



UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1992



THESE N° 404/2

INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE DU CIRRHOTIQUE :
INTERET DE LA DOPAMINE ET RESULTATS PRELIMINAIRES
D'UNE ETUDE CONTROLEE.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 février 1992

PAR
Jacques LARRICQ
né le 26 juillet 1963 à PAU (Pyrénées Atlantiques)

EXAMINATEURS DE LA THESE

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| Monsieur le Professeur PILLEGAND | _ Président |
| Monsieur le Professeur GAINANT | _ Juge |
| Monsieur le Professeur SAUTEREAU | _ Juge |
| Monsieur le Professeur VANDROUX | _ Juge |
| Monsieur le Docteur CHARMES | _ Membre invité |
| Monsieur le Docteur RENAUDIER | _ Membre invité |

BON A IMPRIMER N° 4

Ex: 2

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Sirail: 359603

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1992

THESE N° 404

INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE DU CIRRHOTIQUE :
INTERET DE LA DOPAMINE ET RESULTATS PRELIMINAIRES
D'UNE ETUDE CONTROLEE.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 février 1992

PAR
Jacques LARRICQ
né le 26 juillet 1963 à PAU (Pyrénées Atlantiques)

EXAMINATEURS DE LA THESE

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| Monsieur le Professeur PILLEGAND | _ Président |
| Monsieur le Professeur GAINANT | _ Juge |
| Monsieur le Professeur SAUTEREAU | _ Juge |
| Monsieur le Professeur VANDROUX | _ Juge |
| Monsieur le Docteur CHARMES | _ Membre invité |
| Monsieur le Docteur RENAUDIER | _ Membre invité |

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---------------------------|--|
| ADENIS Jean-Paul | Ophthalmologie |
| ALAIN Luc | Chirurgie infantile |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Médecine interne |
| ARNAUD Jean-Paul | Chirurgie orthopédique et Traumatologique |
| BARTHE Dominique | Histologie, Embryologie |
| BAUDET Jean | Clinique obstétricale et Gynécologie |
| BENSAID Julien | Clinique médicale cardiologique |
| BONNAUD François | Pneumo-Phtisiologie |
| BONNETBLANC Jean-Marie | Dermatologie |
| BORDESSOULE Dominique | Hématologie et Transfusion |
| BOULESTEIX Jean | Pédiatrie |
| BOUQUIER Jean-José | Clinique de Pédiatrie |
| BRETON Jean-Christian | Biochimie |
| CAIX Michel | Anatomie |
| CATANZANO Gilbert | Anatomie pathologique |
| CHASSAIN Albert | Physiologie |
| CHRISTIDES Constantin | Chirurgie thoracique et cardiaque |
| COLOMBEAU Pierre | Urologie |
| CUBERTAFOND Pierre | Clinique de chirurgie digestive |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel | Pédiatrie |
| DENIS François | Bactériologie-Virologie |
| DESCOTTES Bernard | Anatomie |
| DESPROGES-GOTTERON Robert | Clinique thérapeutique et rhumatologique |
| DUDOGNON Pierre | Rééducation fonctionnelle |
| DUMAS Michel | Neurologie |
| DUMAS Jean-Philippe | Urologie |
| DUMONT Daniel | Médecine du Travail |
| DUPUY Jean-Paul | Radiologie |
| FEISS Pierre | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| GAINANT Alain | Chirurgie digestive |
| GAROUX Roger | Pédopsychiatrie |
| GASTINNE Hervé | Réanimation médicale |
| GAY Roger | Réanimation médicale |
| GERMOUTY Jean | Pathologie médicale et respiratoire |
| GUERET Pascal | Cardiologie et Maladies vasculaires |
| HUGON Jacques | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |
| LABADIE Michel | Biochimie |
| LABROUSSE Claude | Rééducation fonctionnelle |
| LASKAR Marc | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| LAUBIE Bernard | Endocrinologie et Maladies métaboliques |
| LEGER Jean-Marie | Psychiatrie d'adultes |

| | |
|----------------------------|---|
| LEROUX-ROBERT Claude | Néphrologie |
| LIOZON Frédéric | Clinique Médicale A |
| LOUBET René | Anatomie pathologique |
| MALINVAUD Gilbert | Hématologie |
| MENIER Robert | Physiologie |
| MERLE Louis | Pharmacologie |
| MOREAU Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| MOULIES Dominique | Chirurgie infantile |
| OLIVIER Jean-Pierre | Radiothérapie et Cancérologie |
| OUTREQUIN Gérard | Anatomie |
| PECOUT Claude | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PESTRE-ALEXANDRE Madeleine | Parasitologie |
| PILLEGAND Bernard | Hépatologie-Gastrologie-Entérologie |
| PIVA Claude | Médecine légale |
| RAVON Robert | Neurochirurgie |
| RIGAUD Michel | Biochimie |
| ROUSSEAU Jacques | Radiologie |
| SAUTEREAU Denis | Hépto-Gastro-Entérologie |
| SAUVAGE Jean-Pierre | Oto-Rhino-Laryngologie |
| TABASTE Jean-Louis | Gynécologie-Obstétrique |
| TREVES Richard | Thérapeutique |
| VALLAT Jean-Michel | Neurologie |
| VANDROUX Jean-Claude | Biophysique |
| WEINBRECK Pierre | Maladies infectieuses |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Dominique et Anna

Je dédie ce travail

A mes parents

A ma famille

A mes amis et aux personnes qui m'ont encouragé dans la réalisation de mes études

Un grand merci

A tout le personnel du service de Gastroentérologie de l'hôpital de Limoges qui nous a aidé dans ce travail et l'apprentissage de cette spécialité.

Remerciements au Docteur Devalois et au Docteur Cessot pour leur aide dans la rédaction de ce mémoire.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Bernard PILLEGAND
Professeur des Universités d'Hépatologie-gastro-entérologie
Médecin des hopitaux
Chef de Service

*Vous nous avez guidé dans
l'apprentissage de l'hépatogastro-entérologie en nous faisant
bénéficier de votre expérience clinique.*

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez accepter ici notre considération respectueuse.

A nos Juges

Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU
Professeur des universités de Gastro-entérologie
Praticien hospitalier

*Vous nous avez enseigné beaucoup des
gestes quotidiens du gastro-entérologue.
Soyez assuré de notre reconnaissance.*

Monsieur le Professeur Alain GAINANT
Professeur des Universités de Chirurgie Digestive

*Vous nous avez toujours réservé un
accueil bienveillant et une grande disponibilité.*

Vous nous faites l'honneur de nous juger.

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre
respectueuse gratitude.*

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX
Professeur des Universités de Biophysique
Biologiste des Hopitaux
Chef de Service

*Nous rendons hommage à votre
amabilité et vous remercions de l'honneur que vous nous faites
de juger cette thèse.*

Monsieur le Docteur J-P. CHARMES
Médecin des hopitaux

*Vous nous avez fait bénéficier de
vos brillants travaux sur l'insuffisance rénale du cirrhotique.
Soyez assuré de notre gratitude.*

Monsieur le Docteur P. RENAUDIER
Chef de clinique des hopitaux

*Vous nous avez consacré beaucoup de
temps pour l'élaboration de ce travail.
Merci de nous avoir fait partager votre rigueur.*

ABREVIATIONS UTILISEES :

NS : non significatif au seuil 5%

PA : pression artérielle en mm de Hg

PAM : pression artérielle moyenne en mm de Hg

bili : bilirubine totale en $\mu\text{mol/l}$ (normale < 19)

TP : taux de prothrombine en %

U_{Na} : natriurèse en mmol/ jour

créat : créatinine en $\mu\text{mol/l}$

C créat : clairance de la créatinine en ml/mn

C_{H_2O} : clairance de l'eau libre en ml/mn

PRA : activité plasmatique de la rénine en ng/l
normale : 3,5-14,5

Aldo : aldostérone en pg / ml (normale : 15-150)

ADH : hormone antidiurétique en pg / ml (normale < 4,9)

NA l : noradrénaline libre en nmol/l (normale < 3)

Ad l : adrénaline libre en nmol/l (normale < 0,55)

NA t : noradrénaline totale en nmol/l (normale < 8,5)

Ad t : adrénaline totale en nmol/l (normale < 1,1)

FSR : flux sanguin rénal

SHR : syndrome hépato-rénal

IRF : insuffisance rénale fonctionnelle

TNA : tubulonéphrite aigue

GN IgA : glomérulonéphrite à immunoglobulines A

PLAN

- INTRODUCTION
- REVUE DE LA LITTERATURE
- PROTOCOLE D'ETUDE
- RESULTATS DE L'ETUDE
- DISCUSSION
- CONCLUSION
- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique peut se manifester de diverses façons. La survenue d'une hyponatrémie dans l'histoire évolutive d'une ascite cirrhotique témoigne souvent de ce dérangement rénal et peut permettre d'en dévoiler une forme méconnue (88).

Les traitements sont alors empiriques et mal codifiés (46).

Bien que de peu de valeur, la restriction hydrique est d'application générale. Il en est de même du régime sans sel et du repos au lit. Les diurétiques sont classiquement contre-indiqués dans ce cadre. Il apparait de plus en plus clairement que les grandes ponctions d'ascite doivent alors être associées à des perfusions d'albumine (85), malgré leur coût.

Cependant ce traitement a une efficacité inconstante, attribuable pour certains à une ischémie rénale corticale pour laquelle de nombreuses thérapeutiques vasodilatatrices à visée rénale ont été essayées (35). La dopamine est l'une d'entre elles (7, 9, 122).

Nous nous proposons dans ce travail :

- De procéder à une revue de la littérature afin de préciser la physiopathologie de l'ascite et de l'hyponatrémie chez le cirrhotique, éléments quasi constants de l'insuffisance rénale fonctionnelle de ces patients et choisis comme critères principaux d'inclusion dans notre étude, ainsi que les divers traitements qui en découlent.

- De comparer dans un essai randomisé en simple aveugle l'efficacité de l'adjonction de la dopamine, sur une durée de dix jours, au traitement de "base" que sont : les ponctions d'ascites associées aux perfusions d'albumine et aux mesures hygiéno-diététiques.

REVUE DE LA LITTERATURE

I DEFINITIONS :

L'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique est souvent décrite sous le terme de syndrome hépatorénal dans la littérature. Ce terme a été évité dans ce travail du fait des nombreuses et différentes significations qu'il a pris dans le temps et qui peuvent prêter à confusion (Tableau I).

La définition actuelle du syndrome hépatorénal est énoncée par Papper en ces termes : " Insuffisance rénale survenant au cours d'une hépatopathie, en l'absence de signe clinique, biologique ou anatomique d'une cause connue d'insuffisance rénale" (89). Son diagnostic clinique n'est pas aisé et en particulier il ne peut reposer sur la créatininémie qui reste souvent dans les limites de la normale. Son pronostic est décrit le plus souvent comme défavorable et nous préférons alors dénommer ce tableau dans les termes de Arroyo (4) : "insuffisance rénale fonctionnelle progressive du cirrhotique". Cette appellation nous paraît plus explicite et laisse place à des formes variées d'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique que nous décrivons dans la suite.

On entend par ascite l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Le péritoine est une membrane séreuse de 2 m² de surface et réalise une membrane dialysante semi-perméable en permettant le passage de l'eau et des électrolytes. L'ascite constitue l'une des principales complications des maladies chroniques du foie et en particulier de la cirrhose.

L'hyponatrémie correspond à une concentration plasmatique de sodium inférieure à 130 mmol/l.

TABLEAU I : le syndrome hépatorénal selon les époques

| année | signification | référence |
|-------|---|--------------|
| 1932 | insuffisance rénale après chirurgie biliaire | Helwig (59) |
| 1940 | toute atteinte rénale et hépatique leptospirose, tubulonéphrites | Mirouze (82) |
| 1956 | insuffisance rénale de l'insuffisance hépato-cellulaire avancée | Hecker (58) |
| 1959 | insuffisance rénale de l'hépatopathie sans autre cause | Papper (90) |

II PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE :

Ascite, hyponatrémie et insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique ont des liens très étroits. Pour plus de clarté nous envisagerons leur physiopathologie de façon successive.

A/ FORMATION DE L'ASCITE (4,81,86) :

1) Rôle de l'hypertension portale et lymphatique :

L'élévation de la pression hydrostatique sinusoidale est accompagnée d'une augmentation parallèle de la sortie de liquide riche en protéine (lympe) vers l'espace interstitiel hépatique. Ce fait s'explique par la grande perméabilité des capillaires hépatiques dont la fonction nécessite un contact étroit entre le sang portal et les hépatocytes. Ainsi, dans le foie, l'échange de liquide est peu dépendant de la pression oncotique, mais davantage de la pression hydrostatique contrairement à ce qui se passe dans la circulation générale.

Pour lutter contre cet excès de lympe, l'organisme a deux moyens : l'augmentation du flux lymphatique à travers le canal thoracique et le passage de la lympe directement de la surface du foie vers la cavité péritonéale.

Plusieurs vasodilatateurs (75) ont été testés sur des foies isolés de rats cirrhotiques dans le but de réduire les résistances portales intrahépatiques et donc l'hypertension portale, mais aucun d'eux n'a développé un effet suffisamment important pour justifier son expérimentation chez l'homme. Cependant ces travaux (26) ont permis de mieux comprendre la cause de l'augmentation des résistances intra-hépatiques qui n'est pas uniquement liée à un barrage anatomique au flux sanguin mais aussi, en partie, à des perturbations vasomotrices sensibles à des agents pharmacologiques.

Des études expérimentales ont mis en évidence un flux sanguin splanchnique élevé avec vasodilatation artériolaire sans élucider les mécanismes reliant ces faits avec l'hypertension portale (4).

Une étude récente (110) éclaire l'hypothèse selon laquelle la vasodilatation artérielle périphérique déclenche la rétention rénale de sodium qui précède l'ascite (108). Ainsi un patient cirrhotique non ascitique qui présente à l'état basal une activité sympathique et un taux de réabsorption proximal du sodium proches de ceux d'un sujet normal, aura dans les conditions d'une restriction sodée (40 mmol/l) une augmentation significative de ces paramètres traduisant la préexistence d'une vasodilatation décompensée par cette modification de la prise alimentaire sodée.

2) Rôle des perturbations rénales :

2.a) Rétention rénale de sodium :

La rétention rénale de sodium précède la formation de l'ascite (97).

L'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de sodium met en jeu :

L'hyperaldostéronisme :

Soixante-dix pour cent des patients cirrhotiques avec ascite ont un taux plasmatique d'aldostérone élevé et il existe une corrélation inverse entre les taux d'aldostérone et l'excrétion urinaire de sodium. Cet hyperaldostéronisme est lié à une augmentation de la sécrétion surrénale par activation du système rénine-angiotensine. On note de même une corrélation étroite entre l'activité rénine plasmatique et la concentration plasmatique d'aldostérone. L'activité rénine plasmatique est élevée chez le cirrhotique, ceci d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale (109).

Modifications du facteur natriurétique atrial (120) :

Alors que le site d'action de l'aldostérone est le tubule distal, celui du facteur natriurétique et des hormones sympathiques (norépinéphrine) est le tubule proximal. Chez le sujet normal, l'expansion du volume circulant stimule la synthèse des facteurs humoraux natriurétiques qui inhibent la réabsorption proximale du sodium. Chez le cirrhotique, la sécrétion de ce facteur est normale ou élevée mais l'action diurétique et natriurétique semblent plus faible tandis que l'action hypotensive est majorée. Il existe cependant de nombreuses causes de variation de sa concentration plasmatique qui expliquent les résultats divergents de certaines études : la présence d'ascite, la détérioration de la fonction rénale, la prise de diurétiques (diminution du facteur natriurétique auriculaire), l'apport sodé quotidien. Récemment, Salerno (101) a rapporté une augmentation de son taux plasmatique après évacuation d'une ascite volumineuse chez 26 patients, ce qui contribue à soutenir l'idée de la responsabilité d'un obstacle au retour veineux par le volume ascitique dans la genèse des troubles du métabolisme de l'eau et du sodium chez le cirrhotique.

Activation du système sympathique (42) :

L'excrétion urinaire de sodium est inversement liée à la concentration plasmatique de norépinéphrine (12).

Chez 49 patients cirrhotiques (65), il est noté des taux élevés de norépinéphrine et d'épinéphrine.

Il existerait une sécrétion locale de norépinéphrine au niveau du rein cirrhotique (10).

Par contre il existerait une hyporéactivité des récepteurs alpha-adrénergiques chez le rat cirrhotique lorsqu'ils sont stimulés par la dopamine, Bacq et collaborateurs ont étudiés l'effet de la dopamine chez le rat cirrhotique (5) : à la dose de 160 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{mn}$ (dose stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques) la pression portale et le débit sanguin portal sont augmentés, mais la résistance vasculaire systémique n'est pas augmentée comme chez le rat normal.

2.b) Altération de la capacité rénale d'excrétion de l'eau libre (10) :

Hypersécrétion non osmotique d'hormone antidiurétique :

La cirrhose expérimentale du rat (72) s'accompagne d'une altération d'excrétion de l'eau associée à une concentration de vasopressine élevée. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme (11).

La stimulation habituelle de l'hormone antidiurétique est une hyperosmolarité ou une réduction du volume circulatoire "efficace". Chez le cirrhotique avec hyponatrémie, le taux plasmatique d'hormone antidiurétique est de façon basale nettement supérieur à celui des sujets sains. Lors de l'administration d'une surcharge hydrique ce taux n'est pas réduit, contrairement à ce qui se passe chez le sujet sain ou le cirrhotique compensé (23). En cas de cirrhose avec ascite la diurèse, le taux d'excrétion proximale de sodium sont diminués et le taux de réabsorption distale du sodium reste normal; mais le niveau basal de l'hormone antidiurétique n'est augmenté que s'il existe une hyponatrémie. Ainsi l'anomalie d'excrétion de l'eau chez le cirrhotique ne paraît être liée à cette hormone qu'en présence d'une hyponatrémie, dans les autres cas on peut mettre en cause une réduction du filtrat délivré au niveau du segment de dilution du néphron.

Outre l'hypersécrétion, l'élévation des taux d'hormone antidiurétique peut être expliquée par une augmentation de la demi-vie plasmatique de cette hormone du fait de l'insuffisance hépatique qui en réduit la dégradation habituelle (2, 34).

Un travail récent (52) portant sur le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique remarque une sécrétion urinaire de dopamine significativement plus élevée dans ce syndrome que dans l'hyponatrémie du cirrhotique. Il apparait donc que chez ces derniers un déficit en dopamine puisse jouer un rôle complémentaire dans l'apparition des symptômes.

Enfin, nous rappelons que l'alcool peut diminuer la sécrétion d'hormone antidiurétique. Ce n'est cependant pas une raison suffisante pour déconseiller le sevrage éthylique chez le cirrhotique.

Place des prostaglandines (86) :

Elles sont sécrétées par différentes structures rénales. La prostaglandine E_2 inhibe l'action tubulaire de l'hormone antidiurétique et sa production augmente lorsqu'il existe une hypersécrétion de cette hormone. Il a été vérifié que la clairance de l'eau restait positive chez des cirrhotiques acitiques avec hypersécrétion d'hormone antidiurétique dans le cas d'une excrétion urinaire importante de prostaglandine E_2 (94). Des études immunohistochimiques (50) ont mis en évidence un déficit de la médullaire rénale en prostaglandine endoperoxyde synthetase, responsable de la diminution de la fabrication locale de prostaglandine E_2 dans le syndrome hépatorénal.

