



ELSEVIER

ARTICLE ORIGINAL

**Néphrologie
& Thérapeutique**

www.elsevier.com/locate/nephro

Le syndrome hépatorénal chez le patient cirrhotique

Hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis

Stéphane Zaza, Olivier Bonny, Lucas Liaudet *

*Division des soins intensifs, département de médecine interne, CHU Vaudois, rue du Bugnon 11,
1011 Lausanne, Suisse*

MOTS CLÉS

Syndrome
hépatorénal ;
Cirrhose ;
Insuffisance rénale ;
Physiopathologie ;
Traitement ;
Prévention

KEYWORDS

Hepatorenal
syndrome;
Cirrhosis;
Renal failure;
Pathophysiology;

Résumé Le syndrome hépatorénal est une forme d'insuffisance rénale de nature purement fonctionnelle pouvant se développer au cours de la cirrhose. L'élaboration de critères diagnostiques précis a permis de clarifier cette entité, alors que ses mécanismes physiopathologiques sont mieux connus. Au cours de la cirrhose, l'hypertension portale sinusoidale conduit à une vasodilatation splanchnique et systémique responsable d'une diminution du volume sanguin artériel efficace. Un état de vasoconstriction rénale se développe, menant d'abord à une rétention hydrosodée, puis, dans les cas les plus graves, à l'insuffisance rénale en l'absence de toute pathologie organique rénale. La transplantation hépatique est ici le seul traitement définitif pour corriger l'insuffisance rénale. De nouvelles thérapeutiques prometteuses ont été développées pour prolonger la survie lors de syndrome hépatorénal, en particulier les analogues de la vasopressine et la création de shunts transjugulaires intrahépatiques portosystémiques (TIPS). Au plan préventif, l'utilisation adéquate des diurétiques, l'éviction des médicaments néphrotoxiques, la prophylaxie de la péritonite bactérienne spontanée et l'administration de solutés de remplissage lors de ponction d'ascite de grand volume, permettent de réduire le risque de développer un syndrome hépatorénal.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract Hepatorenal syndrome is a particular form of functional renal failure which may develop in patients with liver cirrhosis. On a clinical standpoint, precise diagnostic criteria have been established to clearly define this entity, whereas recent advances in the understanding of the biology of vasoactive mediators and the physiology of microcirculation have allowed to better anticipate its pathophysiological mechanisms. During the course of cirrhosis, sinusoidal portal hypertension leads to splanchnic and systemic vasodilation, responsible for a reduction of effective arterial blood volume. As a result, a

Abbreviations : AVP, arginine-vasopressine, hormone antidiurétique ; eNOS, NO synthase endothéliale ; iNOS, NO synthase inducible ; i.v, intraveineux ; MARS, molecular adsorbent recirculating system ; NA, noradrénaline ; NO, monoxyde d'azote ; PBS, péritonite bactérienne spontanée ; p.o, per os ; PVC, pression veineuse centrale ; RAAS, système rénine-angiotensine-aldostérone ; SHR, syndrome hépatorénal ; SIRS, syndrome de réponse inflammatoire systémique ; TIPS, shunt transjugulaire intrahépatique portosystémique ; TNF α , tumor necrosis factor alpha.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Lucas.Liaudet@chuv.hospvd.ch (L. Liaudet).

1769-7255/\$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

doi: 10.1016/j.nephro.2005.03.002

Treatment;
Prevention

state of intense renal vasoconstriction develops, leading to renal failure in the absence of any organic renal disease. At this stage, liver transplantation is the only definitive therapy able to reverse renal dysfunction. In recent years, innovative therapies have shown promise to prolong survival in patients with hepatorenal syndrome, including the administration of analogs of vasopressin (mainly terlipressin), the insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts and the use of novel techniques of dialysis. On a preventive viewpoint, several simple measures have been shown to reduce the risk of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients, including the appropriate use of diuretics, the avoidance of nephrotoxic drugs, the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis and optimal fluid management in patients undergoing large volume paracentesis.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique avec hypertension portale peuvent développer une forme particulière d'insuffisance rénale appelée syndrome hépatorénal (SHR). Le SHR est de nature purement fonctionnelle, comme en atteste l'absence d'altérations morphologiques à l'histologie rénale, liée à des perturbations complexes de la physiologie vasculaire systémique et rénale [1-3]. Cette revue a pour but de préciser les connaissances récentes concernant l'épidémiologie, les critères diagnostiques et les mécanismes physiopathologiques du SHR, ainsi que d'en rappeler les approches thérapeutiques.

