type II ne peut être exclue car la taille de l'échantillon n'a pas été calculée pour détecter une différence de survie. La durée de la prophylaxie antibiotique n'a pas été établie.

**Recommandations** Un essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo, réalisé chez des patients avec une pathologie hépatique avancée (voir texte) avec une concentration protidique dans le liquide d'ascite inférieur à 15 g/L et sans antécédent de PBS, a montré que norfloxacine (400 mg/jour) réduit le risque de PBS et améliore la survie. Ces patients doivent donc être indiqués pour une prophylaxie par norfloxacine à long terme (Niveau A1).

Chez les patients avec des troubles hépatiques modérés, une concentration protidique dans le liquide d'ascite inférieure à 15 g/L, et sans antécédents de PBS, l'efficacité des quinolones dans la prévention de la PBS ou l'amélioration de la survie n'est pas clairement établie. Des études restent nécessaires dans ce domaine.

### 3.3.3. Patients avec antécédent de péritonite bactérienne spontanée

Chez les patients ayant survécu à un épisode de PBS, le risque cumulé de récurrence à 1 an est approximativement de 70 % [108]. La probabilité de survie à 1 an après un épisode de PBS est de 30–50 % et chute à 25–30 % à 2 ans. Les patients récupérant d'un épisode de PBS doivent donc être considérés pour une greffe hépatique. Il n'y a qu'un seul essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo chez des patients avec un antécédent de PBS et traité par norfloxacine (400 mg/jour oralement) [158] (Tableau 7). Le traitement par norfloxacine réduit la probabilité de récurrence de PBS de 68 % à 20 % ainsi que la probabilité de PBS due à une BGN de 60 % à 3 %. La survie n'était pas un critère de jugement dans cette étude. Au cours d'un essai randomisé, ouvert, comparant 400 mg/jour de norfloxacine à 400 mg/semaine de rifloxacine pour prévenir les récurrences de PBS, la probabilité de récurrence de PBS à 1 an était de 26 % et 36 %, respectivement ( $p = 0,16$ ) [159]. La norfloxacine était plus efficace pour prévenir les récurrences de PBS due à des entérobactéries (0 % versus 22%,  $p = 0,01$ ). Trois autres études ont évalué les effets de la ciprofloxacine, du triméthoprime-sulfaméthoxazole, et de la norfloxacine,

mais elles comprenaient des patients avec et sans antécédent de PBS [153,160,161] (Tableau 7). Chaque étude a montré une réduction de l'incidence de PBS sous prophylaxie antibiotique.

Il n'est pas encore démontré qu'une prophylaxie doit être maintenue sans interruption chez tous les patients avec des antécédents de PBS jusqu'à une greffe hépatique ou jusqu'au décès ou si le traitement peut être arrêté en cas d'amélioration de la fonction hépatique.

**Recommandations** Les patients récupérant d'un épisode de PBS présentent un risque de récurrence de PBS élevé. Chez ces patients, l'administration de prophylaxie antibiotique réduit le risque de récurrence de PBS. La norfloxacine (400 mg/jour, oralement) est le traitement de choix (Niveau A1). D'autres antibiotiques comme le ciprofloxacine (prise orale de 750 mg une fois par semaine) ou cotrimoxazole (Prise orale quotidienne de 800 mg de sulfaméthoxazole et de 160 mg de triméthoprime), peuvent être proposés mais les données ne sont pas aussi probantes que celles de la norfloxacine (Niveau A2).

La survie à long terme des patients récupérant d'une PBS reste faible et ils doivent être considérés pour une greffe hépatique (Niveau A1).

### 3.3.4. Problèmes liés à une prophylaxie antibiotique prolongée

Comme nous l'avons vu plus tôt, la prophylaxie antibiotique prolongée (primaire ou secondaire) a conduit à l'émergence de BGN résistantes aux quinolones et même aux triméthoprime/sulfaméthoxazole [106]. De plus, il existe une plus forte probabilité d'infections aux bactéries Gram positif chez les patients traités par prophylaxie au long cours [156,162]. Cela souligne le besoin de restreindre l'utilisation de prophylaxie antibiotique avec les patients qui sont les plus à risque de PBS. Il semblerait logique de proposer l'arrêt d'une prophylaxie par quinolones chez les patients ayant développé une infection due aux bactéries résistantes aux quinolones. Cependant, cela n'est soutenu par aucune donnée.

## 4. Hyponatrémie

L'hyponatrémie est fréquente chez les patients cirrhotiques décompensés. Elle est liée à un trouble de l'excrétion d'eau libre, secondaire à une hypersécrétion non osmotique de vasopressine (l'hormone antidiurétique), qui entraîne une rétention d'eau disproportionnée par rapport à la rétention en sodium [163–166]. Dans un contexte de cirrhose, l'hyponatrémie est arbitrairement définie lorsque la concentration

Table 8. Critères de diagnostic d'un syndrome hépatorénal lors d'une cirrhose.

Cirrhose avec ascite
Créatinine sérique > 1,5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/L}$ )
Absence de choc
Absence d'hypovolémie définie par l'absence d'amélioration maintenue de la fonction rénale (créatinine diminue à < 133 $\mu\text{mol/L}$ ) suivi par au moins 2 jours de retrait des diurétiques (si sous diurétiques), et expansion du volume avec une dose d'albumine d'1 g/kg/jour jusqu'à un maximum de 100 g/jour
Aucun traitement actuel ou récent avec des médicaments néphrotoxiques
Absence de pathologie rénale parenchymateuse définie par une protéinurie < 0,5 g/jour, aucune micro-hématurie (< 50 globules rouges/champ), et une échographie rénale normale

## Directives de pratique clinique

de sodium sérique est inférieure à 130 mmol/L [163]. Cependant, d'après les dernières directives sur l'hyponatrémie au sein d'une population générale de patients, tout niveau inférieur à 135 mmol/L doit aussi faire suspecter une hyponatrémie [167].