La prostanglandine E_1 peut activer le système rénine-angiotensine-aldostérone (119).

2.c) Insuffisance rénale fonctionnelle :

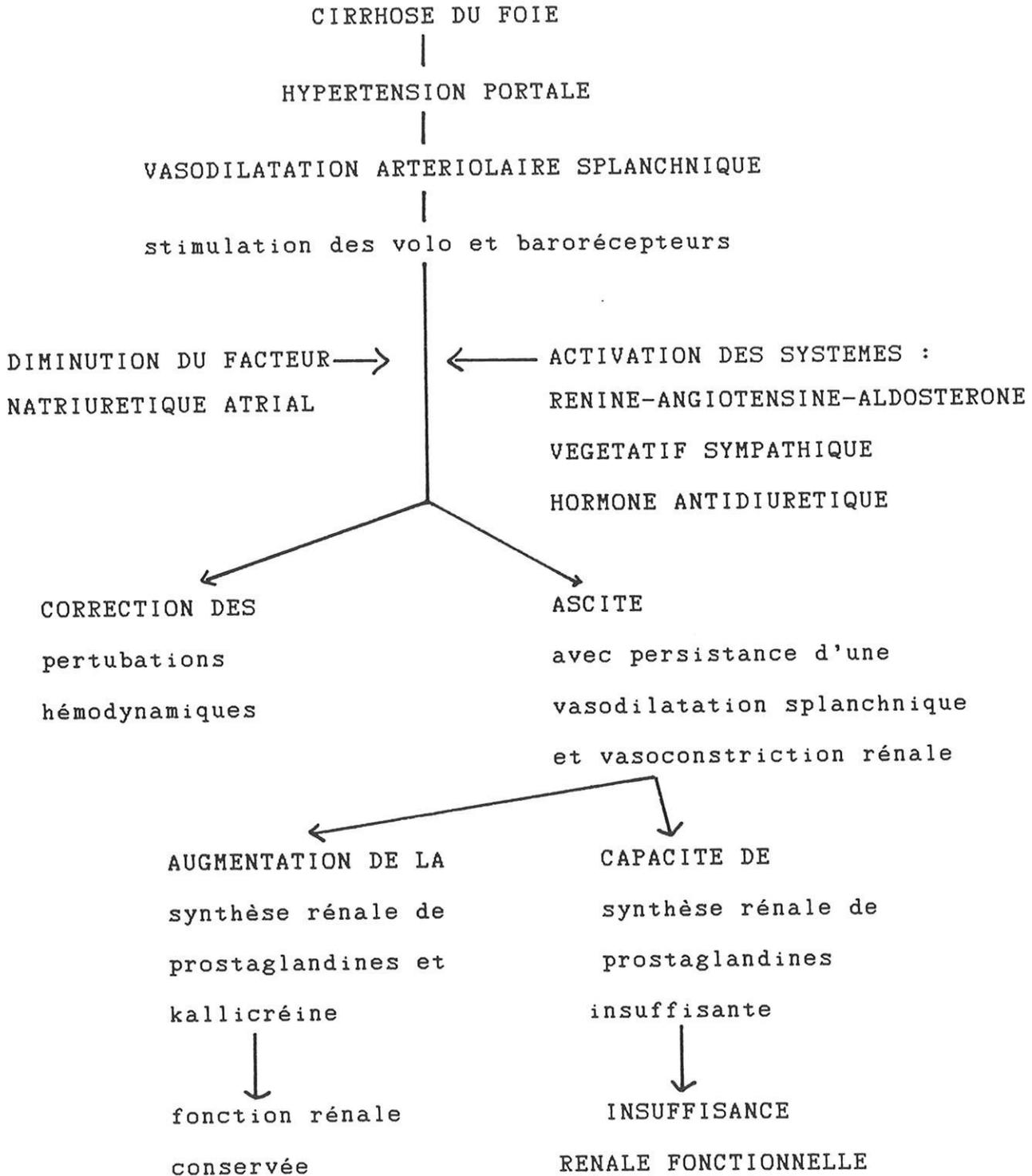
Sa forme irréversible correspond au syndrome hépatorénal. Elle comprend une oligurie, une hyperazotémie, associées à une hyponatrémie de dilution, une diminution de la natriurèse et une hyperkaliémie (99). Il a été rapporté par ailleurs une acidose tubulaire latente (24) par incapacité rénale d'éliminer une quantité suffisante d'ions H⁺.

On a remarqué que la transplantation de ces reins chez des insuffisants rénaux chroniques donnait de bons résultats; de même, ces reins peuvent retrouver un fonctionnement normal après la transplantation d'un foie sain (62) ou bien la mise en place d'une valve péritonéo-veineuse de LeVeen. Ces données corroborent la nature fonctionnelle de l'atteinte rénale vraisemblablement liée à la maladie hépatique et à des troubles circulatoires systémiques.

La dysrégulation du débit sanguin rénal et du filtrat glomérulaire, est régie par des facteurs vasoconstricteurs (système rénine-angiotensine et système nerveux sympathique) opposés à des facteurs vasodilatateurs (prostaglandines rénales et système kalllicréine-bradykinine).

De part leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines rénales, il a été montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens prescrits chez des individus cirrhotiques et ascitiques sans insuffisance rénale fonctionnelle induisaient une diminution du filtrat glomérulaire et du débit plasmatique rénal (16).

3) Essai d'un schéma explicatif :



B/ ASCITE ET HYPONATREMIE :

Cette association est fréquente : cinquante pour cent des cirrhotiques avec ascite hospitalisés pour Papadakis (88).

Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution, du fait de l'existence chez ces patients d'un stock de sodium important (46).

Deux causes sont évoquées : la réduction de la clairance de l'eau libre est la plus habituelle, secondaire à la diminution du flux plasmatique rénal (18) avec le plus souvent un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique mais aussi l'implication de nombreux systèmes neuro-hormonaux (cathécolamines, prostaglandines, facteur natriurétique atrial); l'autre est constituée par la diminution de la concentration intracellulaire de potassium avec passage de sodium de l'espace extracellulaire vers l'espace intracellulaire pour compenser le vide ionique.

Parfois ce peut être aussi d'origine iatrogène comme au cours d'un traitement diurétique (46) où trente pour cent des patients sous diurétiques présentent une hyponatrémie.

L'association ascite - hyponatrémie est reconnue de très mauvais pronostic. Sa gravité repose sur l'atteinte du système nerveux central avec en particulier une encéphalopathie pouvant prendre la forme d'une encéphalopathie hépatique ou hyperurémique, et une myelinolyse centropontine.

Elle correspond souvent à un tableau "d'insuffisance rénale fonctionnelle rapidement progressive", terme qu'il faut préférer à celui de syndrome hépato-rénal qui a désigné successivement dans le temps des pathologies très différentes (74). Mais il peut s'agir aussi d'une insuffisance rénale fonctionnelle stable.

Le chapitre suivant s'attache à décrire ces tableaux et à les isoler des diverses autres pathologies rénales présentées par le cirrhotique.

C/ L'INSUFFISANCE RENALE DU CIRRHOTIQUE :

1) Insuffisance rénale fonctionnelle (4, 45):

1.a) Insuffisance rénale fonctionnelle progressive :

On peut retenir une prévalence de 20 à 50 % (31).

Il existe souvent une hépatopathie évoluée avec : ascite, ictère et encéphalopathie.

La tension artérielle est basse. La diurèse effondrée, inférieure à 500 ml/24h (82).

L'hyponatrémie est fréquente. L'élévation de la créatininémie sous-estime l'altération de la fonction rénale (87). L'hyperkaliémie a un mauvais pronostic.

Les signes biologiques urinaires permettent d'éliminer une insuffisance rénale aigue organique. Le sédiment urinaire est normal, il n'y a pas de protéinurie importante, la natriurèse est classiquement effondrée (inférieure à 10 mmol/24h), l'osmolarité urinaire est supérieure à celle du plasma et enfin la bêta₂ micro-globuline généralement normale (inférieure à 1000 mg/l).

La mortalité est proche de cent pour cent (82).

La biopsie rénale post-mortem qui retrouve des anomalies histologiques minimales (présence d'épithélium tubulaire dans la capsule de Bowman) confirme l'origine fonctionnelle de cette insuffisance rénale.

Le flux plasmatique rénal est abaissé (117) tandis que les résistances vasculaires rénales sont élevées.

L'ischémie corticale mise en évidence par artériographie rénale chez les patients vivants (retrécissement des artères rénales et absence de néphrogramme cortical) disparaît si l'artériographie est réalisée en post-mortem. Il s'agit donc de lésions hémodynamiques fonctionnelles (37). Bennett (9), de même, a mis en évidence une chute du débit plasmatique rénal et en particulier de sa composante corticale par analyse de la courbe d'éluion du Xénon 133 chez des patients présentant un syndrome hépatorénal. Il observe une nette amélioration de ces paramètres après perfusion dans l'artère rénale de dopamine à une dose variant de 2 à 6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{mn}$, par contre le taux de filtration glomérulaire et la diurèse ne sont pas améliorés de façon statistiquement significative.

Le débit cardiaque n'est pas diminué chez ces patients et il n'est pas corrélé au flux sanguin rénal. Il n'est donc pas responsable de ces perturbations (35). Cependant on retrouve souvent une hypotension qui semble liée à une vasodilatation périphérique entraînée par des hormones digestives telles que le glucagon, le vasoactive intestinal peptide (VIP) ou la substance P qui seraient insuffisamment dégradées par le foie cirrhotique.

L'hyperpression intra-abdominale (20), liée soit à une hypertrophie du lobe caudé soit à l'ascite, pourrait entraîner une compression des veines rénales responsable de l'altération de la fonction rénale. Mais cet élément n'est pas toujours retrouvé.

De nombreux facteurs neuro-humoraux sont incriminés dans la genèse de ce syndrome, certains d'entre eux ont déjà été relaté dans le chapitre précédent concernant la formation de l'ascite : le système rénine angiotensine aldostérone, le système kinine kallikréine, les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandine E₂, thromboxane A₂, leucotriènes), le système nerveux ortho-sympathique, les endotoxines bactériennes (35), le facteur natriurétique atrial.

1.b) Insuffisance rénale fonctionnelle stable :

Elle se distingue essentiellement par son pronostic moins dramatique. L'hyponatrémie y est plus rare.

1.c) Insuffisance rénale fonctionnelle causée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Elle s'explique par l'inhibition de la synthèse rénale de prostaglandines. Notons par ailleurs que ces médicaments s'opposent ainsi à l'action diurétique du furosémide qui est médiée par la synthèse de prostaglandines.

Il faut donc contre-indiquer l'emploi des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le cirrhotique.

1.d) Insuffisance rénale après ponction d'ascite de grand volume :

Certains travaux n'en font pas mention. Arroyo préconise une prévention par macromolécules (dextran 70) alors que l'albumine, davantage étudiée est discutée du fait de son coût (48).

2 Insuffisance rénale causée par les diurétiques :

Relativement fréquente (vingt cinq pour cent de l'ensemble des insuffisances rénales du cirrhotique), elle est caractérisée par une diurèse conservée, voire augmentée et une natriurèse supérieure à 20 mmol/ 24h. C'est à peu près le seul cas où l'on doit apporter du sel au patient s'il existe des signes de déshydratation. L'arrêt des diurétiques est dans tous les cas indispensable au moins jusqu'au retour à une fonction rénale normale.

3) tubulonéphrite aiguë

Elle est provoquée par une cause infectieuse ou toxique le plus souvent. Il faut souligner à ce sujet la toxicité des aminoglycosides, en particulier associés à des céphalosporines, normalement excrétés par le tubule rénal mais retenus à ce niveau et responsables de lésions rénales dans la cirrhose du fait d'un déficit de cette excrétion.

On observe généralement une oligurie, une hypotension, un sédiment urinaire anormal (microhématurie), une légère protéinurie, une natriurèse élevée (supérieure à 20 mmol/24 h), une osmolarité urinaire inférieure à celle du plasma et une élévation de la bêta₂ microglobuline.

Le traitement comprend deux volets : correction du facteur étiologique et hémodialyse temporaire.

4) Glomérulonéphrite mésangiocapillaire causée par des dépôts d'immunoglobuline A :

Il existe une forme à lésions glomérulaires non prolifératrices souvent asymptomatique et une forme à lésions prolifératrices de pronostic beaucoup plus grave. Cliniquement, on note : une diminution de la diurèse, une hypertension artérielle, un sédiment urinaire pathologique, une protéinurie (parfois un syndrome néphrotique), la conservation de la natriurèse.

5) Tableau récapitulatif :

| | IRF | IRF / DIU | TNA | GN IgA |
|-----------------|------------|------------|------------|-------------|
| Diurèse | diminuée | augmentée | diminuée | diminuée |
| PA | abaissée | abaissée | abaissée | élevée |
| Sed Uri | normal | normal | Anormal | Anormal |
| Prot U | Non | Non | Oui | Oui |
| U _{Na} | <10 mmol/j | >20 mmol/j | >20 mmol/j | > 20 mmol/j |
| OsmoU/P | > 1 | | < 1 | |
| Béta2mi | Normale | normale | >1000mg/l | |

IRF/DIU : insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques
 Sed Uri : sédiment urinaire; Prot U : protéinurie; OsmoU/P :
 rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité plasmatique;
 Béta2mi : béta 2 microglobuline.

III TRAITEMENT (28, 46) :

La physiopathologie de l'ascite avec hyponatrémie n'est pas totalement élucidée à ce jour. Le chapitre précédent décrit plusieurs de ses éléments. C'est à partir de ceux-ci que de nombreuses équipes ont recherché une thérapeutique adéquate. Malheureusement, il s'agit souvent d'une ascite avec insuffisance rénale fonctionnelle traduisant une atteinte hépatique très avancée (qualifiée de pré-terminale par certains) pour laquelle aucune conduite n'a fait la preuve de sa réussite si ce n'est la *transplantation hépatique*.

Cependant, d'autres pathologies peuvent comporter cette association ascite - hyponatrémie, et il est important de les reconnaître, car elles peuvent parfois bénéficier d'une thérapeutique spécifique. C'est pourquoi certains auteurs (35) préconisent comme première mesure l'élimination stricte des diagnostics différentiels et en particulier la mesure de la pression veineuse centrale qui, inférieure à 5 mm de Hg, évoque une insuffisance rénale en rapport avec une hypovolémie.

A/ ETAPE DE BASE :

1) Mesures hygiéno-diététiques : (4, 84, 86)

Le repos au lit est recommandé (24); il augmenterait le débit rénal.

Le régime pauvre en sel limite les apports à 40 mmol/jour. De façon pratique on élimine le sel de cuisine et de table, les conserves, les boissons gazeuses, les charcuteries et les fruits de mer. Un régime plus sévère (43), limité à 21 mmol/jour, n'apporte un plus que sur la vitesse de disparition de l'ascite qui est augmentée.

Il est maintenu en cas d'hyponatrémie du fait de la surcharge sodée réelle, masquée par une hémodilution. On adjoint dans ce dernier cas au traitement de l'ascite simple : la restriction hydrique (34) : 750 ml/jour.

2) Paracentèse :

Il apparait actuellement qu'elle doit être associée à une perfusion d'albumine (55, 85, 116) à la dose de 8 g par litre d'ascite ponctionnée ou de macromolécules comme le dextran 70 (96), le dextran 40 (13), les gélatines fluides modifiées type Haemacel* (100) ou même de sérum physiologique (19) pour éviter des désordres hydroélectrolytiques, hémodynamiques ou bien hormonaux (48). Le dextran est utilisé à la dose de 8 grammes par litre d'ascite ponctionnée. Pour Gines (46) une paracentèse isolée s'accompagne dans vingt pour cent des cas d'une hyponatrémie et (ou) d'une insuffisance rénale. On retrouve aussi (44) une augmentation du taux plasmatique d'aldostérone.

En cette période de souci économique, rappelons qu'un gramme d'albumine coûte 20 francs et un gramme de dextran 40 : 1,10 francs.

3) Correction des troubles iatrogènes ou extérieurs à l'hépatopathie :

Les diurétiques sont classiquement contre-indiqués si la natrémie est inférieure à 130 mmol/l. Cependant lorsqu'il s'agit d'une hyponatrémie de dilution, sans déficit sodé, l'emploi de diurétiques osmotiques ou de l'anse de Henle peut être proposé (18).

Les aminosides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités pour les raisons explicitées auparavant.

Le métoclopramide est déconseillé (17), la dompéridone lui est préférée. En effet le métoclopramide diminue la natriurèse du cirrhotique avec ascite mais aussi du sujet normal, probablement par augmentation de la sécrétion d'aldostérone.

On conseille la supplémentation potassique en cas d'hypokaliémie (34). Cette dernière favorise en effet l'hyponatrémie.

La correction d'une hypovolémie qui peut être la conséquence d'une infection, d'une hémorragie digestive ou d'une intervention chirurgicale (98) est recommandée.

L'équilibration de troubles acidobasiques, le traitement d'une anémie ou d'une encéphalopathie sont souhaitables (35).

Le propranolol, contrairement à ses effets chez l'hypertendu (30), ne diminue pas le flux plasmatique rénal chez le cirrhotique (8,17).

Rappel de médicaments responsables d'hyponatrémie et donc à éviter (34) :

vincristine
cyclophosphamide
chlorpropamide
carbamazépine
amitriptyline
halopéridol
thiazidiques
indométacine
clofibrate
morphine
barbituriques

B/ TRAITEMENTS SPECIFIQUES ETUDIES :

1) L'urée :

Son utilisation apparait bénéfique dans des conditions particulières (29) : patients cirrhotiques avec ascite, hyponatrémie, urée sanguine inférieure à 7 mmol/l, fonction hépatique peu altérée (pas d'encéphalopathie hépatique). Elle est prescrite à doses progressivement croissantes (30 à 90 g/j) diluée dans de l'eau avec un antiacide, associée à un diurétique de l'anse et en surveillant attentivement l'apparition d'une encéphalopathie hépatique ou d'une insuffisance rénale.

Son intérêt clinique n'est pas retrouvé par l'équipe de Williams à Londres (57).

2) La déméthylchlortétracycline : (93)

C'est un antibiotique du groupe des cyclines qui intervient par deux moyens :

* Inhibition de l'adénylcyclase au niveau du tubule rénal ce qui bloque l'action de l'hormone antidiurétique.

* Augmentation de la synthèse rénale de prostaglandine E₂.

Elle n'est plus utilisée du fait du risque d'insuffisance rénale. Mais des peptides synthétiques, antagonistes de l'hormone antidiurétique au niveau de récepteurs tubulaires sont en cours d'étude.

3) Prostaglandines et inhibiteur du thromboxane : (70)

Arieff (3) a étudié sur 20 cirrhotiques l'effet de perfusions de prostaglandine A₁ à doses croissantes; il n'a pas obtenu d'effet thérapeutique.

L'utilisation du dazoxiben (inhibiteur spécifique de la synthèse du thromboxane) a pu diminuer l'excrétion urinaire de thromboxane A₁, mais n'est pas venue à bout du syndrome hépatorénal (123).

La perfusion d'acides gras essentiels comme l'acide linoléique, transformé en acide arachidonique dans le foie, permet une augmentation de l'excrétion urinaire de prostaglandines chez le sujet sain. Cet effet bénéfique n'a pas été retrouvé chez 7 cirrhotiques avec syndrome hépatorénal (46).