Épidémiologie du syndrome hépatorénal

L'incidence du syndrome hépatorénal n'est pas précisément connue, puisque jusqu'il y a peu, les critères diagnostiques du SHR n'étaient pas clairement définis. Dans la plus grande étude publiée à ce jour, la probabilité cumulée d'évoluer vers un syndrome hépatorénal pour un patient hospitalisé pour une cirrhose avec ascite est de 18 et 39 % à respectivement un et cinq ans [4]. Dans sa forme la plus sévère, le SHR est grevé d'une mortalité extrêmement importante, puisqu'en l'absence de traitement, plus de 90 % des patients seront décédés dans les dix semaines suivant le début de l'insuffisance rénale [1,2,4].

Définition et critères diagnostiques du syndrome hépatorénal

Le SHR est défini comme une altération de la fonction rénale avec oligoanurie, en l'absence de pathologie rénale organique, dans le cadre d'une hépatopathie chronique ou aiguë avec hypertension portale et ascite [1,2,4]. Des critères diagnostiques précis (Tableau 1) ont été établis au cours d'une

Tableau 1 Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal (selon [5]).

Critères majeurs

1. Maladie hépatique aiguë ou chronique avec insuffisance hépatique avancée et hypertension portale
2. Taux de filtration glomérulaire bas défini par une créatinine plasmatique $> 132 \mu\text{mol/l}$ ou une clairance de la créatinine sur 24 heures $< 40 \text{ ml/minute}$
3. Absence d'état de choc, d'infection bactérienne sous-jacente et de traitement actuel ou récent avec des médicaments néphrotoxiques. Absence de pertes liquidiennes gastro-intestinales (définies par une perte pondérale $> 500 \text{ g/jour}$ pendant plusieurs jours chez un patient sans œdèmes périphériques ou $> 1000 \text{ g/jour}$ chez le patient avec œdèmes périphériques)
4. Absence d'amélioration de la fonction rénale, définie comme une baisse de la créatinine plasmatique à une valeur $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ ou une augmentation de la clairance de la créatinine sur 24 heures à une valeur $\geq 40 \text{ ml/minute}$, après arrêt des diurétiques et expansion volémique par 1500 ml de soluté isotonique (NaCl 0,9 %)
5. Protéinurie $< 500 \text{ mg/24 heures}$ et absence d'évidence ultrasonographique d'uropathie obstructive ou de maladie du parenchyme rénal

Critères additionnels

1. Volume urinaire $< 500 \text{ ml/jour}$
2. Sodium urinaire $< 10 \text{ mEq/l}$
3. Osmolarité urinaire $> \text{osmolarité plasmatique}$
4. Érythrocyturie < 50 par champ (400×)
5. Sodium plasmatique $< 130 \text{ mmol/l}$

conférence de consensus de l'« International Ascites Club » et publiés en 1996 [5]. Le diagnostic de SHR étant un diagnostic d'exclusion, il ne peut être retenu qu'en présence de tous les critères majeurs, tels que rapportés dans le Tableau 1. Des critères additionnels (Tableau 1) sont également très souvent présents lors de SHR, mais ne sont pas indispensables au diagnostic [5].

On distingue cliniquement deux types de SHR, soit le type I et le type II (Tableau 2) [6]. Le SHR de type I correspond au développement rapide (moins de 2 semaines) d'une insuffisance rénale sévère, caractérisée par une créatininémie $> 221 \mu\text{mol/l}$ et/ou une clairance de la créatinine $< 20 \text{ ml/minute}$. Son pronostic est extrêmement sombre,

Tableau 2 Classification clinique du syndrome hépatorénal (d'après [6]).

Type d'atteinte	Critères diagnostiques	Clinique
SHR type I	Détérioration rapide (moins de 2 semaines) de la fonction rénale : Doublement de la créatininémie atteignant une valeur $> 220 \mu\text{mol/l}$ et/ou diminution de la clairance de la créatinine de départ de 50 % pour atteindre une valeur $< 20 \text{ ml/minute}$	Mortalité proche de 100 %. La survie moyenne en l'absence de traitement est de 2 semaines
SHR type II	Détérioration modérée et stable de la fonction rénale : Créatininémie $> 132 \mu\text{mol/l}$ et/ou Clearance à la créatinine $< 40 \text{ ml/minute}$	Développement d'une ascite réfractaire aux diurétiques Survie meilleure comparé au SHR type I, mais toutefois diminuée par rapports aux cirrhotiques sans atteinte rénale

avec une médiane de survie de deux semaines en l'absence de traitement. Le SHR de type II est caractérisé par une détérioration lente et modérée de la fonction rénale, avec une créatininémie $> 132 \mu\text{mol/l}$ et/ou une clairance de la créatinine $< 40 \text{ ml/minute}$ et dont la conséquence clinique principale est le développement d'une ascite réfractaire aux traitements diurétiques. La survie en est nettement meilleure que celle du SHR de type I, mais est toutefois réduite par rapport aux patients cirrhotiques avec ascite sans insuffisance rénale [6,7]. Dans la suite de cette revue, nous traiterons essentiellement du SHR de type I, pour lequel nous utiliserons simplement le terme de SHR.