Les patients cirrhotiques peuvent développer deux types d'hyponatrémie: hypovolémique et hypervolémique. L'hyponatrémie hypervolémique est la plus fréquente et se caractérise par de faibles niveaux en sodium sériques avec une expansion du volume de liquide extracellulaire, avec une ascite et des œdèmes. Cela peut avoir lieu spontanément ou en conséquence d'un excès de liquides hypotoniques (i.e., 5 % dextrose) ou être consécutif à une complication de cirrhose, surtout les infections bactériennes. L'hyponatrémie hypovolémique, en revanche, est moins fréquente et se caractérise par de bas niveaux en sodium sériques et l'absence d'ascite ou d'œdème, et est plus souvent secondaire à un traitement excessif par diurétiques.

La concentration en sodium sérique est un marqueur pronostique important de la cirrhose et la présence d'hyponatrémie est associée à une diminution de la survie [64,65,168–174]. De plus, l'hyponatrémie peut aussi être associée à une plus grande morbidité, notamment les complications neurologiques, et une survie réduite après une transplantation [175–177], bien que les résultats des études montrent des résultats différents en terme de survie.

### 4.1. Prise en charge de l'hyponatrémie

Il est généralement considéré que l'hyponatrémie doit être traitée quand le sodium sérique est inférieur à 130 mmol/L, bien qu'il n'y ait pas de données probantes concernant le niveau de sodium sérique à partir duquel le traitement doit être initié.

Le traitement de l'hyponatrémie hypovolémique consiste à administrer du sodium et à identifier le facteur causal (habituellement une administration excessive de diurétiques) mais ne sera pas d'avantage abordé dans ces directives.

La point-clé dans la prise en charge de l'hyponatrémie hypervolémique est d'induire un bilan hydrique négatif dans le but de normaliser l'augmentation de la masse hydrique totale, qui permet une amélioration de la concentration en sodium sérique. La restriction hydrique est le traitement de référence, mais n'est que rarement efficace. L'expérience clinique montre qu'une restriction hydrique est utile pour prévenir l'aggravation de l'hyponatrémie, mais elle est rarement efficace pour améliorer la concentration en sodium sérique. Ce manque d'efficacité est probablement dû au fait qu'en pratique, l'ingestion journalière liquide totale ne peut pas être restreinte à moins de 1 L/jour.

Bien que l'administration de chlorure de sodium hypertonique soit fréquente dans les cas d'hyponatrémie hypervolémique aiguë, son efficacité reste partielle, habituellement de courte durée, et augmente la quantité d'ascite et d'œdème. L'administration d'albumine semble améliorer la concentration en sodium sérique, même si plus de plus amples données sont nécessaires [178,179].

Basé sur la physiopathologie, le traitement de l'hyponatrémie

consiste à améliorer l'élimination d'eau libre, qui est notamment altérée chez ces patients. Des tentatives précoces avec d'autres agents, comme la démeclocycline ou les agonistes des opioïdes agonistes, se sont montrées infructueuses à cause des effets secondaires [180–183]. Durant les dernières années, l'approche pharmacologique du traitement de l'hyponatrémie hypervolémique a fait un pas en avant grâce à la découverte des vaptans, un médicament oral qui entraîne un blocage sélectif des récepteurs V2 de l'AVP dans les principales cellules des canaux collecteurs [184–186]. Ces médicaments sont efficaces pour améliorer la concentration en sodium sérique au cours de pathologies associées à un niveau en vasopressine élevé, comme le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), insuffisance cardiaque, ou cirrhose [101,184,187–191]. Les résultats de ces études démontrent avec constance que l'administration à court terme de vaptans (de 1 semaine à 1 mois dans la majorité des études) est associée à une augmentation du volume d'urine et de l'élimination d'eau libre tout en améliorant les bas niveaux en sodium sérique, chez 45–82 % des patients. Aucun changement significatif de la fonction rénale, du sodium urinaire, de la fonction circulatoire, et de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

La soif est l'effet secondaire le plus fréquent. L'administration de vaptans chez les patients cirrhotiques déclenche de potentielles inquiétudes théoriques à propos du risque d'hyponatrémie, de déshydratation, de troubles rénaux, et du syndrome de myélinolyse centro-pontine dû à une augmentation trop rapide de la concentration en sodium sérique. Cependant, la fréquence d'hyponatrémie, de déshydratation, et de troubles rénaux dans les études rapportées fut très faible et aucun cas de syndrome de myélinolyse centro-pontine n'a été rapporté. Néanmoins, de telles complications doivent être prises en compte et le traitement doit toujours être initié en milieu hospitalier avec une étroite surveillance clinique et une évaluation des niveaux en sodium sérique, afin d'éviter une augmentation du sodium sérique de plus de 8–10 mmol/L/jour. À cause du risque de déshydratation et d'hyponatrémie, les vaptans ne doivent pas être donnés aux patients ayant une conscience altérée (i.e., encéphalopathie) ne pouvant pas boire la quantité de liquide appropriée. Les vaptans sont métabolisés dans le foie par les enzymes CYP3A; ainsi, les médicaments inhibiteurs des CYP3A comme le kétoconazole, le jus de pamplemousse, et la clarithromycine parmi d'autres, augmentent l'exposition aux vaptans et peuvent être associés à de grandes augmentations de la concentration en sodium sérique. Inversement, les médicaments inducteurs du système CYP3A, comme la rifampicine, les barbituriques, et la phénytoïne, peuvent réduire l'efficacité des vaptans.