Cependant, une équipe belge (39) relate une action bénéfique dans trois cas du misoprostol (PGF₁) à forte dose (1,6 mg /j). Toujours avec le misoprostol, une étude en double aveugle (1) a montré que ce dernier pouvait retarder l'apparition d'une insuffisance rénale chez les cirrhotiques consommant de l'indométacine.

4) Ultrafiltration de l'ascite suivie de la réinjection des protéines ascitiques dans le secteur vasculaire :

Méthode actuellement abandonnée, présentant un certain nombre de complications identiques à celles de la valve de Le Veen et utilisant un appareillage nommé Rhodiascit (71).

5) Dialyse :

Elle est réservée actuellement aux syndromes hépatorénaux survenant sur une pathologie hépatique aigue (35). L'instabilité hémodynamique du cirrhotique constitue une de ses principales difficultés. Plusieurs modalités ont été décrites :

* Dialyse péritonéale avec ultrafiltration de l'ascite et réinjection des protéines dans la cavité péritonéale.

* Hémodialyse.

* Hémofiltration.

6) Immersion dans l'eau :

Indiquée du fait qu'il a été remarqué chez le cirrhotique une distribution inadéquate des liquides extracellulaires, elle est surtout intéressante dans le cadre d'études expérimentales (35) où son efficacité est notée sur de courtes périodes.

Une utilisation en thérapeutique quotidienne au long cours demanderait une évaluation contrôlée et se heurte aux difficultés pratiques et économiques de mise en oeuvre.

7) Alpha-bloquants :

La phentolamine a été essayée sans succès (37).

8) L'acétylcholine n'a pas permis dans un cas de lever la vasoconstriction rénale du cirrhotique (37).

9) Alpha sympathomimétiques (35) :

Le métaraminol avait permis dès les années soixante une amélioration du taux de filtration glomérulaire et de la diurèse (40) mais ses effets secondaires ont limité son utilisation chez le cirrhotique. Néanmoins l'idée d'une action vasoconstrictrice sur la circulation systémique a retrouvé son intérêt avec l'élaboration des analogues de la vasopressine qui tout en augmentant les résistances vasculaires systémiques, diminuent la vasoconstriction rénale.

10) Analogues de la vasopressine (105) :

Ils agissent par une action antagoniste au niveau des récepteurs rénaux de la vasopressine.

10.a) L'octapressine :

C'est un analogue de la lysine vasopressine qui possède une action vasoconstrictrice périphérique et vasodilatatrice rénale. Le flux sanguin rénal et le flux cortical sont augmentés chez le cirrhotique (25) sans que l'on observe d'efficacité sur le tableau d'insuffisance rénale (35).

10.b) L'ornipressine (8-ornithin vasopressine) :

Lenz rapporte (68) des résultats encourageants qui demandent à être confirmés par des études comportant un nombre plus important de patients et prolongées sur un temps plus long. Chez onze cirrhotiques avec insuffisance rénale, la perfusion d'ornipressine à la dose de 6 U/heure durant 4 heures a permis d'observer : une amélioration de la fonction rénale, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, des résistances vasculaires systémiques et une diminution des résistances vasculaires rénales et du tonus sympathique.

11) Antagonistes du système rénine angiotensine :

11.a) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Ils sont intéressants en théorie du fait de l'observation de niveaux élevés de rénine chez ces malades (7, 109). Il est apparu que ces médicaments, en particulier le captopril (91), avaient un effet indésirable important du fait de la survenue de chutes tensionnelles et d'une action agoniste partielle.

11.b) Saralazine (74) :

Elle bloque l'action de l'angiotensine II qui est vasoconstricteur rénal; mais là encore l'hypotension induite a limité son utilisation.

12) inhibiteurs calciques (35) :

Ils sont capables d'augmenter le taux de filtration glomérulaire chez le cirrhotique et de corriger l'ischémie rénale induite par le thromboxane. Cependant, ils n'ont pas été étudiés sur le plan thérapeutique et exposent au risque d'hypotension.

13) Perfusion d'albumine :

Un article paru dans Gut en 1990 fait état de 3 patients traités avec succès par la répétition de perfusions d'albumine dans le cadre d'un syndrome ascite - hyponatrémie (77). Il suggère l'utilité de cette mesure lors d'une période d'attente de transplantation hépatique . Un patient atteint d'hépatite fulminante n'a pas répondu à ce traitement et les auteurs évoquent une pathogénie différente de ce syndrome dans cette étiologie. Il s'agit, en fait que d'une étude préliminaire et sa confirmation apparaît nécessaire (118).

14) Association Albumine - furosémide à fortes doses :

Elle est décrite par Rodes et al (98), efficace dans trois cas avec des doses de furosémide de l'ordre de 200 mg toutes les quatre heures. Elle repose sur l'idée que le furosémide peut induire une diurèse même chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire effondré et sur ses capacités de réduire les résistances vasculaires intrarénales.

15) Sinorphan :

C'est un inhibiteur de l'endopeptidase neutre, principale enzyme du catabolisme du facteur natriurétique atrial (NAF).

L'effet d'une dose unique de 100 mg per os (51) a été étudié chez onze patients cirrhotiques avec ascite. L'augmentation du débit sodé urinaire et la diminution du taux plasmatique d'aldostérone qui ont été observés laissent espérer une utilité thérapeutique à confirmer par une étude plus prolongée.

16) Exsanguinotransfusion :

Réalisée dans le but d'éliminer du sang un éventuel facteur vasoconstricteur toxique, elle s'est révélée inefficace (82).

17) Analogues de la somatostatine :

La SMS 201-995, développée par Sandoz, apparaît augmenter chez le cirrhotique avec insuffisance rénale fonctionnelle la diurèse et la clairance de la créatinine (83). Cet effet est supposé en relation avec un antagonisme de l'action tubulaire de la vasopressine par la somatostatine. Là encore, l'étude qui ne comprend que 9 cas demande à être confirmée par une série plus importante.

18) Lactulose :

Son emploi pose le problème de la tolérance. Cependant à fortes doses, il entraîne par effet osmotique une perte intestinale d'eau supérieure à la perte sodée qui peut corriger certaines hyponatrémies du cirrhotique (88).

19) Dopamine et ses dérivés :

Nous y consacrons le chapitre suivant.

C/ UTILISATION DES DOPAMINERGIQUES :

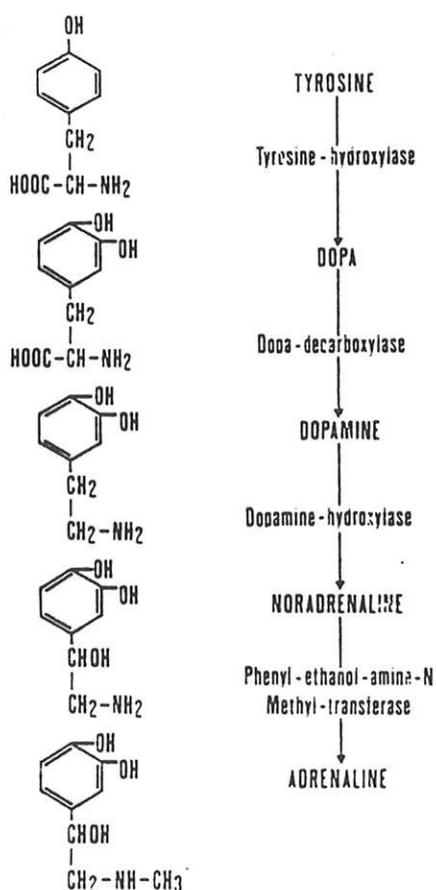
1) Rappel physiologique et pharmacologique :

1.a) Dopamine (dihydroxy-3,4 phénylethylamine) :

Elle a été synthétisée en 1910 par Mannich et Jacobson d'une part, et par Barger et Ewins d'autre part.

Dans l'organisme (53) elle est produite au niveau des terminaisons nerveuses des neurones à partir de la tyrosine qui se transforme en dopa puis en dopamine sous l'influence d'enzymes : la tyrosine-hydroxylase et la dopadécarboxylase (figure 1).

FIGURE 1 : Rôle de la dopamine au cours de la synthèse des cathécolamines.



Son métabolisme suit deux voies : l'une conduisant à la noradrénaline puis à l'adrénaline et à leurs dérivés de dégradation dont le terme final est l'acide vanylmandélique (VMA), l'autre conduisant à des composés de dégradation (acide homovanilique (HVA)).

Il existe vraisemblablement une production locale rénale de dopamine active, retrouvée dans les urines (14). Son augmentation après perfusion de solutés salés suggère une fonction natriurétique de la dopamine intrarénale (67).

Sa dégradation est très rapide (3 à 5 minutes après une injection intraveineuse de 20 µg/Kg) et biphasique (63). C'est pourquoi elle est prescrite en perfusion continue à débit constant.

Trois types de récepteurs peuvent être stimulés par la dopamine :

- _ Récepteurs bêta-adrénergiques : bêta₁ et beta₂.
- _ Récepteurs alpha-adrénergiques.
- _ Récepteurs dopaminergiques, effectifs après maturation (92) et subdivisés en deux groupes : DA₁ (postsynaptiques et localisés essentiellement au niveau rénal) et DA₂ (présynaptiques, inhibant l'activité du système nerveux sympathique).

Ses effets concernent le coeur et les vaisseaux (6) :

Sur le plan cardiaque :

- _ Action inotrope positive.
- _ Effet chronotrope : Il apparait pour une dose supérieure à 11,6 µg/Kg/mn.

Sur le plan vasculaire :

- _ Action vasoconstrictive : elle apparait pour des doses élevées et peut alors concerner tous les territoires, elle est déclenchée par une stimulation alpha-adrénergique. Au niveau veineux, une veino-constriction qui favorise le remplissage cardiaque est notée pour des doses faibles ou moyennes (inférieures à 10 µg/kg/mn).

_ Action vasodilatatrice : elle est réalisée grâce à des récepteurs dopaminergiques spécifiques et à une dose faible ou modérée (1 à 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$). Au niveau rénal elle s'accompagne d'une augmentation du débit urinaire et de l'excrétion sodique (49, 107), cette action peut être majorée par l'association de furosémide à forte dose (32). De plus le flux sanguin est redistribué au profit de la circulation corticale (53). Les territoires mésentériques et coronaires peuvent aussi être le siège de cette vasodilatation.

On considère comme des contre-indications à son emploi thérapeutique : le phéochromocytome, la tachycardie ventriculaire et les extrasystoles ventriculaires nombreuses.

Les effets indésirables à fortes doses comprennent : les troubles du rythme cardiaque, nausées et vomissements, vasoconstriction périphérique.

Présentation :

_ ampoules de 50 mg de chlorhydrate de dopamine (laboratoire Nativelle); c'est la forme que nous utilisons dans notre étude.

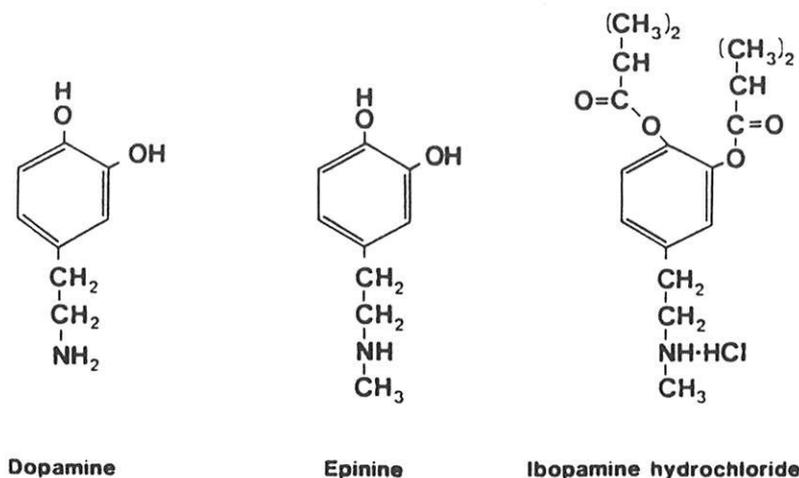
_ ampoules de 200 mg de chlorhydrate de dopamine (laboratoire Lucien).

1. b) Levodopa (9) :

Il s'agit d'un acide aminé précurseur physiologique de la dopamine, administré par voie orale, et utilisé actuellement surtout dans la maladie de parkinson. Une étude a montré qu'il pouvait améliorer les anomalies hémodynamiques rénales du cirrhotique (40) à la dose de 50 mg/Kg mais sa rapide dégradation après prise orale et sa toxicité gastrique n'ont pas permis son développement thérapeutique.

1.c) Ibopamine (ester diisobutyrique de N-méthyl-dopamine) :

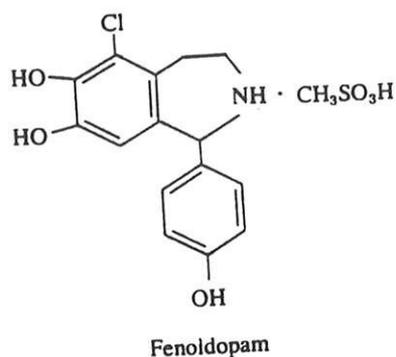
FIGURE 2



Avec l'avantage d'une forme orale cet agent a les mêmes propriétés pharmacologiques que la dopamine injectable (80, 113). Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'effets indésirables majeurs en particulier sur la fonction hépatique ou rénale à la dose de 150 à 200 mg par jour. Il est commercialisé en Italie dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Cependant Harvey (56) n'a retrouvé aucune action sur la fonction rénale de sujets sains après absorption de 150 ou 600 mg d'ibopamine; il incrimine un effet de premier passage hépatique important et une activité alpha-adrénergique plus importante que celle de la dopamine. Mais il faut noter que son étude ne concerne qu'une prise unique et non pas au long cours de l'ibopamine, de plus les doses utilisées sont élevées et peuvent expliquer l'effet alpha-adrénergique.

1.d) fenoldopam :

FIGURE 3 :



C'est une molécule originale développée par le laboratoire SK&F, agoniste dopaminergique au niveau des récepteurs dopaminergiques rénaux et 3 fois plus puissante que la dopamine . A la dose de 100 mg par voie orale (114) on retrouve une amélioration de la diurèse, du flux plasmatique rénal, de la clairance de l'eau libre et de la fraction d'éjection du sodium.

Son utilité clinique n'est pas totalement déterminée, cependant il est noté une augmentation de la pression portale estimée par la différence entre la pression veineuse hépatique bloquée et libre (54, 121) après injection intraveineuse chez des patients cirrhotiques et une augmentation de la concentration plasmatique de norépinéphrine, ce qui doit rendre prudent son maniement.

2) Pourquoi utiliser la dopamine ?

2.a) Du fait de l'hypothèse diagnostique d'une ischémie rénale corticale :

La dopamine peut en effet s'opposer à ces phénomènes. Elle est réputée réduire les résistances vasculaires rénales, augmenter le flux plasmatique rénal (9, 95) et le taux de filtration glomérulaire. Ces effets sont médiés par des récepteurs spécifiques dopaminergiques situés au niveau du tissu rénal.

Une étude de la Mayo Clinic en 1970 fait part chez dix cirrhotiques d'une augmentation du flux plasmatique rénal effectif (7) par diminution des résistances vasculaires rénales mais peu d'effets sur la diurèse et la natriurèse après la perfusion de dopamine à une dose variant de 1,3 à 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{mn}$ sur une durée de quelques heures. Les auteurs émettent l'hypothèse que la dopamine ne corrige pas l'anomalie spécifique de l'insuffisance rénale du cirrhotique (à supposer qu'elle soit unique) mais agisse chez le cirrhotique avec le même effet que chez l'homme normal; de plus l'absence de hausse de la natriurèse laisse demeurer un doute sur l'action de la dopamine dans la redistribution de la circulation rénale vers le cortex décrite par Bennett (9).

2.b) A cause de ses propriétés sur le devenir du sodium rénal :

Un déficit en dopamine peut être retrouvé dans des conditions de rétention sodée. Une étude italienne (102) observe une action natriurétique, diurétique ainsi qu'une augmentation du taux de filtration glomérulaire et une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone chez des cirrhotiques après administration soit d'une dose d'ibopamine (50 mg), soit d'une perfusion de dopamine à la dose de 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{mn}$ durant cinq heures. L'action natriurétique est rattachée à une inhibition tubulaire de la réabsorption du sodium.

Cependant si le taux d'excrétion journalier de sodium est inférieur à 20 mmol, les effets natriurétiques et diurétiques ne sont plus apparents et l'augmentation du taux de filtration glomérulaire n'est que transitoire.

Rappelons aussi que cette action natriurétique est moins évidente pour Barnardo (7).

La bromocriptine (103), agoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques DA_2 entraîne un effet inverse, le mécanisme d'action de la dopamine pourrait donc être une inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium par l'intermédiaire des récepteurs DA_1 .

2.c) Certaines observations vont à l'encontre de ces idées :

Une étude chinoise (33) rapporte une diminution de l'activité de la dopamine-beta-hydroxylase chez le cirrhotique. Ainsi il y aurait chez le cirrhotique une accumulation de dopamine responsable de l'augmentation du flux et de la pression portale.

La dopamine ne semble pas avoir d'action sur les médiateurs de l'hémodynamique du cirrhotique ascitique (115) : 11 cirrhotiques dont cinq avec ascite et 6 sujets contrôles ont subi une perfusion à la dose de 1,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{mn}$. Il est réalisé l'étude du débit cardiaque par thermodilution, de l'activité rénine plasmatique, de l'aldostérone et du facteur natriurétique atrial. Il n'est pas retrouvé de retentissement sur le débit cardiaque, l'activité rénine plasmatique n'est diminuée à l'issue du protocole que chez les sujets contrôles, dans aucun des groupes on n'observe de modifications de l'aldostérone ou du facteur natriurétique.

3) Essais thérapeutiques :

3.a) Dopamine :

Wilson (122) fait état d'un syndrome hépatorénal traité avec succès par dopamine injectable à la dose de 4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{mn}$.

Il obtient, ainsi, une augmentation de la diurèse de 23 à 50 ml/h et de la natriurie de 3 à 18 mEq/l associés à une perte de dix kilogrammes chez une patiente cirrhotique ascitique. Ce n'est que lorsque la fonction hépatique s'est améliorée (onze jours plus tard) que l'arrêt de la dopamine a été possible sans récurrence du syndrome d'insuffisance rénale.

3.b) Ibopamine :

Un essai clinique de phase II (80) compare un traitement de dix jours par 150 mg d'ibopamine à un placebo et au furosémide chez le cirrhotique avec ascite. L'ibopamine a entraîné une perte de poids, une augmentation de la diurèse et de l'excrétion urinaire de sodium (cependant moins importantes que celles obtenues avec le furosémide). Par contre seule l'ibopamine a permis une augmentation de la clairance de la créatinine, de plus le furosémide a provoqué davantage d'hypokaliémie et d'hyperuricémie.

Un autre essai clinique (104), de phase III concerne l'ibopamine, utilisée à la dose de 150 à 200 mg/j chez 27 cirrhotiques avec ascite. Il a été obtenu chez plus de la moitié des patients une augmentation de la diurèse et de la clairance de la créatinine, une diminution de la créatininémie et de l'ascite.