Physiopathologie du SHR

Le mécanisme physiopathologique élémentaire du syndrome hépatorénal est l'abaissement du débit sanguin rénal, consécutif à une intense vasoconstriction de la circulation rénale. Celle-ci est elle-même secondaire à une baisse primaire des résistances vasculaires systémiques et à une vasodilatation intense particulièrement marquée au niveau du réseau vasculaire splanchnique [7,8]. De fait, il est bien connu que les patients cirrhotiques et insuffisants hépatiques présentent un état circulatoire hyperdynamique, avec hypotension, débit cardiaque augmenté et réduction des résistances vasculaires systémiques. De nombreux médiateurs à l'origine de cette vasodilatation artérielle splanchnique et systémique ont été incriminés, au premier rang desquels figure le monoxyde d'azote (NO) [2]. En effet, des taux plasmatiques élevés de nitrite et nitrate, principaux métabolites du NO, sont retrouvés chez le patient cirrhotique avec ascite [9,10]. Outre le NO, d'autres médiateurs vasodilatateurs ont été incriminés, en particulier la prostacycline et le glucagon [1,11].

Cette vasodilatation artérielle a pour conséquence une diminution du volume sanguin artériel

efficace et une diminution de la pression artérielle moyenne, entraînant une réduction de la pression de perfusion rénale et une diminution du flux plasmatique rénal [2]. Cet état entraîne l'activation de mécanismes compensatoires visant à restaurer la pression artérielle moyenne par un effet de vasoconstriction. Ces mécanismes comportent le système nerveux sympathique (élévation des taux de noradrénaline chez le cirrhotique) [12,13], le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) [14], l'hormone antidiurétique (vasopressine, AVP) [15] et l'endothéline-1 [16]. En outre, de par leurs propriétés antidiurétiques et antinatriurétiques, les divers médiateurs décrits ci-dessus (à l'exception de l'endothéline-1) favorisent la rétention hydrosodée et l'expansion progressive du volume extracellulaire au cours de la cirrhose [2,8,16], dans un but compensatoire dans un premier temps (cirrhose compensée). Cette compensation devient ensuite inadéquate, entraînant ascite (cirrhose décompensée) et baisse de la fonction rénale (surtout excrétrice), aboutissant finalement à l'insuffisance rénale aiguë. Ainsi, le SHR traduit l'évolution terminale gravissime de la maladie cirrhotique lorsque l'activation des mécanismes compensatoires de la vasodilatation splanchnique aboutit à la perte de l'homéostasie de la circulation rénale.

Il est important de relever, qu'en dépit de l'existence de ces modifications physiopathologiques, le SHR ne se développe pas chez tous les patients cirrhotiques. De fait, comme l'ont rapporté Wong et Blendis [17], si les modifications hémodynamiques présentes chez le cirrhotique sont une condition prérequis pour le développement d'un SHR, un facteur précipitant est généralement nécessaire pour initier l'évolution vers le SHR. Les facteurs précipitants les plus fréquents sont une diminution du volume sanguin artériel efficace (hémorragie digestive, ponction d'ascite de grand volume et diurèse induite excessive), la péritonite bactérienne spontanée, l'ictère cholestatique et les médicaments néphrotoxiques, notamment les anti-

Tableau 3 Paramètres associés avec un risque augmenté de SHR lors de cirrhose avec ascite (d'après [4]).

Hyponatrémie
Activité de la rénine plasmatique élevée
Hyperkaliémie
Décompensations ascitiques à répétition
Absence d'hépatomégalie
État de dénutrition
Excrétion urinaire sodique abaissée (< 5 mEq/l)
Osmolarité plasmatique basse
Osmolarité urinaire élevée
Tension artérielle basse
Varices oesophagiennes
Clairance de la créatinine modérément abaissée (> 50 ml/minute)
Créatinine plasmatique modérément augmentée (< 130 µmol/l)
Urée plasmatique modérément augmentée (< 11 mmol/l)

