

Troubles hydro-électrolytiques dans la cirrhose

M. ANDRONIKOF

Points essentiels

- Les complications de la cirrhose sont fréquentes et peuvent être révélatrices de la maladie.
- Les troubles ioniques doivent être intégrés dans l'ensemble de la dysfonction rénale de la cirrhose.
- Les caractéristiques de la dysfonction rénale de la cirrhose sont la rétention sodée, la rétention d'eau et plus tardivement la baisse de filtration glomérulaire.
- Les conséquences de la dysfonction rénale dans la cirrhose sont l'ascite, l'hyponatrémie et le syndrome hépatorénal.
- La théorie actuelle explicative de la dysfonction rénale dans la cirrhose est une vasodilatation artérielle splanchnique secondaire à l'hypertension portale, responsable de la mise en jeu d'une réponse systémique vasoconstrictrice et de rétention hydro-sodée.
- Les possibilités thérapeutiques restent limitées.
- Les vaptans constituent une nouvelle classe thérapeutique prometteuse.

Service des urgences, Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP), 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Paris.
Correspondance : Dr M. Andronikof, Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP), 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Paris. Tél. : 01 45 37 41 14. Fax : 01 45 37 45 66. E-mail : marc.andronikof@abc.aphp.fr

Introduction

Les troubles ioniques sont non seulement fréquents dans la cirrhose hépatique mais ils en aggravent le pronostic. Ils sont dominés par l'hyponatrémie qui répond à une physiopathologie complexe. Leur apparition marque un tournant dans la maladie cirrhotique.

L'hyponatrémie dans la cirrhose est un phénomène qui a été remarqué dans les années 1950, dès les premières études portant sur les électrolytes en cas de cirrhose (1). Sa place comme facteur de mauvais pronostic n'a été reconnue que dans les années 1970 (2). Plus récemment, l'hyponatrémie a été incluse comme important marqueur pronostique pour la période qui précède et suit la transplantation hépatique (3,4,5). L'apparition de ce trouble métabolique est sous la dépendance du rein. L'hyponatrémie résulte en effet d'un déséquilibre entre la tonicité des entrées et celle des sorties de l'organisme (6). Le rein étant l'organe régulateur unique de la tonicité des sorties, l'hyponatrémie s'inscrit donc dans le cadre plus général de la dysfonction rénale dans la cirrhose, dont elle constitue une des conséquences. Nous replaçons l'hyponatrémie dans l'étude de la dysfonction rénale dans son ensemble.

1. Anomalie de la fonction rénale

L'anomalie de la fonction rénale dans la cirrhose peut être étudiée selon 3 axes principaux complémentaires : la rétention sodée, la non dilution des urines et la baisse du débit de filtration glomérulaire. Ces anomalies aboutissent aux complications métaboliques bien connues dominées par l'ascite, l'hyponatrémie et le syndrome hépatorénal.

1.1. Rétention sodée

Dans la cirrhose, la rétention sodée est l'anomalie de la fonction rénale la plus fréquente. Elle est constamment présente chez les malades avec une ascite et joue un rôle majeur dans la pathogénie de cette complication. Mais le degré de rétention est très variable d'un malade à l'autre. La rétention sodée précède la formation de l'ascite. Chez la plupart des cirrhotiques, la rétention sodée survient alors que le débit de filtration glomérulaire est resté normal. Une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de sodium est le mécanisme prépondérant chez ces malades. En cas de cirrhose compensée (sans ascite), les malades n'ont pas de rétention sodée mais si une charge sodée est effectuée, ils sont incapables de l'excréter normalement. Il a été montré qu'en cas de cirrhose compensée, le malade retient le sodium lorsqu'il est debout mais augmente son excrétion sodée en position couchée (7).

1.2. Non dilution des urines (anomalie d'excrétion de l'eau libre)

En cas de cirrhose avec ascite, la clairance de l'eau libre est diminuée, c'est-à-dire qu'une charge d'eau n'est pas correctement éliminée de l'organisme. Celui-

ci retient une partie anormale de l'eau qu'il a reçue. Ne pouvant diluer les urines, le rein entraîne une dilution du milieu intérieur, donc une hypotonie et une hyponatrémie. Cette anomalie est d'intensité variable d'un malade à l'autre et n'existe pas tant que la cirrhose reste compensée (7).

