Année 2020/2021 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

BALEBA Thomas

Né(e) le 19/12/1992 à Montmorency (95)

Ascite réfractaire après transplantation hépatique : une cohorte française multicentrique

---

Présentée et soutenue publiquement le **22/09/2021** devant un jury composé de :

Président du Jury :
Professeur Ephrem SALAME, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine –Tours

Membres du Jury :
Professeur Thierry LECOMTE, Hépatologie et gastroentérologie, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Laure ELKRIEF, Hépatologie et gastroentérologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Hélène BARRAUD, Hépatologie et gastroentérologie, CHU – Tours
Docteur Louis D'ALTEROCHE, Hépatologie et gastroentérologie, CHU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Laure ELKRIEF, Hépatologie et gastroentérologie, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU— C. BERGER — JC. BESNARD — P. BEUTTER — C. BONNARD — P. BONNET — P. BOUGNOUX — P. BURDIN — L. CASTELLANI — B. CHARBONNIER — P. CHOUTET — T. CONSTANS — P. COSNAY — C. COUET — L. DE LA LANDE DE CALAN— J.P. FAUCHIER — F. FETISSOF — J. FUSCIARDI — P. GAILLARD — G. GINIES — A. GOUDEAU — J.L. GUILMOT — N. HUTEN— M. JAN — J.P. LAMAGNERE — F. LAMISSE — Y. LANSON — O. LE FLOCH — Y. LEBRANCHU — E. LECA — P. LECOMTE — AM. LEHR-DRYLEWICZ — E. LEMARIE — G. LEROY — M. MARCHAND — C. MAURAGE — C. MERCIER — J. MOLINE — C. MORAINE — J.P. MUH — J. MURAT — H. NIVET — L. POURCELOT — P. RAYNAUD — D. RICHARD-LENOBLE — A. ROBIER —J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction

GUILLON Antoine ..... Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier ..... Urologie
HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique
HANKARD Régis ..... Pédiatrie
HERAULT Olivier ..... Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire
LABARTHE François ..... Pédiatrie
LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile
LARIBI Saïd ..... Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie
LAURE Boris ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel ..... Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude ..... Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie
MAILLOT François ..... Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie
MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine ..... Pédiatrie
MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie
ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie
PLANTIER Laurent ..... Physiologie
REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire
ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie
TOUTAIN Annick ..... Génétique
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane ..... Anatomie
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé ..... Immunologie
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien .....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean .....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine .....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile
BRUNAULT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric .....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine..... Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....Néphrologie
GOUILLEUX Valérie .....Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....Immunologie
IVANES Fabrice .....Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....Radiologie pédiatrique
PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....Médecine légale
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....Thérapeutique
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
NICOGLOU Antonine ..... Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine ..... Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle ..... Médecine Générale
PAUTRAT Maxime ..... Médecine Générale
RUIZ Christophe ..... Médecine Générale
SAMKO Boris ..... Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire ..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie
BOULNOIS Sandrine ..... Praticien Hospitalier
SALAME Najwa ..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

Résumé : L'ascite réfractaire après transplantation hépatique : une cohorte française multicentrique

Introduction : L'ascite réfractaire est une complication rare mais grave pouvant survenir après la transplantation hépatique (TH), et dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique est méconnue dans la littérature. Les objectifs de cette étude étaient de définir l'incidence de l'ascite réfractaire après TH, les caractéristiques des malades atteints d'ascite réfractaire après TH, la prise en charge diagnostique et thérapeutique et d'évaluer le pronostic des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH.

Patients et méthodes : Des formulaires de recueil de données ont été adressés par e-mail à tous les centres français de TH adultes. Les critères d'inclusion étaient l'apparition d'une ascite *de novo* ou la persistance d'une ascite trois mois après une première TH, chez les malades âgés de plus de 18 ans, du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020. Les critères d'exclusion étaient les transplantations multi-organes et l'apparition d'une ascite réfractaire après une deuxième TH.

Résultats : Soixante-neuf malades (47 hommes, âge moyen 58 (52-63) ans) ont été inclus dans 11 centres français. L'incidence de l'ascite réfractaire après TH était de 1.5% (69/4535). Trente-huit (55%) malades avaient eu une persistance de l'ascite après TH et 31 (45%) malades avaient une ascite *de novo* après la TH. La principale cause d'ascite réfractaire après TH était en lien avec une maladie intrahépatique, concernant 37 (54%) malades. Après la survenue de l'ascite réfractaire après TH, 31 (45%) malades ont eu une résolution de l'ascite, 21 (30%) malades sont décédés et 7 (10%) des malades ont reçu une nouvelle TH. La survie sans re-TH était significativement associée à la résolution de l'ascite ($p<0.01$) avec une médiane de survie de 8 (3-13) mois en cas de persistance de l'ascite. La médiane de survie n'était pas atteinte en cas de résolution de l'ascite. La survie sans re-TH n'était pas significativement associée aux causes d'ascite ($p=0.323$). En analyse multivariée, la bilirubine plasmatique (Hazard ratio) (HR) (intervalle de confiance (IC) à 95%) 1.004(1.002-1.007), $p=0.002$) et l'albumine plasmatique (HR (IC95%) 0.898(0.857-0.941), $p<0.001$) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH étaient significativement associés au décès ou à la re-TH.

Conclusion : Cette étude rétrospective multicentrique montre que l'ascite réfractaire après TH est une complication rare de la TH en lien avec une maladie intrahépatique. La survie sans re-TH est diminuée en cas de persistance de l'ascite. Les facteurs associés au mauvais pronostic de l'ascite réfractaire après TH étaient un taux élevé de bilirubine plasmatique et un taux faible d'albumine plasmatique au diagnostic de l'ascite.

Mots-clés : Ascite réfractaire, transplantation hépatique, incidence, causes, pronostic

Abstract : Refractory ascites after liver transplantation : a French multicenter cohort study

Introduction : Refractory ascites is a rare but serious complication which can appears after liver transplantation (LT), of which the medical management is unknown in the literature. The aims of the present study were to evaluate the incidence of refractory ascite after LT to describe the characteristics of the patients, the management and to evaluate the prognosis of the refractory ascites after LT.

Patients and methods : Case reports forms were sent by mail to all French adults LT units. The inclusion criteria were the onset of ascites after LT or the persistence of the severe ascites at least three months after LT, in adult patients, from the January 1st 2015 to December 31st 2020. The exclusion criteria were the multiple transplantations and the onset of refractory ascites after a second LT.

Results : Sixty-nine patients (47 mens, median age 58 (52-63) years) were inclued in the study. The incidence of refractory ascites after LT was 1.5% (69/4535). Thirty-eight (55%) patients had a persistence of ascites at least 3 months after LT and 31 (45%) patients have an ascites *de novo* after LT. The main cause of refractory ascite after LT was intrahepatic liver diseases, 37 (54%) patients). After the onset of refractory ascites after LT, 31 (45%) patients had a resolution of ascites, 21 (30%) patients died and 7 (10%) patients were re-transplanted. Re-transplantation-free survival was significantly lower in patients with resolution of the ascites ($p<0.01$) with a survival median of 8 (3-13) months in case of persistence of the ascites. The survival median was not reached in case of resolution of ascites. Re-transplantation-free survival was not associated with the cause of ascites ($p=0.323$). By multivariate analysis, factors associated with death or re-LT were serum bilirubin (Hazard Ratio (HR) (95% Confidence Interval (CI)) 1.004(1.002-1.007), $p=0.002$) and serum albumin (HR (IC95%) 0.898(0.857-0.941), $p<0.001$) at diagnosis of refractory ascites after LT.

Conclusion : This multicentric retrospective cohort study shows that refractory ascites after LT is a rare complication after LT, mainly cause by intrahepatic liver diseases. Re-transplantation-free survival was lower in patients without resolution of ascites. Factors associated with a poor outcome were serum bilirubin and serum albumin at diagnosis of refractory ascits after LT.

Key-words : Refractory ascite, liver transplantation, incidence, causes, prognosis

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Docteur ELKRIEF, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour ta patience, ton ambition et de m'avoir appris la persévérance et la rigueur dans mon travail.

A Monsieur le Docteur D'Alteroche, merci de m'avoir transmis tes connaissances et pour ton écoute active, ainsi que l'énergie dont tu fais preuve au quotidien.

A Monsieur le Professeur SALAME, merci pour l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur BARRAUD, merci pour ton soutien, ta gentillesse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur LECOMTE, merci pour votre enseignement, votre esprit de curiosité et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A mes maîtres

A Madame le Professeur MOUSSATA, Monsieur le Professeur PERROTIN, et monsieur le Professeur HANKARD, merci de m'avoir accompagné durant mon internat.

A tous mes séniors du centre hospitalier universitaire de Tours, messieurs et mesdames les Docteurs ANON, AUBOURG, BARBIEUX, CAULET, DE LUCA, GODART, ELIZONDO, JAILLAIS, NICOLAS, PICON, REGNAULT, merci de m'avoir transmis vos connaissances et merci pour votre engagement et votre attention à l'égard de ma formation.

A Monsieur le Docteur ASSOR, merci pour ta bienveillance et de m'avoir transmis ta passion pour l'endoscopie digestive.

A mes anciens chefs des centres hospitaliers de Blois et d'Orléans, merci de m'avoir accompagné durant le début de ma formation d'interne.

A mes séniors du centre gastro Loire messieurs les Docteurs EL BRAKS, FALLIK, FOURDAN, GARRET, et madame la Docteur HERMANN, merci de m'avoir transmis vos connaissances en endoscopie digestive et d'avoir adoucit mon internat.

A messieurs et mesdames les Docteurs POINSOT, DUMORTIER, HOUSSEL DEBRY, LEBRAY, MESZAROS, ROUX et THEVENOT, merci énormément de m'avoir aidé dans ce travail.

A mes confrères et collègues

A tous mes anciens co-internes, Anna, Eva, Laura, Pauline, Jérémy, Olivia, Clarisse, Romain, Benoit, merci d'avoir partagé ces années d'internat ensemble.

A mes co-internes, Ludovik, Corentin, Mélanie, Manon, Céline, Théo, Coralie, Vittoria, Léa, Cyprien, Diane, Aurélie, Clément, Claire, Mathieu, merci d'avoir été mes co-internes et d'avoir rendu l'internat plus agréable.

A Ramzy, merci pour tous les fous rire durant le semestre d'internat au CHU d'Orléans.

A Edoardo Poli, Clémentine Levy et monsieur NGONGANG Norbert, merci de m'avoir aidé dans ce travail.

A l'équipe de soins du Centre hospitalier universitaire de Tours et des centres hospitaliers de Blois et d'Orléans, avec qui j'ai travaillé et qui m'ont fait évoluer.

A mes amis et ma famille

A mon père et à ma mère, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir apporté le meilleur pour ma réussite et de m'avoir inculqué les valeurs de bienveillance, de respect et du travail.

A ma sœur, merci d'avoir été ma plus fidèle complice et de m'avoir soutenu dans tous mes choix de vie.

A Solenn, merci pour ton immense soutien et par ta présence, d'avoir transformé mon quotidien.

A Killian, merci d'être un beau-frère exemplaire.

A toute la famille AGIN, merci pour votre sincérité, votre gentillesse et de m'avoir aidé dans mon travail.

A Stéphanie, Christophe, Romane, Arthur et Alexis, merci d'avoir été une seconde famille pour moi.

A mes meilleurs amis, Damien, Nicolas, Jonathan, Mathieu, Quentin, Zoran, Florian, Maxime, Kevin, Jimmy et Justine, merci pour toutes ces années d'amitiés qui ne se comptent plus.

Table des matières

Abréviations **15**

Première partie - Revue de la littérature **16**

I. L'ascite **16**

A. Définition 16
B. Physiopathologie de l'ascite 16
C. Diagnostic étiologique 17

II. L'ascite chez les malades atteints de cirrhose **18**

A. Physiopathologie 18
B. Stades de l'ascite 19
C. Pronostic de l'ascite 20
D. L'ascite réfractaire 20

III. Ascite après transplantation hépatique **24**

A. La transplantation hépatique 24
B. Ascite après transplantation hépatique 28

Deuxième partie - Article original **33**

I. Introduction **33**

II. Patients et méthodes **34**

A. Patients 34
B. Données recueillies 34
C. Analyses statistiques 36

III. Résultats **36**

1. Incidence de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique 36
2. Caractéristiques des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique 37
3. Prise en charge diagnostique des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique 42
4. Prise en charge thérapeutique des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique 46
5. Pronostic des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique 48
6. Facteurs associés au décès ou à la re-transplantation hépatique après survenue d'une ascite réfractaire après transplantation hépatique 51

IV. Discussion **53**

V. Conclusion **55**

Troisième partie - Annexe **556**

Quatrième partie - Bibliographie **61**

Abréviations

ALAT : Alanine aminotransferase

ASAT : Aspartate aminotransferase

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CMV : Cytomégalovirus

GGT : Gamme-glutamyl transpeptidase

g/l : Grammes par litre

G/L : Giga par litre

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IQR : Interquartile range (Ecart interquartile)

MELD : Model for End-Stage Liver Diseases

PAL : Phosphatases alcalines

TH : Transplantation hépatique

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

UI : Unités internationales

VCI : Veine cave inférieure

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VSH : Veine sus-hépatique

Première partie - Revue de la littérature

I. L'ascite

A. Définition

L'ascite est définie par une accumulation de liquide non sanglant dans la cavité péritonéale. Ce terme provient du grec « Aksos » signifiant « sac ».

Il existe, à l'état physiologique, une formation de liquide péritonéal par transfert de liquide interstitiel provenant des viscères abdominaux à travers les parois des sinusoïdes vers le péritoine. Ce liquide contient des électrolytes, des anticorps, des cellules sanguines et de l'albumine. Il est ensuite réabsorbé par les capillaires lymphatiques péritonéaux, au niveau des capillaires sous-diaphragmatiques. Les capacités maximales de réabsorption de ce liquide par le système lymphatique sont de l'ordre de 600mL[1]. En cas de déséquilibre de ce système de formation-réabsorption, il se crée un épanchement péritonéal pathologique que l'on appelle ascite. En Europe, la cause d'ascite la plus fréquente est la cirrhose, dans plus de 80% des cas[1,2,3]. La deuxième cause d'ascite par ordre de fréquence est la carcinose péritonéale, dans 10% des cas. Les autres causes d'ascite sont représentées par l'insuffisance cardiaque dans 3% des cas, la dialyse dans 1% des cas, la tuberculose dans 2% des cas, les causes pancréatiques dans 2% des cas, et d'autres causes rares dans 1% des cas[1,2,3]. Il peut coexister plusieurs causes d'ascite.

B. Physiopathologie de l'ascite

Il existe deux mécanismes de formation d'ascite : l'excès de production et la diminution de résorption.

Le principal mécanisme à l'origine d'un excès de production de liquide péritonéal est la rétention hydrosodée. Cela s'explique par les principes des lois physiques hydrostatiques de Starling. En cas de bloc intra-hépatique (cirrhose, maladie vasculaire hépatique, infiltration hépatique d'origine tumorale) ou de bloc sus-hépatique (syndrome de Budd-Chiari, insuffisance cardiaque droite), la pression hydrostatique du secteur plasmatique est plus élevée que la pression hydrostatique des tissus abdominaux[1]. Il se créé un flux d'eau du

secteur plasmatique vers le secteur tissulaire conduisant à l'apparition d'épanchements liquidiens.