inflammatoires non stéroïdiens [17]. Concernant ce dernier point, il a été démontré expérimentalement et chez le patient cirrhotique avec ascite que les prostaglandines sont essentielles dans le maintien de la fonction rénale et que la survenue d'un SHR est précédée d'une chute des prostaglandines urinaires [18,19], soulignant le mécanisme physiopathologique sous-jacent à l'action précipitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Relevons toutefois que 25 % des SHR se développent sans facteur précipitant identifiable [17]. Des facteurs prédictifs d'un risque accru de SHR ont été établis sur la base d'une large série de patients cirrhotiques avec ascite [4] (Tableau 3). Notamment, l'existence d'une hyponatrémie, ainsi qu'une activité élevée de la rénine plasmatique, sont associées à un risque particulièrement élevé de développer un SHR, car ils sont les marqueurs d'une stimulation intense des systèmes vasoconstricteurs (AVP et RAAS), qui ne peuvent contre-carrer l'effet des médiateurs vasodilatateurs systémiques, témoignant ainsi que le système compensatoire est à la limite de la rupture, qui se traduira par le SHR. En revanche, il ne semble exister aucune corrélation entre le degré d'insuffisance hépatique (calculé à l'aide de la classification de Child-Pugh) et le développement d'un SHR [4].

Approche thérapeutique du SHR

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique représente à ce jour le seul traitement curatif du SHR. La survie du SHR sans transplantation hépatique est de 10 % à dix

semaines [4] et de 60 % à cinq ans après transplantation [20]. Dans une étude rétrospective portant sur 308 patients cirrhotiques transplantés, la mortalité périopératoire (90 jours) était comparable entre patients atteints d'un SHR avant transplantation (12,9 %) et patients exempts de SHR (9,5 %) [21]. De même, la survie à deux ans était statistiquement non différente entre ces deux groupes de malades (82,1 % sans SHR vs 76,6 % avec SHR). Bien que la durée de séjour en réanimation était plus longue et le recours à l'hémodialyse plus fréquent chez les patients avec SHR, une majorité de ces malades présentaient une amélioration significative de leur fonction rénale après transplantation, qui se poursuivait jusqu'à la fin de la période d'observation (2 ans après transplantation) et seuls 10 % d'entre eux (contre 0,8 % des patients sans SHR) développèrent une insuffisance rénale terminale nécessitant le recours à l'hémodialyse chronique [21]. Dans une étude prospective plus récente, les mêmes auteurs ont évalué l'impact de la fonction rénale prétransplantation sur la survie à long terme de 569 malades cirrhotiques après transplantation hépatique [20]. Après cinq ans de suivi, la survie du groupe de patients avec SHR avant transplantation (56 malades) était de 60 %, comparé à 68 % dans le groupe sans SHR [20]. En revanche, l'incidence de complications post-transplantation, notamment d'insuffisance rénale, était largement supérieure (risque 3 à 10 fois plus important) chez les patients atteints d'un SHR en préopératoire [20]. À cet égard, une étude récente a clairement souligné l'intérêt d'une correction de la fonction rénale avant transplantation (par l'administration d'analogues de la vasopressine) chez des malades atteints de SHR. Une telle stratégie permettrait d'obtenir des suites quasiment identiques chez les patients transplantés, qu'ils aient ou non présenter un SHR avant transplantation [22].

Approche pharmacologique

L'approche pharmacologique du SHR a pour but d'améliorer la perfusion rénale, en particulier en agissant sur l'état vasoplégique persistant de la circulation splanchnique responsable de l'activation des mécanismes responsables de la vasoconstriction rénale [1]. Les limites de cette approche sont, d'une part, l'absence d'agent vasoconstricteur n'agissant qu'au niveau splanchnique et, d'autre part, les effets potentiellement défavorables (vasoconstriction excessive) des divers agents utilisés.

Analogues de la vasopressine

En raison de leur effet vasoconstricteur prédominant sur la circulation splanchnique, les analogues

de la vasopressine (ornipressine et terlipressine) ont fait l'objet de plusieurs études dans le cadre du SHR, dont les principales sont résumées ici.

Ornipressine

Guevara et al. ont montré, chez huit patients souffrant de SHR, qu'un traitement prolongé (15 jours) d'ornipressine, associé à une expansion volémique par albumine, permettait d'obtenir une normalisation de la créatininémie dans la moitié des cas [23]. Les quatre patients « répondeurs » sont décédés respectivement 12, 60, 62 et 133 jours après la fin du traitement, sans récurrence de SHR. Le protocole a dû être interrompu chez les quatre autres malades en raison de complications sévères telles qu'une colite ischémique, une nécrose de la langue, une arythmie ventriculaire et une bactériémie [23]. Dans une étude ultérieure, sept patients cirrhotiques avec SHR ont été traités par une combinaison d'ornipressine intraveineuse (6 IU/h) et de dopamine (2-3 µg/kg par minute), poursuivie jusqu'à ce que la clairance de la créatinine dépasse 40 ml/minute ou que des effets secondaires surviennent [24]. Une correction du SHR fut observée chez quatre patients après des délais allant de 5 à 27 jours, avec toutefois récurrence de SHR chez deux de ces patients. Des complications ischémiques et des arythmies cardiaques furent observées chez deux autres malades [24]. Dans l'ensemble, trois patients survécurent, soit deux malades transplantés après traitement du SHR, et un malade après traitement d'ornipressine-dopamine uniquement [24]. En conclusion, l'usage de l'ornipressine, malgré son efficacité, ne peut être recommandé en raison du taux important de complications ischémiques.

