

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

Année 1996

Thèse n° 45/4

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 110207 9

**SYNDROME HEPATO-RENAL DU SUJET  
CIRRHOTIQUE :  
INTERET DE L'ASSOCIATION FUROSEMIDE -  
SERUM SALE ISOTONIQUE  
Résultats préliminaires d'une étude contrôlée**



**THESE**

POUR LE

**DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 1996*

par

**Pascal ADAM**

né le 30 janvier 1966 à Lannion (Côtes d'Armor)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur PILLEGAND .....	Président
Monsieur le Professeur GAINANT .....	Juge
Monsieur le Professeur SAUTEREAU .....	Juge
Monsieur le Professeur VALLEIX .....	Juge





UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

Année 1996

Thèse n° 45

**SYNDROME HEPATO-RENAL DU SUJET  
CIRRHOTIQUE :  
INTERET DE L'ASSOCIATION FUROSEMIDE -  
SERUM SALE ISOTONIQUE  
Résultats préliminaires d'une étude contrôlée**



**THESE**

POUR LE

**DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 1996*

par

**Pascal ADAM**

né le 30 janvier 1966 à Lannion (Côtes d'Armor)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur PILLEGAND .....	Président
Monsieur le Professeur GAINANT .....	Juge
Monsieur le Professeur SAUTEREAU .....	Juge
Monsieur le Professeur VALLEIX .....	Juge



# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

### DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

### ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE



A NOTRE MAITRE  
ET  
PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur **Bernard PILLEGAND**  
Professeur des Universités d'Hépatogastro-Entérologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Puisse ce travail témoigner de l'intérêt pour l'hépatogastro-entérologie que vous avez su éveiller en nous au cours de ces années d'apprentissage.

Veillez trouver, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur **Alain GAINANT**  
Professeur des Universités de Chirurgie Digestive  
Praticien hospitalier

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

Vous nous faites l'honneur de juger.

Soyez assuré de notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur **Denis SAUTEREAU**

Professeur des Universités d'Hépatogastro-Entérologie

Praticien hospitalier

Nous avons été très sensible à l'accueil que vous nous avez réservé et à la disponibilité que vous avez toujours manifesté à notre égard.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur **Denis VALLEIX**

Professeur des Universités d'Anatomie

Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous faites plaisir d'accepter de juger ce travail.

Vous nous avez toujours manifesté beaucoup de  
bienveillance et d'attention.

Que ce travail soit le témoignage de notre grande estime.



A l'ensemble du personnel d'hépatogastroentérologie

Pour leur dévouement et leur aide dans la  
réalisation de ce travail.

A François CESSOT

pour son amicale participation à la  
réalisation de ce travail.

Merci.

A ma famille,

## ABREVIATIONS UTILISEES

- PA : Pression artérielle en mmHg
- TP : Taux de prothrombine en %
- Créat. : Créatinine en  $\mu\text{mol/l}$
- CCréat. : Clairance de la créatinine en ml/mn
- CH<sub>2</sub>O : Clairance de l'eau libre en ml/min.
- PR A : Activité plasmatique de la rénine en ng/l  
normale : entre 7 et 20.
- Aldo. : Aldostérone en pg/ml (normale : entre 0 et 200)
- ADH : Hormone anti-diurétique en pg/ml  
normale : entre 0 et 6
- Ad. : Adrénaline totale en nmol/l (normale inférieure à 0,55)
- Nor Ad. : Noradrénaline totale en nmol/l (normale inférieure à 3,00)
- SHR : Syndrôme hépato-rénal
- IRF : Insuffisance rénale fonctionnelle.

# Plan

## REVUE DE LA LITTERATURE

- PATHOGENIE
- ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU SYNDROME HEPATO-RENAL
- INCIDENCE - FACTEURS PREDICTIFS ET PRONOSTICS
- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SYNDROME HEPATO-RENAL
- TRAITEMENT.

## ETUDE PERSONNELLE

## RESULTATS

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## **Revue de la littérature**

## DEFINITION DU SYNDROME HEPATO-RENAL

Toutes les causes habituelles d'insuffisance rénale fonctionnelle peuvent être observées chez les patients atteints de cirrhose : pathologie iatrogène et hypovolémie quelle qu'en soit la cause.

La fréquence de ces circonstances et la précarité de l'équilibre hémodynamique au cours de la cirrhose rendent compte de l'incidence élevée de ce type d'insuffisance rénale.