1.3. Syndrome hépatorénal (insuffisance rénale de la cirrhose)

Le syndrome hépatorénal (SHR) est un type particulier de l'insuffisance rénale « fonctionnelle », c'est-à-dire sans lésion décelable de l'organe lui-même. Il s'agit d'une diminution du débit de filtration glomérulaire sans hypovolémie, sans anomalie histologique rénale, qui survient chez les malades ayant une maladie chronique du foie, une insuffisance hépatocellulaire sévère, une hypertension portale. Le Tableau 1 indique les critères internationaux définissant le SHR. Il s'agit une complication fréquente de la cirrhose avec ascite. La probabilité de survenue d'un syndrome hépatorénal chez le cirrhotique avec ascite est de 18 % à 1 an et de 40 % à 5 ans. L'incidence du SHR chez les patients hospitalisé pour ascite est de 10 à 17 %. La plupart des malades atteints décèdent dans les semaines ou mois après l'apparition du syndrome. On distingue 2 types de SHR. Le type I

Tableau 1 – Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal. Tous les critères majeurs doivent être présents. Les critères additionnels ne sont pas indispensables au diagnostic mais l'étayent. DFG : débit de filtration glomérulaire

Critères majeurs	
1. DFG abaissé	Créatinine plasmatique > 130 µmole/L ou clairance de la créatinine < 40 mL/min
2. Absence de cause évidente	Absence d'état de choc, d'infection bactérienne en cours, de pertes liquidiennes et de traitements néphrotoxiques
3. Pas d'amélioration durable malgré remplissage	Créatinine reste > 130 µmole/L ou clairance reste < 40 mL/min malgré arrêt diurétiques et expansion volémique avec 1 500 ml de cristalloïdes
4. Pas d'anomalie rénale	Protéinurie < 0,5 g/L, pas d'uropathie obstructive à l'échographie
Critères additionnels	
1. Volume urinaire < 500mL/24 h	
2. Natriurèse < 10 mmoles/L	
3. Osmolalité urinaire > osmolalité plasmatique	
4. Absence d'hématurie	
5. Natrémie < 130 mmoles/L	

est caractérisé par une insuffisance rénale rapidement évolutive, avec une mortalité de 80 % à 15 jours quels que soient les moyens utilisés pour empêcher le décès. Il survient dans un contexte de détérioration aiguë de la fonction hépatique, avec ictère, encéphalopathie, troubles de la coagulation, souvent à la suite d'un événement précipitant (paracentèse sans expansion par albumine, hémorragie digestive, intervention chirurgicale, sepsis). Le type II est caractérisé par une insuffisance rénale d'évolution lente, avec une survie médiane de 3 à 6 mois. Il se manifeste principalement par une ascite réfractaire dont le taux de mortalité est plus élevé qu'en l'absence d'insuffisance rénale (7,8).

2. Pathogénie de la dysfonction rénale dans la cirrhose

Trois hypothèses ont été proposées pour expliquer la dysfonction rénale dans la cirrhose : l'hypothèse du sous-remplissage artériel (théorie classique ancienne), l'hypothèse du trop-plein et l'hypothèse de la vasodilatation périphérique (7).

2.1. Hypothèse du sous-remplissage

Cette théorie, jusqu'à récemment prédominante, considère que le phénomène initial serait une altération des forces de Starling dans la circulation hépatique et splanchnique. L'hyperfiltration capillaire dans les sinusoides hépatiques, provoquée par l'hypertension portale, est au début de la maladie, résorbée par la lymphe. Lorsque la maladie s'aggrave, la lymphe n'est plus suffisamment évacuée par le canal thoracique et s'accumule sous forme d'ascite. Il se crée alors un « 3^e secteur » avec déshydratation du secteur plasmatique (hypovolémie), celle-ci par rétrocontrôle, provoque une activation des systèmes de rétention d'eau et de sodium, lesquels restent inefficaces car la filtration vers la cavité péritonéale se poursuit (Figure 1). Plusieurs arguments majeurs vont contre cette hypothèse. En effet, si cette théorie était juste, la volémie et l'index cardiaque devraient être diminués et les résistances périphériques augmentées. Or, c'est tout le contraire qui est constaté : la volémie et l'index cardiaque sont tous les deux constamment augmentés dans la cirrhose, avec ou sans ascite, et les résistances périphériques sont diminuées (vasodilatation). D'autre part, le volume plasmatique ne varie pas pendant la formation ou la perte spontanée d'ascite. Enfin, les études animales ont montré que la rétention sodée précède la formation d'ascite, suggérant que cette rétention sodée est bien la cause et non la conséquence de la formation d'ascite.