En cas de diminution de pression oncotique plasmatique par hypoalbuminémie, il existe un transfert d'eau du secteur plasmatique vers le secteur tissulaire afin d'assurer un équilibre de pression oncotique. Ce phénomène s'observe en cas de cirrhose, de syndrome néphrotique et d'entéropathies exsudatives[1].

Il peut y avoir plusieurs mécanismes en même temps, par exemple en cas de cirrhose par augmentation de la pression hydrostatique plasmatique sur bloc intra hépatique et diminution de la pression oncotique plasmatique par hypoalbuminémie[1].

Un autre grand mécanisme de formation d'ascite est la diminution de la résorption du liquide péritonéal, par infiltration et obstruction des canaux lymphatiques, empêchant le retour du liquide péritonéal dans la circulation lymphatique. Par ailleurs, l'obstruction lymphatique va également entrainer une diminution de la volémie, induisant une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et donc une rétention d'eau contribuant au développement de l'ascite[1 3]. Ce phénomène se retrouve en cas de pathologie tumorale telle qu'une carcinose péritonéale d'une tumeur digestive ou gynécologique ou en cas de pathologie infectieuse comme une tuberculose péritonéale.

Enfin, rarement, l'ascite est secondaire à la rupture d'un canal lymphatique à la suite d'une chirurgie ou secondaire à une pancréatite aigüe en cas de rupture de canal pancréatique[1 3].

C. Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique repose sur le contexte, les résultats des examens d'imagerie et l'analyse du liquide d'ascite. En particulier, le taux de protides dans l'ascite et le gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite sont des éléments d'orientation diagnostique.

L'ascite est dite riche en protides lorsque le taux de protides est supérieur à 25g/L. Le gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite (différence entre les dosages d'albumine sérique et dans le liquide d'ascite) est ≥11g/L en cas d'hypertension portale dans 97% des cas[1]. En cas d'ascite non liée à une hypertension portale, le gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite <11g/L.

En cas de cirrhose, les dépôts de fibrose au sein des espaces de Disse vont filtrer les protéines et laisser circuler librement une eau pauvre en protides au sein du péritoine, créant ainsi une

ascite le plus souvent pauvre en protides associée à un gradient d'albumine sérum-ascite élevé. En cas de carcinose péritonéale, un liquide riche en protides va diffuser de la lymphe à travers des capillaires dilatés vers le péritoine avec, par conséquent, une ascite riche en protides et un gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite <11g/L[1].

Les principales causes d'ascite sont listées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Etiologies de l'ascite en fonction du gradient d'albumine sérum-ascite et du taux de protides dans l'ascite [2 3]

Gradient d'albumine < 11 g/l		Gradient d'albumine > 11g/l	
Taux de protides < 25g/l	Taux de protides > 25g/l	Taux de protides < 25g/L	Taux de protides > 25g/L
●Syndrome néphrotique ●Entéropathie exsudative	●Obstruction lymphatique : Carcinose péritonéale, tuberculose péritonéale ●Rupture d'un canal lymphatique ou pancréatique	●Cirrhose ●Hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique ●Infiltration néoplasique hépatique	●Syndrome de Budd-Chiari ●Insuffisance cardiaque droite

II. L'ascite chez les malades atteints de cirrhose

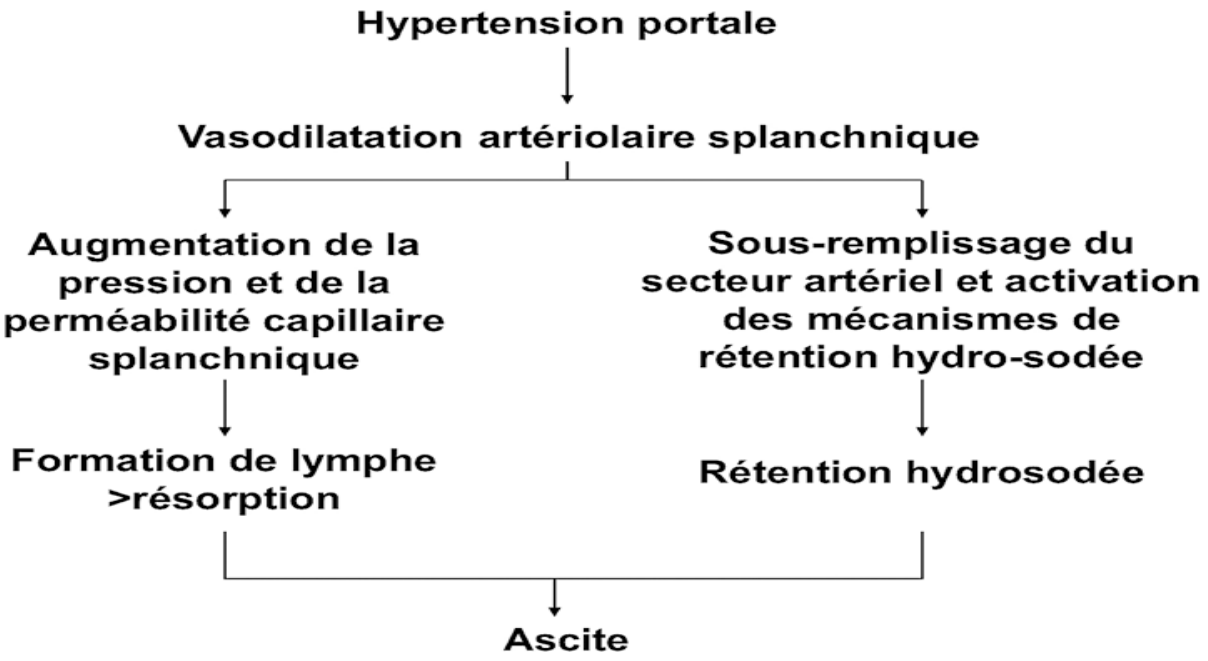
A. Physiopathologie

L'ascite est une conséquence de l'hypertension portale. L'hypertension portale est définie soit par une augmentation de la pression portale au-delà de 15 mm Hg, soit par une élévation du gradient de pression porto-cave au-delà de 5 mm Hg. Lorsque le gradient de pression porto-cave augmente au-delà de 10 mm Hg, les complications peuvent survenir. Au cours de la cirrhose, l'hypertension portale résulte de 2 phénomènes : une augmentation du débit sanguin dans le système porte et une augmentation des résistances intrahépatiques. L'augmentation des résistances intra-hépatiques est liée d'une part à un phénomène structurel (compression vasculaire secondaire à la présence de nodules de régénération) et dynamique (augmentation du tonus vasculaire par diminution de la production de monoxyde d'azote). Celle-ci s'accompagne d'une vasodilatation artériolaire splanchnique, liée à la libération accrue de substances vasodilatatrices. La vasodilatation artériolaire splanchnique a

pour conséquence une diminution de la pression artérielle, et l'activation de la synthèse de facteurs neuro-hormonaux tel que la vasopressine, une rétention hydrosodée via l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et une augmentation du débit cardiaque via la stimulation du système nerveux sympathique, aboutissant à un syndrome hyperkinétique[4].

Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'ascite sont résumés dans la figure 1.

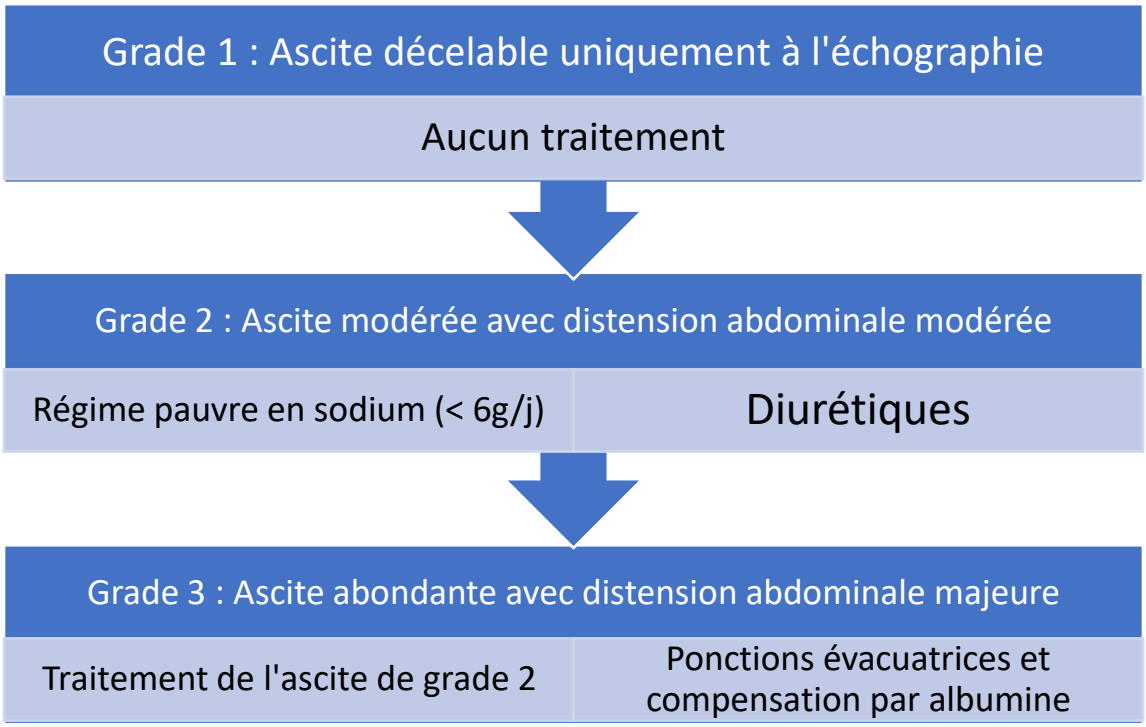
Figure 1 : Physiopathologie de l'ascite au cours de la cirrhose[4]



B. Stades de l'ascite

L'ascite est la complication la plus fréquente chez les malades atteints de cirrhose. Elle est présente chez 40% des malades au moment du diagnostic de cirrhose. Au cours du suivi de la maladie, celle-ci survient dans 30% des cas à 5 ans du diagnostic[4]. Selon l'European Association for the Study of the Liver (EASL), l'ascite chez les malades atteints de cirrhose, peut être classée en 3 catégories, en fonction de l'abondance de l'ascite[5]. Le traitement diffère en fonction des catégories.

Figure 2 : Stades de l'ascite et leurs traitements respectifs selon l'EASL[5]



C. Pronostic de l'ascite

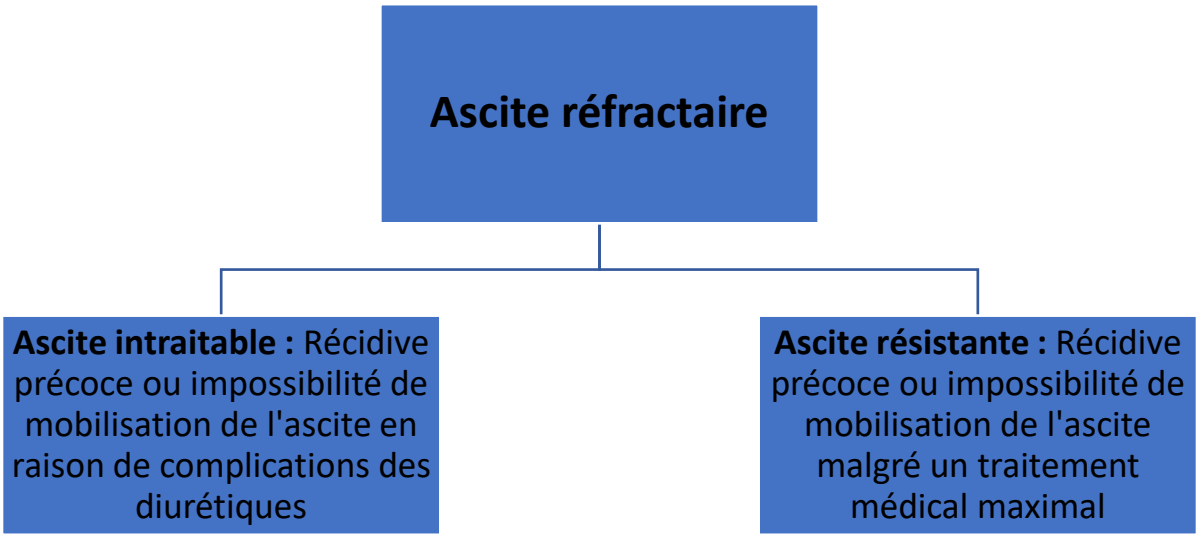
Le développement d'une ascite chez les malades atteints de cirrhose se traduit par un mauvais pronostic à moyen terme, avec un taux de mortalité s'élevant à 40% à 1 an et 50% à 2 ans. Des facteurs de mauvais pronostic ont été associés à l'ascite : l'hypotension artérielle, l'hyponatrémie, une créatininémie élevée et un taux de sodium urinaire bas. Elle est souvent associée à d'autres complications de la cirrhose telles que l'hyponatrémie et le syndrome hépatorénal[4].

D. L'ascite réfractaire

1. Définition

Selon le Club international de l'ascite, l'ascite réfractaire correspond à une ascite impossible à mobiliser ou qui récidive précocement malgré un traitement diurétique maximal ou en cas de complications induites par les diurétiques (insuffisance rénale, hyponatrémie, hypo- ou hyperkaliémie, encéphalopathie hépatique, crampes). Elle peut parfois être précédée d'une forme moins sévère appelée ascite récidivante, se caractérisant par la survenue d'au moins 3 poussées d'ascite en 1 an malgré un traitement médical bien conduit[6].

Figure 3 : Définitions de l'ascite réfractaire[4]



L'ascite réfractaire concerne 10% malades atteints de cirrhose et s'accompagne d'autres complications de la cirrhose telles que la présence de varices œsophagiennes à risque de rupture dans 50% des cas, d'encéphalopathie hépatique chez un tiers des malades et de sarcopénie dans 30% des cas. Il peut également s'y associer un hydrothorax[4].

Chez les malades atteints d'ascite réfractaire, des études basées sur le transport d'albumine marquée, ont montré qu'il existe une augmentation de la production d'ascite, et non une diminution de la résorption par les lymphatiques péritonéaux. Ainsi, l'ascite devient difficile à traiter ou réfractaire lorsque la formation de l'ascite dépasse les capacités de résorption de l'ascite[4].

Lorsque l'hypertension portale progresse, les phénomènes de vasoconstriction se majorent et les traitements médicaux ne suffisent plus à contrer l'hyperaldostéronisme. De plus, l'insuffisance rénale fonctionnelle induite par l'hypertension portale et par les diurétiques va augmenter la rétention d'eau. Enfin, le diabète et l'alcool participent au caractère réfractaire de l'ascite[4]. Ainsi, l'ascite devient difficile à traiter.

2. Pronostic

La mortalité des malades atteints d'ascite réfractaire est élevée. En comparaison avec des patients atteints de cirrhoses compensées dont la survie à 5 ans est de 80%, les patients présentant une ascite réfractaire ont une survie à un an inférieure à 50%[4]. En cas d'hydrothorax associé, la survie est de 36% à 1 an[4]. Deux tiers des patients ont un score de Child-Pugh classé C et le score MELD médian est de 19[4].

3. Prise en charge des malades atteints de cirrhose compliquée d'ascite réfractaire

a. Traitement médical

Traitement étiologique

Le traitement étiologique de la cirrhose est le traitement de première intention. Il a été relevé une régression du stade de la cirrhose vers un stade compensé avec disparition de l'ascite à la suite du sevrage éthylique en cas de cirrhose alcoolique ou après introduction d'un traitement antiviral en cas de cirrhose virale. Cependant, cette amélioration est inconstante, elle est observée chez 20% des patients atteints de cirrhose éthylique et 80% des patients atteints de cirrhose d'origine virale C[4].