L'ibopamine n'augmente pas le flux sanguin péritonéal (106) mais le flux splanchnique; cette étude italienne observe par ailleurs une augmentation de la natriurèse et de la diurèse avec une diminution de la filtration glomérulaire. Cependant l'ibopamine se révèle moins efficace que la spironolactone dans l'élimination de l'ascite.

Mazzone (76) avec une dose de 100 mg ne retrouve aucune efficacité chez huit cirrhotiques ascitiques consécutifs.

D/ TRAITEMENTS CHIRURGICAUX :

1) Dérivation péritonéo-jugulaire de Le Veen : (4, 69, 36)

La mortalité opératoire est estimée à quinze pour cent (86).

Les complications (84) sont assez fréquentes : Insuffisance cardiaque, rupture de varices oesophagiennes, péritonite, coagulation intravasculaire disséminée, obstruction du shunt.

Quatre études contrôlées ne retrouvent pas de différence de survie chez les malades atteints d'insuffisance rénale fonctionnelle progressive entre le groupe traité par cette valve et celui par traitement médical. (15, 47, 73, 111)

2) Dérivation porto-cave (41, 61) :

La mortalité opératoire varie de cinq à trente neuf pour cent mais les survivants ont un confort de vie acceptable puisque l'ascite récidive exceptionnellement sans traitement diurétique ou régime sans sel. Malheureusement les patients présentant une ascite réfractaire ont très souvent une insuffisance hépatique sévère contre-indiquant une intervention chirurgicale. De plus le risque d'encéphalopathie est important (un tiers des patients) et cette méthode est donc à réserver aux malades ayant présentés un échec de la dérivation péritonéo-jugulaire ou à gros risque de rupture de varices oesophagiennes.

3) Transplantation hépatique (62, 112) :

Méthode la plus constamment efficace si l'on fait abstraction des difficultés pratiques de réalisation (petit nombre de donneurs, élimination des contre-indications chez le receveur) et des contraintes du suivi.

E/ PREVENTION :

Du fait de la difficulté du traitement et de la stratégie de santé actuelle, il convient d'y songer même si sa réalisation est loin d'être aisée.

1) Prévention primaire :

La vaccination contre l'hépatite B devrait diminuer le nombre de cirrhose à condition que les pays les plus pauvres puissent la payer.

Dans nos pays, dits civilisés, c'est l'alcool qui est la principale cause de cirrhose. La prohibition a montré ses limites à Chicago durant l'entre deux guerres. L'éducation sanitaire scolaire ou sur le lieu de travail est encore peu développée, tandis que la prise en charge du sevrage est longue et pas toujours concluante. Il reste, comme le propose un auteur américain (27), la mise au point d'un médicament, permettant l'absorption d'alcool en protégeant le foie de ses lésions toxiques.

2) Prévention secondaire :

La colchicine (64) peut augmenter la survie de cirrhoses débutantes. Il a été observé une amélioration des lésions histologiques de la cirrhose avec cette drogue, qui pourrait ainsi diminuer l'hypertension portale et par là réduire l'ascite.

ETUDE PERSONNELLE

PROTOCOLE

I BUT :

Comparer dans un essai randomisé en simple aveugle l'efficacité de l'adjonction de dopamine, sur une durée de dix jours, au traitement de "base" de l'ascite avec hyponatrémie. Ce traitement de "base" comprend : les ponctions d'ascite associées aux perfusions d'albumine et aux mesures hygiéno-diététiques.

La correction de la natrémie est choisie comme critère principal d'efficacité.

II POPULATION ET METHODES :

A/ POPULATION :

L'essai a porté sur deux groupes parallèles, l'un (5 patients) traité par ponctions, perfusions d'albumine et mesures hygiéno-diététiques, l'autre (6 patients) par l'association à ce traitement de perfusions de dopamine à la seringue électrique à des doses réputées n'agir que sur les récepteurs dopaminergiques (trois microgrammes par minute et par kilogramme).

Il s'est déroulé dans le service d'hépto-gastroentérologie de Monsieur le Professeur Pillegand (CHU de Limoges) sur une période de 20 mois (Mai 1990 - Janvier 1992).

B/ METHODES :

Les traitements sont attribués au hasard par tirage au sort à partir de permutations aléatoires selon la méthode décrite par Peto et Pike, en simple aveugle.

La formulation du problème est unilatérale.

1) Critères d'inclusion :

1.a) La maladie :

Les patients atteints d'une cirrhose compliquée d'ascite et d'hyponatrémie ont été inclus.

Le diagnostic de cirrhose était établi sur un faisceau d'arguments :

- Cliniques (signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, érytrose palmaire, hépatomégalie, ongles blancs; signes d'hypertension portale : splénomégalie, circulation veineuse collatérale porto-cave).

- Biologiques : chute du facteur V, du cholestérol, de l'albumine et aspect de bloc bêta-gamma.

- Signes d'hypertension portale à la fibroscopie gastrique et à l'échographie.

- L'anatomopathologie ne peut être obtenue dans tous les cas.

L'ascite, suspectée cliniquement, est confirmée par une échographie en cas de doute. Une ponction d'ascite avec prélèvements à visée biochimique, bactériologique et anatomopathologique est réalisée (9 cas sur 11) avant l'inclusion avec éventuellement perfusion d'albumine suivant le protocole.

Nous prenons comme seuil pour la définition de l'hyponatrémie la valeur de 130 mmol/l.

1.b) Les malades :

Leurs âges s'échelonnent de 36 à 80 ans.

Les deux sexes sont inclus (6 hommes et 5 femmes).

En accord avec les bonnes pratiques cliniques définies au niveau national, le consentement éclairé du malade est recueilli par écrit après explication de la nature et du but de l'étude.

2) Critères de non inclusion :

2.a) Les pathologies suivantes sont écartées par l'examen clinique, l'étude des antécédants et de la prise de toxiques.

_ Causes d'insuffisance rénale organique du cirrhotique :
Glomérulonéphrite à IgA (hématurie, protéinurie).

_ Causes iatrogènes d'insuffisance rénale fonctionnelle réversible du cirrhotique :
Diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, grandes ponctions d'ascites sans perfusion d'albumine.

_ Hyponatrémies de mécanisme établi :
Syndrome de Schwartz-Bartter, déplétion sodée

_ Une créatininémie supérieure à 400 $\mu\text{mol/l}$ ne permet pas l'inclusion du patient.

2.b) Les traitements suivants sont suspendus un minimum de cinq jours avant l'inclusion par tirage au sort dans l'étude :

_ Diurétiques.

_ Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

_ Aminosides.

_ Digitaliques.

_ Vasodilatateurs pouvant modifier la réponse à la dopamine.

_ Agents dopaminergiques, antidopaminergiques et tous les produits pouvant interférer avec la dopamine.

2.c) Les malades ne pouvant pas être suivis quinze jours par manque de coopération.

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être mais non protégées par une méthode contraceptive.

3) Bilan initial :

Clinique : Poids, pression artérielle, pouls, diurèse des 24 heures, évaluation de l'ascite.

Paraclinique :

* Echographie en cas de doute sur l'existence d'une ascite.

* Biologie :

_ Sanguine : Ionogramme, urée, créatinine, acide urique, osmolarité, bilirubine libre et totale, aminotransférases, phosphatases alcalines, gamma glutamyltransférases, électrophorèse des protides, numération formule sanguine, bicarbonates, pH veineux, coagulation avec taux de facteur V et INR. Rénine active, aldostérone et catécholamines.

_ Urinaire : Ionogramme, urée, créatinine, osmolarité, microalbuminurie.

_ Ascite : taux de protides; taux de polynucléaires; recherche de cellules tumorales.

* Electrocardiogramme datant de moins de quinze jours.

4) Traitements :

4.a) Traitements étudiés :

La dopamine : Ampoule de 5 ml dosée à 50 milligrammes de chlorhydrate de dopamine (laboratoire Nativelle). le traitement dure 10 jours.

Ponctions d'ascite, réalisées à l'union des deux tiers internes, tiers externe de la ligne joignant l'ombilic à l'épine iliaque antérosupérieure, à l'aide d'un trocard et avec les précautions d'aseptie habituelles. Elles sont associées à la perfusion intraveineuse de 8 g d'albumine par litre d'ascite ponctionnée. Cette opération est réalisée essentiellement cinq jours avant le tirage au sort puis ensuite à la demande uniquement sur des critères de confort ou de tolérance à la surcharge (gêne respiratoire, hernie, éventration, etc...). Les mesures hygiéno-diététiques ont été systématiquement appliquées : repos au lit (lever autorisé pour manger et aller aux toilettes); restriction des boissons à 750 ml; régime sans sel avec l'aide de diététiciennes limité à 40 mmol par jour.

Le groupe A comprend ponctions d'ascite, ci-dessus définies et associées aux mesures hygiéno-diététiques.

Le groupe B est identique au groupe A en dehors de la prise de dopamine.

2.b) Traitements associés autorisés:

Ils sont donnés à la demande selon chaque patient sauf ceux cités dans les critères de non inclusion. Le lactulose et la neomycine dans le cadre de l'encéphalopathie sont autorisés. Les transfusions sont autorisées, de même les apports de facteurs de la coagulation.

5) Surveillance :

Les données sont retranscrites sur une feuille d'observation pré-imprimée.

* Tous les jours : Poids, pression artérielle, pouls, diurèse, analyse biologique des urines (avec ionogramme, urée créatinine, osmolarité).

* Au quatrième et au septième jour : Analyse biologique sanguine (avec ionogramme, urée, créatinine, osmolarité, pH veineux, bicarbonates veineux, albuminémie)

* Au dixième jour, le matin à jeun, bilan identique au bilan initial.

* Eventuellement on note la natrémie, la diurèse et le poids trois jours après l'arrêt du traitement.

Il faut remarquer la difficulté particulière chez ces patients, cirrhotiques éthyliques pour 9 d'entre eux, à se complier à la discipline nécessaire au bon recueil des urines; nous n'avons pas désiré être trop traumatique et donc n'avons pas opté pour la mise en place systématique d'une sonde urinaire, ce qui explique les observations partielles parfois rencontrées.

SCHEMA DU SUIVI DU PROTOCOLE :

Phase de sélection et d'observation

- ascite, hyponatrémie
- mise en observation cinq jours avec traitement du type A
mesures hygiéno-diététiques, ponctions, albumine
- recherche des critères de non inclusion avant le tirage

Tirage au sort et phase d'inclusion

suiwi identique dans les groupes A et B

A : protocole identique à la phase d'observation.

B : protocole identique à la phase d'observation,
plus perfusions de dopamine.

- bilan initial
- début du traitement
- bilan quotidien (clinique et biologie urinaire)
- bilan intermédiaire à J 4 et J 7
- bilan final à J 10, jour où est arrêté le traitement

Recueil des données et éventuellement évolution à court terme

III METHODOLOGIE D'ANALYSE :

A/ CRITERES DE JUGEMENT :

1) Le critère principal de jugement de l'étude est la natrémie dix jours après le début du traitement.

2) Les critères secondaires sont :

_ Qualification de l'ascite, aidée en cas de discordance de l'examen clinique pratiqué par deux observateurs au moins, par l'échographie : Absente (1); Lame (2); Abondante (3).

_ Poids, évalué sur la même balance tous les jours.

_ Pression artérielle moyenne définie comme la somme de la diastolique et du tiers de la différence entre la systolique et la diastolique.

_ Diurèse des 24 heures, mesurée de 8 heures à 8 heures, en ml.

_ Natriurèse, en mmol/24 heures.

_ Clairance de la créatinine, permettant d'évaluer le taux de filtration glomérulaire (GFR), et calculée suivant la formule suivante : $C_{\text{créat}} = U/P \times V$ où U est la concentration urinaire de la créatinine en mmol/l, P est la concentration plasmatique de la créatinine en mmol/l, V est le débit urinaire en ml/mn.

_ Clairance de l'eau libre, calculée par la formule qui suit : $C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C$ où V est le débit urinaire et C la clairance de l'osmolarité. La clairance de l'osmolarité s'obtient par le rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité plasmatique, multiplié par le débit urinaire.

_ Catécholamines.

_ Aldosterone.

_ Rénine active.

_ Hormone antidiurétique.

3) La tolérance :

Elle est jugée sur les modifications de la pression artérielle moyenne et du pouls contrôlés au moins quotidiennement.

De plus un électrocardiogramme est réalisé le dixième jour du traitement à la recherche de signes d'ischémie ou de lésion, de troubles de l'excitabilité; ce dernier examen est réalisé par ailleurs à tout moment selon les informations cliniques.

B/ Methodes de dosages :

Urée, créatinine et électrolytes ont été déterminés par photométrie indirecte grâce à un appareil Technicon (CHEM 1).

La rénine active a été dosée par une technique radioimmunométrique (rénine IRMA Pasteur) et l'aldostérone par un dosage radioimmunologique (SB-ALDO-2 fabriqué par Sorin Biomedica, Italie) dans le laboratoire du Professeur Vandroux à Limoges.

La mesure des taux plasmatiques d'hormone antidiurétique a été réalisée par méthode radioimmunologique (21) dans le laboratoire du Professeur Ardaillou à Paris.

Le dosage des catécholamines est fait dans le service de pharmacologie du centre hospitalier de Limoges avec la collaboration du docteur LACHATRE sur des tubes en plastique héparinés contenant 100 µl de métabisulfite de sodium à 25 g/l et 100 µl d'EDTA à 4 g/l. Le prélèvement doit être fait à la même heure sur un cathéter mis en place depuis au moins une demi-heure et sans stress. Deux tubes doivent être remplis jusqu'au trait blanc (un pour les catécholamines libres, un pour les catécholamines totales); ces tubes sont descendus rapidement dans de la glace fondante dans le service de pharmacologie.

Les catécholamines libres (66), après extraction à partir du plasma par échange d'ions puis adsorption à pH 8,5 - 8,6 sur alumine activée sont désorbées par l'acide perchlorique 0,1 N; et dosées par chromatographie liquide à haute performance selon un procédé de polarité de phases inversée et appariement d'ions/détection électrochimique. l'analyse est effectuée en présence d'un étalon interne : La dihydroxybenzylamine.

C/ ETUDE STATISTIQUE :

1) Nombre de sujets nécessaires :

Nous estimons le pourcentage attendu de succès au traitement à vingt pour cent dans le groupe placebo et à cinquante cinq pour cent dans le groupe traité. Pour mettre en évidence cette différence, avec un risque alpha de cinq pour cent et un risque bêta de vingt pour cent, il faut douze malades par groupe, d'après Casagrande et Pike (22).

2) Analyse :

* Les caractères qualitatifs sont comparés par le test chi 2 de PEARSON avec la correction de YATES, ou par le test exact de FISCHER lorsque les effectifs théoriques estimés sont inférieurs ou égaux à 3,5. Le critère principal (natrémie) est à cet effet regroupé en deux classes : (1) < 130 mmol/l; (2) ≤ 130 mmol/l.

* Les caractères quantitatifs sont comparés par le test U de MANN et WHITNEY; compte tenu du faible effectif des groupes, de l'impossibilité de vérification de l'hypothèse de normalité des distributions d'autre part (SIEGLER, 1956). Dans le cas des séries appariées, le test T de WILCOXON a été utilisé chaque fois que le groupe comprenait au moins six sujets.

RESULTATS

I DONNEES DE BASE :

Tableau II :

groupe A (contrôle) comparé au groupe B (dopamine) par le test U de Mann Whitney. NS (non significatif)

| | Groupe A n = 5 | Groupe B n = 6 | |
|---------------------------|-------------------|-------------------|----|
| Age | 61 ± 16 | 51 ± 11 | NS |
| Sexe (M/F) | 3/2 | 3/3 | NS |
| Cirrhose ethylique | 3/5 | 6/6 | NS |
| Poids (Kg) | 59 ± 16 | 59 ± 13 | NS |
| PAM (mm Hg) | 98 ± 10 | 78 ± 13 | NS |
| Pouls (/mn) | 96 ± 13 | 83 ± 16 | NS |
| Diurèse (ml/j) | 950 ± 557 | 825 ± 499 | NS |
| Child Pugh | 11 ± 2 | 10 ± 1 | NS |
| Bili. (µmol/l) | 58 ± 35 | 80 ± 35 | NS |
| TP (%) | 53 ± 23 | 46 ± 14 | NS |
| Albumine (mg/l) | 27 ± 5 | 29 ± 6 | NS |
| Natrémie (mmol/l) | 124 ± 6 | 125 ± 6 | NS |
| U _{Na} (mmol/j) | 20 ± 12 | 19 ± 11 | NS |
| Kaliémie (mmol/l) | 4,4 ± 0,7 | 4,6 ± 0,6 | NS |
| Créat (µmol/l) | 84 ± 17 | 71 ± 15 | NS |
| C créat (ml/mn) | 58 ± 15 | 53 ± 26 | NS |
| CH ₂ O (ml/mn) | - 0,33 ± 0,56 | - 0,33 ± 0,2 | NS |
| PRA (ng/l) | 243 ± 55 | 226 ± 106 | NS |
| Aldo (pg/l) | 816 ± 317 | 782 ± 307 | NS |
| ADH (pg/ml) | 8,4 ± 4,3 | 5,3 ± 2,21 | NS |
| NA l (nmol/l) | 4,16 ± 2 | 3,68 ± 2,37 | NS |
| Ad l (nmol/l) | 0,8 ± 0,93 | 0,58 ± 0,54 | NS |
| NA t (nmol/l) | 14,3 | 17 ± 5 | NS |
| Ad t (nmol/l) | 5,08 | 2,2 ± 1 | NS |

Les groupes A et B sont comparables à priori, compte tenu de l'absence de différence significative entre les données clinico-biologiques précédentes l'étude (tableau II).

II CRITERE PRINCIPAL :

A/ Evolution de la natrémie (en mmol/l) en fonction du temps :

figures 4 et 5 .

B/ La natrémie est elle corrigée par le traitement ?