2.2. Théorie du trop-plein

L'hypothèse du trop-plein est quasiment exactement inverse (cf. Figure 2). Elle considère que l'hépatopathie entraîne, par effet de différents médiateurs, une rétention hydrosodée primaire, laquelle provoque une expansion volémique et la formation d'ascite par hyperpression et diffusion interstitielle à travers le lit vasculaire splanchnique et hépatique. Plusieurs faits vont aussi contre cette théo-

Figure 1 – Dysfonction rénale dans la cirrhose. Théorie classique du sous remplissage

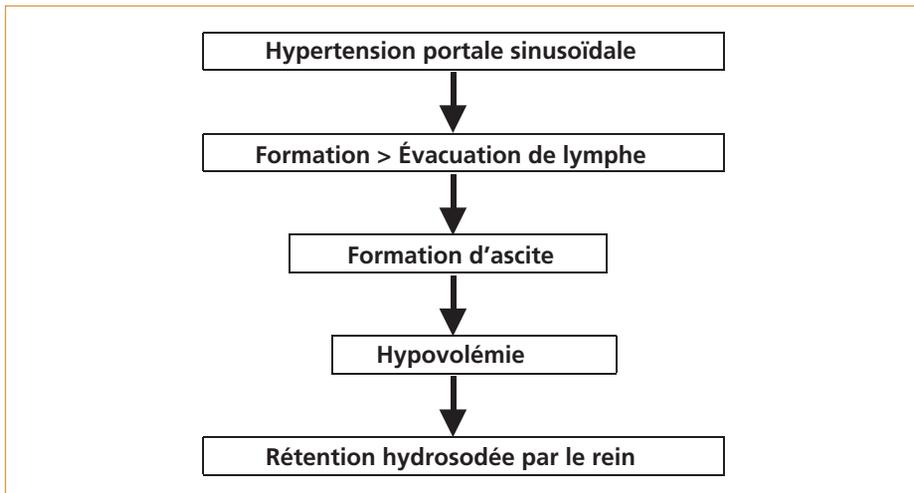
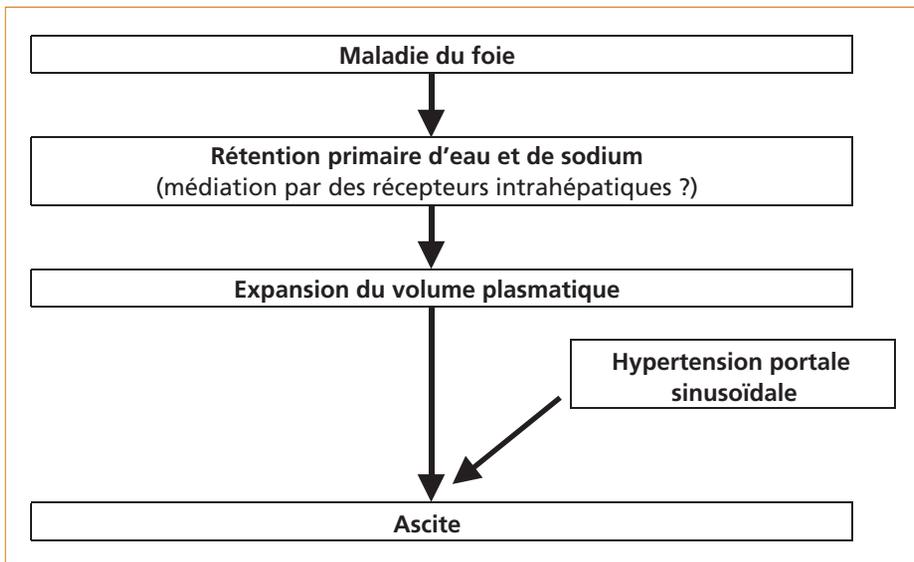


Figure 2 – Dysfonction rénale dans la cirrhose. Théorie du trop-plein



rie, notamment le fait qu'il existe une vasodilatation artériolaire systémique qui précède la rétention hydrosodée. Il est intéressant de noter que les deux théories opposées ont été formulées à peu près à la même époque (années 1970) mais que seule la première était enseignée, malgré la plus grande abondance de faits contradictoires, sans doute parce qu'elle était la plus simple.