Traitement symptomatique

Chez les malades atteints d'ascite réfractaire, il est recommandé d'arrêter les diurétiques en cas de natriurèse <30mmol/j[4].

Malgré leurs effets bénéfiques sur la prévention des hémorragies digestives sur rupture de varices œsophagiennes, les beta-bloquants non cardiosélectifs doivent être utilisés prudemment en raison d'une surmortalité observée chez ces patients[4]. Un arrêt de ces derniers est à discuter en cas d'ascite réfractaire associée à une insuffisance rénale, une hypotension artérielle ou en cas de sepsis[4].

Dans une étude randomisée contrôlée, chez des malades atteints d'ascite importante mais non réfractaire, les perfusions répétées d'albumine (40 grammes toutes les 2 semaines) étaient associées à une amélioration du pronostic, en particulier une diminution de la

survenue de l'ascite réfractaire, d'une infection de liquide d'ascite ou d'une insuffisance rénale[7].

Les ponctions évacuatrices d'ascite constituent le traitement symptomatique de première intention des malades atteints de cirrhose souffrant d'ascite réfractaire. Afin de limiter le risque de dysfonction circulatoire lié à ce geste, les ponctions d'ascite évacuatrices sont associées à un remplissage par perfusion de 8g d'albumine à 20% évacué après une paracentèse de grand volume[4].

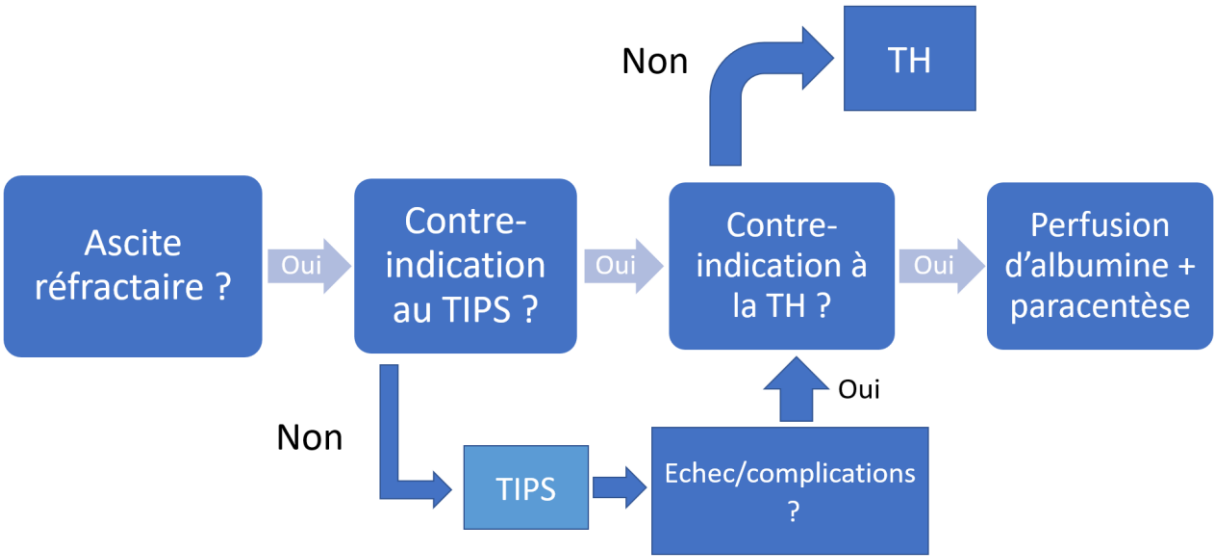
b. Le shunt porto-systémique intrahépatique trans-jugulaire

Le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) est une prothèse couverte de Poly-FluoroTétreEthylène qui se pose par voie radiologique et crée un shunt entre une des veines sus-hépatiques et la veine porte. Ce shunt va diminuer la pression portale intrahépatique et ainsi diminuer l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique, permettant ainsi une amélioration de la perfusion rénale et de l'excrétion urinaire de sodium, donc une régression de la rétention hydrosodée. La faisabilité de cette technique est d'environ 95%[4]. Les complications les plus fréquentes du TIPS sont l'encéphalopathie hépatique (25%)[4], l'insuffisance hépatique (5%)[8], l'insuffisance cardiaque (20%) et la dysfonction du TIPS (16%)[4]. Le TIPS est donc généralement contre-indiqué en cas d'encéphalopathie hépatique clinique avant le TIPS, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance hépatique estimée par un MELD > 18[4]. Des facteurs prédictifs de mauvais pronostics ont été relevé, tels que l'âge supérieur à 70 ans, l'ascite réfractaire, la classe Child-Pugh C, le score MELD supérieur à 15, le taux de bilirubine supérieur à 50umol/L, le taux de plaquettes inférieur à 75 000/mm3, la sarcopénie et l'insuffisance rénale[4]. Il a été suggéré par certains auteurs de l'utilisation du TIPS en « pont » de la transplantation hépatique (TH) en cas d'échec ou de complication de celui-ci[4].

c. La Transplantation hépatique

La TH permet le traitement curatif de la cirrhose compliquée d'ascite réfractaire. Ses résultats sont excellents avec l'obtention d'une survie des patients supérieure à 50% à 5 ans[4].

Figure 4 : Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'ascite réfractaire du patient cirrhotique[4]



III. Ascite après transplantation hépatique

A. La Transplantation hépatique

1. Généralités

La TH est envisagée en cas de maladie hépatique sévère pour laquelle aucun autre traitement ne pourra améliorer la survie. L'ascite réfractaire compliquant la cirrhose est une indication de TH. En France, les deux principales indications de greffe hépatique étaient représentées, en 2019, par le carcinome hépatocellulaire (29.3%) et la cirrhose d'origine alcoolique (26.4%). S'en suivent ensuite les re-transplantations électives (5.5%) et l'hépatite fulminante (4.4%). On relève par ailleurs une nette régression de TH pour cirrhose virale C, avec 33 malades inscrits sur liste d'attente pour cette indication en 2019, contre 182 malades en 2013. La cirrhose virale C (hors carcinome hépatocellulaire) représentait 1.8% des indications de greffe en 2019[9].

L'attribution des greffons se fait en fonction du « Score national foie ». Ce score vise à attribuer un greffon à un patient inscrit sur la liste nationale d'attente[9]. Il prend en compte 2 principes : le principe d'utilité (c'est le patient le plus grave qui doit accéder à la TH) et le

principe d'équité (les chances d'arriver à la TH doivent être équivalentes pour toutes les indications). L'attribution des greffons en France diffèrent selon les indications[9] :

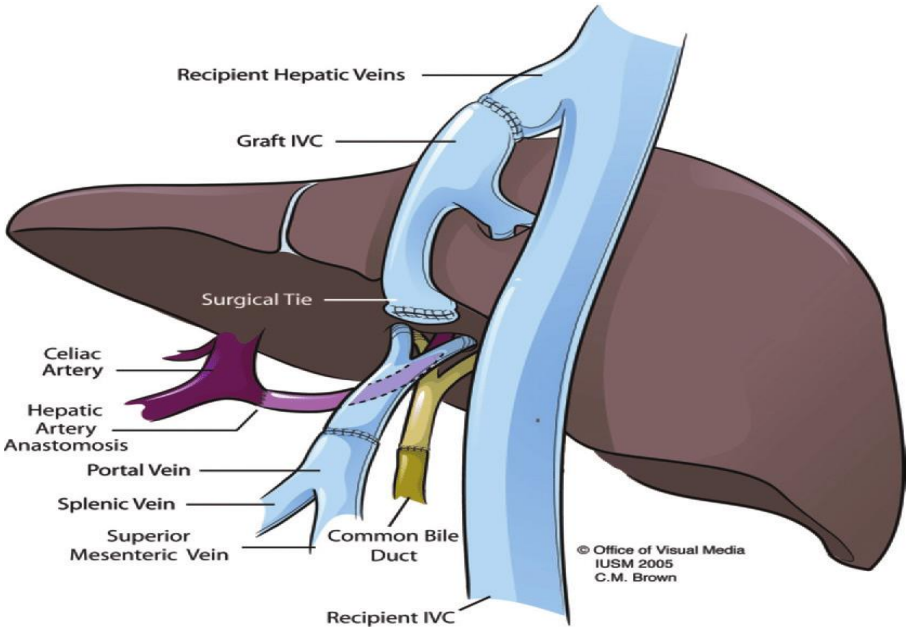
- Cirrhose décompensée : L'attribution des greffons se fait en fonction de la sévérité de la cirrhose, estimée par le score MELD. Le score MELD est un score calculé à partir de 3 variables biologiques : la bilirubinémie, la créatininémie et l'INR. La formule du score MELD est la suivante : 3,78 x ln(bilirubine[mg/dl]) + 11,2 x ln(INR) + 9,57 x ln(créatinine [mg/dl]) + 6,43. Celui-ci prédit la mortalité à 3 mois[10]. Son résultat va de 6 à 40. En 2019, le score MELD médian à l'inscription sur liste de greffe était de 14.
- Carcinome hépatocellulaire : Les malades inscrits sur liste d'attente de TH pour carcinome hépatocellulaire ont souvent une fonction hépatique conservée. Par conséquent, ces patients bénéficient d'une « compensation », et ils gagnent progressivement des points en fonction du temps[9].
- Composante expert : Elles sont attribuées lorsque les malades ont une complication mettant en jeu le pronostic vital à moyen terme, mais sans augmentation du score MELD. Les indications sont validées par des experts. Les principales indications donnant lieu à une « composante expert » étaient, pour les malades atteints de cirrhose en 2019, l'ascite réfractaire et l'encéphalopathie hépatique chronique[9].

2. <u>Types de greffons et techniques chirurgicales</u>

En 2019, il a été réalisé 1356 greffes de foie, soit une hausse de 2.3% par rapport à 2018[9]. Parmi les 1356 greffes, il a été réalisé 1266 greffes de foie adultes dont 1259 greffes issues de donneurs décédés et 7 greffes issues de donneurs vivants. 1242 (93%) greffes étaient issues de donneurs en état de mort encéphalique et 91 (6.9%) greffes étaient issues de donneurs de la catégorie III de Maastricht (c'est-à-dire des donneurs pour lesquelles une décision d'arrêt de soins thérapeutique ou de limitation thérapeutique est prise en raison du pronostic des pathologies), autorisé depuis 2014[9]. Il arrive qu'un foie dit « Hors Tour », c'est-à-dire un foie ayant été refusé par au moins 5 équipes de TH pour motif de « mauvais greffon », soit attribué à un patient selon certains critères. En 2019, 8.3% des greffes étaient issues de donneurs « hors tour » [9]

En 2019, il a été réalisé 1244 transplantations de foie entier. 1153 foies étaient issus de donneur en état de mort encéphalique et 91 foies étaient issus de donneurs Maastricht III. Quatre-vingt-neuf transplantations hépatiques de foie « split », c'est-à-dire de foie non entier, ont été réalisée cette même année comprenant l'attribution de 47 hémigreffons droits et 42 hémigreffons gauche[9]. En France, la technique chirurgicale de TH la plus utilisée est la technique dite de « Piggyback » : c'est-à-dire avec préservation de la veine cave inférieure rétro-hépatique du receveur et anastomose cave latéro-latérale. Cette technique permet de maintenir le flux splanchnique et cave au cours de la phase anhépatique et ainsi éviter le recours à la circulation extra-corporelle[11].

Figure 5 : Technique chirurgicale de transplantation hépatique dite en Piggyback



3. Complications et pronostic

La survie après la greffe est globalement excellente, avec un taux estimé à 88.3% à 1 an et 75% à 5 ans[9]. La mortalité hospitalière est de 1.7% selon une étude menée sur cohorte de 64 977 patients[12]. La durée d'hospitalisation est en moyenne de 2 à 3 semaines[13].

Selon Baganate et coll., les principales causes de décès dans les 6 premiers mois suivant la greffe sont les infections, avec un taux de mortalité de 5% et 10% à 3 mois et 12 mois respectivement. La mortalité à 1 an était augmentée en cas d'âge du donneur élevé, d'IMC >

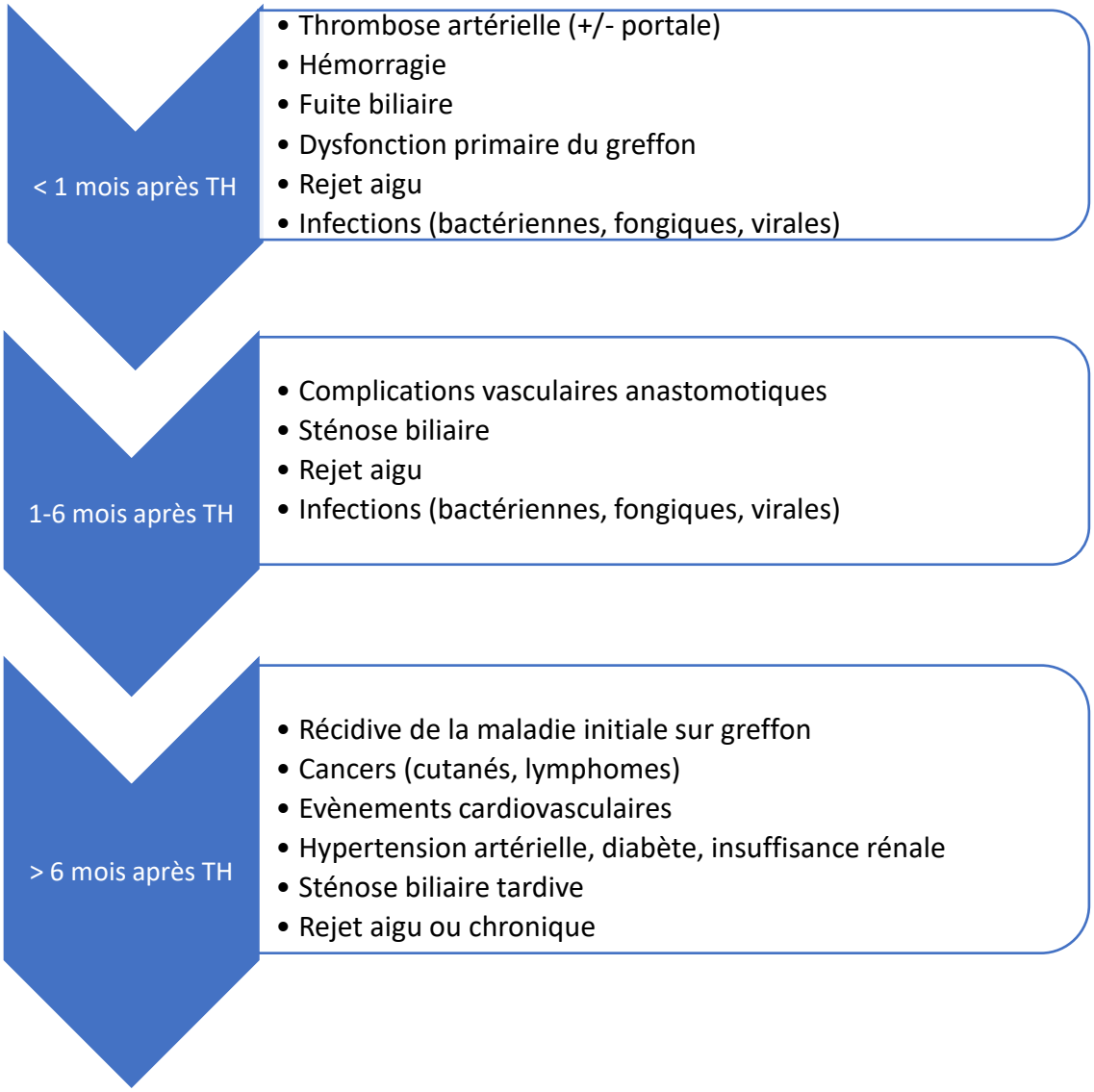
35 kg/m2, d'encéphalopathie hépatique et de thrombose portale au moment de la TH et en cas d'indication de TH pour hépatite virale et pour carcinome hépatocellulaire[12].