Terlipressine

Contrairement à l'ornipressine, la terlipressine est un analogue de la vasopressine présentant un moindre risque d'effets secondaires ischémiques. L'efficacité de la terlipressine a été initialement évaluée chez neuf patients souffrant de SHR (type I : 6 cas ; type II : 3 cas) [25]. Le traitement associait des doses progressives de terlipressine (0,5-2 mg/4 heures intraveineuse) à une expansion volémique par albumine, et était poursuivi jusqu'à correction du SHR (créatininémie < 130 µmol/l) ou pour une durée maximale de 15 jours [25]. Sept des neuf patients répondirent au traitement et aucune récurrence ne fut constatée durant le suivi. En outre, le traitement par terlipressine-albumine s'accompagna d'une amélioration significative de l'état circulatoire systémique (élévation de la pression artérielle) et de la suppression de l'activité de systèmes vasoconstricteurs (baisse des taux plasmatiques de

rénine et de noradrénaline). Finalement le traitement fut très bien toléré, aucun patient ne développant de signes d'ischémie intestinale, cardiaque ou des membres [25]. Dans une étude rétrospective portant sur 99 patients avec SHR type I traités par terlipressine, à des doses de $3,2 \pm 1,3$ mg/jour et pour des durées de 11 ± 12 jours, une amélioration significative de la fonction rénale (baisse de 46 ± 17 % de la créatinine plasmatique) était notée chez 58 % des patients, corrélée à une augmentation de la survie (40 % à 1 mois) [26].

Les données prometteuses acquises avec la terlipressine ont été clairement confirmées dans une étude prospective récente [27]. Vingt et un patients consécutifs atteints de SHR reçurent de la terlipressine intraveineuse (0,5-2 mg chaque 4 heures) jusqu'à normalisation de la créatininémie ou pour une durée maximale de 15 jours [27]. Chez 13 de ces malades, la terlipressine était associée à l'administration d'albumine (1 g/kg le premier jour puis 20-40 g/jour), l'albumine étant temporairement suspendue lors d'élévation de la pression veineuse centrale au-dessus de 18 cm d'eau. Une réponse complète fut observée chez 12 malades (57 % du collectif), un effet clairement lié à l'association terlipressine/albumine, le taux de réponse dans ce groupe étant de 77 % contre seulement 25 % chez les patients traités par terlipressine seule. En outre, seul le traitement combiné était associé avec une élévation de la pression artérielle et une suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'amélioration de la fonction rénale eut pour corollaire une amélioration de la survie, la médiane de survie étant de 50 jours en présence d'une réponse complète au traitement contre seulement 15 jours avec une réponse partielle [27].

Noradrénaline

La noradrénaline (NA) est une catécholamine avec activité alpha-adrénergique prédominante, lui conférant un effet vasoconstricteur tant artériel que veineux. L'efficacité de la noradrénaline dans le traitement du SHR a été évaluée chez 12 malades avec SHR de type I [28]. Le protocole thérapeutique comportait l'administration de NA à raison de 0,5-3 mg/heure associé à l'albumine et au furosémide, administrés pour maintenir une pression veineuse centrale entre 4 et 10 mmHg et une diurèse supérieure à 100 ml/4 heures. L'influence du traitement sur la fonction rénale a été nette, avec réversibilité du SHR chez 10/12 malades après une durée médiane de traitement de sept jours. À l'exception d'un épisode isolé d'ischémie myocardique transitoire, le traitement était bien toléré par l'ensemble des malades. Ces résultats préliminaires nécessitent désormais confirmation dans une étude prospective à plus large échelle.

Rôle de l'albumine dans le traitement du SHR

Les différentes études démontrant l'efficacité de traitements vasoconstricteurs (terlipressine, nora-drénaline) au cours du SHR mettent en exergue le rôle de l'administration concomitante d'albumine sur le succès thérapeutique [27,28]. Bien que l'albumine à elle seule n'améliore pas la fonction rénale dans le SHR [27,28], son association à un agent vasoconstricteur augmente clairement les chances de réversibilité du SHR. Ce rôle « facilitateur » de l'albumine indique qu'il est important d'agir simultanément sur différents aspects du processus physiopathologique conduisant au SHR, soit, d'une part la vasodilatation splanchnique excessive par l'administration de vasoconstricteurs, et, d'autre part, la diminution du volume sanguin artériel efficace par l'emploi d'albumine comme expansateur volémique. Ainsi, en plus de son rôle bien étayé dans la prévention du SHR lors de ponction d'ascite de grand volume, l'albumine se révèle également très importante dans le traitement du SHR.