Le traitement repose sur le remplissage vasculaire et le pronostic est en principe favorable. Dans ce cadre d'insuffisance rénale fonctionnelle, on individualise une forme propre au patient atteint de maladie du foie : le syndrome hépato-rénal.

Le tableau clinique n'a rien de spécifique : il s'agit d'une insuffisance rénale fonctionnelle survenant dans un contexte d'insuffisance hépato-cellulaire, de cirrhose mais aussi d'hépatite fulminante (204), de cancer primitif ou secondaire du foie. Pour ajouter à la confusion, ce terme a désigné successivement l'insuffisance rénale survenant après chirurgie biliaire (113) puis l'ensemble des affections associant atteinte hépatique et atteinte rénale.

Nous retiendrons la définition de PAPPER : insuffisance rénale survenant au cours d'une hépatopathie, en l'absence de signe clinique, biologique ou anatomique d'une cause connue, d'insuffisance rénale (185).

Cette définition fait du diagnostic de syndrome hépato-rénal un diagnostic d'élimination : elle suppose que les causes organiques ont été éliminées.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle intéresse les hépatologues, néphrologues et les chirurgiens viscéraux (chirurgie hépatique) ; plusieurs raisons expliquent cet intérêt pluri-disciplinaire :

1 - L'insuffisance rénale fonctionnelle est une complication habituelle des patients ayant une cirrhose avec ascite. Des études rétrospectives ont montré que l'insuffisance rénale fonctionnelle est présente chez 17 % des patients hospitalisés pour ascite et chez plus de 50 % des cirrhotiques décédés (206).