Les principales complications observées dans le mois suivant la transplantation sont les infections (bactériennes, fongiques, virales) dans 21% des cas[14], la dysfonction primaire du greffon dans 8% des cas[15], le rejet aigu cellulaire dans 36% des cas[16], les thromboses artérielles dans 2 à 12% des cas et veineuse portale dans environ 2% des cas, la fuite biliaire dans 8 à 15% des cas et les hémorragies dans 7 à 15% des cas[17].

Selon une étude ayant inclus 433 patients et ayant évalué les causes de décès au moins 1 an après la TH, les causes de décès liées au greffon représentaient 51% des causes de décès et étaient principalement dues à la récidive de la maladie initiale[18]. Les principales causes de décès non liées au greffon étaient les évènements cardiovasculaires et les cancers de novo.

Une étude prospective menée sur 63 patients sur un suivi de 5 ans après la TH a observé l'apparition d'hypertension artérielle chez 21% des malades, une dyslipidémie chez 29% des malades, un diabète de type 2 chez 21% des malades et une insuffisance rénale chez 62% des malades[19].

Figure 6 : Principales complications survenant après transplantation hépatique[17 18 19]



B. Ascite après transplantation hépatique

Chez les malades ayant de l'ascite avant la TH, l'ascite est spontanément résolutive en 2 à 4 semaines suite à la correction de l'hypertension portale [20 21]. La persistance d'une ascite plus d'un mois après la TH, ou la survenue d'ascite de novo après la TH est pathologique. Dans les études, la prévalence rapportée de l'ascite après TH était de 5%[20 21 22 23]. Le délai entre la TH et la survenue de l'ascite après TH était variable, l'ascite pouvant survenir, immédiatement après la TH ou plusieurs années après la TH[20].

1. Causes d'ascite après transplantation hépatique

Les facteurs associés à l'ascite post-TH ont été évalués dans des séries rétrospectives, le plus souvent ayant inclus un faible nombre de malades.

Dans la littérature, la récidive de l'hépatite C (VHC) est la 1ère cause d'ascite après TH[20 23]. Dans une étude ayant inclus 1058 patients ayant reçu une TH entre 1993 et 2002, 62 malades avaient présenté une ascite réfractaire après TH. Parmi ces patients, 27% avaient une récidive de l'hépatite C sur le greffon. L'ascite était associée au décès à court terme[20]. Avant 2014, le traitement de l'hépatite C était complexe chez les malades atteints de cirrhose et après la TH en raison de l'interféron. En effet, dans cette étude menée sur 224 patients, les taux sanguins élevés d'interféron gamma étaient associés à une aggravation de la fibrose hépatique et de l'insuffisance hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose, de fibrose modérée à sévère et les patients atteints de carcinome hépatocellulaire[24]. Depuis 2014, les traitements antiviraux directs permettent de traiter l'infection par le VHC avant ou après la TH. Par conséquent, la récidive de l'hépatite C sur le greffon est devenue exceptionnelle.

Les complications post-opératoires ont été associées à l'ascite après la TH. Les complications les plus fréquemment rapportées étaient des complications vasculaires veineuses (sténoses ou thromboses) des anastomoses cave, sus-hépatique ou portale[20 22] ou de l'anastomose artérielle hépatique[20]. L'ascite a également été associée à des complications biliaires telles que des fuites biliaires[25].

Des lésions microvasculaires, comme un syndrome d'obstruction sinusoïdale[26] ou une hyperplasie nodulaire régénérative[27], responsables d'hypertension portale non cirrhotique, ont été associées à l'ascite après TH.

Les autres complications associées à l'ascite réfractaire après TH étaient le rejet aigu[26], le rejet chronique[20] et les cancers[20].

On note également des cas rapportés d'ascite réfractaire après TH associées à un syndrome du petit greffon chez les patients ayant reçu un greffon provenant d'un donneur vivant[20], une rupture de canaux lymphatiques après chirurgie[28], un syndrome de vol vasculaire splénique[29], une récidive du virus de l'hépatite B sur le greffon[20] ou à une péricardite constrictive[30].

Enfin, la cause de l'ascite n'était pas identifiée chez 9% des malades[20 21].

Tableau 2 : Causes d'ascite post-transplantation hépatique et leurs incidences

Causes d'ascite post-TH	Incidence
Récidive de l'hépatite C	27%[20]
Complications vasculaires anastomotiques Veineuses Artérielles	 15%[21] 3%[20]
Complications biliaires	Fréquence non rapportée[25]
Rejet aigu	3%[26]
Rejet chronique	11%[20]
Cancer	5%[20]
Syndrome d'obstruction sinusoïdale	3%[26]
Hyperplasie nodulaire régénérative	<1%[27]
Syndrome du petit greffon	2%[20]
Péricardite constrictive	Case report[30]
Récidive de l'hépatite B	2%[20]
Syndrome vol vasculaire splénique	Case-report[29]
Rupture des canaux lymphatiques	Case report[28]
Inconnue	9%[21]

L'ascite réfractaire avant TH[23], un score MELD > 20, le temps d'ischémie froide, le sepsis et le saignement post-opératoire ont été associés à la survenue et/ou la persistance d'ascite après la TH[23 31].

2. Pronostic de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Selon une étude rétrospective menée sur 62 patients atteints d'ascite après TH[20], l'ascite réfractaire après TH était associée à une mortalité accrue (risque relatif 8.6)[20]. La mortalité de l'ascite après TH était augmentée si celle-ci était associée à une récidive à VHC ou une infection de liquide d'ascite[20]. Dans l'étude de Gotthardt[21], ayant inclus 558 malades ayant eu une TH, la survie à 1 an était réduite chez les malades présentant de l'ascite réfractaire après TH (76% versus 92%, $p<0.05$). Dans l'étude de Leon[32], ayant inclus 21 malades, la survie médiane était de 214 jours après le diagnostic de l'ascite[32]. La principale cause de décès était le sepsis[20 22 32].

Cirera et coll. ont relevé, dans une cohorte de 378 patients comprenant 25 malades souffrant d'ascite réfractaire après TH, une infection de liquide d'ascite compliquant l'ascite après TH chez 32% des malades contre 6% chez les patients ayant eu une TH mais n'ayant pas d'ascite[22].

3. Prise en charge de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

La prise en charge de l'ascite réfractaire après TH est similaire à la stratégie adoptée chez les malades atteints de cirrhose. Elle repose sur (i) le traitement de la cause et (ii) un traitement symptomatique.

a. Traitement médical

Un traitement symptomatique de première intention comprenant des diurétiques avec réalisation de ponction d'ascite et des perfusions d'albumine ont été réalisés[20 21] mais leur efficacité était limitée[20].

b. Traitement radiologique

En cas d'ascite réfractaire secondaire à une complication vasculaire, dans une étude de 25 patients souffrant d'ascite après TH, une intervention radiologique à type d'angioplastie a été réalisée chez un patient souffrant d'ascite associée à une sténose anastomotique de la veine cave inférieure permettant la résolution complète de l'ascite[22]. Dans cette même étude, il a été réalisé une reprise opératoire de l'anastomose de la veine cave inférieure chez un autre patient, permettant la résolution de l'ascite[22].

c. TIPS

Les données concernant l'intérêt du TIPS comme traitement de l'ascite après TH sont limitées. Il a été relevé que la chirurgie par Piggyback ne posait pas de difficultés par rapport aux foies natifs[33 34]. Le type et la fréquence des complications semblent similaires à ceux observés chez les malades atteints de cirrhose. Dans l'étude de Chen et al, ayant inclus 213 malades ayant eu un TIPS après TH, le taux d'encéphalopathie hépatique post-TIPS était de 33%[33]. Dans l'étude de Cosenza, ayant inclus 41 malades ayant eu un TIPS, le taux de dysfonction du TIPS était de 22%[34].

L'efficacité du TIPS après TH est variable. Dans l'étude de Chen et al, le TIPS permettait la résolution de l'ascite dans 60% des cas[33]. La mortalité à 30 jours était de 11%. La survie cumulée sans re-TH était de 41%[34].

Dans l'étude de Cosenza et al, une re-TH était effectuée chez 16% des malades, après un délai moyen de 87 jours après la pose du TIPS[33].

D'autres traitements (défibrotide, embolisation splénique, somatostatine) ont été rapportés dans des case reports mais cela reste anecdotique.

d. Re-transplantation hépatique

Il existe très peu de données concernant la re-TH pour ascite réfractaire post-greffe. Selon Nishida et al[20], une re-TH est à envisager en fonction de la cause de l'ascite. Dans une courte série dans laquelle était évalué le TIPS pour ascite réfractaire après TH comportant 8 malades[35], deux patients ont reçu une nouvelle TH pour récidive de l'hépatite C sur greffon avec persistance de l'ascite réfractaire après TH. Un des deux patients est décédé après une deuxième TH, le deuxième patient a eu une résolution de l'ascite.

Deuxième partie - Article original

I. Introduction

L'ascite réfractaire survient le plus souvent chez des malades atteints de cirrhose. C'est une complication grave de la cirrhose. Sa mortalité, en l'absence de TIPS ou de TH, est élevée[4]. L'ascite réfractaire peut également survenir après la TH. Il s'agit d'une complication rare après la TH, avec une incidence variable allant de 2% à 18%[36 37].

La principale cause de l'ascite réfractaire après TH était la récidive de l'hépatite C[20]. Plusieurs facteurs ont été associés à la survenue ou la persistance de l'ascite réfractaire après transplantation, tels que l'ascite réfractaire avant la TH ou la survenue d'un sepsis après TH[23 31].

Dans ces études, le pronostic de l'ascite réfractaire après TH était globalement mauvais. La résolution de l'ascite réfractaire était observée chez seulement 20% à 44% des malades [20 23]. Dans l'étude de Nishida et al, ayant inclus 62 malades atteints d'ascite réfractaire après TH, la mortalité était de 50% à un an[20].

Enfin, les données ayant évalué l'influence des traitements de l'ascite réfractaire après TH, en particulier le TIPS, sont limitées[20 33 34 35].

Surtout, l'ensemble des études ayant évalué les causes et le pronostic de l'ascite réfractaire après TH ont été réalisées avant l'introduction des nouveaux traitement antiviraux de l'hépatite C. Elles ont inclus une majorité de malades ayant une récidive de l'hépatite C sur le greffon. Depuis l'introduction des antiviraux directs, la récidive de l'hépatite C sur le greffon est un évènement exceptionnel.

Les objectifs de notre étude étaient de définir l'incidence, les caractéristiques des malades, les causes et le pronostic des malades atteints d'ascite réfractaire après TH depuis l'avènement des traitements antiviraux directs contre le virus de l'hépatite C.

II. Patients et méthodes

A. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique. Un e-mail comprenant un formulaire de recueil de données a été envoyé à tous les centres de TH de France.

Les malades étaient identifiés grâce aux registres locaux et/ou les codes PMSI « ascite » (R18) et « Transplantation hépatique » (Z944).

Les critères d'inclusion comprenaient les malades âgés de plus de 18 ans ayant reçu une première TH entre le premier janvier 2015 et le 31 décembre 2020 présentant une ascite réfractaire après la TH. L'ascite réfractaire après TH était définie par (i) soit la persistance d'une ascite abondante plus de 3 mois après la transplantation ou (ii) la survenue d'une ascite abondante de novo après TH.

Les critères d'exclusion comprenaient les malades ayant reçu une transplantation multi-organe et les malades ayant une ascite réfractaire après une deuxième TH.

L'étude a été menée selon les recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1975 et a été approuvée par le comité d'éthique local du CHU de Tours (ERERC) sous le N°0812290520.

B. Données recueillies

Les données étaient recueillies dans un formulaire de recueil de données (annexe 1).

Les données recueillies comportaient des données avant, pendant et après la TH.

Les données recueillies avant la TH comportaient l'indication de la TH, les comorbidités, la présence d'un diabète, le score de Child-Pugh, le score MELD et les données biologiques de routine. L'insuffisance rénale était définie, conformément aux critères de la société française de néphrologie[38], par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/min/1.73m². La sérologie CMV du receveur était collectée.

Les données recueillies au moment de la TH comportaient la date de la TH, le type de greffon (provenant d'un donneur à cœur arrêté, foie « hors tour », poids du greffon) et la technique chirurgicale utilisée (intervention de type Piggyback, foie entier ou split). L'âge du donneur, le statut CMV du donneur, la durée d'ischémie froide et tiède (en minutes) étaient recueillies.

Enfin, les lésions de stéatose, de fibrose et d'ischémie de reperfusion sur la biopsie de reperfusion étaient recueillies. Un mauvais greffon se caractérise par : un âge du donneur > 80 ans, un foie « Hors Tour », ou la présence d'une stéatose sur la biopsie du greffon > 30%[39].

Les données recueillies après TH comprenaient la date du diagnostic d'ascite réfractaire. Ainsi, chez les malades ayant une ascite persistante après la TH, la date du diagnostic d'ascite réfractaire correspondait à la date de la TH + 3 mois.

Le données cliniques, les traitements, biologiques, et d'imagerie, hémodynamique et histologiques étaient recueillies au moment du diagnostic de l'ascite réfractaire.

Les résultats de la biopsie hépatique étaient recueillis. En particulier les lésions d'intérêt comportaient la fibrose, les lésions biliaires, les lésions inflammatoires et les lésions vasculaires. La présence d'un rejet était collectée. Ces données étaient recueillies sur le compte rendu histologique, sans relecture centralisée des biopsies.

Les autres complications survenues après la TH étaient recueillies et comportaient (i) les infections bactériennes, virales, (ii) les complications vasculaires artérielles et/ou veineuses, (iii) les complications biliaires, (iv) les complications de l'hypertension portale, (v) les hémorragies non liées à l'hypertension portale, (vi) l'encéphalopathie hépatique, (vii) l'insuffisance rénale, (viii) le rejet et (ix) les complications cardiovasculaires.

Les causes retenues d'ascite réfractaire après TH étaient classées en (i) causes intra-hépatiques, (ii) causes macroscopiques, (iii) causes extra-hépatiques et (iv) inconnues.

Le syndrome du petit greffon se définit par un greffon hépatique de volume inférieur à 40% du volume du foie natif du receveur[40].

Les données d'imagerie permettant le diagnostic de la cause de l'ascite réfractaire après TH étaient recueillies.

Les traitements de l'ascite réfractaire après la TH étaient recueillis.

Les malades étaient suivis jusqu'à la résolution de l'ascite, la re-TH ou le décès.