Le tolvaptan a récemment été approuvé aux Etats-Unis pour prendre en charge l'hyponatrémie hypervolémique aiguë (< 125 mmol/L) associée à la cirrhose, l'ascite, l'insuffisance cardiaque, et le SIADH. En Europe, le médicament n'est encore autorisé que pour traiter le SIADH. Le conivaptan est aussi approuvé aux Etats-Unis pour le traitement à court terme par intraveineuse (5 jours) de l'hyponatrémie hypervolémique associées à différentes pathologies. Le traitement par tolvaptan débute avec 15 mg/jour puis est progressivement augmenté de 30 à 60 mg/jour, si nécessaire, en fonction de l'évolution

de la concentration en sodium sérique. Au cours d'études randomisées, une légère augmentation de la fréquence des saignements gastro-intestinaux a été rapportée chez les patients sous tolvaptan comparés à ceux sous placebo. Aucune différence concernant l'incidence d'autres effets secondaires n'a été observée. Néanmoins, notons que tolvaptan a été donné pendant 1 mois et que ce sont les seules données existantes concernant sa sécurité à long terme. Des études à long terme, contrôlées par placebo, auprès de patients cirrhotiques traités par tolvaptan sont clairement nécessaires. Aucune évaluation prospective sur l'efficacité et la sécurité de conivaptan n'a été réalisée chez des patients cirrhotiques avec hyponatrémie.

Comme nous l'avons vu précédemment, une étude de phase 3 randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, comparant l'efficacité à long terme d'un traitement à base de satavaptan en combinaison avec des diurétiques dans le but de prévenir les récurrences d'ascite, post-PGV, chez des patients cirrhotiques, a montré une augmentation de la fréquence des complications et une réduction de la survie chez les patients sous satavaptan par rapport à ceux recevant un placebo [104].

**Recommandations** Il est important de différencier l'hyponatrémie hypovolémique et celle hypervolémique. L'hyponatrémie hypovolémique se caractérise par de faibles concentrations en sodium sérique, l'absence d'ascite et d'œdème, et se produit généralement après un bilan sodé négatif prolongé associé à une perte marquée de liquide extracellulaire. La prise en charge consiste à administrer une solution saline normale et à traiter la cause (habituellement en arrêtant les diurétiques) (Niveau A1).

La restriction en liquide de 1000 ml/jour n'augmente efficacement la concentration en sodium sérique que chez une minorité de patients avec une hyponatrémie hypervolémique, mais elle peut être efficace pour prévenir une nouvelle baisse des niveaux en sodium sérique (Niveau A1). Il n'existe pas de données soutenant l'utilisation d'une solution saline normo- ou hypertonique dans la prise en charge de l'hyponatrémie hypervolémique (Niveau A1). L'administration d'albumine pourrait être efficace mais les données actuelles soutenant son utilisation restent très limitées (Niveau B2).

Le traitement par vaptans peut être envisagé chez les patients avec une hyponatrémie hypervolémique aiguë (<125 mmol/L). Un traitement oral à base de tolvaptan est autorisé dans certains pays. Un traitement à base de conivaptan, en intraveineux, à court terme, n'est autorisé que dans certains pays. Un traitement à base de tolvaptan doit être initié en milieu hospitalier et la dose doit être ajustée pour obtenir une lente augmentation du sodium sérique. Le sodium sérique doit être étroitement surveillé, surtout durant les premiers jours de traitement, et suite à chaque ajustement de la dose. Une augmentation rapide de la concentration en sodium sérique (> 8–10 mmol/jour) doit être évitée afin de prévenir le développement d'une myélinolyse centro-pontine. Ni la restriction hydrique ni l'administration d'une solution saline ne doivent être associées aux vaptans afin d'éviter toute augmentation trop rapide de la concentration en sodium sérique. Les patients peuvent rentrer au domicile, une fois que les niveaux en sodium sérique sont stables et qu'aucun autre ajustement de la dose n'est requis. L'utili-

sation de traitements concomitants à base de médicaments, puissants inhibiteurs ou inducteurs des CYP3A doit être évitée. La durée du traitement sous vaptans est inconnue. La sécurité n'a été établie que lors d'un traitement à court terme (1 mois) (Niveau B1).

## 5. Syndrome hépatorénal

### 5.1. Définition et diagnostic du syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal (SHR) est défini comme une insuffisance rénale chez un patient atteint d'une cirrhose avancée, en l'absence de causes identifiables d'insuffisance rénale [56]. Le diagnostic repose donc essentiellement sur l'exclusion d'autres causes d'insuffisance rénale. En 1994, l'International Ascites Club définissait les critères majeurs du diagnostic de SHR et classait le SHR en type 1 et type 2 [56]. Ceux-ci furent modifiés en 2007 [192]. Les nouveaux critères diagnostiques sont présentés dans le Tableau 8. Une variété de nouveaux concepts a émergé depuis cette première définition et les critères du SHR ont été publiés en 1996 [56]. Ils indiquent que la vasodilatation se produit principalement dans le secteur artériel splanchnique, que le débit cardiaque des patients avec un SHR peut être faible ou normal (rarement élevé), mais insuffisant pour les besoins du patient, qu'une infection bactérienne est le facteur déclenchant du SHR de type 1 le plus fréquent, et que le traitement médicamenteux peut améliorer la fonction rénale [192].