2.3. Théorie actuelle de la vasodilatation périphérique

Selon cette théorie, l'hypertension portale est l'événement initial dans la dysfonction rénale de la cirrhose (cf. Figure 3). La vasodilatation artériolaire splanchnique, en induisant une hypovolémie, stimule les barorécepteurs, activant les systèmes vasoconstricteurs endogènes (système rénine-angiotensine-aldostérone, système nerveux sympathique, hormone antidiurétique). Cette activation provoque la rétention d'eau et de sodium qui permet la restauration de la volémie et en fin de compte, la suppression de l'activation des systèmes vasoconstricteurs. Lorsque la cirrhose est plus avancée, une vasodilatation splanchnique plus marquée et une extravasation de liquide à partir des capillaires sinusoidaux et splanchniques, ne permettent plus la mise au repos des systèmes vasoconstricteurs systémiques. Ceux-ci maintiennent une rétention hydrosodée qui est séquestrée dans la cavité péritonéale. L'ascite se forme ainsi. Malgré l'intense mise en jeu des vasoconstricteurs systémiques, le débit de filtration rénale reste préservé grâce à la sécrétion locale de substances vasodilatatrice des capillaires rénaux. Le stade ultime de ce processus est l'ascite avec insuffisance rénale. Le syndrome hépatorénal apparaîtrait lorsque la sécrétion des substances vasodilatatrices rénales diminuerait (à moins que ce ne soit déjà l'insuffisance rénale qui provoque la baisse de sécrétion des vasodilatateurs locaux). Cette théorie est actuellement celle qui répond le mieux aux constatations biologiques et expérimentales (7,8).

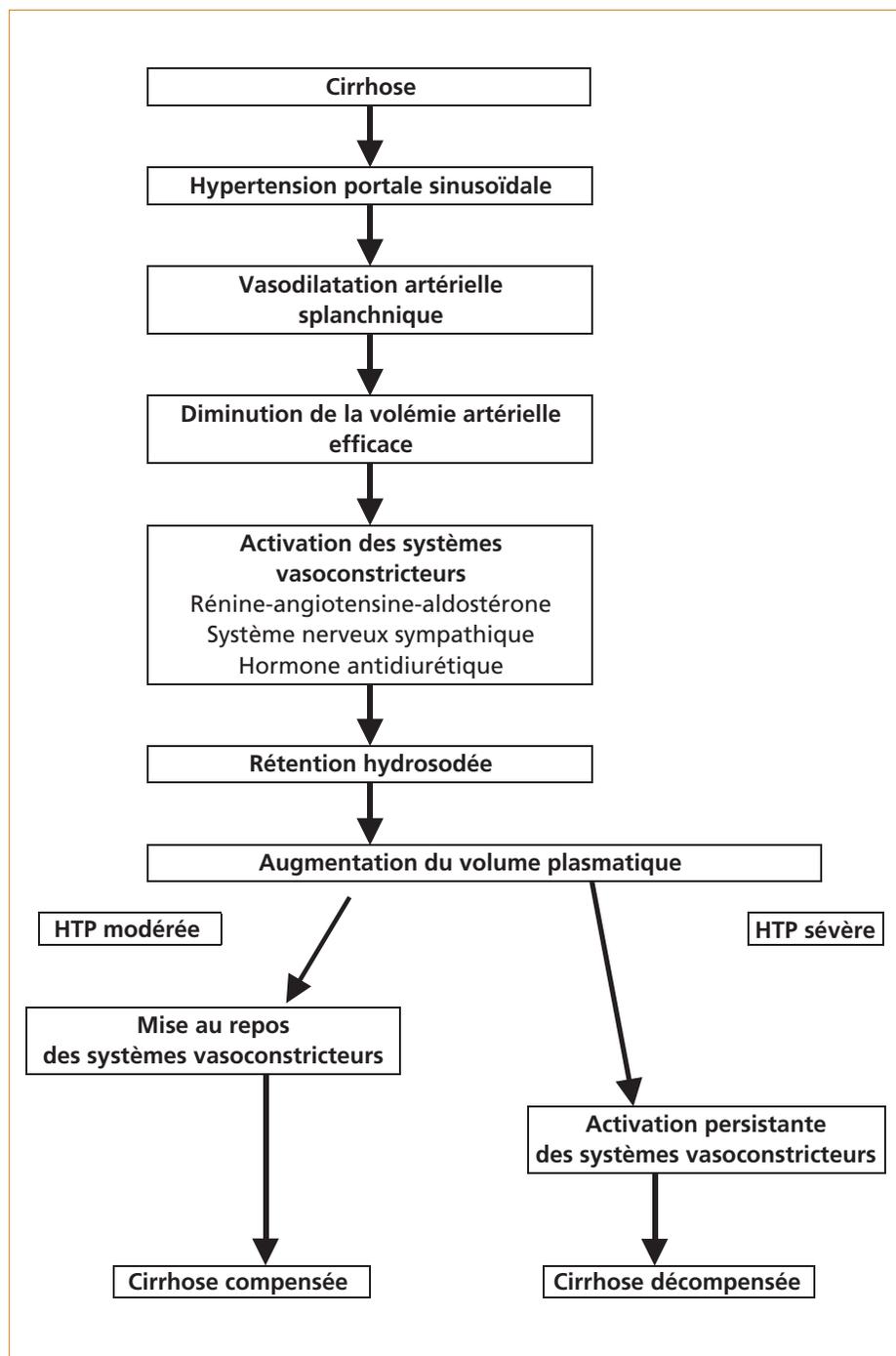
3. Médiateurs de la dysfonction rénale dans la cirrhose