C. Analyses statistiques

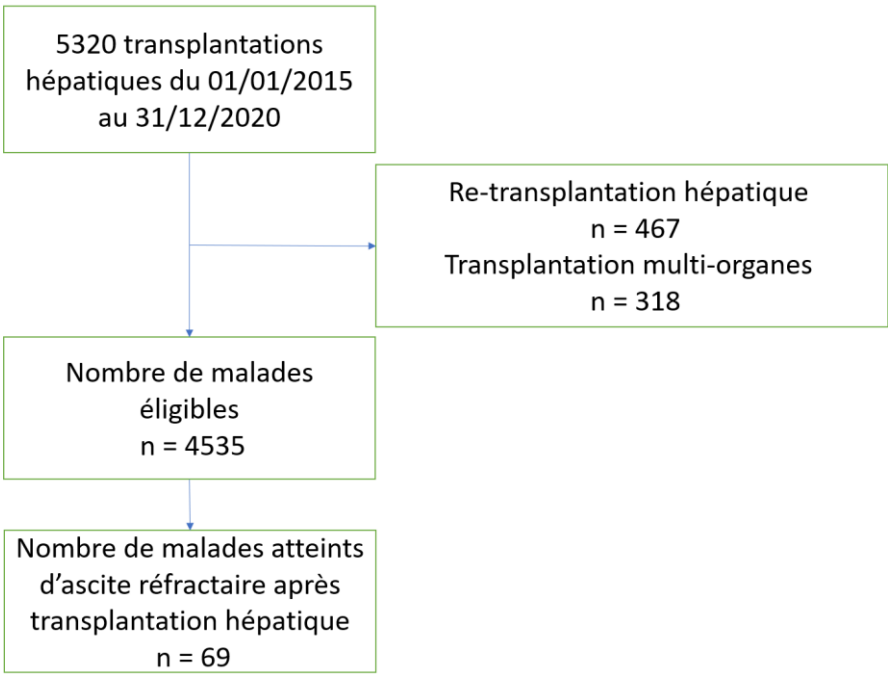
Les variables quantitatives sont exprimées sous la forme de médiane (écart interquartile IQR) et les variables qualitatives en valeur absolue (pourcentage). L'incidence de l'ascite réfractaire après TH était le rapport entre le nombre de cas et le nombre total de TH dans les centres participants. Les courbes de survie sans re-TH ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs associés à un mauvais pronostic de l'ascite, c'est-à-dire à un décès ou à une re-TH, étaient évalués grâce au modèle de Cox uni-et multivarié. Les hazard ratio sont représentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité était fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

III. Résultats

1. Incidence de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Nous avons envoyé un e-mail comprenant un formulaire de recueil de données à 18 centres français de TH pour adultes. Onze centres ont répondu à notre e-mail. Sur la période du premier janvier 2015 au 31 décembre 2020, 5320 malades ayant reçu une TH ont été identifiés parmi ces centres. Parmi ces malades, il s'agissait d'une re-TH pour 467 malades et d'une transplantation multi-organe pour 318 malades. Au total, 4535 malades étaient éligibles et parmi eux, 69 malades présentaient les critères d'inclusion. La prévalence de l'ascite réfractaire après TH dans notre étude était donc de 1.5% (69/4535). L'incidence annuelle de l'ascite réfractaire après TH était de 0.25% par an.

Figure 7 : Sélection des malades présentant une ascite réfractaire après transplantation hépatique



2. Caractéristiques des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique

a. Caractéristiques des malades au moment de la transplantation hépatique

Les caractéristiques cliniques et biologiques des malades sont détaillées dans le tableau 3.

Quarante-sept (68%) malades étaient des hommes. L'âge médian était de 58 (52 – 63) ans. Vingt-six (38%) malades avaient un diabète avant la TH. Soixante-cinq (94%) malades avaient une cirrhose. Les deux principales causes de cirrhose étaient l'alcool (61%) et la cirrhose d'origine métabolique (27%). Vingt-deux (32%) malades ont reçu une TH pour une cirrhose compliquée de carcinome hépatocellulaire.

Huit (11.6%) malades ont reçu un TIPS avant la TH. Le score de Child-Pugh médian était de 10 (8-11). Le score MELD médian était de 18 (14-25).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients au moment de la transplantation hépatique

Caractéristiques	69 malades
Données cliniques	
Age (années)	58 (52-63)
Sexe masculin	47 (68)
Diabète	26 (37)
Cause de la maladie hépatique	
Cirrhose	65 (94)
Alcool	42 (61)
Auto-immune	13 (19)
Biliaire	2 (3)
Hémochromatose	1 (1)
Métabolique	19 (27)
Virale	14 (20)
Maladie non cirrhotique*	4 (6)
Complications pré TH	
Ascite	55 (80)
Ascite réfractaire	36 (52)
Encéphalopathie hépatique	37 (54)
Varices œsophagiennes	28 (40)
Syndrome hépato-pulmonaire	2 (3)
Insuffisance rénale	17 (24)
Thrombose portale	9 (13)
Carcinome hépatocellulaire	22 (32)
TIPS pré TH	8 (11)
Score de Child-Pugh	10 (8-11)
Score MELD	18 (14-25)
Données biologiques	
TP (%)	49 (37-63)
INR	1.66 (1.32-2.05)
Natrémie (mmol/L)	136 (131-138)
Créatininémie (µmol/L)	75 (61-110)
Bilirubinémie (µmol/L)	56 (26-151)
ASAT (UI/L)	63 (42-99)
ALAT (UI/L)	36 (23-63)
PAL (UI/L)	135 (94-230)
GGT (UI/L)	89 (39-196)
Albuminémie (g/L)	31 (27-35)
Hémoglobinémie (g/dL)	10.3 (8.9-11.8)
Plaquettes ($x10^9$/L)	79 (55-127)

Abréviations : ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase, INR : International normalized ratio, MELD : Model for End-Liver Stage Diseases, PAL : Phosphatases alcalines, TIPS : Shunt intra-hépatique porto-systémique par voie trans-jugulaire, TH : transplantation hépatique, TP : Taux de prothrombine
Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
*: Un malade avait une sclérose hépato-portale, un malade avait une fibrose hépatique congénitale, un malade avait une sarcoïdose avec atteinte hépatique, un malade avait une hyperplasie nodulaire régénérative sur déficit immunitaire commun variable

b. Caractéristiques des greffons reçus

Les caractéristiques des greffons avant la TH sont détaillées dans le tableau 4.

Soixante-quatre (93%) malades ont reçu un foie entier. Cinq (7%) malades ont reçu un hémi-greffon droit. Soixante-huit (99%) malades ont été transplantés par la technique du Piggyback. Un malade avait eu une résection de la veine cave inférieure. L'âge médian du donneur était de 73 (59-79) ans. Trente et un (45%) malades ont reçu un mauvais greffon, comprenant 17 (25%) malades avec un foie « hors tour », 16 (23%) provenant d'un donneur âgé de plus de 80 ans et 6 (9%) d'un greffon ayant plus de 30% de stéatose.

Tableau 4 : Caractéristiques des greffons avant la transplantation hépatique

Caractéristiques	**69 malades**
Caractéristiques du donneur	
Age	73 (59-79)
Foie Hors Tour	17 (25)
Prélèvement Maastricht 3	13 (19)
Sérologie CMV D+/R-	16 (23)
Caractéristiques du greffon	
Foie entier	64 (93)
Chirurgie type Piggyback	68 (99)
Poids du greffon	1245 (990-1500)
Durée d'ischémie froide (min)	430 (360-516)
Durée d'ischémie tiède (min)	40 (35-55)
Lésions d'ischémie modérées- sévères	17 (25)
Stéatose > 30%	6 (9)
Fibrose	8 (12)
Mauvais greffon	31 (45)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage). La ponction biopsie hépatique a été réalisée que chez 52/69 malades. Mauvais greffon (Au moins un) : Age du donneur supérieur à 80 ans ou foie « hors tour », ou lésions de stéatose sur greffon supérieures à 30%. Sérologie CMV D+/R- : Donneur avec sérologie CMV positive et receveur avec sérologie CMV négative.

c. Caractéristiques des malades atteints d'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Les caractéristiques des 69 malades au moment du diagnostic de l'ascite réfractaire sont détaillées dans le tableau 5.

Trente-huit (55%) malades ont eu une persistance de l'ascite après la TH et 31 (45%) malades ont eu une ascite *de novo* après la TH. Le délai médian entre la TH et la survenue de l'ascite était de 261 (159-783) jours. Sur le plan biologique, les malades avaient eu une augmentation des enzymes de cholestase, avec des transaminases normales ou peu augmentées. La fonction hépatique et la bilirubine plasmatique étaient le plus souvent normales. Le taux d'albumine sanguin médian était de 32 (26-36) g/L. Le score MELD médian était de 11 (8-15).

Tableau 5 : Caractéristiques des malades au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Caractéristiques	**69 malades**
Données cliniques	
Persistance de l'ascite	38 (55)
Ascite *de novo*	31 (45)
Données biologiques	
TP (%)	77 (66-87)
INR	1.18 (1.06-1.31)
Natrémie (mmol/L)	136 (133-139)
Créatininémie (µmol/L)	96 (73-129)
Bilirubinémie (µmol/L)	14 (7-21)
ASAT (UI/L)	28 (18-49)
ALAT (UI/L)	19 (10-35)
PAL (UI/L)	151 (89-272)
GGT (UI/L)	132 (52-286)
Albumine (g/L)	32 (26-36)
Hémoglobinémie (g/dL)	9.9 (8.6-11.8)
Plaquettes (x10^9/L)	136 (86-185)
BNP (pg/mL)	500 (121-1586)
Score MELD	11 (8-15)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
Abréviations : ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, BNP : Brain natriuretic peptide, GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase, INR : International normalized ratio, MELD : Model for End-Liver Stage Diseases, PAL : Phosphatases alcalines, TH : Transplantation hépatique, TP : Taux de prothrombine

Les complications associées à l'ascite réfractaire après TH sont détaillées dans le tableau 6.

Entre la TH et l'apparition de l'ascite réfractaire après TH, 11 (16%) malades n'avaient aucune complication, 18 (26%) malades avaient une complication, 40 (58%) malades avaient au moins deux complications.

Vingt-et-un (30%) malades n'avaient aucune complication survenant après l'apparition de l'ascite réfractaire après TH, 21 (30%) malades avaient une complication survenant après l'apparition de l'ascite réfractaire après TH, 27 (40%) malades avaient au moins deux complications survenant après l'apparition de l'ascite réfractaire après TH.

Les complications les plus fréquemment observées étaient les infections bactériennes (n=48), l'insuffisance rénale (n=40) et les hémorragies non liées à l'hypertension portale (n=31).

Tableau 6 : Complications associées à l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Complications associées à l'ascite réfractaire après TH	**Complications avant la survenue de l'ascite réfractaire post-TH 69 malades**	**Complications après la survenue de l'ascite réfractaire post-TH 69 malades**
Infectieuses Réactivation CMV Infections bactériennes Infection de liquide d'ascite	 10 (15) 38 (55) 14 (20)	 10 (15) 32 (46) 6 (9)
Vasculaires Artérielles Veineuses	17 (25) 7 (10) 13 (19)	17 (25) 6 (9) 12 (17)
Biliaires Sténoses biliaires Fuites biliaires	16 (23) 12 (17) 5 (7)	12 (17) 12 (12) 0 (0)
Complications hémorragiques liées à l'hypertension portale	1 (1)	5 (7)
Hémorragies non liées à l'hypertension portale	27 (39)	10 (15)
Encéphalopathie hépatique	5 (7)	7 (10)
Insuffisance rénale	28 (41)	24 (35)
Rejet	9 (13)	9 (13)
Cardiovasculaires	4 (6)	3 (4)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
Abréviations : CMV : Cytomégalovirus, TH : transplantation hépatique

Les traitements immunosuppresseurs des malades au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après TH sont détaillés dans le tableau 7.

Cinquante et un malades (74%) prenaient des corticoïdes, 63 (91%) malades prenaient du tacrolimus et 58 (84%) malades prenaient du mycophenolate mofétil au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après TH.

Tableau 7 : Traitements immunosuppresseurs au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Traitements immunosuppresseurs au moment de la survenue de l'ascite réfractaire post-TH	69 malades
Corticoïdes	51 (74)
Tacrolimus	63 (91)
Ciclosporine	4 (6)
Mycophenolate mofétil	58 (84)
Evérolimus	4 (6)
Autres*	2 (3)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
*: Deux malades prenaient de l'azathioprine
Liste des abréviations : TH : Transplantation hépatique

3. Prise en charge diagnostique des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique

a. Explorations effectuées chez les malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Les explorations effectuées au moment de la survenue de l'ascite réfractaire sont exposées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Explorations effectuées au moment de la survenue de l'ascite réfractaire et résultats

Explorations réalisées	Nombre de malades avec données disponibles	Nombre (pourcentage) ou médiane (écart interquartile)
Ponction ascite	54	
Protides (g/L)		24 (12-35)
Echographie abdominale	68	
Splénomégalie		48 (70)
Voie de dérivations porto-systémiques		15 (22)
Thrombose/sténose porte		6 (9)
Thrombose/sténose VSH		2 (3)
Thrombose/sténose VCI		1 (1)
Echographie cardiaque	51	
Normale		40 (58)
Epanchement péricardique		10 (15)
FEVG < 50%		1 (1)
HTAP		2 (3)
Mesure de gradient porto-cave	50	
Gradient porto-cave (mmHg)		10 (6-16)
Pression porto-cave > 5mmHg		42 (61)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
Abréviations : FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, VCI : Veine cave inférieure, VSH : Veines sus-hépatiques

Les résultats de la ponction biopsie hépatique réalisée au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après TH sont détaillés dans le tableau 9.

Parmi les 62 malades ayant reçu une ponction biopsie hépatique au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après TH, 11 (18%) malades avaient une cirrhose. En revanche, des lésions des petits vaisseaux étaient observées chez 43 (69%) malades.

Tableau 9 : Résultats de la ponction biopsie hépatique réalisée au moment de la survenue de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Lésions observées sur la biopsie hépatique	62 malades ayant eu une ponction biopsie hépatique
Fibrose	32 (52)
Fibrose péri-portale sans cirrhose	13 (21)
Cirrhose	11 (18)
Fibrose péri-sinusoïdale	12 (19)
Lésions biliaires	19 (31)
Cholangiolite	10 (16)
Cholestase	10 (16)
Ductopénie	1 (2)
Dystrophie biliaire	7 (11)
Lésions inflammatoires	24 (39)
Hépatite	6 (10)
Inflammation portale	20 (32)
Lésions vasculaires	43 (69)
Angiomatose	2 (3)
Dilatation centro-lobulaire	3 (5)
Dilatation sinusoïdale	25 (40)
Fibrose centro-lobulaire	10 (16)
Endothélite	6 (10)
Péliose	5 (8)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).

b. Causes retenues de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Les causes retenues de l'ascite réfractaire après TH sont détaillées dans le tableau 10.

La principale cause d'ascite réfractaire après TH était une atteinte intra-hépatique, concernant 37 (54%) des malades. La principale cause d'ascite réfractaire après TH avec atteinte intra-hépatique était les lésions vasculaires du foie, concernant 18 (26%) malades. Parmi les 8 (12%) malades ayant une ascite réfractaire après TH secondaire à une récidive de la maladie initiale, 3 (4%) malades avaient eu une récidive de l'infection par le VHC.

La deuxième cause d'ascite réfractaire après TH était d'origine macroscopique, concernant 18 (26%) des malades, dont 14 (20%) en lien avec une sténose veineuse (n=13) ou artérielle (n=2).

La troisième cause d'ascite réfractaire après TH était d'origine extra-hépatique, concernant 14 (20%) malades. Parmi les 7 (10%) malades ayant eu une ascite réfractaire après TH secondaire à un cancer, 3 (4%) malades ont eu un lymphome, 3 (4%) malades ont eu une récidive de

carcinome hépatocellulaire péritonéal et 1 (1%) malade a eu une ascite réfractaire après TH secondaire à une maladie de Kaposi.