Il existe 2 types de SHR. Le SHR de type 1 est une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive qui se développe fréquemment dans les suites d'un événement précipitant la détérioration de la fonction hépatique ainsi que celle d'autres organes. Il se produit communément lors d'hépatites alcooliques graves ou chez les patients cirrhotiques en phase terminale à la suite d'une atteinte septique aiguë comme la PBS, bien qu'il puisse se produire chez certains patients en l'absence de facteur déclenchant identifiable. De manière générale, le SHR de type 1 HRS n'est diagnostiqué que quand la créatinine sérique augmente de plus de 100 % par rapport au niveau de référence et au delà d'un niveau final supérieur à 2,5 mg/dl (221 µmol/L). Le SHR de type 2 se caractérise par une insuffisance rénale fonctionnelle, modérée ou sévère, se développant chez des patients avec une ascite réfractaire. Il est souvent associé à une importante rétention sodée. Les patients atteints d'un SHR de type 2 peuvent éventuellement développer un SHR de type 1, soit spontanément ou à la suite d'un événement déclenchant comme une PBS [56]. La communauté néphrologique a récemment renommé le terme «insuffisance rénale aiguë» (IRA) en «acute kidney injury» (AKI) [193]. Cependant, l'applicabilité et l'utilité de la classification AKI chez les patients cirrhotiques requièrent une évaluation complète dans les études prospectives.

**Recommandations** Il est important de diagnostiquer un SHR ou d'identifier d'autres causes connues d'insuffisance rénale dans la cirrhose aussi tôt que possible. Les causes d'insuffisance rénale dans la cirrhose qui doivent être exclues avant de poser le diagnostic de SHR sont: hypovolémie, choc, pathologies rénales parenchymateuses, et l'utilisation concomitantes de médicaments néphrotoxiques. Une pathologie rénale parenchymateuse doit être suspectée en

## Directives de pratique clinique

cas de protéinurie significative ou de micro-hématurie, ou si l'échographie rénale affiche une taille des reins anormale. La biopsie rénale est importante chez ces patients pour aider à planifier la prise en charge future, tout en envisageant le besoin potentiel d'une greffe combinée de foie et de rein (Niveau B1).

Le SHR est diagnostiqué en démontrant une hausse de la créatinine sérique et en excluant d'autres causes reconnues d'insuffisance rénale. Dans un but thérapeutique, le SHR est habituellement diagnostiqué suite à l'augmentation de la créatinine sérique > 133  $\mu\text{mol/L}$  (1.5mg/dl). Au fil du temps, des mesures répétées de la créatinine sérique sont utiles, surtout chez les patients hospitalisés, pour l'identification précoce du SHR (Niveau B1).

Le SHR est classé en deux types: le SHR de type 1 se caractérise par une détérioration rapidement progressive de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique égale ou supérieure à 100 % du niveau de référence jusqu'à un niveau supérieur à 2,5 mg/dl en moins de 2 semaines), et le SHR de type 2 se caractérise par une détérioration plus stable ou moins progressive que la fonction rénale (Niveau A1).

### 5.2. Pathophysiologie du syndrome hépatorénal

Quatre facteurs sont impliqués dans la pathogénèse du SHR: (1) le développement d'une vasodilatation splanchnique qui déclenche une réduction du volume sanguin artériel effectif et une baisse de la tension artérielle moyenne. (2) L'activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone qui entraîne une vasoconstriction rénale et un déplacement de la courbe d'autorégulation rénale [194], qui rend le flux sanguin rénal beaucoup plus sensible aux changements de la tension artérielle moyenne. (3) Atteinte de la fonction cardiaque à cause du développement d'une cardiomyopathie cirrhotique, qui mène à une détérioration relative de l'augmentation compensatoire du débit cardiaque secondaire à la vasodilatation. (4) Synthèse accrue de plusieurs médiateurs vasoactifs, pouvant affecter le flux sanguin rénal ou l'hémodynamique circulatoire glomérulaire, comme les cystéines-leucotriènes, le thromboxane A<sub>2</sub>, les F<sub>2</sub>-isoprostanes, et l'endothéline-1. Pourtant, le rôle de ces facteurs dans la pathogénèse du SHR reste inconnu. Débattre sur la pathophysiologie du SHR n'est pas l'objectif de ces directives mais des informations sont disponibles ailleurs [165,195,196].

### 5.3. Facteurs de risque et pronostic du syndrome hépatorénal

Le développement d'une infection bactérienne, comme la PBS, est le plus important facteur de risque du SHR [121,127,197,198]. Le SHR se développe chez approximativement 30 % des patients ayant contracté une PBS [121]. Le traitement de la PBS par injection d'albumine et antibiotiques réduit le risque de SHR et améliore la survie [121]. Le pronostic du SHR reste mauvais, avec une durée de survie médiane moyenne, chez l'ensemble des patients avec SHR, de seulement 3 mois environ [195,199]. Un score MELD élevé et un SHR de type 1 sont associés à un très mauvais pronostic. La survie médiane des patients atteints d'un SHR de type 1 non traité est d'environ 1 mois [200].

### 5.4. Prise en charge du syndrome hépatorénal

#### 5.4.1. Mesures générales

Tout commentaire fait dans ces directives au sujet du traitement concerne le SHR de type 1, sauf indication contraire. Une fois le diagnostic posé, le traitement doit être initié rapidement pour prévenir la progression d'une insuffisance rénale. Les mesures symptomatiques générales sont: surveillance attentive des signes vitaux, tests hépatiques et rénaux standards, une évaluation clinique fréquente et la gestion des complications concomitantes à la cirrhose. L'administration excessive de liquide doit être évitée afin de prévenir toute surcharge liquidienne et le développement/la progression d'une hyponatrémie de dilution. Les diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités à cause du risque d'hyperkaliémie grave.

**Recommandations Surveillance:** Les patients avec un SHR de type 1 doivent être attentivement surveillés. Les paramètres à surveiller sont: débit urinaire, bilan liquidien, tension artérielle, et les signes vitaux standards. Idéalement, la pression veineuse centrale doit être surveillée afin d'orienter la gestion du bilan liquidien et prévenir une surcharge volumique. La prise en charge des patients est généralement meilleure dans les unités de soins intensifs ou semi-intensifs (Niveau A1).