L'existence d'une cirrhose provoque toute une série de modifications dans l'équilibre de l'homéostasie, qui provoquent une dysfonction rénale plus ou moins marquée ou compensée. D'innombrables systèmes et substances sont impliqués. D'une part des systèmes vasoconstricteurs, antinatriurétiques et antiaquarétiques qui visent à maintenir la volémie et la pression artérielle au prix d'une rétention hydrosodée. D'autre part, des systèmes vasodilatateurs qui sont peut-être à la base de la dysfonction rénale mais qui maintiennent la vascularisation et le débit de filtration rénal (7). Plus de 100 substances différentes ayant des effets sur la fonction rénale ont été isolées de l'urine humaine. Nous n'énumérons ci-dessous qu'un choix de quelques-unes les mieux étudiées.

3.1. Système rénine-angiotensine-aldostérone

Système majeur de la rétention hydrosodée et du maintien de la pression artérielle. C'est la cible du traitement de lutte contre la rétention sodée par les diurétiques « antialdostérones » (spironolactone, amiloride, triamtèrene). Le système rénine angiotensine, serait aussi impliqué dans l'équilibre du remodelage scléreux hépatique (9).

Figure 3 – Dysfonction rénale dans la cirrhose. Théorie actuelle de la vasodilatation artérielle périphérique. HTP : hypertension portale.



3.2. Système nerveux sympathique

Il est activé par les barocepteurs à haute pression (localisés dans le bulbe carotidien et la crosse aortique), les barocepteurs à basse pression (dans les oreillettes et les veines pulmonaires) et probablement des barocepteurs situés dans le foie. Le système sympathique fait sécréter différentes hormones dont la noradrénaline, puissant vasoconstricteur, mais il stimule aussi le système rénine-angiotensine et l'hormone antidiurétique.

3.3. Hormone antidiurétique (HAD)

Les stimulus les plus importants de cette hormone (appelée aussi arginine-vasopressine), sont la pression osmotique (osmorécepteurs de l'hypothalamus) et la volémie (barorécepteurs à haute pression). L'effet de l'HAD est double : elle augmente la perméabilité à l'eau des tubes collecteurs rénaux et elle vasoconstricte par son action sur les muscles lisses. Les conséquences de sa stimulation sont une rétention d'eau, une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle.

3.4. Prostaglandines

Elles sont synthétisées localement dans le rein et agissent sur lui. Elles ont des effets vasodilatateurs puissants qui s'opposent dans le rein à tous les effets vasoconstricteurs systémiques généraux décrits-ci-dessus. Elles s'opposent aussi à la rétention d'eau.

3.5. Peptides natriurétiques

Leur famille comprend 4 peptides principaux dont le peptide atrial natriurétique (ANP) sécrété par le myocyte des oreillettes et le peptide natriurétique cérébral (BNP) sécrété par le cerveau et le myocyte ventriculaire. Ces peptides sont sécrétés en réponse à une augmentation de la volémie. Ils ont des effets vasodilatateurs et natriurétiques puissants. Leur effet sur le rein semble passer par un antagonisme des systèmes vasoconstricteurs plutôt que provoquer une vasodilatation directe.

3.6. Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO), sécrété localement, participe à la vasodilatation rénale en provoquant une hyperactivité aux stimulus vasoconstricteurs.

4. Traitement du syndrome hépatorénal

Le traitement du SHR est principalement préventif. Tout médicament potentiellement néphrotoxique est à proscrire, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui suppriment la production de prostaglandines. Toute situation d'hypovolémie est à traiter rapidement. Les diurétiques doivent être diminués

dès que la créatinine monte et arrêtés si la créatinine atteint 120 μ moles/L. Les évacuations d'ascite abondantes doivent être compensées par de l'albumine (8-10 g d'albumine par litre évacué au-dessus de 3 litres) (8).