Tableau 10 : Causes retenues de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique :

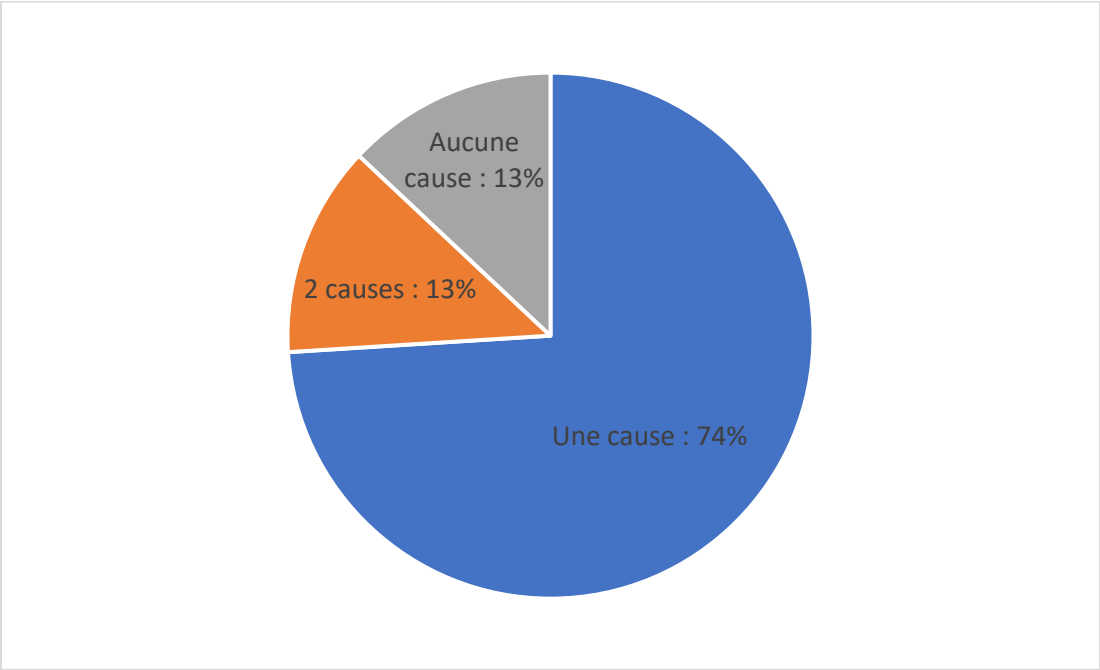
Causes retenues d'ascite réfractaire après TH	**69 malades**
Causes intra-hépatiques	37 (54)
Microvasculaire	18 (26)
Récidive de la maladie initiale	8 (12)
Mauvais greffon	6 (9)
Rejet	6 (9)
Cirrhose d'origine indéterminée	4 (6)
Causes macroscopiques	18 (26)
Vasculaires anastomotiques	14 (20)
Biliaires anastomotiques	4 (6)
Causes extra-hépatiques	14 (20)
Cancer	7 (10)
Cardiaque	2 (3)
Syndrome néphrotique	2 (3)
Autres*	3 (4)
Cause inconnue	9 (13)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
*: Un malade avait une ascite réfractaire après TH secondaire à une tuberculose péritonéale, un malade avait une ascite réfractaire après TH secondaire à une péritonite chronique, un malade avait une ascite réfractaire après TH secondaire à la prise de Certican.
Liste des abréviations : TH : Transplantation hépatique

La répartition des malades selon la cause de l'ascite réfractaire après TH est illustrée dans la figure 8.

Cinquante-et-un (74%) malades avaient une seule retenue d'ascite réfractaire après TH, 9 (13%) malades avaient deux causes retenues d'ascite réfractaire après TH et 9 (13%) malades n'avaient aucune cause retrouvée d'ascite réfractaire après TH.

Figure 8 : Répartition du nombre de causes d'ascite réfractaire après transplantation hépatique



4. Prise en charge thérapeutique des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Les traitements institués chez les patients souffrant d'ascite réfractaire après TH sont détaillés dans le tableau 11.

Cinquante-trois (77%) malades ont reçu des diurétiques. Cinquante-cinq (80%) malades ont reçu au moins une ponction d'ascite évacuatrice. Trente et un (45%) malades souffrant d'ascite réfractaire après TH ont eu un changement d'immunosuppresseurs.

Dix (14%) malades ont eu une intervention pour le traitement d'une ascite réfractaire après TH secondaire à une cause macroscopique. Parmi ces malades, 7 (10%) malades ont eu une intervention vasculaire radiologique pour une complication vasculaire anastomotique, 1 (1%) malade a eu une réfection de l'anastomose cave par voie chirurgicale et 2 (3%) malades ont eu la mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique pour traiter une sténose biliaire anastomotique. Deux (3%) malades ont eu un autre traitement de leur ascite réfractaire après TH, comprenant un embolisation artérielle splénique (n=1) et une ligature de l'artère splénique (n=1).

Tableau 11 : Traitements de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Traitements	69 malades
Diurétiques	53 (77)
Ponctions d'ascite évacuatrices	55 (80)
Changement d'immunosuppresseurs	31 (45)
Interventionnel Vasculaire radiologique ou chirurgical Biliaire	10 (14) 8 (11) 2 (3)
TIPS	4 (6)
Autres	2 (3)
Aucun	4 (6)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
Abréviations : TIPS : Shunt intra-hépatique porto-systémique par voie trans-jugulaire

Quatre (6%) malades ont reçu un TIPS pour le traitement d'une ascite réfractaire après TH. Les données individuelles des malades ayant reçu un TIPS pour le traitement d'une ascite réfractaire après TH sont détaillées dans le tableau 12.

Une résolution de l'ascite a été observée chez 2 (50%) malades avec un délai de 62 jours et 275 jours respectivement après la pose du TIPS. Un décès a été observé chez 1 (25%) malade avec un délai de 58 jours après la pose du TIPS. Une persistance de l'ascite réfractaire après TH malgré la pose du TIPS a été observée chez 1 (25%) malade.

Tableau 12 : Caractéristiques des malades ayant reçu un TIPS pour le traitement d'une ascite réfractaire après transplantation hépatique

Malades	Age	Indication de TH	Délai entre la TH et le diagnostic de l'ascite réfractaire	Cause de l'ascite réfractaire après TH	Délai entre le diagnostic de l'ascite réfractaire après TH et le TIPS	Evolution
Malade n°1	50 ans	Cirrhose d'origine éthylique	3 mois	Microvasculaire	19 mois	Persistance de l'ascite
Malade n°2	67 ans	Cirrhose d'origine éthylique	3 mois	Microvasculaire	6 mois	Décès
Malade n°3	56 ans	Cirrhose d'origine virale	3 mois	Microvasculaire	12 jours	Résolution de l'ascite
Malade n°4	60 ans	Cirrhose d'origine éthylique et virale	3 mois	Complication vasculaire anastomotique	12 jours	Résolution de l'ascite

Abréviations : TIPS : Shunt intra-hépatique porto-systémique par vie trans-jugulaire, TH : Transplantation hépatique

5. Pronostic des malades souffrant d'ascite réfractaire après transplantation hépatique

Le pronostic des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH est détaillé dans le tableau 13.

Trente et un (45%) malades ont eu une résolution de l'ascite. Le délai médian entre le diagnostic de l'ascite réfractaire après TH et la résolution de l'ascite était de 223 (116-425) jours. Parmi les 31 (45%) malades ayant eu une résolution de l'ascite réfractaire après TH, 2 (3%) malades sont décédés avec un délai de 32 mois et 46 mois après la résolution de l'ascite réfractaire après TH, respectivement. La médiane de survie n'était pas atteinte dans ce groupe de malade.

Vingt et un (30%) malades sont décédés. Le délai médian entre le diagnostic de l'ascite réfractaire après TH et le décès était de 125 (16-375) jours. La mortalité à 1 an après la

survenue de l'ascite réfractaire après TH était de 23%. Les principales causes de décès étaient le sepsis (64%) et la défaillance multiviscérale (52%).

Sept (10%) malades ont eu une re-TH pour le traitement de l'ascite réfractaire après TH. Le délai entre le diagnostic de l'ascite réfractaire et la re-TH était de 73 (12-141) jours. Parmi ces malades, la re-TH a été associée à la résolution de l'ascite réfractaire chez un malade. Chez six malades, l'ascite a persisté après la deuxième TH (n=4) ou a entrainé le décès (n=2).

Cinq (8%) malades souffrant d'ascite réfractaire après TH ont été inscrits sur liste d'attente en vue d'une nouvelle TH. Parmi les 38 (55%) malades n'ayant pas eu de résolution de l'ascite réfractaire après TH, 26 (38%) malades sont décédés ou ont eu une re-TH. La survie médiane sans re-TH après la survenue de l'ascite réfractaire après TH était de 8 (3-13) mois.

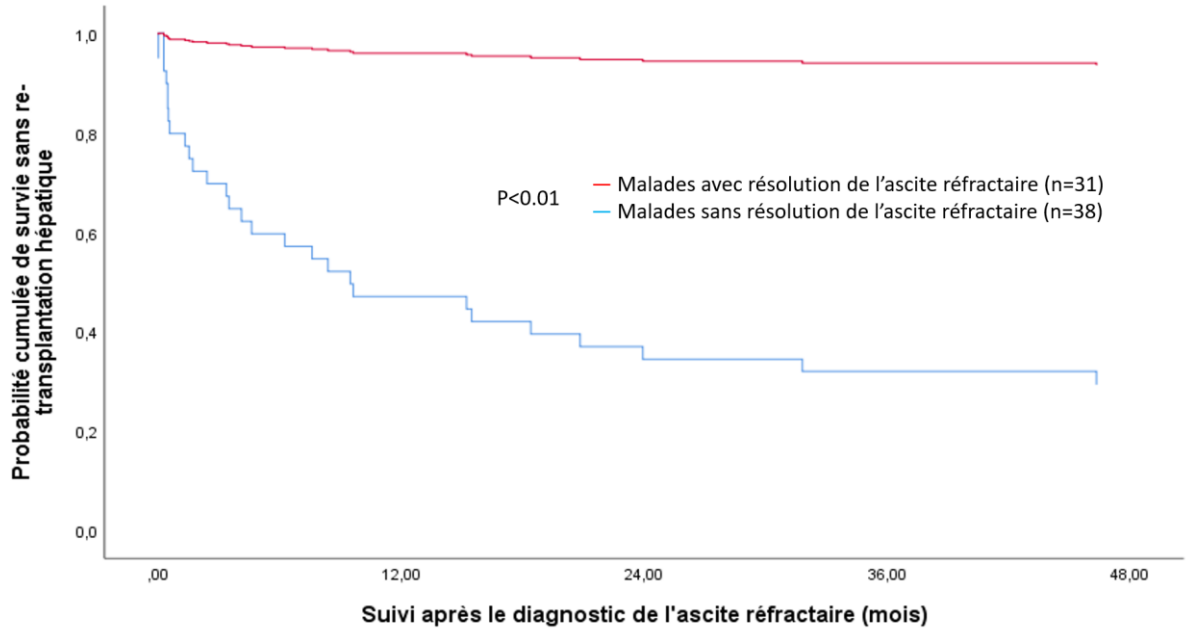
Tableau 13 : Pronostic des patients souffrant d'ascite réfractaire après TH

Evolution de l'ascite réfractaire après TH	**69 malades**
Résolution de l'ascite	31 (45)
Décès	21 (30)
Sepsis	13 (62)
Défaillance multiviscérale	11 (52)
Cancer	7 (33)
Détresse respiratoire aigue	5 (24)
Hémorragie digestive	5 (24)
Autres*	3 (14)
Re-TH	7 (10)
Mise sur liste de re-TH	5 (7)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) et de valeur absolue (pourcentage).
*: Un malade est décédé d'un ulcère gastrique perforé, un malade est décédé de myélinolyse centropontine, un malade est décédé de plusieurs hématomes intracérébraux
Liste des abréviations : TH : Transplantation hépatique

La courbe de survie sans re-TH des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH selon la résolution de l'ascite est illustrée dans la figure 10.

Figure 10 : Courbe de survie sans re-transplantation selon la résolution de l'ascite réfractaire après transplantation hépatique. La courbe rouge représente la survie sans re-TH, en mois, des malades avec résolution de l'ascite réfractaire après TH (n=31). La médiane de survie n'était pas observée. La courbe bleue représente la survie sans re-TH, en mois, des malades sans résolution de l'ascite réfractaire après TH (n=38). La médiane de survie était de 8 (3-13) mois.

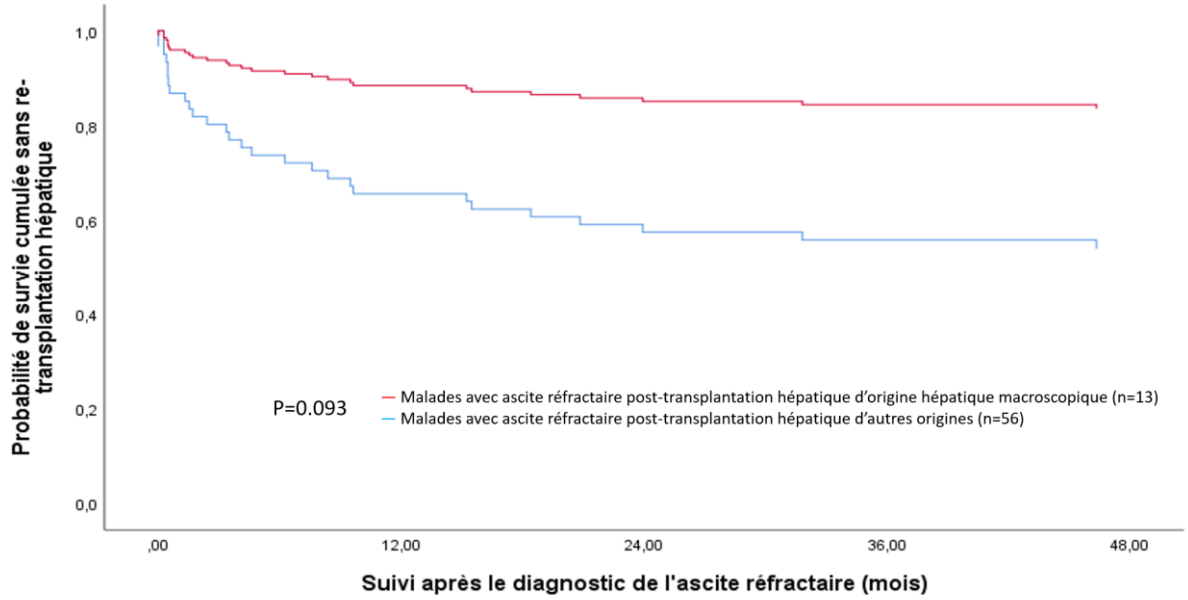


La courbe de survie sans re-TH en fonction des causes d'ascite réfractaire après TH est illustrée sur la figure 11.

Parmi les 13 (19%) malades souffrant d'ascite réfractaire après TH de cause macroscopique, 2 (3%) malades sont décédés ou ont eu une re-TH.

Parmi les 56 (81%) malades souffrant d'ascite réfractaire après TH d'autres cause ou de cause inconnue, 26 (38%) malades sont décédés ou ont eu une re-TH. La survie était meilleure chez les malades ayant une ascite réfractaire de cause macroscopique que chez les autres, bien que cette différence ne soit pas significative (p=0.093).

Figure 11 : Courbe de survie sans re-transplantation hépatique en fonction des causes d'ascite réfractaire après transplantation hépatique. La courbe en rouge représente la survie sans re-TH, en mois, des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH d'origine hépatique macroscopique (n=13). La courbe en bleue représente la survie sans re-TH, en mois, des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH d'autres causes (n=56).