La natrémie au dixième jour de traitement est supérieure à 130 mmol/l une fois sur cinq dans le groupe A et une fois sur six dans le groupe B. Le test exact de Fischer réalisé ne mets pas en évidence de différence significative (tableau III).

| | groupe A | groupe B |
|-----------|----------|----------|
| Na < 130 | 4 | 5 |
| Na >= 130 | 1 | 1 |

TABLEAU III

Figure 4 :
 Natrémie en mmol/l
 en fonction du temps
 dans le groupe A
 cas par cas

moyenne —

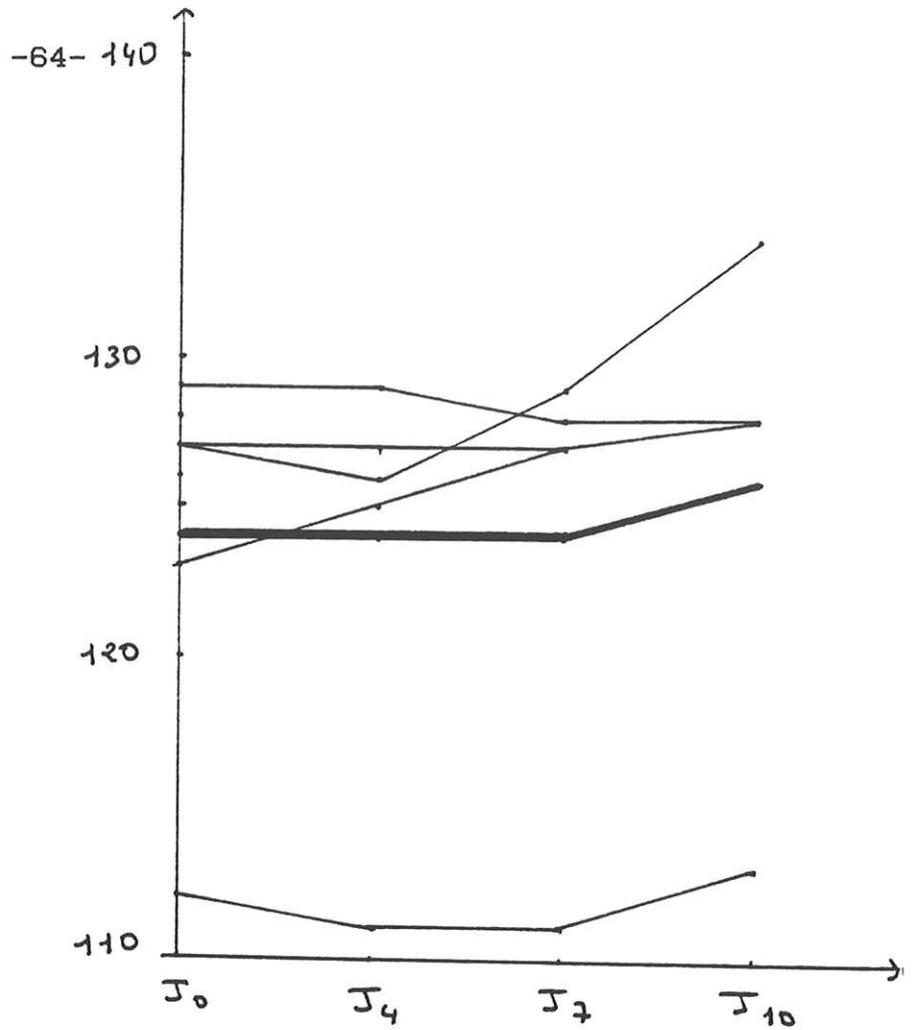
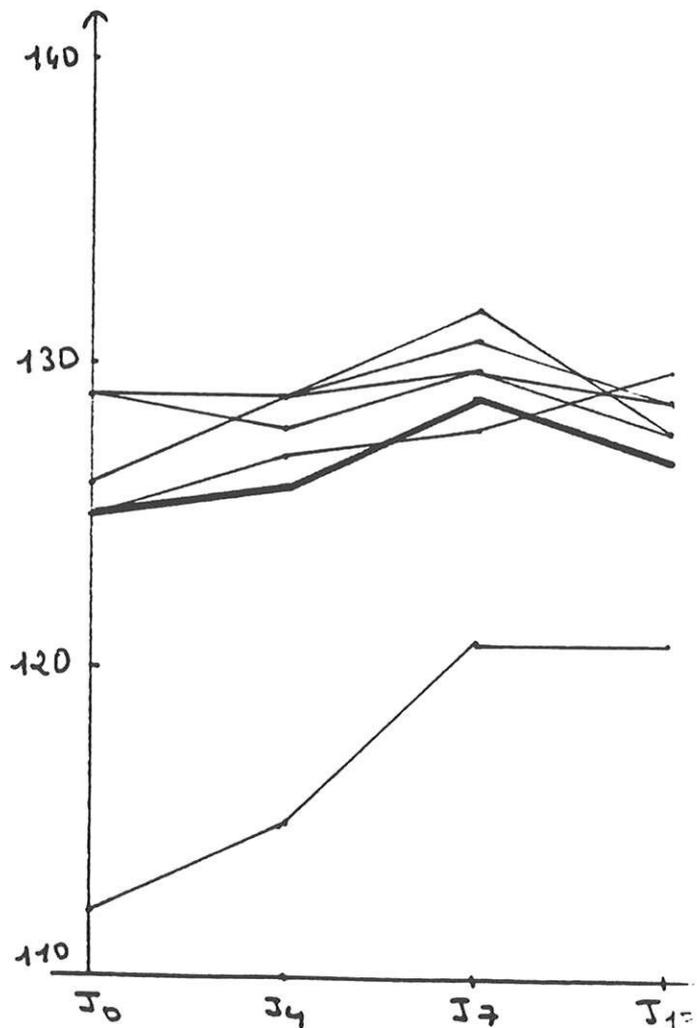


figure 5 :
 Natrémie en mmol/l
 en fonction du temps
 dans le groupe B
 cas par cas

moyenne —



C/ La natrémie est elle améliorée par le traitement ?

Les natrémies avant et après traitement, pour chaque groupe, ont été comparées par le test T de Wilcoxon pour données appariées. Il n'y a pas de différence significative au seuil 5%.

Cependant il existe une amélioration significative de la natrémie dans le groupe traité par dopamine entre le premier et le septième jour de traitement.

On note de plus, sur les figures 4 et 5, une tendance plus prononcée vers la hausse des valeurs de natrémie en fonction du temps dans le groupe B. Et cette tendance semble plus prononcée pour des chiffres initiaux très diminués de natrémie. Il ne s'agit pas d'un phénomène liée à la loi de la régression vers la moyenne puisqu'il n'est pas retrouvé pour le sujet du groupe A présentant une hyponatrémie sévère.

III CRITERES SECONDAIRES :

A/ DIMINUTION DE L'IMPORTANCE DE L'ASCITE :

Les patients ont été regroupés en deux groupes selon l'existence ou non d'une diminution de l'ascite entre le début et la fin du traitement (tableau IV). L'analyse grâce au test exact de Fischer ne mets pas en évidence de différence significative.

TABLEAU IV

| | groupe A | groupe B |
|------------------------|----------|----------|
| diminution de l'ascite | 3 | 2 |
| non diminution | 2 | 4 |

B/ EVOLUTION DU POIDS EN FONCTION DU TEMPS :

L'analyse a utilisé le test T de Wilcoxon dans chaque groupe entre le premier et le dixième jour de traitement. Il n'est pas observé de différence significative (figures 6 et 7).

figure 6 : Le poids, en Kg, en fonction du temps dans le groupe A

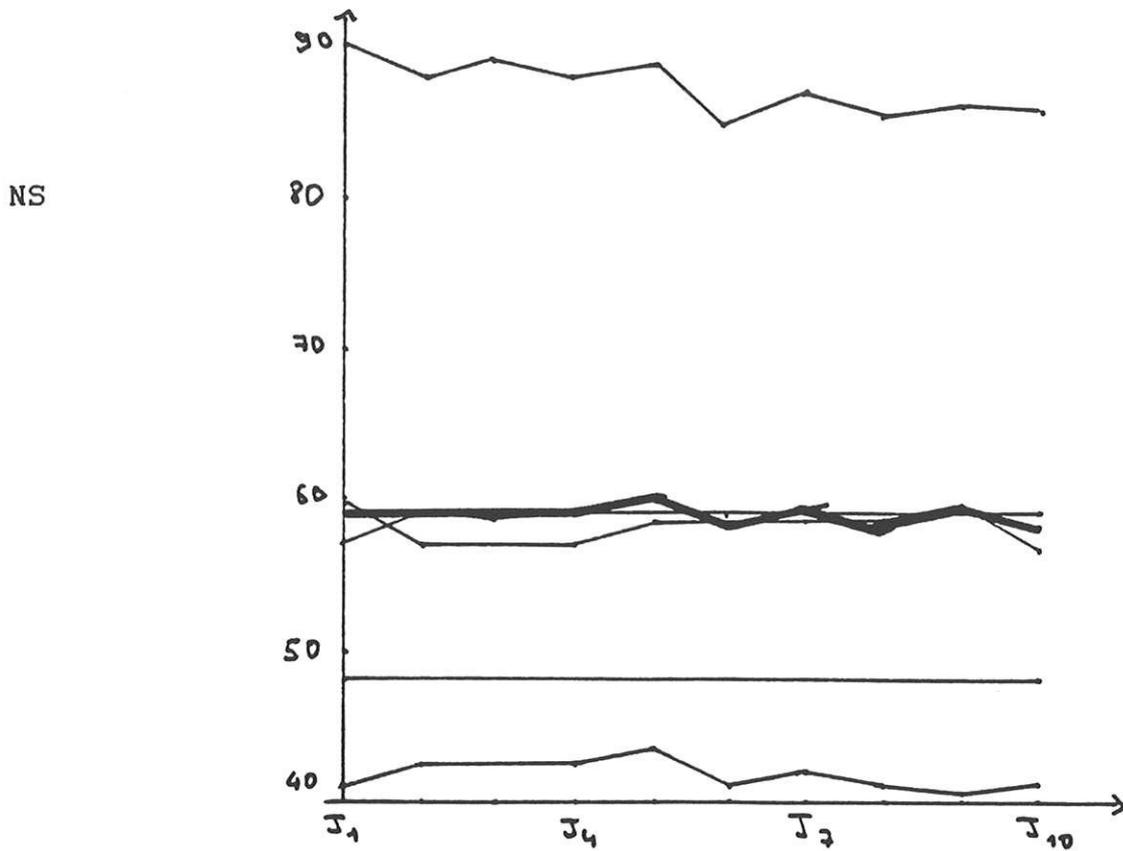
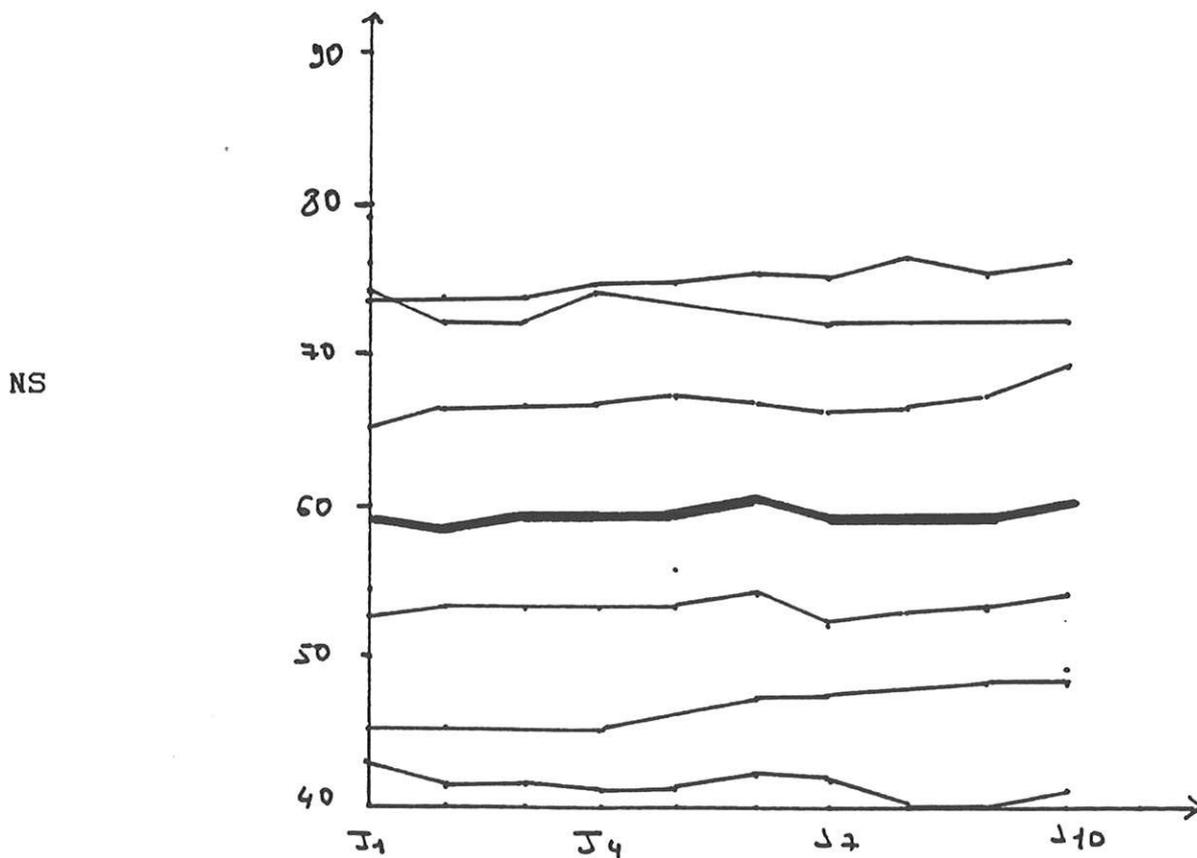


figure 7 : Le poids, en Kg, en fonction du temps dans le groupe B



C/ LA DIURESE EN FONCTION DU TEMPS :

L'analyse a utilisé le test T de Wilcoxon dans chaque groupe entre le premier et le dixième jour de traitement. Il n'est pas observé de différence significative.

Il apparait une tendance à la diminution de la diurèse dans le groupe A (figures 8 et 9).

D/ LA NATRIURESE EN FONCTION DU TEMPS :

L'analyse a utilisé le test T de Wilcoxon dans chaque groupe entre le premier et le dixième jour de traitement. Il n'est pas observé de différence significative.

Il apparait une tendance à la diminution de la natriurèse dans le groupe A (figure 10).

E/ LA CLAIRANCE DE LA CREATININE EN FONCTION DU TEMPS :

L'analyse a utilisé le test T de Wilcoxon dans chaque groupe entre le premier et le dixième jour de traitement. Il n'est pas observé de différence significative (figures 11 et 12).

F/ LA CLAIRANCE DE L'EAU LIBRE EN FONCTION DU TEMPS :

L'analyse a utilisé le test T de Wilcoxon dans chaque groupe entre le premier et le dixième jour de traitement. Il n'est pas observé de différence significative (figure 13).

figure 8 :
Diurèse du groupe A
en ml/jour
en fonction du temps

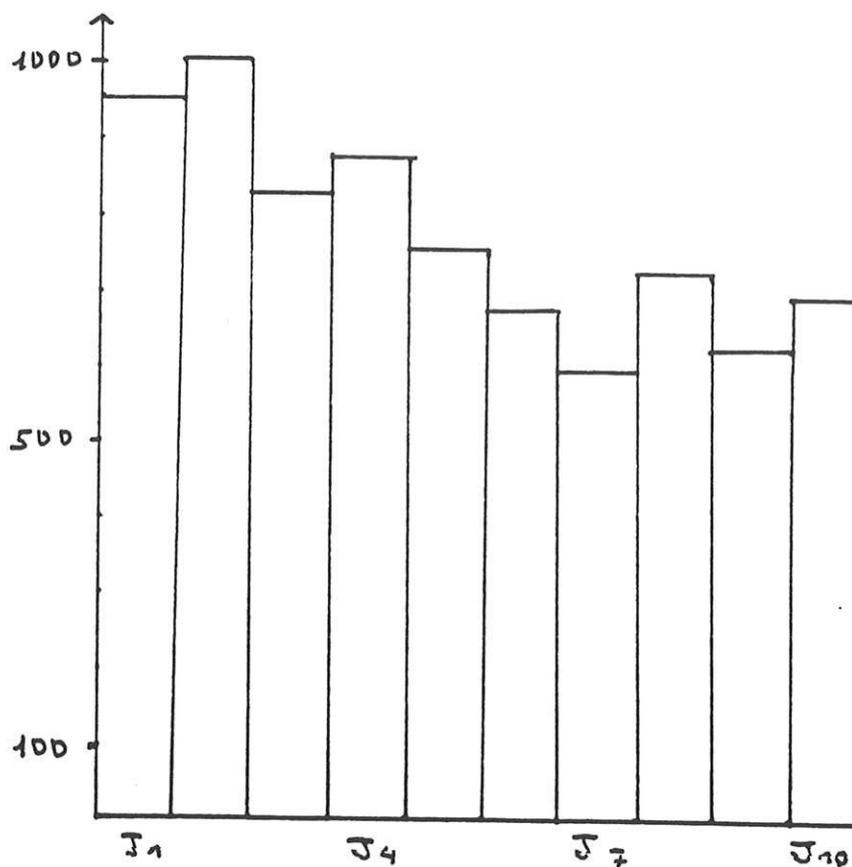


figure 9 :
diurèse du groupe B
en ml/jour
en fonction du temps

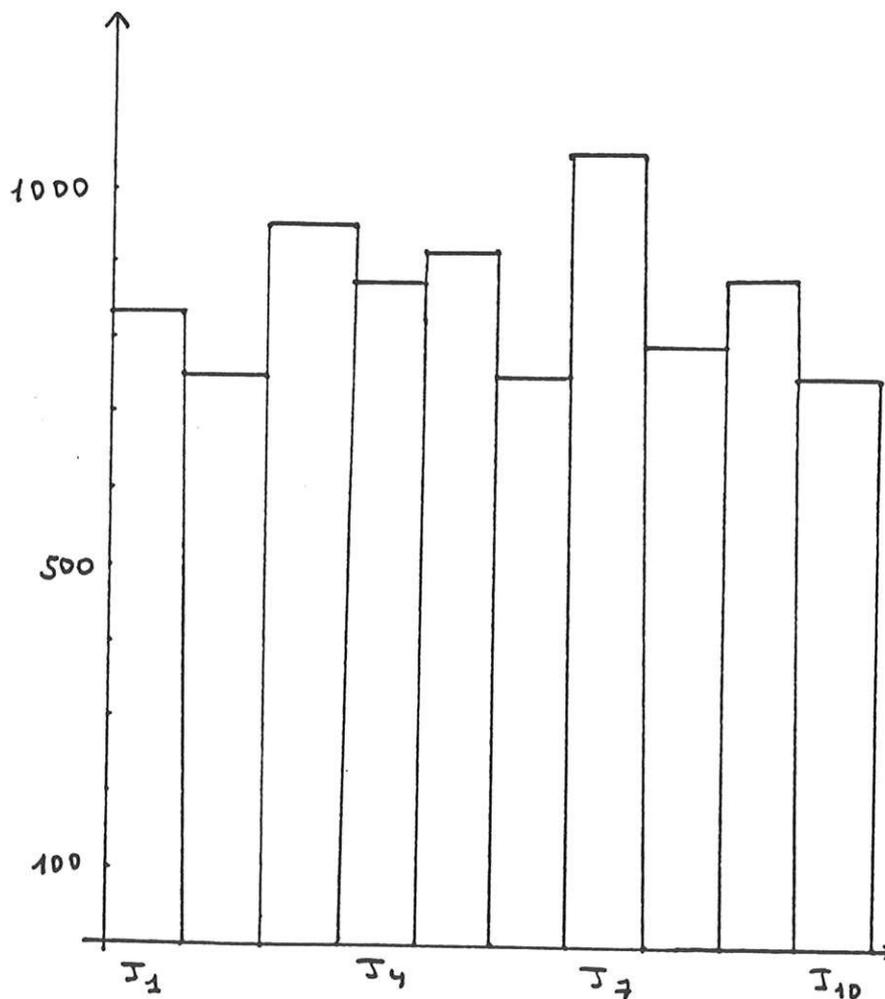


FIGURE 10 :
natriurèse en mmol/jour, fonction du temps.