Lorsqu'il est survenu, le SHR peut être traité par les amines pressives (noradrénaline, terlipressine, ornipressine) associées à de l'albumine. L'effet recherché est une vasoconstriction exogène pour mettre au repos les stimulus vasoconstricteurs endogènes. La dialyse sur dialysat enrichi en albumine, les shunts intra-hépatiques, restent du domaine de l'exception. La transplantation hépatique, en cas de SHR de type II, grevée de nombreuses complications complémentaires propres aux SHR transplantés, est la seule technique qui a été employée avec succès pour éviter que 100 % des malades ne décèdent.

5. Ascite et hyponatrémie

Des points I-1 et I-2, il apparaît que le malade cirrhotique est à risque majeur de rétention hydrosodée d'une part et d'hypotonie d'autre part. Chaque fois qu'il retient du sel, l'organisme retient de l'eau, mais par son incapacité à diluer ses urines (à les rendre hypotoniques), le cirrhotique retient encore plus d'eau que de sel. Il crée ainsi une hyponatrémie. Ces phénomènes, lorsqu'ils sont encore compensés, peuvent se démasquer lors d'une charge en sel. Ils sont toujours présents lorsque la cirrhose s'est compliquée d'ascite.

5.1. Ascite

L'ascite est la complication la plus fréquente de la cirrhose alcoolique. Elle marque un tournant évolutif puisque 50 % des malades meurent dans les 2-3 ans qui suivent son apparition. Elle est classée en 3 grades : grade 1 : faible volume ; grade 2 : ascite modérée ; grade 3 : ascite volumineuse ou tendue. L'analyse du liquide d'ascite doit être systématique à chaque poussée avec au minimum un examen bactériologique. Les caractéristiques du liquide sont : des protides bas (< 25g/L), un gradient d'albumine élevé (> 11 g/L), polynucléaires neutrophiles < 250/mm³, liquide stérile. La recherche d'une cause déclenchante est systématique (infection, écart de régime, hémorragie, carcinome hépatocellulaire, hépatite...). Il arrive qu'on n'identifie pas de cause.

Le traitement de l'ascite comprend le régime désodé et selon le cas : les diurétiques, les paracentèses, le TIPS (*transjugular intrahepatic portal-systemic shunt*) ou la transplantation hépatique. La restriction hydrique n'est pas nécessaire s'il n'y a pas d'hyponatrémie. La ponction évacuatrice doit être compensée par albumine à partir du 3^e litre d'évacuation car le risque d'hypovolémie (maximum au 6^e jour) expose au SHR. Les diurétiques sont une association d'antialdostérone et de diurétique de l'anse dans un rapport de 10/4 : 100 mg de spironolactone pour 40 mg de furosémide. Les doses peuvent être montées jusqu'à respectivement 400 mg/160 mg. L'ascite est dite réfractaire si elle persiste malgré ce traitement. Les diurétiques doivent être attentivement surveillés (1 à 2 fois par

semaine) pour éviter l'hyponatrémie ($[Na] < 131 \mu\text{moles/L}$) et l'insuffisance rénale (créatinine $> 120 \mu\text{moles/L}$) dont l'apparition impose leur arrêt (8).

5.2. Épidémiologie de l'hyponatrémie

L'hyponatrémie dans la cirrhose est habituellement définie comme un sodium plasmatique inférieur à $130 \mu\text{moles/L}$. Cependant, la limite inférieure de la natrémie normale est de $135 \mu\text{moles/L}$. Il semblerait que les conséquences cliniques soient les mêmes que la natrémie soit inférieure à 135 ou inférieure à $130 \mu\text{moles/L}$. Selon le seuil considéré la prévalence de l'hyponatrémie dans la cirrhose varie de $21,6 \%$ pour $[Na] < 130 \mu\text{moles/L}$ à $49,4 \%$ pour $[Na] < 135 \mu\text{moles/L}$ (10).

5.3. Conséquences de l'hyponatrémie

Bien que marqueur de gravité reconnu, le rôle délétère direct de l'hyponatrémie a été, jusqu'à présent, difficilement démontrable en raison de l'ensemble des dysfonctions qui coexistent chez le cirrhotique décompensé. De plus, l'hyponatrémie dans la cirrhose est un phénomène chronique, ce qui permet au cerveau de s'adapter à cet état d'hypotonicité chronique. Tout un faisceau d'arguments, cliniques, expérimentaux et statistiques existent néanmoins pour penser que l'hyponatrémie a un effet délétère propre (11).