6. Facteurs associés au décès ou à la re-transplantation hépatique après survenue d'une ascite réfractaire après transplantation hépatique

Les analyses de Cox uni- et multivariées des facteurs associés au décès ou à la re-TH après survenue d'une ascite réfractaire après TH sont détaillées dans le tableau 14.

En analyse univariée, la bilirubine plasmatique (HR (IC95%) 1.005(1.002-1.008), p=0.001) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH était significativement associé au décès ou à la re-TH. L'albumine plasmatique (HR (IC95%) 0.899(0.859-0.940), p<0.001) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH était significativement associée au décès ou à la re-TH.

En analyse multivariée, la bilirubine plasmatique (HR (IC95%) 1.004(1.002-1.007), p=0.002) et l'albumine plasmatique (HR (IC95%) 0.898(0.857-0.941), p<0.001) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH étaient significativement associées au décès ou à une re-TH.

Tableau 14 : Analyses de Cox uni- et multivariées des facteurs associés au décès ou à la re-transplantation hépatique après survenue d'une ascite réfractaire après transplantation hépatique

	Cox univarié		Cox multivarié	
Caractéristiques	**Hazard ratio (IC 95%)**	**p**	**Hazard ratio (IC 95%)**	**p**
Caractéristiques avant la TH				
Ascite réfractaire	1.017 (0.484-2.139)	0.964		
MELD	1.013 (0.975-1.052)	0.503		
Mauvais greffon	0.824 (0.390-1.743)	0.613		
Caractéristiques au diagnostic de l'ascite réfractaire				
Persistance de l'ascite	1.039 (0.491-2.198)	0.921		
Ascite de novo	0.963 (0.455-2.037)	0.921		
Bilirubinémie (µmol/L)	**1.005 (1.002-1.008)**	**0.001**	**1.004 (1.002-1.007)**	**0.002**
Créatininémie (µmol/L)	0.995 (0.986-1.004)	0.290		
Albuminémie (g/L)	**0.899 (0.859-0.940)**	**<0.001**	**0.898 (0.857-0.941)**	**<0.001**
Causes de l'ascite réfractaire				
Hépatiques macroscopiques	3.434 (0.814-14.484)	0.093		
Autres	3.434 (0.814-14.484)	0.093		

Abréviations : IC 95% : Intervalle de confiance à 95%, MELD : Model for End Liver Stage Diseases, TH : Transplantation hépatique

IV. Discussion

Cette étude est la première étude de cohorte multicentrique nationale ayant étudié les malades atteints d'ascite réfractaire après TH, depuis que les traitements antiviraux directs contre l'hépatite C sont disponibles, permettant la prévention ou le traitement précoce de la récidive de l'hépatite C après TH.

En comparaison aux études antérieures ou l'incidence variait de 2% à 18%[36 37], nous avons relevé une incidence plus faible (1.5%) de l'ascite réfractaire après TH. Cette différence peut s'expliquer par une faible incidence de la récidive de l'hépatite C après TH (4%) dans notre étude comparativement à une incidence de 27% selon l'étude de Nishida et al[20] réalisée en 2006. L'amélioration de la prise en charge de l'hépatite C par l'avènement des nouveaux traitements antiviraux introduits en 2014 pourrait expliquer le faible taux de récidive de l'hépatite C sur greffon et par conséquent le taux d'incidence plus faible d'ascite réfractaire après TH dans notre étude plus récente[41].

Dans notre étude, les malades souffrant d'ascite réfractaire après TH présentaient des caractéristiques similaires par rapport aux malades ayant eu une TH mais ne présentant pas d'ascite réfractaire[9]. Ces résultats suggèrent que la survenue d'une ascite réfractaire après TH n'est pas liée à un processus secondaire à la maladie causale. Une des limites de cette étude était l'absence de groupe contrôle afin d'évaluer cette hypothèse.

Dans notre étude, la cause d'ascite réfractaire après TH la plus fréquente était les lésions hépatiques microvasculaires (26%). Dans les séries plus anciennes, l'incidence de l'ascite réfractaire après TH secondaire à une cause microvasculaire était de 1 à 3%[26 27]. Selon la littérature, la survenue de lésions de maladie vasculaire porto-sinusoïdale peut être favorisée par de multiples causes. Les médicaments en particulier les agents immunosuppresseurs tels que le tacrolimus ou le mycophenolate mofetil ont été associés à la survenue de syndrome d'obstruction sinusoïdale[42 43]et l'azathioprine a été associée à la survenue d'une hyperplasie nodulaire régénérative[44]. Cependant, seulement 2 malades inclus ont été traités par azathioprine. D'autres études sont nécessaires afin de préciser les mécanismes de survenue des maladies vasculaires hépatiques après la TH. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Tripon et al[45], ayant inclus 82 malades souffrant de récidive d'hépatite C après TH, dont 14 (17%) malades avaient développé une ascite réfractaire. Dans cette étude, l'ascite réfractaire était associée aux lésions vasculaires et à la présence d'une cryoglobulinémie positive.

Alors que chez les malades non transplantés, la cirrhose est la première cause d'ascite réfractaire, dans notre étude, seulement 11 (18%) malades souffrant d'ascite réfractaire après TH avaient une cirrhose sur le greffon. Ces résultats démontrent que la cirrhose est responsable d'ascite réfractaire après TH dans une minorité des cas et qu'il existe d'autres mécanismes pouvant favoriser l'apparition d'une ascite réfractaire après TH. L'étude menée par Seyam et al[46] a relevé des résultats similaires. Cette étude comprenait 1287 malades ayant reçu une TH. Quarante-huit (3.7%) malades ont développé une cirrhose sur greffon après un an de suivi. Parmi ces malades, 29 (60%) avaient développé une cirrhose sur récidive de la maladie initiale et 19 (40%) avaient développé une cirrhose d'origine inconnue. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude, dans laquelle 4 (6%) malades avaient une ascite réfractaire secondaire à une cirrhose d'origine indéterminée. Alors que l'utilisation de greffons dits « marginaux » est en augmentation croissante, compte tenu de la pénurie de greffons, ces greffons n'étaient pas associés à la survenue d'une ascite réfractaire après TH.

Les complications hépatiques macroscopiques représentaient la deuxième cause d'ascite réfractaire après TH (26%) dans notre étude. Ces résultats concordaient avec les études réalisées par Nishida et al[20] et Gotthardt et al[21]. Ces données suggèrent que l'incidence de l'ascite réfractaire après TH secondaire à des complications anastomotiques vasculaires ou biliaires est similaire au fil du temps. Des études sur les malades souffrant d'ascite réfractaire après TH secondaire à des complications hépatiques macroscopiques pourraient être effectuées afin de rechercher des facteurs prédictifs de survenue d'ascite réfractaire.

Dans notre étude, la mortalité à 1 an après la survenue de l'ascite réfractaire après TH était de 23%. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études[20 21]. La survie sans re-TH était meilleure chez les malades ayant une ascite de cause macroscopique, bien que cette différence n'était pas significative. L'étude de Nishida et al[20] a observé des résultats comparables chez 4 malades souffrant d'ascite réfractaire après TH sur une sténose de l'anastomose cave, d'évolution favorable après traitement radiologique interventionnel. Des études menées sur de plus grands effectifs de malades pourraient évaluer cette hypothèse.

Il s'agit de la première étude évaluant la re-TH chez les malades souffrant d'ascite réfractaire après TH. Parmi les 7 malades ayant eu une re-TH pour le traitement d'une ascite réfractaire après TH, 1 (14%) malade a eu une résolution de l'ascite réfractaire, 4 (57%) malades ont eu une persistance de l'ascite et un décès est survenu chez 2 (28%) malades. Ceci suggère que la

re-TH est associée à une mortalité élevée chez les malades atteints d'ascite réfractaire après TH.

Parmi les facteurs associés au décès ou à une re-TH chez les malades souffrant d'ascite réfractaire après TH, en analyse multivariée, nous avons relevé qu'un taux élevé de bilirubine plasmatique (HR (IC95%) 1.004(1.002-1.007), p=0.002) au diagnostic de l'ascite réfractaire était significativement associé à un mauvais pronostic. Ces données concordent avec l'étude de C Li and al[47]. Un taux faible d'albumine plasmatique (HR (IC95%) 0.898(0.857-0.941), p<0.001) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH était significativement associé à un mauvais pronostic de l'ascite réfractaire. Ces résultats suggèrent qu'un traitement intensif devrait être envisagé chez les malades ayant une bilirubine élevée et/ou une albuminémie basse.

Dans notre étude, un TIPS a été posé pour le traitement d'une ascite réfractaire après TH chez seulement 4 malades. Deux (50%) malades ont eu une résolution de l'ascite réfractaire et 1 (25%) malade est décédé après le TIPS. Ces résultats concordent avec les études antérieures réalisées sur l'intérêt du TIPS pour le traitement de l'ascite réfractaire après TH[33 34]. En raison du faible effectif de malades ayant reçu un TIPS dans notre étude, nous ne pouvons pas conclure sur l'efficacité du TIPS pour le traitement d'une ascite réfractaire après TH. Ceci peut s'expliquer par le fait que les résultats controversés des études antérieures menées sur le TIPS après TH ont possiblement influencé la prise en charge médicale des centres et que d'autres méthodes thérapeutiques aient été préférées au TIPS.

V. Conclusion

L'ascite réfractaire après TH est rare, le plus souvent de cause microvasculaire et sans cirrhose sous-jacente. En cas de taux élevé de bilirubine plasmatique et/ou de taux faible d'albumine plasmatique au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH, le pronostic est mauvais et, une re-TH doit être rapidement discutée.

Troisième partie - Annexe

Formulaire de recueil de données

1) Critères d'inclusion :

Age > 18 ans Oui ☐ non ☐
TH entre le 01/01/2015 et le 31/12/2020 Oui ☐ non ☐
Ascite clinique persistant > 3 mois après la TH Oui ☐ non ☐
Récidive de l'ascite clinique après TH Oui ☐ non ☐

2) Critères d'inclusion

Transplantation multi-organes Oui ☐ non ☐

3) Centre investigateur:

Centre investigateur : _
Nom de l'investigateur : _
Email de l'investigateur : _
Nombre de patients ayant reçu une TH isolée entre le 01/01/2015 et le 31/12/2020 : _ _ _ _ _ _ _ _ _

I) Données pré-TH :

Initiales Nom I__I__I prénom I__I__I
Date de naissance _ _ / _ _ / _ _ _ _
Sexe : Masculin ☐ féminin ☐

Diabète Oui ☐ non ☐

Cirrhose Oui ☐ non ☐
- Alcool Oui ☐ non ☐
- Métabolique Oui ☐ non ☐
- VHC Oui ☐ non ☐
- VHB Oui ☐ non ☐
- Auto-immune Oui ☐ non ☐

Autre cause : Oui ☐ non ☐ Si oui, précisez : _
Carcinome hépatocellulaire : Oui ☐ non ☐

Manifestations au moment de la TH
Ascite Oui ☐ non ☐ réfractaire Oui ☐ non ☐
Encéphalopathie hépatique Oui ☐ non ☐
Autres complications : _

Biologie au moment de la TH
MELD I__I__I
Score de Child-Pugh
TP I__I__I% INR I__I__I ,I__I__I
Créatinine I__I__I__I micromol/L
Natrémie I__I__I__I mmol/L
Bilirubine I__I__I__I micromol/L

ASAT I__I__I__I UI/L
ALAT I__I__I__I UI/L
PAL I__I__I__I UI/L
GGT I__I__I__I UI/L
Albumine I__I__I__I g/L
Hémoglobine I__I__I ,I__I__I g/dl
Plaquettes I__I__I__I__I 10^9/L

II) <u>Données de l'intervention :</u>

<u>Date de la TH</u> I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
1ère TH Oui ☐ non ☐
foie entier Oui ☐ non ☐
foie hors tour Oui ☐ non ☐
foie M3 Oui ☐ non ☐
Age du donneur (années) : I__I__I ans
DCA type 3 Oui ☐ non ☐
Durée de l'ischémie froide : I__I__I h I__I__I min
Durée de l'ischémie tiède (en min) : I__I__I h I__I__I min
Poids du greffon (en grammes) : I__I__I__I__I grammes
Type de chirurgie :
Statut CMV : Receveur : positif ☐ négatif ☐
Donneur positif ☐ négatif ☐
Biopsie per opératoire Oui ☐ non ☐
Résultat (texte libre)

III) <u>Données post-TH :</u>

Date de survenue de l'ascite réfractaire I__I__I I__I__I I__I__I__I__I (si ascite persistante > 3 mois après la TH mettre le jour de la TH + 3 mois)

Biologie au moment de la survenue de l'ascite réfractaire :
TP I__I__I% INR I__I__I ,I__I__I
Créatinine I__I__I__I micromol/L
Natrémie I__I__I__I mmol/L
Bilirubine I__I__I__I micromol/L
ASAT I__I__I__I UI/L
ALAT I__I__I__I UI/L
PAL I__I__I__I UI/L
GGT I__I__I__I UI/L
Albumine I__I__I__I g/L
Hémoglobine I__I__I ,I__I__I g/dl
Plaquettes I__I__I__I__I 10^9/L
BNP I__I__I__I__I ng/L

Résultats de paracentèse :
Cytologie :
Leucocytes I__I__I__I__I mm3
Hématies I__I__I__I__I mm3
PNN I__I__I__I__I %
Lymphocytes I__I__I__I__I %

Protides I__I__I__I__I g/l
Infection de liquide d'ascite Oui ☐ non ☐
Si oui, préciser le ou les germes : _

Imagerie :
Date de l'imagerie (au moment du diagnostic d'ascite réfractaire)
Taille de la rate I__I__I cm
Thrombose porte Oui ☐ non ☐
Voies de dérivations porto-systémiquesOui ☐ non ☐
Thrombose/sténose VCI Oui ☐ non ☐

Gradient de pressions hépatique effectué Oui ☐ non ☐
date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
gradient I__I__I mm Hg

Ponction biopsie hépatique Oui ☐ non ☐
date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
résultat (texte libre)

Echographie cardiaque Oui ☐ non ☐
date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
résultat (texte libre)

Autres complications post-opératoires:

Infection : Oui ☐ non ☐ si oui , date du 1er épisode I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Rejet Oui ☐ non ☐ si oui , date du 1er épisode I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Saignement Oui ☐ non ☐ si oui , date du 1er épisode I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Complication biliaire Oui ☐ non ☐ si oui , date du 1er épisode I__I__I I__I__I
I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Complication artérielle Oui ☐ non ☐ si oui , date du 1er épisode I__I__I I__I__I
I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Thrombose/sténose porte Oui ☐ non ☐ si oui , date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Varices oesophagiennes Oui ☐ non ☐ si oui , date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Encéphalopathie Oui ☐ non ☐ si oui , date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Autre complication : Oui ☐ non ☐ si oui , date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Si oui, précisez : _

Quelle est la cause retenue de l'ascite réfractaire ? (texte libre)

Traitement immunosuppresseur au moment de la survenue de l'ascite réfractaire
Corticoïdes : Oui ☐ non ☐
Tacrolimus : Oui ☐ non ☐
Ciclosporine : Oui ☐ non ☐
Cellcept : Oui ☐ non ☐
Everolimus : Oui ☐ non ☐
Autre Oui ☐ non ☐ si oui : précisez _

Prise en charge de l'ascite réfractaire
Diurétiques Oui ☐ non ☐
date débutI__I__I I__I__I I__I__I__I__I

ponctions évacuatrices Oui ☐ non ☐
date débutI__I__I I__I__I I__I__I__I__I

changement du traitement immunosuppresseur Oui ☐ non ☐

date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
précisez _

TIPS Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Embolisation artérielle splénique Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I
I__I__I__I__I

Re-transplantation Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I I__I__I__I__

autre : Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
précisez _

Evolution
Resolution de l'ascite : Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Décès : Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I
Re-TH Oui ☐ non ☐ date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Quatrième partie - Bibliographie

[1] CARRIER Paul, « L'ascite non liée à la cirrhose : physiopathogie, diagnotic et étiologies », *La revue de médecine interne* 35, n° 6 (2014): 365-71.