**Dépistage d'une septicémie:** Toute infection bactérienne doit être identifiée de manière précoce, avec des cultures sanguines urinaires et du liquide d'ascite, puis traitée par antibiotiques. Les patients sans signe d'infection doivent continuer leur prophylaxie antibiotique, si préalablement prescrite. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'antibiotiques pour le traitement empirique d'infections incertaines chez les patients atteints d'un SHR de type 1 (Niveau C1).

**Utilisation de bêta-bloquants:** Il n'y a pas de données indiquant s'il vaut mieux arrêter ou continuer les bêta-bloquants chez les patients avec un SHR de type 1, qui ont pris ces médicaments par prophylaxie contre des saignements variqueux (Niveau C1).

**Utilisation de la paracentèse:** Il existe quelques données à propos de la paracentèse chez les patients avec un SHR de type 1. Néanmoins, si l'ascite du patient est tendue, une paracentèse de gros volume et de l'albumine restent utiles pour soulager l'inconfort du patient (Niveau B1).

**Utilisation de diurétiques:** Tout diurétique doit être arrêté au moment de l'évaluation initiale et du diagnostic de SHR. Il n'existe pas de données soutenant l'utilisation de furosémide chez les patients avec un SHR de type 1 en cours. Néanmoins, le furosémide peut être utile pour maintenir le débit urinaire et traiter, si elle existe, la surcharge volumique centrale. La spironolactone est contre-indiquée à cause du haut risque d'hyperkaliémie mortelle (Niveau A1).

#### 5.4.2. Traitements spécifiques

**5.4.2.1. Traitement médicamenteux.** L'administration de vasoconstricteurs est la méthode actuellement disponible la plus efficace. Parmi les vasoconstricteurs utilisés, les plus étudiés sont les analogues de la vasopressine notamment la terlipres-

sine [195,201–209]. L'utilisation d'analogues de la vasopressine pour traiter le SHR vise à améliorer la nette réduction de la fonction circulatoire en déclenchant une vasoconstriction de l'extrême dilatation du lit vasculaire splanchnique et une augmentation de la tension artérielle [210,211]. Un grand nombre d'études, randomisées et non randomisées, ont montré que la terlipressine améliore la fonction rénale chez les patients avec un SHR de type 1. Le traitement est efficace chez approximativement 40–50 % des patients (révisé dans [195,210]). Il n'existe pas de données formelles concernant la dose pour l'administration de terlipressine à cause du manque d'études et de résultats concernant les doses. Une dose de départ de 1 mg/4–6 h de terlipressine est généralement donnée puis augmentée jusqu'à un maximum de 2 mg/4–6 h en l'absence d'une réduction de la créatinine sérique d'au moins 25% au jour 3 de traitement, par rapport aux valeurs de référence. Le traitement est maintenu jusqu'à ce que la créatinine sérique soit inférieure à 1,5 mg/dl (133 µmol/L), généralement autour de 1–1,2 mg/dl (88–106 µmol/L). La réponse au traitement se caractérise généralement par une diminution à progression lente de la créatinine sérique (en dessous de 1,5 mg/dl–133 µmol/L), et une augmentation de la tension artérielle, du volume urinaire et de la concentration en sodium sérique. Le délai de réponse médian est de 14 jours et dépend habituellement de la créatinine sérique avant le début du traitement; le délai étant plus court chez les patients avec une créatinine sérique de référence plus basse [212]. Une bilirubine sérique inférieure à 10 mg/dl avant le traitement et une augmentation de la tension artérielle moyenne de > 5 mm Hg au jour 3 de traitement, sont associées à une forte probabilité de réponse au traitement [212]. Une récurrence après retrait d'un traitement est rare et le retraitement par terlipressine est généralement efficace. Les effets secondaires les plus fréquents sont des complications cardio-vasculaires ou ischémiques, rapportées chez une moyenne de 12 % des patients traités [195,210]. Il est important de souligner que la majorité des études ont exclu les patients atteints de graves pathologies cardio-vasculaires ou ischémiques connues. Dans la plupart des études, la terlipressine est associée à l'albumine (1 g/kg au jour 1 puis 40 g/jour) afin d'améliorer l'efficacité du traitement sur la fonction circulatoire [213].

Certaines études ont montré que le traitement par terlipressine améliore la survie. Une revue systématique d'études randomisées utilisant la terlipressine ainsi que d'autres vasoconstricteurs a montré le lien entre traitement par terlipressine et amélioration de la survie à court terme [214]. La majorité des essais cliniques sur l'utilisation de la terlipressine ont exclu les patients avec une septicémie en cours. L'efficacité de la terlipressine dans le traitement du SHR avec une septicémie concomitante est inconnue. Enfin, le traitement par terlipressine chez les patients avec un SHR de type 2 est également associé à une amélioration de la fonction rénale [209,215]. Néanmoins, les informations sur l'utilisation de la terlipressine chez ces patients restent limitées.

Les vasoconstricteurs autres que les analogues de la vasopressine, utilisés dans la prise en charge du SHR de type 1 incluent la noradrénaline et la midodrine plus l'octréotide, tous deux associés à l'albumine. La midodrine est administrée par voie orale, à une dose initiale allant de 2,5 et 75 mg/8 h,

et l'octréotide est donné à la dose initiale de 100 µg/8 h par voie sous-cutanée. En l'absence d'amélioration de la fonction rénale, les doses sont jusqu'à 12,5 mg/8 h de midodrine et 200 µg/8 h d'octréotide. Bien que cette approche améliore la fonction rénale, le nombre de patients rapportés, utilisant ce traitement, reste très faible [216,217]. Une perfusion continue de noradrénaline (0,5–3 mg/h) était donnée et la dose était augmentée afin d'obtenir une hausse de la tension artérielle et d'améliorer la fonction rénale des patients avec un SHR de type 1 [218]. Malheureusement, le traitement par noradrénaline n'a été rapporté que chez un nombre très faible de patients et aucune étude comparative randomisée avec un groupe contrôle fait de patients ne recevant aucun traitement vasoconstricteur n'a été réalisée pour évaluer son efficacité.