Ainsi, l'encéphalopathie hépatique pourrait être favorisée par l'œdème des astrocytes dû à l'hyponatrémie, venant accentuer les effets des neurotoxines qui font, elles aussi, gonfler ces cellules, provoquant leur dysfonction (12). L'hyponatrémie est associée aux infections bactériennes, à l'insuffisance rénale. Elle constitue un facteur de risque de développer un syndrome hépatorénal et elle constitue une complication de ce syndrome. Elle provoque une baisse évidente de la qualité de vie, bien mise en évidence, en raison de la restriction hydrique qu'elle impose aux malades (11). La correction de l'hyponatrémie chez les cirrhotiques est à fort risque de complication par une myélinolyse centro-pontine. Cette complication a été décrite lors des transplantations hépatiques qui entraînaient une correction trop rapide en postopératoire de la natrémie. Enfin, l'existence d'une hyponatrémie avant une transplantation hépatique d'un cirrhotique, est associée à un risque accru, après transplantation, de complications neurologiques, infectieuses, d'insuffisance rénale, d'augmentation des transfusions, des durées d'hospitalisation et de la mortalité à court terme (3,5).

5.4. Prévention de l'hyponatrémie

Le traitement préventif de l'hyponatrémie est fondamental car une fois qu'elle survient, elle est très difficile à corriger. La prévention passe par des règles diététiques simples : arrêt de toute prise d'alcool (pour éviter la progression de la cirrhose), suppression des aliments salés, conserves, charcuterie. Les traitements diurétiques doivent être régulièrement surveillés. Ils sont arrêtés dès que la natrémie baisse à $130 \mu\text{moles/L}$ ou la créatinine sérique monte à $120 \mu\text{moles/L}$ (8).

5.5. Traitement de l'hyponatrémie des cirrhoses

Comme devant toute hyponatrémie, la conduite à tenir part, non pas du mécanisme supposé d'installation du trouble mais de l'état du malade (6). On évalue le secteur extracellulaire du malade et principalement sa volémie. Si la volémie est diminuée, le traitement visera à la restaurer (remplissage salé) et à traiter sa cause (arrêt de diurétiques, traitement d'un sepsis, de pertes digestives...). Dans la grande majorité des cas, et en raison des mécanismes que nous avons exposés, l'hyponatrémie est concomitante d'une inflation hydrosodée globale. Le traitement devrait alors viser à diminuer la tonicité des sorties en essayant de diluer les urines et augmenter la tonicité des entrées en limitant les apports hydriques (6). Les diurétiques sont natriurétiques, leur action sur la tonicité des urines est variable, leur usage est contre-indiqué en cas d'hyponatrémie car ils risquent de l'aggraver. Augmenter la tonicité des entrées par une charge en sel (perfusions de sérum salé hypertonique) est un moyen efficace de corriger l'hyponatrémie à court terme. Ce traitement aggrave l'inflation hydrosodée globale (augmentation de l'ascite et des œdèmes) et est donc à proscrire. La perfusion d'albumine quant à elle, serait efficace à court terme (13,14). En pratique, la restriction hydrique était le seul moyen de lutter contre l'hyponatrémie, dont l'efficacité réelle, pour une augmentation de plus de 5 $\mu\text{moles/L}$, variait de 0 % à 26 % des malades selon les études (15,16). Une nouvelle classe thérapeutique pour traiter les hyponatrémies est apparue dans les années 2000. Il s'agit des vaptans, antagonistes des récepteurs V2 de l'hormone antidiurétique, situés dans le tube collecteur (17,18,19, 20). Les vaptans qui ont été étudiés sont le conivaptan, le lixivaptan, le satavaptan, le tolvaptan, le mozavaptan et le M-0002 (11). Chez le sujet sain, les vaptans entraînent une augmentation dose-dépendante du volume urinaire provoquée par l'émission d'urines hypotoniques. Au contraire des diurétiques classiques, la natriurèse n'augmente pas. La plupart des vaptans sont disponibles par voie orale. Leur usage est approuvé aux États-Unis pour traiter l'hyponatrémie des malades hospitalisés et au Japon pour le traitement de l'hyponatrémie provoquée par la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (11). Il n'y a pas d'autorisation spécifique dans la cirrhose. En cas de cirrhose avec ascite, sans hyponatrémie, l'administration de vaptans augmente le volume urinaire d'urines hypotoniques et fait diminuer l'ascite (21). L'effet débute 1 à 2 heures après la prise et persiste de 4 à 12 heures. Cependant, cet effet est très variable d'un malade à l'autre (17). Les études entreprises pour montrer l'effet en cas de cirrhose avec hyponatrémie ont toutes démontré une augmentation de la natrémie (15,16,17,18, 22). L'effet débute dans les premiers jours de traitement pour une augmentation totale de la natrémie de 2 à 7 $\mu\text{moles/L}$. Cependant plusieurs remarques s'imposent : l'effet est variable selon les malades et au moins 20 % restent non-répondeurs ; toutes les études sauf une, portaient sur des traitements de courte durée (1 à 2 semaines) ; il n'a été montré aucun effet sur la fonction circulatoire, ni le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet secondaire retrouvé a été la soif (29 % des patients traités). Les effets indésirables à prévenir sont la remontée trop rapide (ou trop ample) de la natrémie et l'insuffisance rénale par déshydratation. Ces effets n'ont pas été observés mais tous les traitements avaient été conduits en hospitalisation, sous-surveillance clinique et biologique stricte et rapprochée, sans diurétiques