Autres approches thérapeutiques du SHR

Shunt transjugulaire intrahépatique portosystémique (TIPS)

Le TIPS est réalisé techniquement par l'insertion, par voie jugulaire, d'une aiguille de ponction qui est avancée jusqu'à une veine hépatique. Une branche intrahépatique de la veine porte est ensuite ponctionnée, permettant la constitution d'un shunt portosystémique qui est maintenu par l'implantation d'un stent. Le rôle du TIPS dans le traitement du SHR n'a été évalué que dans un nombre limité d'études, dont les résultats sont néanmoins prometteurs. La faisabilité et l'effet sur la survie de l'insertion d'un TIPS ont été évalués prospectivement chez 41 patients cirrhotiques souffrant d'un SHR (type I et II), mais non éligibles pour une transplantation hépatique [29]. La fonction rénale s'est améliorée de façon significative chez les patients bénéficiant d'un TIPS dans les deux semaines suivant son insertion, avec une stabilisation de la fonction rénale dans les suites. La survie à 3, 6, 12 et 18 mois était respectivement de 81, 71, 48 et 35 % chez les patients porteurs d'un TIPS alors qu'elle était de moins de 10 % à trois mois dans le groupe témoin [29]. Une autre étude prospective a confirmé l'effet bénéfique du TIPS sur la fonction rénale chez des patients cirrhotiques atteints de SHR de type II, en attente de transplantation. Les 18 patients de cette étude ont présenté une amélioration significative de leur fonction rénale après implantation du shunt [30]. Le TIPS apparaît donc comme une option thérapeutique intéressante dans

le SHR, permettant, notamment, de prolonger la survie de malades dans l'attente d'une transplantation. Des études supplémentaires sont certainement requises pour mieux préciser la place du TIPS dans cette indication.

La dialyse de type MARS (*molecular adsorbent recirculating system*)

Dans l'idée de pallier le défaut de « détoxification » secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire avancée, de nombreuses méthodes d'épuration extracorporelle ont été testées au cours de la défaillance hépatique, telles que l'hémofiltration, l'hémodialyse ou la plasmaphérèse [2,31]. Ces méthodes ont eu des effets bénéfiques anecdotiques, mais n'ont pas montré leur efficacité dans la prise en charge du SHR. Une des explications avancées pour comprendre l'échec de ces méthodes est qu'elles ne permettent pas d'épurer les substances liées aux protéines, notamment à l'albumine.

La dialyse de type MARS est une méthode de dialyse modifiée utilisant un dialysat enrichi en albumine qui est recirculé et perfusé à travers un filtre de charbon et des filtres échangeur d'anions, ce qui permet l'élimination sélective de substances liées à l'albumine. Une récente étude prospective, effectuée chez 13 patients avec SHR de type I, a montré un bénéfice de ce traitement sur la mortalité à un mois [32]. Celle-ci était en effet de 75 % chez les patients traités par la dialyse de type MARS en plus d'une hémofiltration veino-veineuse intermittente ($n = 8$), contre 100 % chez les patients du groupe témoin, traités par hémofiltration veino-veineuse intermittente uniquement ($n = 5$) ($p < 0,01$). Là encore, ces résultats encourageants nécessitent confirmation par des études complémentaires à plus large échelle.

Prévention du SHR

De nombreuses situations engendrant une diminution du volume sanguin artériel efficace peuvent précipiter l'apparition d'un syndrome hépatorénal chez le patient cirrhotique. Nous décrivons ci-après ces divers facteurs précipitants et discutons les moyens de prévenir la dégradation de la fonction rénale lors de ces situations à risque (Tableau 4).

Traitement diurétique

Bien que les diurétiques soient très souvent nécessaires pour le maintien de la balance hydrosodée chez le cirrhotique, il n'est pas rare que leur utilisation abusive conduise à une détérioration de la fonction rénale par la création d'une hypovolémie

Tableau 4 Traitements et prophylaxies dans le cadre du SHR.