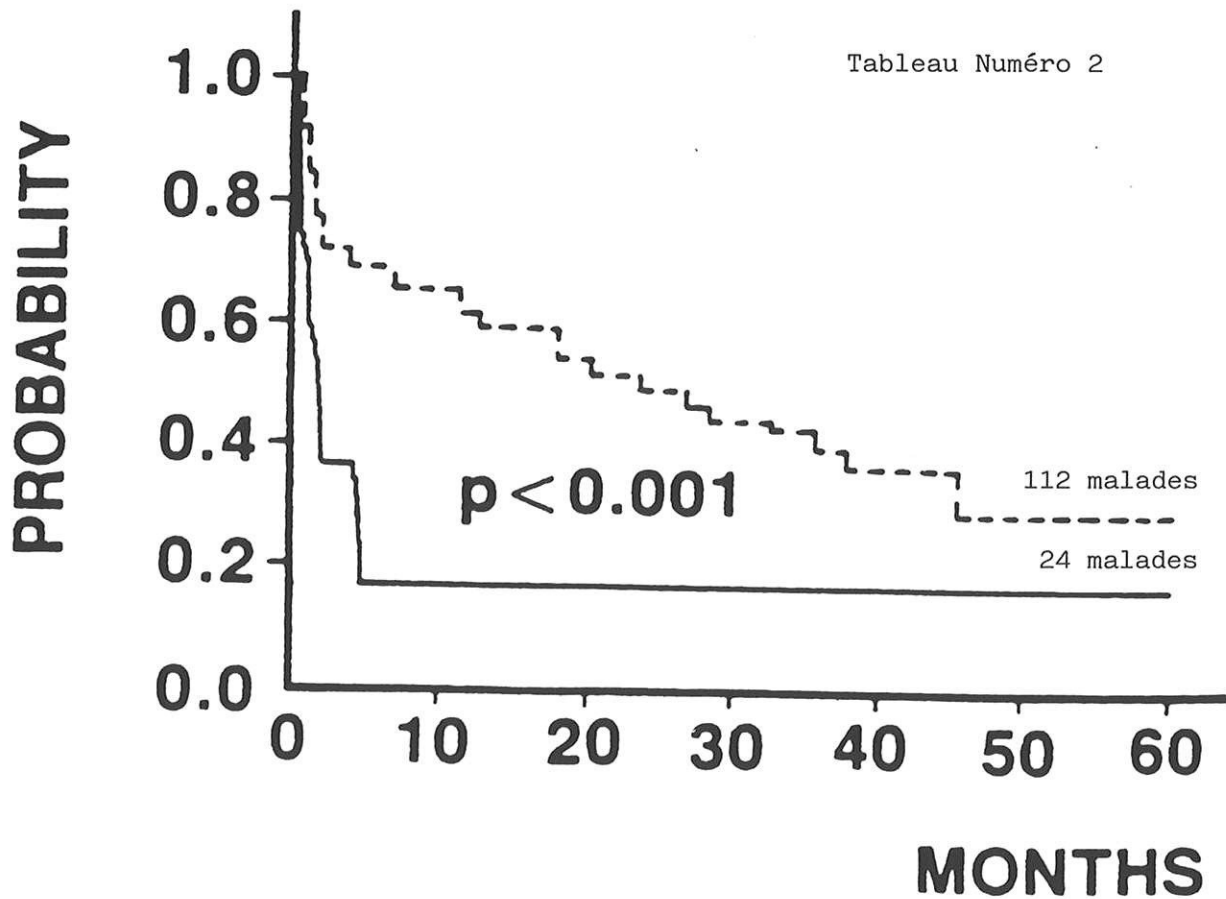
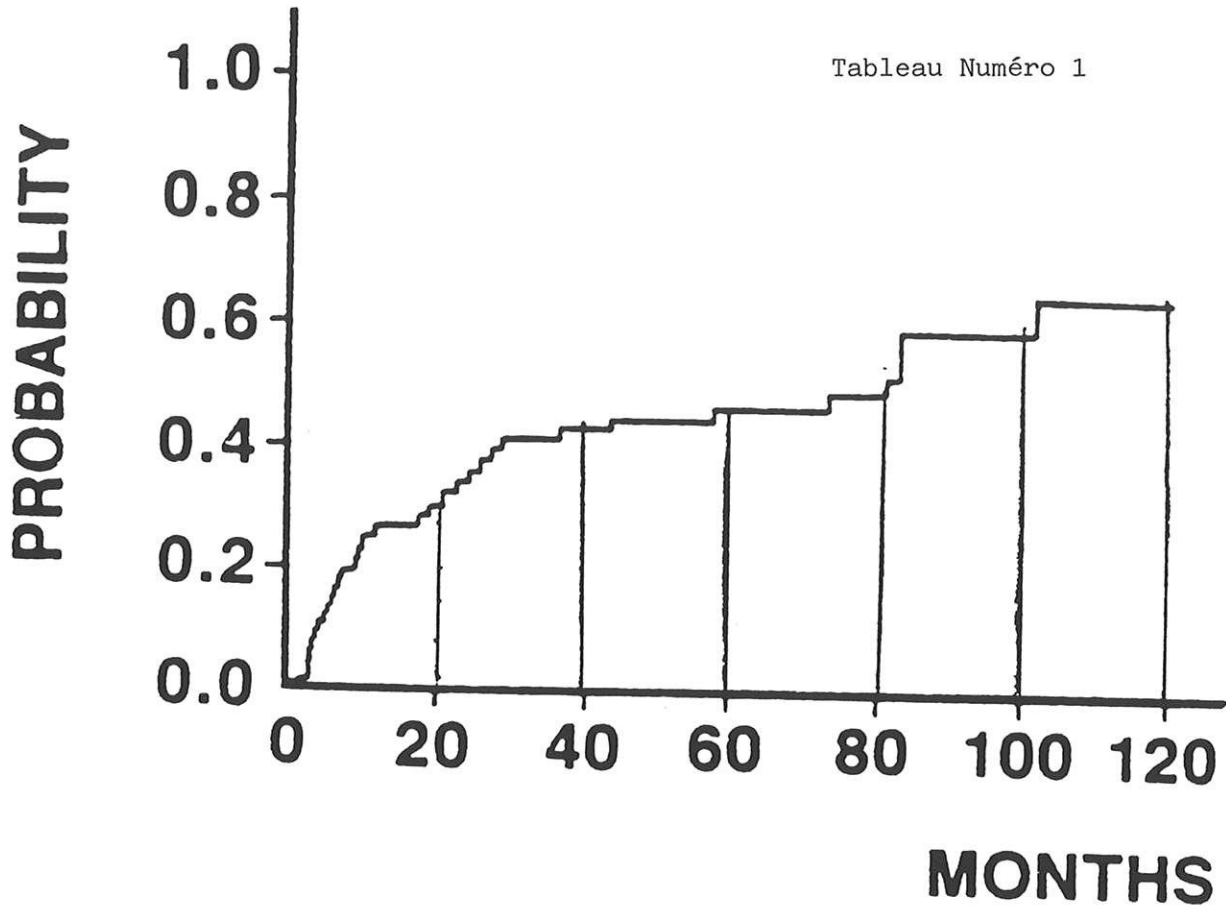
Une étude récente a estimé le risque de développer une insuffisance rénale fonctionnelle chez des patients cirrhotiques à 32 % à 2 ans et 41 % à 5 ans après la première décompensation oedémato-ascitique (93).