associés ou à de faibles doses de ceux-ci (100 mg de spironolactone). Les vaptans constituent donc une nouvelle classe médicamenteuse très intéressante pour traiter l'hyponatrémie à volémie normale ou augmentée. Leur mécanisme d'action pharmacologique est bien compris et les premiers résultats des études sont encourageants. Le bénéfice sur la morbi-mortalité à moyen et long terme reste à déterminer.

6. Autres troubles ioniques

Les malades cirrhotiques sont à risque d'hyper et d'hypokaliémie.

Hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale ou d'effet secondaire des diurétiques antagonistes de l'aldostérone, qui sont épargneurs de potassium.

Hypokaliémie en cas d'effet secondaire des diurétiques de l'anse de Henlé (furo-sémide ou bumétanide).

Les carences, les pertes digestives peuvent être à l'origine de troubles ioniques propres (hypomagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie) mais elles ne sont pas spécifiques à la cirrhose.

Conclusion

Les complications hydroélectrolytiques de la cirrhose sont la conséquence d'une rupture d'équilibre entre des facteurs antagonistes complexes et très variés, faisant appel à des réactions systémiques et locales. Le traitement de ces complications restait jusqu'à récemment dépendant de la prévention, de mesures symptomatiques ou de mesures exceptionnelles. L'apparition des vaptans, une nouvelle classe thérapeutique antagoniste de l'hormone antidiurétique, de manière simple, va peut-être modifier prochainement les possibilités thérapeutiques.

Références

1. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolytes studies on patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1950 ; 29 : 1491.
2. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Linzarraga MA, Revert I. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976 ; 21 : 249-56.
3. Londono MC, Guevara M, Rimola A et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1135-43.
4. Londono MC, Cardenas A, Guevara M et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007 ; 56 : 1283-90.
5. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver transplant* 2007 ; 13 : 115-1124.

6. Andronikof M. Dysnatrémies. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-100-A-21, 2009.
7. Arroyo V, Ginès P, Jiménez W, Rodés J. Dysfonction rénale dans la cirrhose. In : Benhamou J-P, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J. Hépatologie clinique 2^e éd. Paris, Médecines Sciences Flammarion, 2002 : 733-61.
8. Naveau S, Balian A, Perlemuter G. Hépatogastro-entérologie. Paris, Masson 2003 ; 462.
9. Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simoes e Siva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. World J Gastroenterol 2009 ; 15 : 2579-86.
10. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006 ; 44 : 1535-42.
11. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatology 2008 ; 48 : 1002-10.
12. Haussinger D. Low grade cerebral oedema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. Hepatology 2006 ; 43 : 1187-90.
13. Mc Cormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatremia in cirrhotic patients with ascites. Gut 1990 ; 31 : 204-7.
14. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, Davies N. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial [abstract] J Hepatol 2007 ; 46 : 232A.
15. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multi-center, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2003 ; 37 : 182-91.
16. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H et al. For the VPA study group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. Gastroenterology 2003 ; 124 : 933-9.
17. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kwai B, kunihiro N, tada Y et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. Clin Pharmacol Ther 1998 ; 63 : 561-70.
18. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D; HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. Hepatology 2008 ; 48 : 204-13.
19. Schrier RW, Gross P, Gheorghade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec F et al. For the SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006 ; 355-320.
20. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. Semin Nephrol 2006 ; 26 : 234-43.
21. Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski JP; Francis Dudley for the Normocat Study Investigators. Clinical trial: short-term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010 [Epub ahead of print].
22. Ginès P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia [Abstract]. J Hepatol 2007 ; 46-90A.