<i>Association terlipressine/albumine lors de SHR</i>	
Terlipressine	0,5 à 2 mg/4 heures i.v.
Albumine	1 g/kg i.v. jour 1 puis 20-40 g/jour sauf si PVC > 18 cmH ₂ O
<i>Antibiothérapie prophylactique lors d'hémorragie digestive haute</i>	
Norfloxacine	400 mg 2 ×/jour p.o. pour un minimum de 7 jours
<i>Antibiothérapie prophylactique à long terme dans les suites d'une PBS</i>	
Norfloxacine	400 mg 1 ×/jour p.o. à long terme
<i>Expansion volémique lors de PBS</i>	
Albumine	1,5 g/kg i.v. le jour du diagnostic 1 g/kg i.v. au troisième jour
<i>Expansion volémique lors de ponction répétée d'ascite à large volume</i>	
Albumine	8 g/l d'ascite ponctionné

PVC : pression veineuse centrale ; PBS : péritonite bactérienne spontanée ; i.v., intraveineux ; p.o : per os ; SHR : syndrome hépatorénal.

efficace. Un travail comparant l'emploi de diurétiques (combinaison spironolactone/furosémide) à la paracentèse dans le traitement de l'ascite a clairement établi que le développement d'une insuffisance rénale était beaucoup plus fréquent chez les patients traités par diurétiques (27 contre seulement 3 % avec le traitement par ponction) [33]. Il est donc recommandé d'employer de façon prudente les diurétiques chez le cirrhotique avec ascite, en contrôlant régulièrement le poids et l'état d'hydratation du malade, et en ne dépassant pas des doses maximales de 400 mg/jour de spironolactone et de 160 mg/jour de furosémide, réparties en plusieurs prises [17].

Ponction d'ascite

Les ponctions d'ascite itératives de grand volume peuvent entraîner des altérations circulatoires caractérisées par l'augmentation de la vasodilatation artérielle splanchnique et des systèmes compensatoires vasoconstricteurs déjà présents, avec pour conséquence une détérioration de la fonction rénale [34,35]. Il a été démontré que ces altérations peuvent être prévenues par la perfusion d'albumine conjointement à la ponction de large volume d'ascite. Le consensus actuel est d'administrer une perfusion d'albumine à raison de 8 g par litre d'ascite ponctionné lors de paracentèses à répétition de larges volumes d'ascite (> 3 l) [36-38].

Péritonite bactérienne spontanée

Une détérioration de la fonction rénale est observée chez 33 % des patients développant une périto-

nite bactérienne spontanée (PBS). L'insuffisance rénale est d'ailleurs le plus important facteur prédictif de mortalité intrahospitalière chez les patients cirrhotiques développant une PBS [39]. La défaillance rénale paraît secondaire à la production au cours de l'état septique de médiateurs inflammatoires, notamment le TNF α , l'interleukine-6 (IL-6) et le monoxyde d'azote (NO), responsables d'une vasodilatation artérielle pathologique [40]. Deux catégories de malades sont particulièrement à risque de développer une PBS, soit les patients avec hémorragie digestive haute et ceux ayant déjà souffert d'une PBS (68 % de risque de récurrence à 1 an) [1,41]. Dans ces circonstances cliniques, une antibiothérapie prophylactique est recommandée, consistant en l'administration de norfloxacine (Noroxine[®]) à raison de 400 mg 2 ×/jour pour un minimum de sept jours après hémorragie digestive et 400 mg 1 ×/jour à long terme après un premier épisode de PBS [42]. En cas de PBS avérée, le traitement empirique initial repose sur l'administration d'une céphalosporine de troisième génération (cefotaxime, ceftriaxone ou ceftazidime) ou d'amoxicilline-acide clavulanique [42]. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins cinq jours et éventuellement adapté en fonction des résultats des cultures du liquide d'ascite. En outre, l'association au traitement antibiotique d'un remplissage par albumine permet de réduire significativement l'incidence d'insuffisance rénale et la mortalité intra-hospitalière et à trois mois au cours d'un épisode de PBS [43].

Hémorragie digestive haute

Outre la contraction du volume circulant pouvant entraîner une baisse du débit glomérulaire, l'hémorragie digestive haute chez le cirrhotique s'accompagne, chez environ 45 % des patients, d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), qui, via la production de cytokines inflammatoires, accentue l'état hyperdynamique déjà présent et stimule par là-même l'activation des mécanismes vasoconstricteurs [44]. Ces modifications hémodynamiques peuvent précipiter la survenue d'un SHR, bien que le diagnostic différentiel avec une nécrose tubulaire aiguë consécutive au choc soit parfois difficile. Tout doit être mis en œuvre d'une part pour éviter une surinfection, en instaurant une antibiothérapie prophylactique, d'autre part pour optimiser le volume circulant artériel efficace et ainsi prévenir une hypoperfusion rénale [8]. Dans la plupart des cas, il est recommandé que la prise en charge initiale du cirrhotique ayant présenté une hémorragie digestive significative se fasse en milieu de soins intensifs.