Il existe quelques études sur la prévention du SHR. Une étude randomisée, en double aveugle, a montré qu'une dose de pentoxifylline (400 mg, trois fois par jour) à court terme (4 semaines) prévient le développement du SHR chez les patients avec une hépatite alcoolique grave [219]. Lors d'une étude plus récente, un traitement long terme à base de pentoxifylline n'a pas été associé à une amélioration de la survie mais à une réduction de la fréquence de certaines complications de la cirrhose, comme l'insuffisance rénale, même si cela n'était pas l'objectif principal de l'étude [220]. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'utilité du pentoxifylline dans la prévention du SHR chez les patients cirrhotiques. Enfin, comme vu précédemment, une étude randomisée, en double aveugle, a montré que la norfloxacin (400 mg/jour) réduit l'incidence de SHR dans les cas de cirrhoses avancées [156].

**5.4.2.2. Shunts porto-caves intra-hépatiques par voie transjugulaire.** Il est rapporté que les shunts porto-caves intra-hépatiques par voie transjugulaire (TIPS) améliorent la fonction rénale chez les patients avec un SHR de type 1 [77,221]. Cependant, l'utilisation d'un TIPS dans un tel contexte est très limitée car de nombreux patients présentent des contre-indications. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer l'utilisation des TIPS chez les patients avec un SHR de type 1. Il a été aussi montré que les TIPS améliorent la fonction rénale et le contrôle de l'ascite chez les patients avec un SHR de type 2 [90]. Cependant, chez ces derniers, les TIPS n'ont pas été clairement comparés avec les traitements médicamenteux standards.

**5.4.2.3. Épuration extra-rénale.** L'hémodialyse et l'hémofiltration veineuse continue ont toutes deux été utilisées pour traiter les patients avec un SHR de type 1 [222,223]. Cependant, les données publiées sont très insuffisantes et dans la majorité des études, les patients avec un SHR de type 1 ne sont pas différenciés des patients avec d'autres causes d'insuffisance rénale. De plus, aucune étude comparative entre l'épuration extra-rénale et d'autres méthodes thérapeutiques, comme les vasoconstricteurs, n'a été rapportée. Les circonstances exigeant une épuration extra-rénale, comme l'hyperkaliémie grave, l'acidose métabolique, et la surcharge volumique sont rares chez les patients avec SHR de type 1, notamment aux stades précoces. Des rapports isolés et une petite étude randomisée suggèrent que les systèmes de suppléance artificielle du foie, le système MARS (molecular adsorbents re-

## Directives de pratique clinique

circulating system) ou le système Prometheus, peuvent avoir des effets bénéfiques chez les patients avec un SHR de type 1 [224,225]. Cependant, ces approches doivent être encore investiguées jusqu'à ce que plus de données soient disponibles.

**5.4.2.4. Greffe hépatique.** La greffe du foie est le traitement de choix pour le SHR de type 1 et de type 2, avec des taux de survie d'environ 65 % pour le SHR de type 1 [226]. Le plus faible taux de survie comparés aux patients cirrhotiques sans SHR est dû au fait que l'insuffisance rénale est un indicateur important des mauvais résultats après une transplantation. De plus, la mortalité des patients avec un SHR de type 1 est élevée et ils doivent donc, idéalement, être prioritaires pour une greffe.

Une greffe foie-rein ne semble pas être plus efficace qu'une greffe hépatique seule chez les patients avec un SHR, à l'exception possible des patients ayant reçu un traitement prolongé d'épuration extra-rénale (> 12 semaines) [227,228].

Bien que cela n'ait pas été étudié de manière prospective, le traitement du SHR avant une greffe (i.e., avec des vasoconstricteurs) peut améliorer le résultat post-greffe [229]. La réduction des niveaux en créatinine sériques après le traitement et la baisse correspondante du score MELD score ne doivent pas changer la décision de procéder à une greffe puisque le pronostic après récupération d'un SHR de type 1 reste mauvais.

### **Recommandations** Prise en charge du syndrome hépatorénal de type 1:

Un traitement médicamenteux à base de terlipressine (1 mg/4–6 h par bolus intraveineux) combinée à de l'albumine doit être envisagé comme traitement de première ligne du SHR de type 1. Le but du traitement est de suffisamment améliorer la fonction rénale pour que la créatinine sérique devienne inférieure à 133 µmol/L (1,5 mg/dl) (réponse complète). Si la créatinine sérique ne descend pas au moins en dessous de 25 % après 3 jours, la dose de terlipressine doit être progressivement augmentée jusqu' un maximum de 2 mg/4 h. Le traitement doit être abandonné dans les 14 premiers jours chez les patients avec une réponse partielle (la créatinine sérique ne descend pas en dessous de < 133 µmol/L) ou chez les patients sans réduction de la créatinine sérique (Niveau A1).

Les maladies cardio-vasculaires ischémiques sont des contre-indications au traitement par terlipressine. Les patients sous terlipressine doivent être attentivement surveillés concernant le développement de toute arythmie cardiaque ou de signes d'ischémie splanchnique ou digitale, et de surcharge liquidienne, auquel cas le traitement doit être adapté ou interrompu. Il est relativement rare d'observer une récurrence de SHR de type 1 HRS après interruption du traitement par terlipressine. Le traitement par terlipressine doit être répété et est très souvent efficace (Niveau A1).

Il existe de potentielles alternatives thérapeutiques à la terlipressine: la norépinephrine ou la midodrine plus l'octroéotide, tout deux en association à de l'albumine, mais les données relatives à l'utilisation de ces médicaments chez les patients avec un SHR de type 1 restent très limitées (Niveau B1).