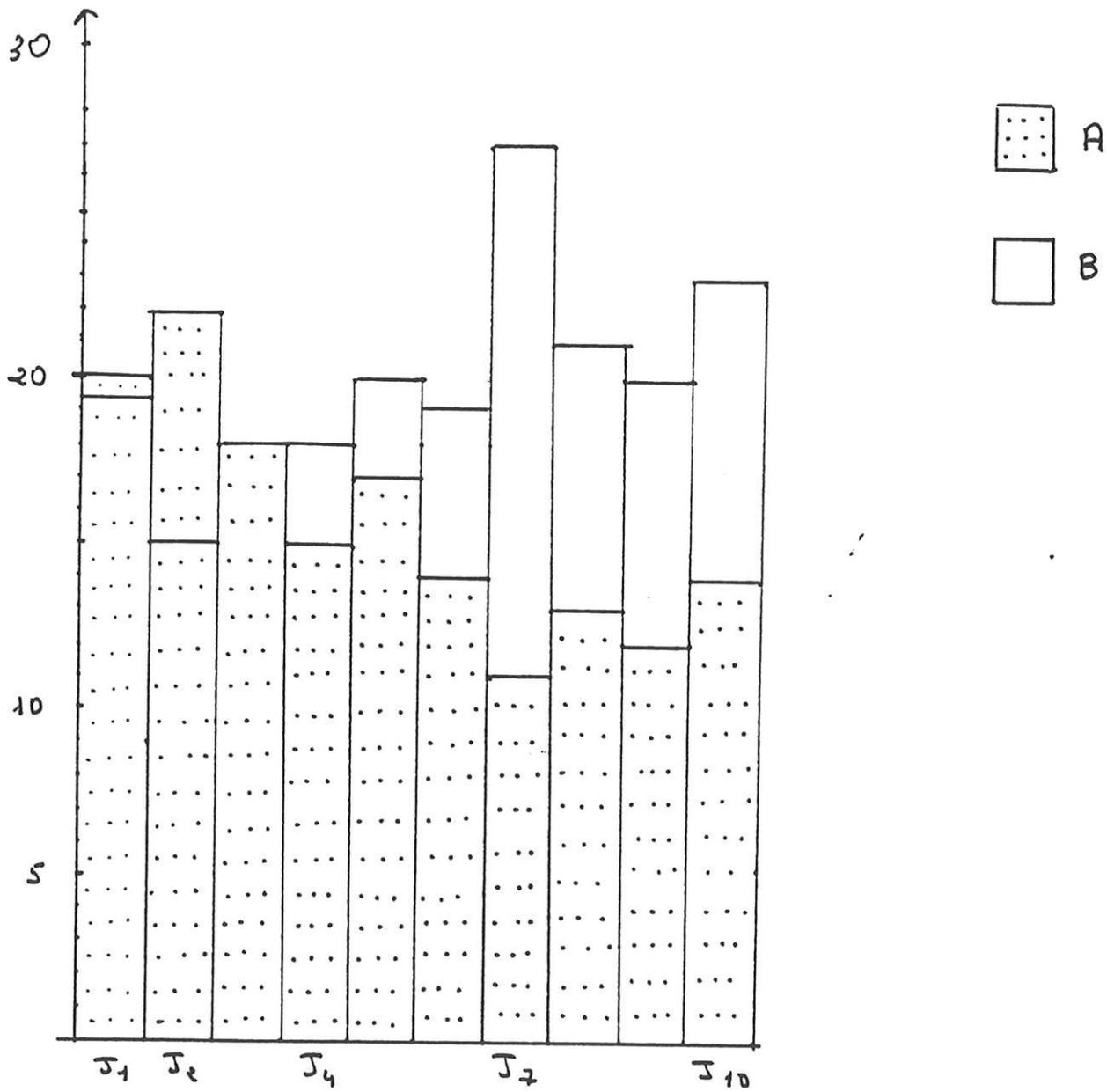


FIGURE 11 :
C créat en ml/mn
dans le groupe A
cas par cas
en fonction du temps

moyenne : **—**

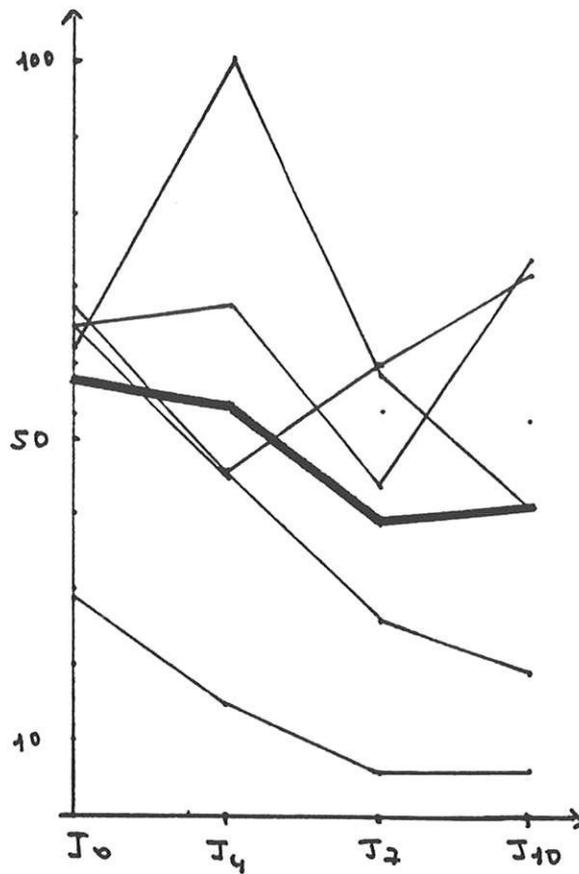


FIGURE 12 :
C créat en ml/mn
dans le groupe B
cas par cas
en fonction du temps

moyenne : **—**

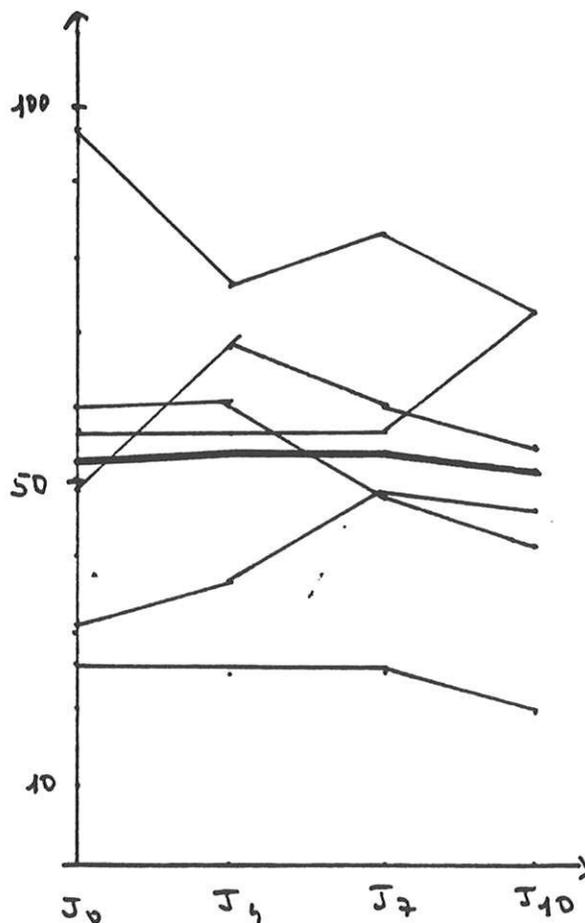
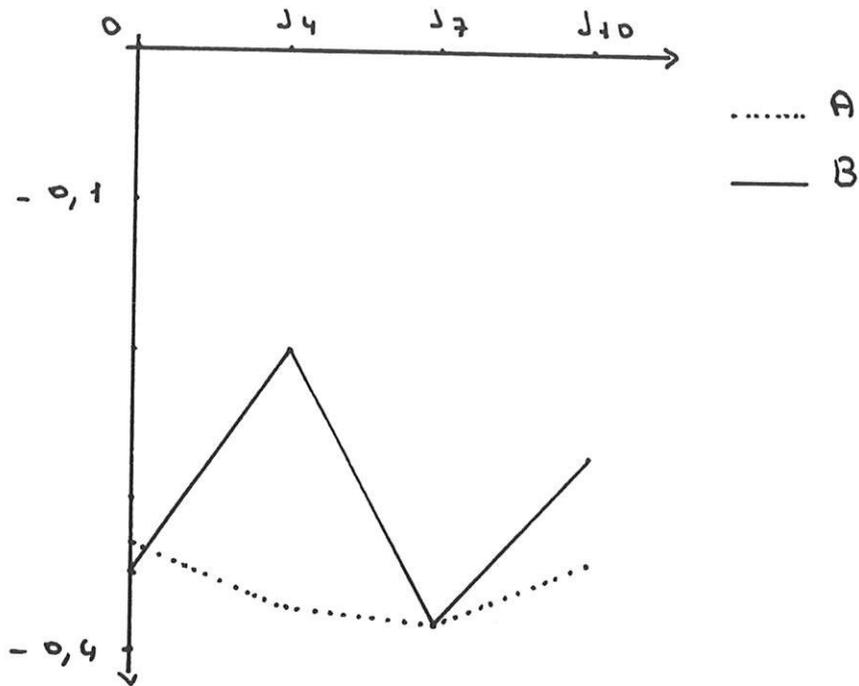


FIGURE 13 : la clairance de l'eau libre en ml/mn, fonction du temps.



G/ L'HORMONE ANTIDIURETIQUE EN FONCTION DU TEMPS :

L'analyse a utilisé le test T de Wilcoxon dans chaque groupe entre le premier et le dixième jour de traitement. Il n'est pas observé de différence significative (figures 14 et 15).

La tendance à l'augmentation des taux d'hormone anti-diurétique dans le groupe A n'est pas retrouvée dans le groupe B.

FIGURE 14 :
ADH en pg/ml
dans le groupe A

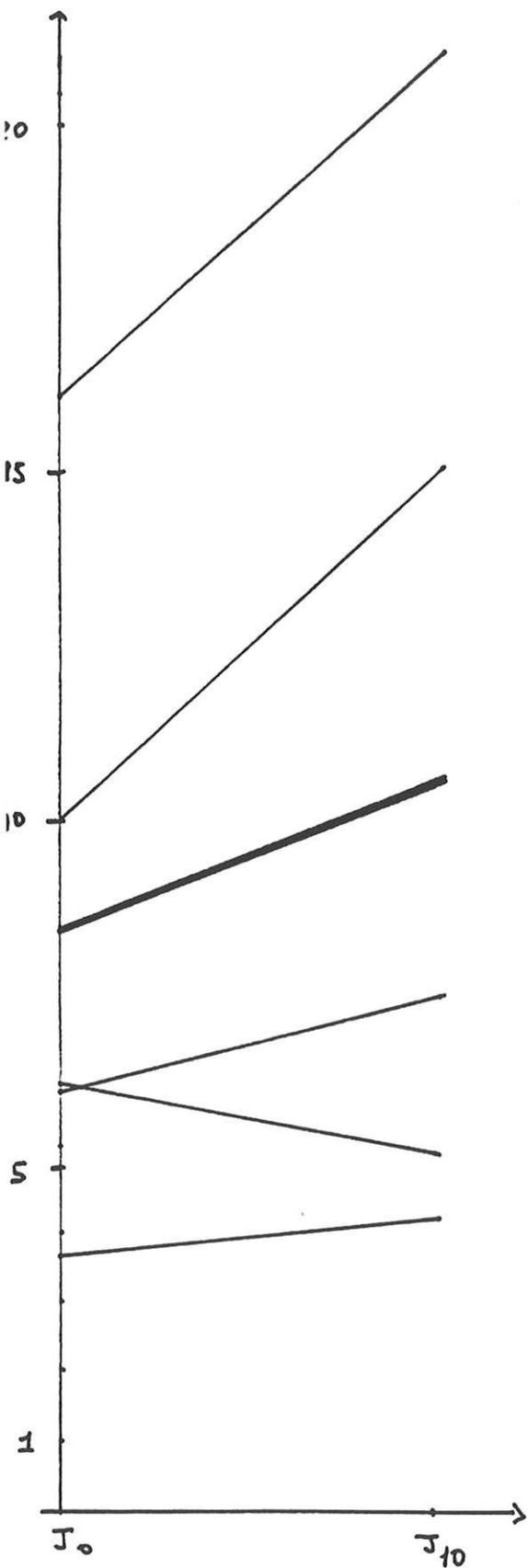
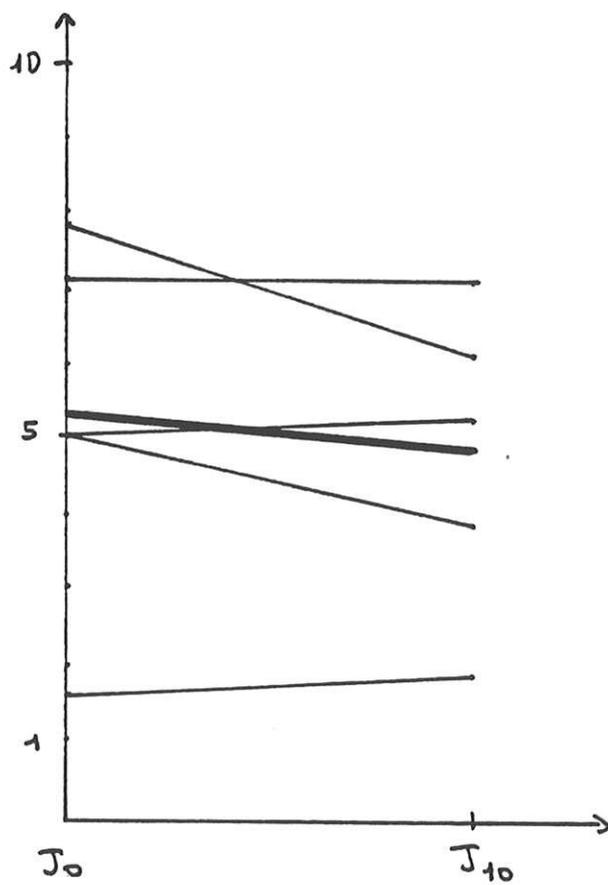


FIGURE 15
ADH en pg/ml
dans le groupe B



H/ TAUX DE CATECHOLAMINES CIRCULANTES :

Aucun test statistique n'a été exécuté du fait de la disparité des échantillons et de leurs effectifs très petits (tableau V et VI).

Les valeurs normales sont :

NA t < 8,5 nmol/l; NA l < 3 nmol/l

Ad t < 1,1 nmol/l; Ad l < 0,55 nmol/l

Sur les tableaux V et VI, on note que d'une façon générale le rapport catécholamine libre sur totale est conservé par rapport à celui du sujet normal.

Les valeurs sont dans l'ensemble élevées et il n'y a pas de tendance dans aucun des groupes vers une diminution de ces valeurs au bout des dix jours de traitement.

TABLEAU V : catécholamines du groupe A.

| | Noradrénaline | | | | Adrénaline | | | |
|---------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | NA t | | NA l | | Ad t | | Ad l | |
| | J ₀ | J ₁₀ |
| cas N°3 | 14,3 | 10,9 | 1,88 | 2,09 | 5,08 | 8,7 | 0,13 | 1,3 |
| cas N°5 | | 8,1 | 3,1 | 1,9 | | 0,3 | 0,1 | 0,1 |
| cas N°6 | | | 3,7 | 9,6 | | | 0,89 | 13,4 |
| cas N°7 | | | 7,62 | 13,99 | | | 2,56 | 4,4 |
| cas N°9 | | 16,7 | 4,5 | 3,63 | | 2,7 | 0,3 | 0,39 |

TABLEAU VI : catécholamines du groupe B.

| | Noradrénaline | | | | Adrénaline | | | |
|----------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | NA t | | NA l | | Ad t | | Ad l | |
| | J ₀ | J ₁₀ |
| cas N°1 | 17,9 | 35,5 | | 4 | 2,08 | 4,02 | | 1,5 |
| cas N°2 | 17,4 | 29,8 | | 7,32 | 0,79 | 10,5 | | 1,03 |
| cas N°4 | 7,6 | 9,7 | 1,94 | 2,08 | 3,5 | 4,6 | 0,7 | 1,6 |
| cas N°8 | 23,4 | | 6,6 | 7,29 | 1,71 | | 1,42 | 1,29 |
| cas N°10 | | | 1,53 | 3,71 | | | 0,1 | 0,73 |
| cas N°11 | | | 4,65 | | | | 0,1 | |

I/ LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE :

Les valeurs normales sont :

Activité rénine plasmatique couchée : < 19 pg/ml

Aldostérone couchée : < 150 pg/ml

Ces valeurs ne peuvent être étudiées comme des valeurs strictement quantitatives du fait des limites supérieures du dosage fixées à 270 pour l'ARP et 1000 pour l'aldostérone.

Par contre, rassemblées en deux groupes selon qu'elles sont normales ou non , le test exact de Fischer ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes A et B.

On remarque que les valeurs sont en général très élevées et ne présentent pas de tendance vers la diminution dans aucun des deux groupes.

1) GROUPE A

| | PRA | | Aldostérone | |
|---------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | J ₀ | J ₁₀ | J ₀ | J ₁₀ |
| cas N°3 | >270 | >270 | 948 | >1000 |
| cas N°5 | >270 | >270 | 184 | 292 |
| cas N°6 | >270 | >270 | 949 | >1000 |
| cas N°7 | 133 | >270 | >1000 | >1000 |
| cas N°9 | >270 | >270 | >1000 | >1000 |

2) GROUPE B :

| | PRA | | Aldostérone | |
|----------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | J ₀ | J ₁₀ | J ₀ | J ₁₀ |
| cas N°1 | >270 | >270 | 932 | 997 |
| cas N°2 | >270 | >270 | 580 | 580 |
| cas N°4 | >270 | >270 | >1000 | >1000 |
| cas N°8 | >270 | >270 | >1000 | >1000 |
| cas N°10 | 8,1 | 9,5 | 182 | 129 |
| cas N°11 | >270 | >270 | >1000 | >1000 |

J/ NOMBRE ET QUANTITE DES PONCTIONS D'ASCITE :

Dans le groupe A (5 sujets) il a été réalisé cinq ponctions avec un total retiré de onze litres d'ascite et la perfusion de 110 g d'albumine.

Dans le groupe B (6 sujets) il a été réalisé trois ponctions avec un total retiré de sept litres d'ascite et la perfusion de 70 g d'albumine.

K/ VARIATIONS DE L'ALBUMINE EN GRAMMES PAR LITRE :

| groupe A | | | groupe B | | |
|----------|----------------|-----------------|----------|----------------|-----------------|
| | J ₀ | J ₁₀ | | J ₀ | J ₁₀ |
| cas N°3 | 23 | 23 | cas N°1 | 39 | 36 |
| cas N°5 | 24 | 26 | cas N°2 | 25 | 25 |
| cas N°6 | 25 | 25 | cas N°4 | 30 | 27 |
| cas N°7 | 28 | 24 | cas N°8 | 26 | 27 |
| cas N°9 | 36 | 32 | cas N°10 | 21 | 26 |
| | | | cas N°11 | 34 | 31 |
| Moyenne | 27 ±5 | 26 ±3 | | 29 ±6 | 29 ±4 |

Il n'y a pas de modification significative de l'albuminémie entre les groupes A et B. L'albuminémie n'est pas modifiée par l'un ou l'autre traitement.

L/ Evolution à moyen terme :

Groupe A :

un décès un jour après la fin du traitement (cas N°6).

cas N°9 : persistance de l'ascite, hyponatrémie fluctuante deux mois après.

Groupe B :

un décès quarante cinq jours après le traitement (cas N°11).

cas N°8 : persistance de l'hyponatrémie et de l'ascite deux mois plus tard.

cas N°1 : persistance de l'ascite, hyponatrémie fluctuante un an après.

dans les autres cas, les patients ont été perdus de vue.