Médicaments néphrotoxiques

Les patients cirrhotiques avec ascite sont prédisposés à développer une nécrose tubulaire aiguë en cas de traitement avec des aminoglycosides. La toxicité rénale de ces substances est en effet dix fois supérieure chez le cirrhotique que dans la population normale, et elles sont donc à proscrire [45]. Une deuxième classe de médicaments à très haut pouvoir néphrotoxique chez le cirrhotique est celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens qu'il faut donc absolument éviter dans cette population de patient [8].

Conclusion

Le SHR est une complication fréquente de la cirrhose hépatique, grevée d'une morbidité et d'une mortalité très élevée. Toute altération de la fonction rénale chez le cirrhotique n'est pas synonyme de SHR et il convient de recourir à des critères diagnostiques précis pour en confirmer la présence. En effet, les conséquences d'un tel diagnostic ne sont pas négligeables, tant du point de vue de l'évolution clinique que des ressources à allouer à sa prise en charge. Une fois le diagnostic de SHR établi, l'indication d'une transplantation hépatique, seul traitement curatif de ce syndrome, doit être rapidement discutée.

L'association terlipressine et expansion volémique par albumine est le seul traitement médical ayant démontré une certaine efficacité à améliorer la fonction rénale et à réduire la mortalité lors de SHR, sans effet secondaire majeur. Un tel traitement peut être instauré dès le diagnostic de SHR posé mais ne devrait être poursuivi, à notre sens, que lorsqu'une transplantation hépatique est envisagée ou lorsque le SHR s'inscrit dans le cadre d'une hépatopathie aiguë réversible (hépatite alcoolique ou médicamenteuse).

De nombreuses situations cliniques peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale chez le cirrhotique, voire précipiter le développement d'un SHR. L'emploi adéquat des traitements diurétiques, le non recours absolu à des substances néphrotoxiques (aminoglycosides et anti-inflammatoires non stéroïdiens), la prophylaxie antibiotique lors d'hémorragie digestive haute et dans les suites d'une péritonite bactérienne spontanée, l'expansion volémique par albumine lors de ponction d'ascite de grands volumes, sont autant de manœuvres simples permettant de préserver la fonction rénale chez le malade cirrhotique.

Références

- [1] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001; 49:729-37.
- [2] Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:739-47.
- [3] Blaise P, Moonen M, Rorive G. Update on hepatorenal syndrome. *Nephrol* 2002;23:11-7.
- [4] Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterol* 1993;105:229-36.
- [5] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatol* 1996;23:164-76.
- [6] Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1833-9.
- [7] Cardenas A, Uriz J, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Liver Transpl* 2000;6(Suppl. 1):635-715.
- [8] Aguillon D, Seguin P, Malledant Y. Hepatorenal syndrome: from physiopathology to treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:30-8.
- [9] Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatol* 1993;18:1139-43.
- [10] Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
- [11] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32(Suppl. 1):1415-1565.
- [12] Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis* 1994; 14:35-43.
- [13] Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307:1552-7.
- [14] Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994;14:23-34.
- [15] Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-7.
- [16] Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1774-8.
- [17] Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatol* 2001;34: 1242-51.
- [18] Lopez-Parra M, Claria J, Planaguma A, Titos E, Masferrer JL, Woerner BM, et al. Cyclooxygenase-1 derived prostaglandins are involved in the maintenance of renal function in rats with cirrhosis and ascites. *Br J Pharmacol* 2002;135:891-900.
- [19] Rimola A, Gines P, Arroyo V, Camps J, Perez-Ayuso RM, Quintero E, et al. Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *J Hepatol* 1986;3:111-7.
- [20] Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplant* 1995;59:361-5.

- [21] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplant* 1991;51:428-30.
- [22] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-6.
- [23] Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmern JM, Jimenez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatol* 1998;27:35-41.
- [24] Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatol* 1999;30:870-5.
- [25] Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmern JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
- [26] Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterol* 2002;122:923-30.
- [27] Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatol* 2002;36:941-8.
- [28] Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatol* 2002;36:374-80.
- [29] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.
- [30] Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterol* 2003;50:1753-5.
- [31] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatol* 2003;37:233-43.
- [32] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-86.
- [33] Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterol* 1987;93:234-41.
- [34] Salo J, Gines A, Gines P, Piera C, Jimenez W, Guevara M, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:645-53.
- [35] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterol* 1997;113:579-86.
- [36] Gines P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut* 2000;46:588-90.
- [37] Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterol* 1988;94:1493-502.
- [38] Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterol* 1996;111:1002-10.
- [39] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatol* 1994;20:1495-501.
- [40] Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatol* 1998;27:1227-32.
- [41] Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol* 1990;12:716-24.
- [42] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
- [43] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguez X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
- [44] Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 2000;95:484-9.
- [45] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterol* 1982;82:97-105.