**Traitement non pharmacologique du SHR de type 1:** Bien

que l'insertion d'un TIPS puisse améliorer la fonction rénale chez certains patients, les données soutenant l'utilisation thérapeutique d'un TIPS chez les patients avec un SHR de type 1 sont insuffisantes.

L'épuration extra-rénale peut être utile chez les patients qui ne répondent pas aux vasoconstricteurs, et qui remplissent les critères pour une suppléance rénale. Les données sur les systèmes de soutien artificiels du foie sont très limitées et des études approfondies sont nécessaires afin de pouvoir recommander leur utilisation en pratique clinique (Niveau B1).

### Prise en charge du syndrome hépatorénal de type 2:

L'association terlipressine plus albumine est efficace chez 60–70 % des patients avec un SHR de type 2. Les données sur l'impact de ce traitement sur les résultats cliniques sont insuffisantes (Niveau B1).

### Greffe du foie

Une greffe du foie est le meilleur traitement pour le SHR de type 1 et de type 2. Le SHR doit être traité avant la transplantation, étant donné que cela peut améliorer les résultats de la greffe hépatique après la transplantation (Niveau A1).

Une greffe du foie reste un traitement nécessaire pour les patients avec un SHR, qui répondent au traitement par vasopresseur.

Les patients avec un SHR, qui ne répondent pas au traitement par vasopresseur, et qui nécessitent un soutien rénal ne doivent généralement être traités que par greffe hépatique seule, vu que la majorité obtiendra une récupération de leur fonction rénale après la greffe hépatique. Il existe un sous-groupe de patients nécessitant un suppléance rénale prolongée (> 12 semaines). C'est ce groupe qui doit être considéré pour une greffe combinée foie et rein (Niveau B2).

### Prévention du syndrome hépatorénal:

Il a été montré que les patients avec une PBS doivent être traités par albumine en intraveineuse car cela diminue l'incidence de SHR et améliore la survie (Niveau A1).

Il existe quelques données suggérant qu'un traitement par pentoxifylline fait diminuer l'incidence de SHR chez les patients avec une hépatite alcoolique grave et une cirrhose avancée, et que le traitement par norfloxacine fait diminuer l'incidence de SHR dans les cas de cirrhose avancée, respectivement. Des études approfondies sont nécessaires (Niveau B2).

### Reconnaissance

Les auteurs aimeraient remercier Nicki van Berckel pour son excellent travail dans la préparation de ce manuscrit.

Divulgarion: Kevin Moore a reçu une subvention, du soutien dans sa recherche de la part de Otsuka. Il a travaillé pour la compagnie en tant que consultant et a été payé pour ses services de consultation.

Références:

- [1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128.
- [2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, *et al.* Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- [3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, *et al.* Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
- [4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 139–155.
- [5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 174–185.
- [6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260–270.
- [8] Runyon BA Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841–855.
- [9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, *et al.* The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215–220.
- [10] 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.
- [11] Moore KP, Wong F, Ginès P, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
- [12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482–487.
- [13] Caregato L, Menon F, Angeli P, *et al.* Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201–205.
- [14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, *et al.* Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802–810.
- [15] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, *et al.* Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351–1353.
- [16] Gatta A, Angeli P, Caregato L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991;14:231–236.
- [17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, *et al.* Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156–162.
- [18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705–709.
- [19] Angeli P, Gatta A, Caregato L, *et al.* Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117.
- [20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, *et al.* Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992;15:651–654.
- [21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, *et al.* Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193.
- [22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, *et al.* Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984;84:961–968.
- [23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, *et al.* Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72–79.
- [24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, *et al.* Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.
- [25] Santos J, Planas R, Pardo A, *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;39:187–192.
- [26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10–11.
- [27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391–1395.
- [28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, *et al.* Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170–178.
- [29] Angeli P, Albino G, Carraro P, *et al.* Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264–273.
- [30] Ginès P, Arroyo V, Quintero E, *et al.* Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;92:234–241.
- [31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, *et al.* Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493–1502.
- [32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, *et al.* Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat “tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102–108.
- [33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, *et al.* Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310–316.
- [34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, *et al.* Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31–35.
- [35] Solà R, Vila MC, Andreu M, *et al.* Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282–288.
- [36] Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, *et al.* Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–1010.
- [37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, *et al.* Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709–719.
- [39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, *et al.* Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579–586.
- [40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, *et al.* Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147–1153.
- [41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, *et al.* Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26:46–54.
- [42] Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, *et al.* Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662–667.
- [43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–139.
- [44] Christidis C, Mal F, Ramos J, *et al.* Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001;35:726–732.
- [45] 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.
- [46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37:946–951.
- [47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215–222.
- [48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, *et al.* Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *He-*

## Directives de pratique clinique

- patology 2005;41:579–587.
- [49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255–1259.
- [50] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, *et al.* Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588–594.
- [51] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, *et al.* Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257–1265.
- [52] Llach J, Ginès P, Arroyo V, *et al.* Effect of dipyrindamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59–64.
- [53] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, *et al.* Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97–105.
- [54] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206–2210.
- [55] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, *et al.* Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [56] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.
- [57] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, *et al.* Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514–519.
- [58] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, *et al.* External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374–2378.
- [59] Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, *et al.* Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457–464.
- [60] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [61] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–122.
- [62] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, *et al.* Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int* 2006;19:275–281.
- [63] O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1764–1766.
- [64] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [65] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, *et al.* An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174–1180.
- [66] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:vi1–vi12.
- [67] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386–400.
- [68] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, *et al.* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192–1197.
- [69] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816–822.
- [70] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Dimeo J, *et al.* The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–898.
- [71] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, *et al.* Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986–994.
- [72] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyes D, *et al.* Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39:600–604.
- [73] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–748.
- [74] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, *et al.* Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142–148.
- [75] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632–639.
- [76] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899–907.
- [77] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416–422.
- [78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggshausen T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683–688.
- [79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, *et al.* A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701–1707.
- [80] Gulberg V, Liss I, Bilzer M, Waggshausen T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66:127–130.
- [81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, *et al.* Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40:228–233.
- [82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, *et al.* Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005;42:635–640.
- [83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. *Liver Int* 2004;24:281–284.
- [84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, *et al.* The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366–1369.
- [85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529–534.
- [86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Gepert A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70:6–10.
- [87] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, *et al.* Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, *et al.* Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–1303.
- [89] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135–144.
- [90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–1847.
- [91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, *et al.* The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–641.
- [92] Salerno F, Merli M, Riggio O, *et al.* Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629–635.
- [93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990–996.
- [94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349–356.
- [95] D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282–1293.
- [96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for

- cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004889.
- [97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–834.
- [98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, *et al.* Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399–1405.
- [99] Angeli P, Volpin R, Piovano D, *et al.* Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.
- [100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863–1871.
- [101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of sivataptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008;48:204–213.
- [102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, *et al.* Clinical trial: short term effects of combination of sivataptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:834–845.
- [103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, *et al.* Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, sivataptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283–290.
- [104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of sivataptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2009;50:S42–S43.
- [105] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
- [106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- [107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, *et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–725.
- [108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–748.
- [109] Noursbaum JB, Cadranet JE, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, *et al.* Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275–1281.
- [110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901.
- [111] Plessier A, Denninger MA, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, *et al.* Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440–448.
- [112] Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203–217.
- [113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, *et al.* Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1844–1848.
- [114] Nguyen Khac E, Cadranet JE, Thévenot T, Noursbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:282–288.
- [115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209–1211.
- [116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, *et al.* Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1499–1504.
- [117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719–723.
- [118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, *et al.* Cefotaxime is more effective than is ampicillin–tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457–462.
- [119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, *et al.* Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674–679.
- [120] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, *et al.* Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.
- [121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldegue X, Planas R, Ruiz del Arbol L, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
- [122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kollé L, *et al.* Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.
- [123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737–1742.
- [124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, *et al.* Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564–569.
- [125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, *et al.* Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75–84.
- [126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, *et al.* Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–1501.
- [127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, *et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- [128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, *et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
- [129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597–599.
- [130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, *et al.* Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29:415–419.
- [131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, *et al.* A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–634.
- [132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463–467.
- [133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JB, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal hemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724–726.
- [134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, *et al.* Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267–1272.
- [135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34–38.
- [136] Bernard B, Cadranet JE, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828–1834.
- [137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debene B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802–806.
- [138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193–2197.
- [139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:

## Directives de pratique clinique

- 1655–1661.
- [140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, *et al.* The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962–966.
- [141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, *et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746–753.
- [142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207–1212.
- [143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752–2757.
- [144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
- [145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–659.
- [146] Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340–344.
- [147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, *et al.* Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277–283.
- [148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, *et al.* Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049–1056.
- [149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343–1346.
- [150] Andreu M, Solà R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila M C, *et al.* Risk-factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993;104:1133–1138.
- [151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, *et al.* Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724–727.
- [152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, *et al.* Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414–419.
- [153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, *et al.* Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477–481.
- [154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, *et al.* Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532–536.
- [155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, *et al.* Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430–436.
- [156] 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;133:818–824.
- [157] 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;48:774–779.
- [158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, *et al.* Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.
- [159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, *et al.* Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356–1361.
- [160] Rolachon A, Corder L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, *et al.* Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22: 1171–1174.
- [161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595–598.
- [162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26: 1066–1070.
- [163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, *et al.* Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–864.
- [164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1986;6:353–369.
- [165] Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. *Diseases of the kidney & urinary tract*. 8th ed., vol. III. Lippincott Williams & Wilkins; p. 2179–2205.
- [166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120:S1–S21.
- [168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249–256.
- [169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261–266.
- [170] Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323–328.
- [171] Biggins S, Rodríguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–39.
- [172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336–343.
- [173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, *et al.* Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130: 1652–1660.
- [174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, *et al.* MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283–1290.
- [175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, *et al.* Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135–1143.
- [176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, *et al.* The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115–1124.
- [177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, *et al.* Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009;49:1610–1615.
- [178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatremia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204–207.
- [179] Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, *et al.* Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46:232A. [Abstract].
- [180] Troyer A, Pilloy W, Broecker I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1976;85:336–337.
- [181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, *et al.* Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 1984;36:30–37.
- [182] Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1977;87:195–197.
- [183] Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, *et al.* Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:38–42.
- [184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234–243.
- [185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:1150–1152.
- [186] Decaux G, Soupard A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624–1632.
- [187] Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for

- hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–2112.
- [188] Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:LB19A, [Abstract].
- [189] O'Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325–1329.
- [190] Gerbes A, Gülberg V, Ginès P, et al. The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933–939.
- [191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182–191.
- [192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.
- [193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
- [194] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111–119.
- [195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
- [196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;19:729–737.
- [197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. 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* 2007;46:1872–1882.
- [198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944–1953.
- [199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
- [200] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282–1289.
- [201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 1972;13:293–296.
- [202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060–1067.
- [203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35–41.
- [204] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870–875.
- [205] Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
- [206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
- [207] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005162.
- [208] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
- [209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
- [210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385–394.
- [211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685–1687.
- [212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219–226.
- [213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.
- [214] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
- [215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;47:401–404.
- [216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690–1697.
- [217] Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55–64.
- [218] Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374–380.
- [219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [221] Breising KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
- [222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995;17:135–146.
- [223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563–568.
- [224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Rislis T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:287–289.
- [225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, et al. *Crit Care* 2006;10:R108.
- [226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428–430.
- [227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997;64:1760–1765.
- [228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S1–S34.
- [229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140–146.