DISCUSSION

I DISCUSSION DES METHODES :

A/ POPULATION ETUDIEE :

La population étudiée est peu importante alors que l'on aurait pu penser cette dernière plus nombreuse au vu de la fréquence de l'association ascite - hyponatrémie notée dans la littérature et dans nos observations cliniques quotidiennes. Ceci peut être en relation avec deux points :

1) l'élimination, par les critères d'inclusion, des causes d'hyponatrémie fréquentes comme la prise de diurétiques. Ces dernières se corrigent en effet assez vite après l'arrêt des diurétiques imposé au minimum cinq jours avant l'inclusion dans l'étude.

2) le refus par les patients alcooliques et peu complaisants de signer le formulaire de consentement pour cette étude d'une durée de quinze jours.

On remarque d'après les données initiales que cette population concerne des patients présentant une cirrhose évoluée et grave, le score de child moyen est compris entre 10 et 11.

Par contre la créatinine est le plus souvent normale et la diurèse rarement inférieure à 300 ml/jour.

La kaliémie est peu perturbée.

Il existe une hyperactivité du système rénine-angiotensine quasi constante et une sécrétion non osmotique d'hormone antidiurétique. Cette sécrétion hormonale est certainement liée à un volume circulant "inefficace" (88) et dépasse sa fonction physiologique, qui consiste à rétablir cette volémie par l'action vasoconstrictrice de la vasopressine, du fait de son action complémentaire sur la rétention hydrique.

B/ METHODES STATISTIQUES :

En raison de l'utilisation de tests non paramétriques (distribution non normale) et des petits effectifs, la puissance très faible ne peut pas mettre en évidence des différences significatives.

Cependant on ne peut éliminer l'hypothèse que sur de plus gros échantillons, des différences significatives apparaissent. D'autant plus que certaines tendances semblent montrer un avantage à l'utilisation de la dopamine : la natrémie suit une courbe ascendante dans le temps essentiellement dans le groupe B et davantage lorsque la natrémie est très abaissée, sans que l'on puisse opposer la loi de la régression vers la moyenne puisque le cas du groupe A présentant une hyponatrémie sévère ne s'améliore pas.

C/ PROPOSITIONS POUR DEFINIR UN PROTOCOLE D'ETUDE :

1) Afin que les données soient comparables, et étant donné les diverses formes d'insuffisance rénale du cirrhotique (45) ou même d'appellation de ces formes d'insuffisance rénale par les hépatologues, il est indispensable que soient précisés les caractères cliniques et biologiques des fonctions rénales et hépatiques de chaque patient au début de l'inclusion.

2) Les critères d'exclusion, clairement définis, doivent comprendre : insuffisance cardiaque, hépatocarcinome, état septicémique, épisode d'encéphalopathie ou d'hémorragie digestive en cours, hyponatrémie de déplétion et médicaments néphrotoxiques.

3) Afin d'obtenir des groupes de patients qui puissent être analysés par des tests statistiques puissants, il faut encourager les études multicentriques. Connaître le pourcentage de la population des

cirrhotiques avec ascite qui a été inclus est utile.

4) Les données de qualité de vie du patient et du vécu du traitement sont à prendre en considération (nombre de ponctions, durée d'immobilisation).

5) Enfin les données économiques sont de plus en plus mises en exergue.

II DISCUSSION DES RESULTATS :

A/ LA TOLERANCE DU TRAITEMENT :

Jugée sur le contrôle de la pression artérielle moyenne , du pouls et de l'électrocardiogramme, elle semble bonne.

Cependant, dans deux cas la dopamine n'a été administrée qu'à la dose de 1,5 µg/Kg/mn à partir du deuxième jour du fait soit d'une pression artérielle basse (85/60 mmHg) dans le cas N°4; soit de l'existence d'une fibrillation auriculaire dans le cas N°1.

Il faut toutefois noter l'intérêt que peuvent présenter les formes orales de dopamine comme l'ibopamine commercialisée actuellement en Italie. Elles permettent de ne pas utiliser de voie veineuse et sont donc mieux acceptées par le patient tout en ne présentant pas le risque nosocomial des cathéters veineux.

B/ EFFICACITE DU TRAITEMENT :

Il n'a pas été observé de correction de la natrémie statistiquement plus importante avec la dopamine, toutefois la courbe en fonction du temps amorce une tendance à la correction dans le groupe B (figures 4 et 5).

Récapitulatif des différentes études sur les effets de la dopamine au niveau rénal :

| auteur | patients | C créat | U _{Na} | diurèse | FSR |
|----------------------|---------------------|---------|-----------------|---------|------|
| McDonald (78) | normaux | + | + | + | + |
| Bennett (9) | SHR | + NS | + | + NS | + NS |
| Barnardo (7) | SHR | + NS | 0 | 0 | + |
| Espiritu (38) | cirrhose | - | + NS | + NS | |
| McGaffey (79) | cirrhose | 0 | 0 | 0 | + |
| Salerno (103) | cirrhose | | + | + | |
| Salerno (102) | cirrhose | | | | |
| | U _{Na} >20 | + | + | + | |
| | U _{Na} <20 | 0 | 0 | 0 | |
| Etude personnelle | ascite hypoNa | 0 | + NS | 0 | |

0 pas de changement

- diminution, + augmentation

NS non significatif au seuil 5%.

La dopamine induit chez l'homme normal (78) une augmentation du flux plasmatique rénal, de la clairance de la créatinine, de la diurèse et de la natriurèse.

Il a été mis en évidence des récepteurs à la dopamine au niveau du tubule proximal qui semblent diminuer la réabsorption d'eau et de sodium (60).

Autant de raisons qui peuvent faire croire à l'intérêt de la dopamine chez les cirrhotiques, cependant, il ne se dégage pas de l'ensemble des études du tableau ci-dessus une impression d'activité manifeste.

Seul le flux plasmatique rénal apparaît augmenté de façon reproductible.

L'apparente inefficacité de la dopamine peut être liée à un manque de spécificité sur les récepteurs rénaux et à une action néfaste sur la circulation mésentérique à type de vasodilatation (54).

L'emploi de molécules plus spécifiques des récepteurs DA₁ comme le fenoldopam (54) n'a pas apporté de meilleurs résultats; il a persisté une vasodilatation splanchnique avec hypotension artérielle qui limite cette utilisation.

C/ ROLE DE L'HORMONE ANTIDIURETIQUE :

Melloni rapporte que chez des rats en oligurie après administration d'hormone antidiurétique, l'ibopamine peut restaurer la diurèse en entraînant une diminution des résistances vasculaires rénales. Il émet l'hypothèse que l'activité de l'ibopamine soit en relation avec les taux d'ADH, mais dans son étude chez le cirrhotique ascitique, il trouve des valeurs d'ADH effondrées avant ou après traitement par ibopamine (80). Dans notre étude les valeurs basales sont en général supérieures à la normale, tout comme le décrivent Bichet (11) et Ardaillou (2). Et tandis que dans le groupe A son taux plasmatique augmente, il tend à diminuer dans le groupe traité par dopamine. Ceci pourrait confirmer l'hypothèse de Melloni.

D'autres auteurs (88) suggèrent que la bromocriptine, un agoniste dopaminergique augmente la sécrétion d'ADH. Cependant Salerno (103) a montré au niveau rénal que la bromocriptine est un agoniste sélectif des récepteurs DA_2 et que ses effets sont l'inverse de ceux de la dopamine qui pourrait intervenir donc par l'intermédiaire des récepteurs DA_1 .

Dans le cas N°8 les valeurs d'ADH sont basses et laissent donc penser que l'hyponatrémie peut être liée à d'autres médiateurs que l'ADH.

D/ Action sur le système rénine-angiotensine :

Comme Tesar (115), nous ne trouvons pas de modification des taux d'aldostérone ou d'activité plasmatique de la rénine après perfusion de dopamine chez le cirrhotique. Cependant la dopamine diminue l'ARP chez des sujets sains, mais pas l'aldostérone (115).

D'autres auteurs, par contre, décrivent une diminution des taux d'aldostérone après perfusion de dopamine (102) ou une diminution de l'activité de la rénine plasmatique (7).

Une remarque concernant le patient N°10 où les taux d'aldostérone, de rénine active, et de cathécolamines sont normaux. Ce patient était sous avlocardyl* au titre de la prévention des hémorragies digestives du cirrhotique. Ceci confirme la diminution par l'avlocardyl* de l'activité du système rénine angiotensine (8).

E/ CATECHOLAMINES :

Leurs valeurs de base sont élevées et ceci a déjà été relaté.

Malgré l'amélioration de la fonction rénale parfois rencontrée, le taux de catécholamines est toujours augmenté après traitement. Ce phénomène a été aussi décrit après immersion dans l'eau de cirrhotiques (35). Il contribue à mettre en évidence que les perturbations rénales du cirrhotique ne peuvent être attribuées aux seules anomalies des catécholamines, mais qu'il s'agit bien d'un dérangement multifactoriel dont tous les éléments et surtout leurs liens ne sont pas encore clairement établis.

CONCLUSION

Bien que les modifications hémodynamiques rénales jouent un rôle de premier plan dans l'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique, il existe d'autres causes importantes dont les modalités d'action demandent encore des études complémentaires.

La dopamine ne peut, en l'état actuel des résultats des essais thérapeutiques, être choisie comme traitement de première intention.

Elle n'améliore pas le taux de filtration glomérulaire, l'hyponatrémie, la diurèse et la natriurèse de façon statistiquement significative. Cependant aucune étude ne dispose de groupes de patients suffisamment importants pour conclure définitivement à l'absence d'efficacité.

L'utilisation de la dopamine apparaît ralentir ou éviter l'aggravation spontanée de cette insuffisance rénale par le maintien d'un flux plasmatique rénal minimum.

Son emploi par voie orale, chez le cirrhotique ascitique sans insuffisance rénale majeure, est davantage efficace et pourrait, associé au furosémide, diminuer les effets indésirables de ce dernier (104).

Toutefois, ses effets sur la circulation splanchnique, à type de vasodilatation, tendent à limiter son intérêt chez le cirrhotique décompensé.

La recherche s'oriente actuellement vers des molécules qui entraînent à la fois une vasodilatation rénale et une vasoconstriction splanchnique comme par exemple : l'ornipressine.

La prévention reste actuellement l'élément primordial de la prise en charge de l'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique.

b i b l i o g r a p h i e

- 1 - ANTILLON M, COMINELLI F, LO S, MORAN M, SOMBERG K, REYNOLDS T, ZIPSER R.D : Effects of oral prostaglandins on indomethacin-induced renal failure in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of rheumatology*, 1990, 17, 46-49.
- 2 - ARDAILLOU R, BENMANSOUR M, RONDEAU E, CAILLENS H : Métabolisme et sécrétion de l'hormone antidiurétique dans l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance hépatique. *Actualités néphrologiques de l'hopital Necker*, Flammarion, 1983, 103-115.
- 3 - ARIEFF A.I, CHIDSEY C.A : Renal function in cirrhosis and the effects of prostaglandin A1. *The american journal of medicine*, 1974, 56, 695-703.
- 4 - ARROYO V, RODES J : Physiopathologie, clinique et traitement des syndromes oedémateux ascitiques du cirrhotique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 7034 D40. 9, 1986.
- 5 - BACQ Y, ROULOT D, BRAILLON A, LEBREC D : Effets hémodynamiques de la dopamine au cours de la cirrhose. *Med et chir dig*, 1990, dec, 216-7.
- 6 - BAISSSET A, ANDRIEU M, COTONAT J, MONTASTRUC J.L, MONTASTRUC P : Dopamine. Quelques acquisitions physiologiques et pharmacologiques récentes. *Rev. Med. Toulouse*, 1976, XII, 725-739.
- 7 - BARNARDO D.E, BALDUS W.P, MAHER F.T : Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 1970, 58, 524-531.
- 8 - BATAILLE C, BERCOFF E, PARIENTE E.A, VALLA D, LEBREC D : effects of propranolol on renal blood flow and renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 1984, 86, 129-33.
- 9 - BENNETT W.M, KEEFFE E, MELNYK C, MAHLER D, ROSCH J, PORTER G. A : Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch. Intern. Med*, 1975, 135, 964-971.
- 10 - BICHET D : Les anomalies de l'excrétion de l'eau et du sodium par le rein au cours de la cirrhose décompensée. *Gastroenterol Clin Biol*, 1985, 9, 829-837.
- 11 - BICHET D, SZATALOWICZ V, CHAIMOVITZ C, SCHRIER R.W : Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Annals of internal medicine*, 1982, 96, 413-417.
- 12 - BICHET D.G, VICKI J, VAN PUTTEN V.J, SCHRIER R.W : Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *The new england journal of medicine*, 1982, 307, 1552-7.

- 13 - BLANC P, LYONNET P, DAURES J.P, ROUILLON J.M : Correction volémique après ponction d'ascite abondante chez le cirrhotique. résultats d'une étude contrôlée comparant albumine dextran 40. Gastroenterol Clin et Biol, 1991, 2Bis, A233.
- 14 - BOREN K.R, HENRY D.P, SELKURT E.E, WEINBERGER M.H : Renal modulation of urinary catecholamine excretion during volume expansion in the dog. Hypertension, 1980, 2, 383-389.
- 15 - BORIES P, GARCIA COMPEAN D, MICHEL H. and a multicenter group : The treatment of refractory ascites by the Le Veen shunt. A multicenter controlled trial (57 patients). J. Hepatol, 1986, 3, 212-218.
- 16 - BOYER T.D, ZIA P, REYNOLDS T.B : Effect of indomethacin and prostaglandin A₁ on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. Gastroenterology, 1979, 77, 215-222.
- 17 - BRAILLON A, TRIBOUT B, REIX N, CAPRON J.P : Le métoclopramide et le propranolol sont-ils contre-indiqués, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, chez les malades atteints de cirrhose avec ascite ? Gastroenterol Clin Biol, 1986, 10, 231-33.
- 18 - BRONZI G, ORLANDO D, DE FEUDIS L, DELLE MONACHE G, SCUDIERI M, SERGIACOMO L, BERNARDI M, PESA O : L'iponatremia nel cirrotico con ascite. Minerva-Med, 1990, 81 (9), 591-6.
- 19 - CABRERA J, INGLADA L, QUINTERO E, JIMENEZ W, LOSADA A, MAYOR J, GUERRA C : Large-volume paracentesis and intravenous saline : Effects on the renin-angiotensin system. Hepatology, 1991, 14, 1025-1028.
- 20 - CADE R, WAGEMAKER H, VOGEL S, MARS D, HOOD-LEWIS D, PRIVETTE M, PETERSON J, SCHLEIN E, HAWKINS R, RAULERSON D, CAMPBELL K : Hepatorenal syndrome. studies of the effect of vascular volume and intraperitoneal pressure on renal and hepatic function. Am J Med 1987, 82, 427-38.
- 21 - CAILLENS H, PRUSZCZYNSKI W, MEYRIER A, ANG K.S, ROUSSELET F, ARDAILLOU R : Relationship between change in volemia at constant osmolality and plasma antidiuretic hormone. Mineral electrolyte metab. 1980, 4, 161-171.
- 22 - CASAGRANDE J.F, PIKE M.C, SMITH P.G : An improved approximate formula for calculating sample sizes for comparing two binomial distributions. Biometrics 1978, 34, 483-6.
- 23 - CASTELLANO G, SOLIS-HERRUZO J.A, MORILLAS J.D, LARRODERA L, COCA C, GONZALEZ-GAMARRA A, MUNOZ-YAGUE T : Antidiuretic hormone and renal function after water loading in patients with cirrhosis of the liver. Scand. J. Gastroenterol, 1991, 26 (1), 49-57.

- 24 - CHARMES J.P, NICOT G, VALETTE J.P, CLAUDE R, LEROUX-ROBERT C : Acidose tubulaire rénale latente du cirrhotique. *Nouv. Presse med*, 1976, 5, 1731-1734.
- 25 - COHN J.N, TRISTANI F, KHATRI I : Systemic vasoconstrictor and renal vasodilatator effects of PLV-2 (octapressin) in man. *Circulation*, 1968, 38, 151.
- 26 - COMBIS J.M, VINEL J.P : Vasodilatateurs et hypertension portale. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991, 15, 881-887.
- 27 - CONN H.O : Cyanidanol : will a hepatotrophic drug from europe go west ? *Hepatology*, 1983, 3, 121-3.
- 28 - CONN H.O : A rational approach to the therapy of ascites. *ASAIO TRANS (ASA)*, 1989, 35, 163-5.
- 29 - DECAUX G, MOLS P, CAUCHIE P, FLAMION B, DELWICHE F : Treatment of hyponatremic cirrhosis with ascites resistant to diuretics by urea. *Nephron*, 1986, 44, 337-343.
- 30 - DE LEEUW P.W, BIRKENHAGER W.H : Renal response to propranolol tratment in hypertensive humans. *Hypertension*, 1982, 4, 125-31.
- 31 - DEQUIEDT P, TACQUET A : Le dysfonctionnement rénal dans la cirrhose du foie. *Aspects cliniques et physiopathologiques. Lille médical*, 1980, 25, 68-73.
- 32 - DOCCI D : Dopamine-Furosemide in oliguric acute renal failure. *Nephron*, 1984, 36, 74.
- 33 - DU R.Y, WANG X.H, HUANG C.T, CHEN J : Alteration of blood dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with intrahépatc portal hypertension. *Chin Med J °Engl* , 1982, 95, 737-40.
- 34 - EPSTEIN M : Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology*, 1985, 89, 1415-25.
- 35 - EPSTEIN M : hepatorenal syndrome. *The kidney in liver disease*, Ed 3, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988 : 89-118.
- 36 - EPSTEIN M. : Treatment of refractory ascites. *N Engl J Med*, 1989, 321, 1675-77.
- 37 - EPSTEIN M, BERK D.P, HOLLENBERG N.K, ADAMS D.F, CHALMERS T.C, ABRAMS H.L, MERRILL J.P : Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *The american journal of medicine*, 1970, 49, 176-185.
- 38 - ESPIRITU C.R, MENDOZA J.P, YEH B.K : Effects of intravenous infusion of dopamine in cirrhotics. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972, 141, 331-335.