2 - L'insuffisance rénale fonctionnelle représente le facteur pronostic le plus précis chez les patients cirrhotiques avec ascite, avec la majorité de ces malades décédés dans les semaines ou les mois après le début de ce syndrome et ceci indépendamment de leur insuffisance hépatocellulaire (5-93).

3 - La plupart des cirrhotiques ayant une ascite réfractaire au traitement diurétique ont une insuffisance rénale fonctionnelle (syndrome hépato-rénal) (14).

4 - Des traitements médicaux tentés ont été un échec, ne permettant pas de retrouver une fonction rénale normale et d'améliorer le pronostic de ces malades (15).

Le tableau numéro 1 montre la probabilité cumulative de développer une insuffisance rénale fonctionnelle à partir de la première décompensation oedémato-ascitique dans une série de 136 malades (93). Le tableau numéro 2 montre la probabilité de survie dans cette même série en fonction de la présence (24 malades) ou l'absence (112 malades) d'insuffisance rénale.





PREMIERE PARTIE

**Pathogénie**

De nombreux faisceaux d'arguments démontrent que l'atteinte rénale dans le syndrome hépato-rénal est de nature fonctionnelle :

- malgré la sévérité des atteintes de la fonction rénale, les anomalies anatomopathologiques sont minimales et inconstantes (67-185-222). En outre l'intégrité de la fonction tubulaire est maintenue durant cette insuffisance rénale, caractérisée par la capacité de réabsorption du sodium quasi intacte et son pouvoir de concentration non altéré.

- La fonction rénale du cirrhotique peut rétrocéder lorsque le volume circulatoire sanguin se normalise comme c'est le cas après transplantation hépatique (70-121) ; enfin les reins du malade cirrhotique ayant une insuffisance rénale fonctionnelle peuvent récupérer un fonctionnement normal in vitro (130) ou après avoir été transplantés chez un sujet en insuffisance rénale chronique (130).

- de nombreuses études utilisant diverses techniques hémodynamiques ont montré une réduction significative de la perfusion rénale. (62-63-217).

EPSTEIN et Coll. (62) ont effectué des artériographies rénales marquées au Xénon 133 chez des patients ayant un syndrome hépato-rénal afin de mieux comprendre la nature des anomalies hémodynamiques. Les artériographies sélectives rénales ont dévoilé que les arcades artérielles proximales et inter-lobaires étaient tortueuses et en chapelet, et ont montré l'absence d'un néphrogramme cortical distinct et un défaut de remplissage des vaisseaux corticaux. Les artériographies rénales post-mortem chez 5 patients de l'étude ci-dessus révèlent une normalisation des perturbations vasculaires et la réversibilité de toutes les atteintes vasculaires rénales :

- la vascularisation périphérique n'est plus ischémisée
- les vaisseaux autrefois irréguliers sont devenus réguliers et de calibre normal.

Ces données montrent une nouvelle preuve du caractère fonctionnel de cette insuffisance rénale.

Quoique l'hypo-perfusion rénale avec une atteinte préférentielle de la corticale soit à l'origine de l'insuffisance rénale dans le syndrome hépato-rénal (62-63-118-127), les facteurs responsables de cette hypo-perfusion corticale et de la baisse de filtration rénale ne sont pas encore bien connus.

Afin de mieux cerner les facteurs pathogéniques aboutissant à ces troubles de l'hémodynamique rénale et à la chute du débit de filtration glomérulaire, nous diviserons ces facteurs en deux :

- les facteurs afférents.
- Les facteurs efférents.

La discussion sur les facteurs afférents comprendra les facteurs impliqués dans la formation de l'ascite cirrhotique et les anomalies rénales fonctionnelles rencontrées dans la cirrhose. La partie consacrée aux facteurs efférents fera un résumé sur l'ensemble des facteurs neuro-hormonaux impliqués dans le syndrome hépato-rénal.

En résumé les éléments en faveur d'une insuffisance rénale fonctionnelle dans le syndrome hépato-rénal sont :

- 1) étude anatomopathologique rénale normale à l'autopsie (113-184)
- 2) artériographie rénale anormale et se normalisant lors du décès des patients (62).
- 3) les reins prélevés chez les patients ayant un syndrome hépato-rénal retrouvent des fonctions normales en les transplantant chez des sujets ayant une insuffisance rénale chronique (121-130).