[2] PARIENTE Alexandre, « Première poussée d'ascite réfractaire », *FMC gastro*, Post'U, 2012, 1-10.

[3] ALRIC Laurent, « Ascite non cirrhotique », *FMC gastro*, Post'U, 2016, 91-97.

[4] ELKRIEF Laure, « Prise en charge de l'ascite réfractaire du cirrhotique », FMC gastro, Post'U, 2020, 75-84

[5] European Association of the Study of the Liver, « Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepaatorenal syndrome », *Journal of hepatology* 53 (2010): 397-417.

[6] Moore KP and al, « The management of ascites in cirrhosis : report on the consensus conference of the International Ascites Club. », *Hepatology* 38, n° 1 (2003): 258-66.

[7] Carceni and al, « Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER) : an open label randomised trial », *Lancet* 391, n° 10138 (2018): 2417-29.

[8] Sawhney and al, « TIPS complications », *Radiology* 1, n° 2 (1998): 80-85.

[9] Agence de Biomédecine, « Rapport d'activité annuelle de l'Agence de biomedecine : greffe hépatique en 2019 », 2019.

[10] European Association of the Study of the Liver, « EASL Clinical practice guideline : Liver transplantation », *Journal of hepatology* 64, n° 2 (2015): 433-85.

[11] D Sommacale and al, « Etapes chirurgicales de la TH », *La lettre de l'hépatogastroentérologue* 4, n° 4 (2001): 184-87.

[12] Baganate and al, « Early mortality after liver transplantation : defining the course and the cause », *Surgery* 164, n° 4 (2018): 694-704.

[13] Brustia and al, « Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation », *Journal of Visceral surgery* 157, n° 2 (2020): 89-100.

[14] Laici and al, « Early infections in the intensive care unit after liver transplantation etiology and risk factors : a single center experience », *Transplant infectious disease* 20, n° 2 (2018).

[15] Justo and al, « Incidnece and risk factors of primary non-function after liver transplantation using grafts from uncontrolled donors after circulatory death », *Clin Transpant* 35, n° 1 (2021).

[16] Wang and al, « The risk factors to predict acute rejection in liver transplantation », *Transplantation proceeding* 44, nº 2 (2012): 526-28.

[17] Mazariegos and al, « Early complications after orthotopic liver transplantation », *Surgical clinic of North America* 79, nº 1 (1999): 109-29.

[18] Vogt and al, « The long-term survival and causes of death in patients who survive at least one year after liver transplantation », *Surgery* 132, nº 4 (2002): 775-80.

[19] Kuramitsu and al, « Long term complication after liver transplantation », *Transplantation proceedings* 46, nº 3 (2015): 797-803.

[20] Nishida and al, « Refractory ascites after liver transplantation : an analysis of 1058 liver transplant patients at a singlee center », *American Journal of transplantation* 6 (2006): 140-49.

[21] Gotthardt and al, « Persistents ascites after liver transplantation : Etiology, treatment and impact on survival », *Ann Transplant* 18 (2013): 378-83.

[22] Cirera and al, « Ascite after liver transplantation », *Liver transplantation* 6 (2000): 157-62.

[23] Stewart and al, « Ascites after liver transplantation - a mystery », *Liver transplantation* 10 (2004): 654-60.

[24] Attalah and al, « Interferon-gamma is associated with hpatic dysfunction in fibrosis, cirrhosis and hepatocellular hepatocarcinoma », *Journal of immunoassay Immunochem* 37, nº 6 (s. d.): 597-610.

[25] Gursimran and al, « Biliary complications following liver transplantation », *World journal of gastroenterology* 19, nº 19 (2013): 2841-46.

[26] Hossein and al, « Acute cellular rejection resulting in SOS and ascites post liver transplantation », *Transplantation* 92, nº 10 (2011): 1152-1128.

[27] Devarbhavi and al, « Significance of nodular regenerative hyperplasia occuring de novo following liver transplantation », *Liver transplantation* 13, nº 11 (2007): 1552-56.

[28] Shapiro and al, « Rapid resolution of chylous ascites after liver transplantation using somatostatin analog and parenteral nutrition », *Transplantation* 61 (1996): 1410-11.

[29] Li and al, « Current understanding and management of splenic steal syndrome after liver transplantation : a systematic review », *Transplantation review* 31, nº 3 (2017): 188-92.

[30] Bezjak and al, « Constrictive pericarditis as a cause of refractory ascites after liver transplantation : a case report », *World journal clinical cases* 7, nº 20 (2019): 3266-70.

[31] Sato and al, « Risk factors for refractory ascites after living donor liver transplant », *Transplantation proceedings* 51, n° 5 (2019): 1516-19.

[32] Leon and al, « Outcomes of spontaneous bacterial peritonitis in liver transplant recipients with allograft failure », *Transplantation infection disease* 18, n° 4 (2016): 545-51.

[33] Chen and al, « Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in liver transplant recipients : indications, feasability and outcomes », *Hepatology Int* 9, n° 3 (2015): 391-98.

[34] Cosenza and al, « Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: efficacy for the treatment of portal hypertension and impact on liver transplantation », *American surgery* 62, n° 10 (1996): 835-39.

[35] Abouljoud and al, « Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites after liver transplantation », *Transplantation proceedings* 37, n° 2 (2005): 1248-50.

[36] Urbani and al, « Management of massive and persistent ascites and/or hydrothorax after liver transplantation. », *transplantation proceedings* 35 (2003): 1473-75.

[37] Leonardi and al, « Ascites after liver transplantation and inferior vena cava reconstruction in the piggyback technique », *Transplantation proceedings* 34 (2002): 3336-38.

[38] Groupe de travail de la société française de néphrologie, « Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique », *Néphrologie et thérapeutique* 5, n° 4 (2009): 302-5.

[39] Busutill and al, « The utility of marginal donors in liver transplantation », *Liver transplantation* 9 (2003): 651-63.

[40] Masuda and al, « A small for size syndrom in liver transplantation : definition, pathophysiology and managements », *Hepatobiliary and pancreatic disease international* 19, n° 4 (2020): 334-41.

[41] Pajares and al, « Efficacy of direct acting antivirals to improve clinical condition, fibrosis and liver function in liver transplant recipients infected by hepatitis C », *Transplantation proceedings* 51, n° 1 (2019): 74-76.

[42] De Ledinghen and al, « Sinusoidal obstruction syndrome », *Hepatology and gastroenterology* 44, n° 4 (2020): 480-85.

[43] Duclos-Vallée, Edoardo Poli and al « Post-Liver transplantation sinusoidal Obstruction Syndrome with refractory ascites induced by mycophenolate mofetil », *Hepatology* 71, n° 4 (2020): 1508-10.

[44] Pierre Emmanuel Rautou, « Hyperplasie nodulaire régénérative diffuse », *FMC gastro*, Post'U, 2017, 201-6.

[45] Tripon and al, « Ascite réfractaire chez les transplantés hépatiques ayant une récidive de l'hépatite C : role de la cryoglobulinémie », *SNFGE*, 2010.

[46] Seyam and al, « Cirrhosis after orthotopic liver transplantation in the absence of primary disease récurrence », *Liver transplantation* 13 (2007): 966-74.

[47] Li and al, Independant risk factor for massive ascites after living donor transplantation in adults, *Transplantation proceedings* 46 (2014): 883-887

Vu, le Directeur de Thèse

Signature

Vu, le Doyen

De la faculté de médecine de Tours

A Tours, le

Thèse 2020/2021

université de TOURS | Faculté de médecine

D O C T O R A T e n M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

D.E.S. de Hépatologie et gastro-entérologie
Présentée et Soutenue le 22 septembre 2021
<u>Dépôt de sujet de thèse</u>, proposition de jury,

NOM : BALEBA
Prénoms : Thomas Paul André
Date de naissance : 19/12/1992 **Nationalité : Française**
Lieu de naissance : Montmorency (95)
Domicile : 58 rue de la Scierie, 77220, Tournan-en-Brie **Téléphone : 06 45 43 78 67**

<u>Directeur de Thèse</u> : Dr ELKRIEF Laure

<u>Titre de la Thèse</u> : Ascite réfractaire après transplantation hépatique : Une cohorte française multicentrique

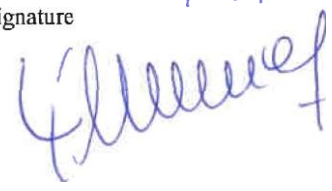
<u>JURY</u>

Président : Professeur Ephrem SALAME, chirurgie viscérale, Faculté de Médecine –Tours

Membres :
Professeur Thierry LECOMTE, Hépatologie et gastroentérologie, Faculté de Médecine – Tours
<u>Docteur Laure ELKRIEF,</u> Hépatologie et gastroentérologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Hélène BARRAUD, Hépatologie et gastroentérologie, PH, CHU – Tours
Docteur Louis D'ALTEROCHE, Hépatologie et gastroentérologie, PH, CHU – Tours

Avis du directeur de thèse

À Tours, le 13/09/2021
Signature



Avis du directeur de l'U.F.R Tours

A Tours, le 20/9/
Signature

Résumé : L'ascite réfractaire après transplantation hépatique : une cohorte française multicentrique

Introduction : L'ascite réfractaire est une complication rare mais grave pouvant survenir après la transplantation hépatique (TH), et dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique est méconnue dans la littérature. Les objectifs de cette étude étaient de définir l'incidence de l'ascite réfractaire après TH, les caractéristiques des malades atteints d'ascite réfractaire après TH, la prise en charge diagnostique et thérapeutique et d'évaluer le pronostic des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH. **Patients et méthodes :** Des formulaires de recueil de données ont été adressés par e-mail à tous les centres français de TH adultes. Les critères d'inclusion étaient l'apparition d'une ascite *de novo* ou la persistance d'une ascite trois mois après une première TH, chez les malades âgés de plus de 18 ans, du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020. Les critères d'exclusion étaient les transplantations multi-organes et l'apparition d'une ascite réfractaire après une deuxième TH. **Résultats :** Soixante-neuf malades (47 hommes, âge moyen 58 (52-63) ans) ont été inclus dans 11 centres français. L'incidence de l'ascite réfractaire après TH était de 1.5% (69/4535). Trente-huit (55%) malades avaient eu une persistance de l'ascite après TH et 31 (45%) malades avaient une ascite *de novo* après la TH. La principale cause d'ascite réfractaire après TH était en lien avec une maladie intrahépatique, concernant 37 (54%) malades. Après la survenue de l'ascite réfractaire après TH, 31 (45%) malades ont eu une résolution de l'ascite, 21 (30%) malades sont décédés et 7 (10%) des malades ont reçu une nouvelle TH. La survie sans re-TH était significativement associée à la résolution de l'ascite ($p<0.01$) avec une médiane de survie de 8 (3-13) mois en cas de persistance de l'ascite. La médiane de survie n'était pas atteinte en cas de résolution de l'ascite. La survie sans re-TH n'était pas significativement associée aux causes d'ascite ($p=0.323$). En analyse multivariée, la bilirubine plasmatique (Hazard Ratio) (HR) (Intervalle de confiance IC à 95%) 1.004(1.002-1.007), $p=0.002$) et l'albumine plasmatique (HR (IC95%) 0.898(0.857-0.941), $p<0.001$) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH étaient significativement associés au décès ou à la re-TH. **Conclusion :** Cette étude rétrospective multicentrique montre que l'ascite réfractaire après TH est une complication rare de la TH en lien avec une maladie intrahépatique. La survie sans re-TH est diminuée en cas de persistance de l'ascite. Les facteurs associés au mauvais pronostic de l'ascite réfractaire après TH étaient un taux élevé de bilirubine plasmatique et un taux faible d'albumine plasmatique au diagnostic de l'ascite.

BALEBA Thomas

68 pages – 14 tableaux – 11 figures – 1 annexe

Résumé : L'ascite réfractaire après transplantation hépatique : une cohorte française multicentrique

Introduction : L'ascite réfractaire est une complication rare mais grave pouvant survenir après la transplantation hépatique (TH), et dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique est méconnue dans la littérature. Les objectifs de cette étude étaient de définir l'incidence de l'ascite réfractaire après TH, les caractéristiques des malades atteints d'ascite réfractaire après la TH, la prise en charge diagnostique et thérapeutique et d'évaluer le pronostic des malades souffrant d'ascite réfractaire après TH. **Patients et méthodes :** Des formulaires de recueil de données ont été adressés par e-mail à tous les centres français de TH adultes. Les critères d'inclusion étaient l'apparition d'une ascite *de novo* ou la persistance d'une ascite trois mois après une première TH, chez les malades âgés de plus de 18 ans, du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020. Les critères d'exclusion étaient les transplantations multi-organes et l'apparition d'une ascite réfractaire après une deuxième TH. **Résultats :** Soixante-neuf malades (47 hommes, âge moyen 58 (52-63) ans) ont été inclus dans 11 centres français. L'incidence de l'ascite réfractaire après TH était de 1.5% (69/4535). Trente-huit (55%) malades avaient eu une persistance de l'ascite après TH et 31 (45%) malades avaient une ascite *de novo* après la TH. La principale cause d'ascite réfractaire après TH était en lien avec une maladie intrahépatique, concernant 37 (54%) malades. Après la survenue de l'ascite réfractaire après TH, 31 (45%) malades ont eu une résolution de l'ascite, 21 (30%) malades sont décédés et 7 (10%) des malades ont reçu une nouvelle TH. La survie sans re-TH était significativement associée à la résolution de l'ascite ($p<0.01$) avec une médiane de survie de 8 (3-13) mois en cas de persistance de l'ascite. La médiane de survie n'était pas atteinte en cas de résolution de l'ascite. La survie sans re-TH n'était pas significativement associée aux causes d'ascite ($p=0.323$). En analyse multivariée, la bilirubine plasmatique (Hazard Ratio) (HR) (Intervalle de confiance (IC) à 95%) 1.004(1.002-1.007), $p=0.002$) et l'albumine plasmatique (HR (IC95%) 0.898(0.857-0.941), $p<0.001$) au diagnostic de l'ascite réfractaire après TH étaient significativement associés au décès ou à la re-TH. **Conclusion :** Cette étude rétrospective multicentrique montre que l'ascite réfractaire après TH est une complication rare de la TH en lien avec une maladie intrahépatique. La survie sans re-TH est diminuée en cas de persistance de l'ascite. Les facteurs associés au mauvais pronostic de l'ascite réfractaire après TH étaient un taux élevé de bilirubine plasmatique et un taux faible d'albumine plasmatique au diagnostic de l'ascite.

Mots-clés : Ascite réfractaire, transplantation hépatique, incidence, causes, pronostic

Jury :

Président du Jury :	Professeur Ephrem SALAME
Directeur de thèse :	Docteur Laure ELKRIEF
Membres du Jury :	Professeur LECOMTE Thierry
	Docteur D'ALTEROCHE Louis
	Docteur BARRAUD Hélène
Date de soutenance :	22 septembre 2021