- 39 - FEVERY J, VAN CUTSEM E, NEVENS F, VAN STEENBERGEN W, DE GROOTE J : Reversal of hepatorenal syndrome (HRS) by peroral misoprostol (PGE1) and plasma expansion. *Hepatology*, 1988, 8, 1355.
- 40 - FISCHER J.E, JAMES J.H : Treatment of hepatic coma and hepatorenal syndrome : Mechanism of action of L-dopa and aramine. *Am J Surg*, 1972, 123, 222-230.
- 41 - FRANCO D : Traitement de l'ascite irréductible du cirrhotique par la dérivation portale. *Gastroenterol Clin Biol*, 1983, 7, 533-539.
- 42 - GAUDIN C, BRAILLON A, MOREAU R, ROULOT D, BACQ Y, HADENGUE A, LEBREC D : Relations entre les cathécholamines plasmatiques et la sévérité de la maladie du foie et l'hémodynamique des malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol*, 1989, 13, 701-706.
- 43 - GAUTHIER A, LEVY V.G, QUINTON A, MICHEL H, RUEFF B, DESCOS L, DURBEC J.P, FERMANIAN J, LANCRENON S, AND THE ENTAC GROUP : Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites : A randomised study. *Gut*, 1986, 27, 705-709.
- 44 - GENTILE S, ANGELICO M, BOLOGNA E, CAPOCACCIA L : Clinical, biochemical, and hormonal changes after a single, large-volume paracentesis in cirrhosis with ascites. *American journal of gastroenterology*, 1989, 84, 3, 279-284.
- 45 - GERIN P : L'insuffisance rénale chez le malade cirrhotique : Revue de la littérature et étude prospective. *Mémoire DES maladies de l'appareil digestif*, Toulouse 1990.
- 46 - GINES P, ARROYO V, RODES J : Treatment of ascites and renal failure in cirrhosis. *Baillière's clinical gastroenterology*, 1989, 3, 165-86.
- 47 - GINES P, ARROYO V, VARGAS V, PLANAS R, CASAFONT F, PANES J, HOYOS M, VILADOMIU L, RIMOLA A, MORILLAS R, SALMERON J.M, GINES A, ESTEBAN R, RODES J : Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Eng J Med*, 1991, 325, 829-35.
- 48 - GINES P, PLANAS R, ARROYO V : Postparacentesis plasma expansion prevents asymptomatic laboratory abnormalities, but does it have any impact on morbidity or mortality ? *Gastroenterology*, 1991, 101, 5, 1455-1457.
- 49 - GOLDBERG L. I, McDONALD R.H, ZIMMERMANN A.M : Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*, 1963, 269, 1060-1064.

- 50 - GOVINDARAJAN S, NAST C.C, SMITH W.L, KOYLE M.A, DASKALOPOULOS G, ZIPSER R.D : Immunohistochemical distribution of renal prostaglandin endoperoxyde synthase and prostacyclin synthase : diminished endoperoxyde synthase in the hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 1987, 7, 654-659.
- 51 - GRANGE J. D, DUSSAULE J. C, WOLF J. P : Effets du sinorphan sur le facteur natriurétique atrial et l'excrétion rénale de sodium, chez le cirrhotique avec ascite. *Gastroenterol Clin et Biol*, 1991, 2Bis, A234.
- 52 - GROSS P, LANG R, KETTELER M, HAUSMANN C, RASCHER W, RITZ E, FAVRE H : Natriuretic factors and lithium clearance in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Eur-J-Clin-Invest*, 1989, 19 (1), 11-9.
- 53 - GUYOT J.M : Pharmacologie des amines sympathomimétiques utilisées en réanimation. *Ann. Anesth. Franç*, 1976, XVII, 10, 1-8.
- 54 - HADENGUE A, MOREAU R, BACQ Y, GAUDIN C, BRAILLON A, LEBREC D : Selective dopamine DA₁ stimulation with fenoldopam in cirrhotic patients with ascites : A systemic, splanchnic and renal hemodynamic study. *Hepatology*, 1991, 13, 111-6.
- 55 - HAGEGE H.; INK O, DUCREUX M, PELLETIER G : Ascite cirrhotique : résultats d'une étude randomisée comparant les ponctions compensées par l'albumine et les diurétiques. *Gastroenterol clin et biol*, 1991, 2 bis, A232.
- 56 - HARVEY J.N, WORTH D. P, BROWN J, LEE M.R : Lack of effect of ibopamine, a dopamine pro-drug, on renal function in normal subjects. *Br. J. Clin. Pharmac*, 1984 ; 17 ; 671-677.
- 57 - HAYES P.C, WILLIAMS R : Oral urea in the treatment of hyponatraemic ascites. *Gut*, 1988, 28, A 1386.
- 58 - HECKER R, SHERLOCK S : Electrolytes and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*, 1956, 2, 1121-1125.
- 59 - HELWIG F.C, SCHUTZ C.B : A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obstet*. 1932, 55, 570-580.
- 60 - HUGHES J.M, BECK T.R, ROSE C.E : The effect of selective DA₁ receptor stimulation of renal and adrenal function in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988, 66, 518-525.
- 61 - HUGUET C, HANNOUN L, OPOLON P, LEVY V-G : Place des dérivations porto-caves dans le traitement chirurgical des ascites cirrhotiques. Etude de 18 malades. *Gastroenterol Clin biol*. 1981, 5, 324-331.
- 62 - IWATSUKI S, POPOVTZER M.M, CORMAN J.L, ISHIKAWA M, PUTNAM C.W, KATZ F.H, STARZL T.E : Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N. Engl. J. Med*, 1973, 289, 1155-59.

- 63 - JARNBERG P.O, BENGTSSON L, EKSTRAND J, HAMBERGER B : Dopamine infusion in man. Plasma catecholamine levels and pharmacokinetics. *Acta anaesth. scand.* 1981, 25, 328-331.
- 64 - KERSHENOBICH D, VARGAS F, GARCIA-TSAO G, ET AL : Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med*, 1988, 318, 1709-1713.
- 65 - KRAUNS P, RUGE W : Plasmakatecholaminspiegel bei Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol*, 1985, 23, 64-73.
- 66 - LACHATRE G, NICOT G, MAGNE C, ROCCA J.L, VALETTE J.P : Determination of plasma norepinephrine and epinephrine by high performance liquid chromatography using a two column system and an electrochemical detector. *J. Liquid. Chromatogr*, 1982, 5, 1947-1965.
- 67 - LEE M.R : Dopamine and the kidney. *Clinical science*, 1982, 62, 439-448.
- 68 - LENZ K, HORTNAGL H, DRUML W, REITHER H, SCHMID R, SCHNEEWEISS B, LAGNER A, GRIMM G, GERBES A.L : Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 1991, 101, 1060-1067.
- 69 - LeVEEN H.H, CHRISTOUDIAS G, IP M, LUFT R, FALK G, GROSBERG S : Peritoneo-venous shunting for ascites. *Ann. Surg*, 1974, 180, 580-591.
- 70 - LEVY V.G : Prostaglandines et foie. *Med. Chir. Dig*, 1988, 17, 315-319.
- 71 - LEVY V.G, OPOLON P, PARLEAN N, CAROLI J : Treatment of ascites by reinfusion of concentrated peritoneal fluid. Review of 318 procedures in 210 patients. *Postgraduate Medical Journal*, 1975, 51, 564-566.
- 72 - LINAS S. L, ANDERSON R. J, GUGGENHEIM S. J, ROBERTSON G. L, BERL T : Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney international*, 1981, 20, 173-180.
- 73 - LINAS S. L, SCHAEFER J. W, MOORE E. E, GOOD J. T, GIANSIRACUSA R : Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int*, 1986, 30, 736-740.
- 74 - MARMO R, PERSICO M, COSTUME A, BRONZINO P, DEL VECCHIO E, GENTILE S, PORCELLINI M : La sindrome epato-renale. *Aspetti clinici, patogenetici ed indirizzi di trattamento.* *Clin Ter*, 1984, 111, 443-449.
- 75 - MARTEAU P, BALLEST F, CHAZOILLERES O, CHRETIEN Y, REY C, PETIT D, POUPON R : Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis : a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology*, 1989, 9, 820-823.

- 76 - MAZZONE O, CATALANO D, MANCA G, RANDAZZO G, SCIUTO L, TOMASELLI S : Failure of ibopamine in the treatment of cirrhotic ascites. *Current Therapeutic Research*, 1987, 42, 4, 574-578.
- 77 - McCORMICK P.A, MISTRY P, KAYE G, BURROUGHS A.K, McINTYRE N : Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut*, 1990, 31 (2), 204-7.
- 78 - McDONALD R.H, GOLDBERG L.I, McNAY J.L, ET AL : Effect of dopamine in man : Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow. *J Clin Invest*. 1964, 43, 1116-1124.
- 79 - McGAFFEY K, JICK H : Studies on the mechanism of sodium diuresis following dopamine. *Clin Res*, 1965, 13, 311.
- 80 - MELLONI G.F, MINOJA G.M, MELLONI R, PIATTO E, SCARAZZATI E, BAUER R, GHIRARDI P : Effectiveness of ibopamine in the management of ascitic liver cirrhosis - a controlled study v placebo and frusemide. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, 12, 813-8.
- 81 - MIGUET J.P ; BRESSON-HADNI S, JOBARD J.M, BECKER M.C : Physiopathologie et traitement de l'ascite des cirrhoses. *Revue du praticien*, 1986, 36, 2267-2275.
- 82 - MIROUZE D.; MICHEL H : Le syndrome hépato-rénal. *La Presse médicale*, 1983, 12, 36-40.
- 83 - MOUNTOKALAKIS T, KALLIVRETAKIS N, MAYOPOULOU-SYMVOLIDOU D, KARVOUNTZIS G, TOLIS G : Enhancement of renal function by a long-acting somatostatin analogue in patients with decompensated cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, 3, 604-607.
- 84 - NEIGHBOR M.L : Ascites. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 1989, 7, 683-697.
- 85 - PANOS M, WESTABY D, WILLIAMS R : Treating the ascites of cirrhosis. *BMJ*, 1988, 297, 698-699.
- 86 - PANOS M, WILLIAMS R : Ascites in cirrhosis : Pathophysiology and management. *Br. J. Hosp. Med*, 1988, 40, 256-262.
- 87 - PAPADAKIS M.A, ARIEFF A.I : Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. *The american journal of medicine*, 1987, 82, 945-952.
- 88 - PAPADAKIS M.A, FRASER C.L, ARIEFF A.I : Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q-J-Med*, 1990, 76 (279), 675-688.
- 89 - PAPPER S : Hepatorenal syndrome. in : Epstein M (ed) : *The kidney in liver disease*, ed 2, New York, elsevier biomedical, 1983, p 87-106.

- 90 - PAPPER S, BELSKY J.L, BLEIFER K.H : Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. Description of clinical and laboratory features. *Ann Intern Med*, 1959, 51, 759-773.
- 91 - PARIENTE E.A, BATAILLE C, BERCOFF E, LEBREC D : Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*, 1985, 88, 1255-1259.
- 92 - PELAYO J.C, FILDES R.D, JOSE P.A : Age-dependent renal effects of intrarenal dopamine infusion. *Am. J. Physiol*, 1984, 247, R212-R216.
- 93 - PEREZ-AYUSO R.M, ARROYO V, CAMPS J, JIMENEZ W, RODAMILANS M, RIMOLA A, GAYA J, RIVERA F, RODES J : Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron*, 1984, 36, 30-37.
- 94 - PEREZ-AYUSO R.M, ARROYO V, CAMPS J, RIMOLA A, GAYA J, COSTA J, RIVERA F, RODES J : Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney international*, 1984, 26, 72-80.
- 95 - PESCHL L : Klinische und experimentelle untersuchungen uber die wirkung von dopamin auf die hamodynamik und funktion von niere und leber. *Wien Klin Wochenschr Suppl*, 1978, 90, 1-33.
- 96 - PLANAS R, GINES P, ARROYO V, LLACH J, PANES J, VARGAS V, SALMERON J.M, GINES A, TOLEDO C, RIMOLA A, JIMENEZ W, ASBERT M, GASSUL M.A, RODES J : Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. *Gastroenterology*, 1990, 99, 1736-1745.
- 97 - RECTOR W.G : Ascites kinetics in cirrhosis : effects of rapid volume expansion and diuretic administration. *J Lab Clin Med* 1988, 111, 166-172.
- 98 - RODES J, BOSCH J, ARROYO V : Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J*, 1975, 55, 492-497.
- 99 - RODES J, BRUGUERA M, TERES J, BORDAS J.M : La insuficiencia renal funcional terminal (I.R.F.T.) de la cirrosis hepatica con ascitis. *Revista clinica espanola*, 1970, 117, 475-482.
- 100 - SALERNO F, BADALAMENTI S, LORENZANO E, MOSER P, INCERTI P : Randomised comparative study of hemaccel versus albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*, 1991, 707-713.
- 101 - SALERNO F, BADALAMENTI S, MOSER P, LORENZANO E, INCERTI P, DIOGUARDI N : Atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with tense ascites. *Gastroenterology* 1990, 98, 1063-1070.

- 102 - SALERNO F, INCERTI P, BADALAMENTI S, LORENZANO E, GRAZIANI G, MORGANTI A, GHIRARDI P : Renal and humoral effects of ibopamine, a dopamine agonist, in patients with liver cirrhosis. Arch Intern Med, 1990, 150, 65-9.
- 103 - SALERNO F, INCERTI P.L, BADALAMENTI S, MORGANTI A, GRAZIANI G, TUROLO L, LORENZANO E : Renal sodium retention in cirrhotic patients is partly reversed by dopamine : opposite effect of DA₁ and DA₂ receptors stimulation. Hepatology, 1984, 4, 1092.
- 104 - SANTAMBROGIO S, VERGA L : Clinical study of ibopamine in 27 patients with cirrhosis of liver. Prog. Med, 1984, 40, 741-747.
- 105 - SAWYER W. H, PANG P.K.T, SETO J, McENROE M, LAMMEK B, MANNING M : Vasopressin analogs that antagonize antidiuretic responses by rats to the antidiuretic hormone. Science, 1981, 212, 49-51.
- 106 - SCARDACCIO V, SOGGIA G, VARGIU G, PODOGHE P, MANCA A, SERRA G, SANNA M, SATTA A, FAEDDA R, BARTOLI E : Effetti diuretici e sull'emodinamica splancnica dell'ibopamina. Clin Ter, 1987, 121, 495-503.
- 107 - SCHMIDT M, IMBS J.L, SCHWARTZ J : Mécanisme de l'action natriurétique de la dopamine chez le chien anesthésié. J. Pharmacol.(Paris), 1981, 12, 59-71.
- 108 - SCHRIER R. W, ARROYO V, BERNARDI M, EPSTEIN M, HENRIKSEN J.H, RODES J : Peripheral arterial vasodilatation hypothesis : A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology, 1988, 8, 1151-1157.
- 109 - SCHROEDER E.T, EICH R.H, SMULYAN H, GOULD A.B, GABUZDA G.J : Plasma renin level in hepatic cirrhosis. The american journal of medicine, 1970, 49, 186-191.
- 110 - SIMON M.A, DIEZ J, PRIETO J : Abnormal sympathetic and renal response to sodium restriction in compensated cirrhosis. Gastroenterology, 1991, 101, 1354-1360.
- 111 - STANLEY M.M : Randomized clinical trials of treatment of ascites in alcoholic cirrhosis. Medical treatment versus peritoneovenous shunting. ASAIO TRANS, 1989, 35, 174-6.
- 112 - STARZL T.L, DEMETRIS A.J, VAN THIEL D : Liver transplantation. N Engl J Med, 1989, 321, 1014-1022.
- 113 - STEFONI S, COLI L, MOSCONI G, PRANDINI R : Ibopamine (SB 7505) in normal subjects and in chronic renal failure : A preliminary report. Br. J. Clin. Pharmac. 1981, 1, 69-72.
- 114 - STOTE R.M, DUBB J.W, FAMILIAR M.S, ERB B.B, ALEXANDER M.E. AND F : A new oral renal vasodilator, fenoldopam. Clin. Pharmacol. Ther, 1983, 34, 3, 309-315.

- 115 - TESAR V, PETR TYL J, JEDLICKA J, HORKY K, GREGOROVA I, KOPECKA J, MAREK J, MARECEK Z, KORDAC V : Vliv dopaminu na hemodynamicke a hormonlni parametry u jaterni cirhozy. Cas-Lek-Cesk, 1990, 129 (17), 520-5.
- 116 - TITO L, GINES P, ARROYO V, PLANAS R, PANES J, RIMOLA A, LLACH J, HUMBERT P, BADALAMENTI S, JIMENEZ W, RODES J : Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. Gastroenterology, 1990, 98, 146-151.
- 117 - TRISTANI F. E, COHN J. N : Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure : effect of volume expansion. J. Clin. Invest, 1967, 46, 1894-1906.
- 118 - TULASSAY T, TULASSAY Z, RASCHER W : Effects of albumin infusion in cirrhotic patients. Gut, 1990, 31 (12), 1419-1420.
- 119 - UEMASU J, KAWASAKI H, HIRAYAMA C : Increased renin release by exogenous prostaglandin E₁ in liver cirrhosis with and without ascites. Horm Metab Res, 1988, 20 (5), 302-5.
- 120 - VINEL J. P, DENOYEL P. : Le facteur natriurétique atrial au cours de la cirrhose. Gastroenterol Clin Biol, 1988, 12, 697-703.
- 121 - VLAVIANOS P, POLSON R.J, SETTIN A, GLOVER J, WESTABY D, WILLIAMS R : Haemodynamic and pharmacokinetic study of intravenous fenoldopam in patients with hépatic cirrhosis. Br. j. Clin. Pharmac, 1990, 29, 19-25.
- 122 - WILSON J.R : Dopamine in the hépatorénal syndrome. JAMA, 1977, 238, 2719-2720.
- 123 - ZIPSER R. D, KRONBORG I, RECTOR W, REYNOLDS T. B, DASKAZOPOULOS G : Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome. Gastroenterology, 1984, 87, 1228-1232.

**TABLE DES
MATIERES**

| | |
|---------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION | 12 |
| REVUE DE LA LITTERATURE | 14 |
| I DEFINITIONS | 15 |
| II PHYSIOPATHOLOGIE | 17 |
| A/ FORMATION DE L'ASCITE | 17 |
| B/ ASCITE ET HYPONATREMIE | 24 |
| C/ INSUFFISANCE RENALE DU CIRRHOTIQUE | 25 |
| III TRAITEMENT | 31 |
| A/ ETAPE DE BASE | 32 |
| B/ TRAITEMENTS SPECIFIQUES MEDICAUX | 34 |
| C/ DOPAMINERGIQUES | 40 |
| D/ TRAITEMENTS CHIRURGICAUX | 48 |
| E/ PREVENTION | 49 |
| | |
| ETUDE PERSONNELLE | 50 |
| BUT | 51 |
| MATERIEL ET METHODES | 51 |
| RESULTATS | 61 |
| DISCUSSION | 79 |
| | |
| CONCLUSION | 87 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 89 |
| TABLE DES MATIERES | 100 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, 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 à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à 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 moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 4

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

L'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique se manifeste souvent par l'association ascite et hyponatrémie. Nous avons défini, grâce à une revue de la littérature, ses caractéristiques et ses modalités de traitement. Un essai contrôlé a été conduit afin de comparer chez ces patients le traitement par ponctions d'ascite compensées en albumine, mesures hygiéno-diététiques à un traitement comprenant : dopamine intraveineuse à la dose de trois microgrammes par minute et par kilogramme, ponctions d'ascite compensées en albumine, mesures hygiéno-diététiques. Les résultats préliminaires à propos de onze sujets sont exposés. La natrémie, la diurèse, la natriurèse, la clairance de la créatinine, la clairance de l'eau libre, et la présence d'ascite ne sont pas modifiées de façon statistiquement significative selon le traitement utilisé. Cependant, il n'est pas possible de conclure définitivement du fait de l'utilisation de tests non paramétriques et de petits effectifs qui limitent la puissance de l'étude. Nous discutons par ailleurs les valeurs de rénine, aldostérone, catécholamines totales et libres, hormone anti-diurétique; il n'est pas possible, ici encore, de mettre en évidence une différence significative entre les deux traitements sur ces données. Enfin la tolérance des deux traitements a été identique, un décès a suivi le traitement sans dopamine, et il est remarqué une tendance plus prononcée vers l'aggravation toujours dans le groupe sans dopamine. La dopamine pourrait avoir un rôle protecteur sur la fonction rénale.

Mots clés : Insuffisance rénale fonctionnelle - ascite - cirrhose - hyponatrémie.