4) doppler rénal retrouve un index de résistance élevé chez des patients cirrhotiques avec syndrome hépato-rénal par rapport à des patients cirrhotiques sans syndrome hépato-rénal (198).

## **I - DEFINITION DE L'ASCITE**

On entend par ascite l'accumulation de liquide dans la cavité abdominale (249).

Les facteurs intervenants dans la formation de l'ascite cirrhotique sont l'hypertension portale et les troubles du métabolisme de l'eau, du sodium et les troubles de la fonction rénale.

### **A - L'HYPERTENSION PORTALE**

L'hypertension portale est une condition "sine qua non" pour que l'ascite se constitue au cours des maladies du foie. L'apparition de liquide dans la cavité péritonéale est une complication commune à toutes les affections augmentant la pression dans les capillaires sinusoides du foie et notamment la cirrhose.

#### **1 - Influence de l'hypertension sinusoidale sur les échanges trans-sinusoidaux**

Les différences anatomiques et fonctionnelles entre les capillaires hépatiques et splanchniques ont été à la base d'hypothèses pathogéniques expliquant la formation d'ascite seulement dans les affections où la pression dans les sinusoides hépatiques est accrue.

L'extrême porosité de la paroi sinusoidale rend compte du fait que la lymphe hépatique normale a un taux de protéines qui atteint à peu près 95 % de celui du plasma (250).

La réduction de calibre de la veine cave inférieure supra-hépatique ou des veines sus-hépatiques a été le modèle le plus

fréquemment utilisé pour l'étude expérimentale des effets de l'hypertension sinusoidale sur les échanges liquidiens à travers la paroi sinusoidale. L'augmentation de la pression dans les veines sus-hépatiques provoque un accroissement sensiblement équivalent de la pression dans le sinusoidale hépatique indiquant bien l'absence d'auto-régulation de la pression de ces capillaires (134).

On comprend donc qu'une augmentation de la pression dans les veines sus-hépatiques accroisse fortement le transfert de fluide de la lumière sinusoidale vers l'espace de Disse et que ce liquide a un taux de protéines similaire à celui du plasma (38-101-102-104-134). Cette forte pression du liquide interstitiel rend compte de deux conséquences de l'hypertension sinusoidale expérimentale :

- une impressionnante augmentation du débit dans les lymphatiques hépatiques et dans le canal thoracique.
- une lymphe riche en protéines suivant de la surface du foie dans la cavité péritonéale pour constituer une ascite (38-102-134).

## 2 - Influence de l'hypertension portale sur les échanges liquidiens à travers la micro-vascularisation splanchnique

Les propriétés fonctionnelles et la structure de la micro-vascularisation de l'estomac, l'intestin grêle, du colon sont différentes de celles du foie (103).

Toute augmentation de transfert de liquide à travers la paroi des capillaires splanchniques est rapidement contrebalancée par une augmentation de la différence entre la pression oncotique des capillaires et celle du tissu interstitiel.

De plus, il est établi que la microvascularisation intestinale exerce une auto-régulation sur la pression à l'intérieur des capillaires et sur le coefficient de filtration des capillaires (123-124-125-173-200).

Comme cela a été indiqué plus haut toute augmentation de la pression dans les veines sus-hépatiques est presque intégralement transmise en amont au sinusoïde hépatique. Au contraire, 60 % seulement de l'augmentation de pression dans la veine porte est transmise au lit capillaire de l'intestin grêle et du colon (123-173). D'autre part l'augmentation de la pression dans le système porte s'accompagne en général d'une réduction de coefficient de filtration à travers les capillaires intestinaux (123-124).

Ces deux effets peuvent résulter d'une vaso-constriction artériolaire et d'une contraction des sphincters précapillaires ayant pour effet de réduire à la fois la pression dans les capillaires et le nombre des capillaires perfusés.

### **3 - Origine de l'ascite dans la cirrhose**

Les données ci-dessus suggèrent que l'ascite résulte d'un déséquilibre entre le débit de la lymphe produite par le foie et la capacité du système lymphatique hépatique et du canal thoracique à drainer la lymphe hépatique dans la circulation sanguine (pathogénie de l'hypertension sinusoidale expérimentale par ligature des veines sus-hépatiques).

En fait le cirrhose diffère de cette ligature expérimentale des veines sus-hépatiques :

- Les sinusoides hépatiques sont capillarisés dans la cirrhose ce qui pour conséquence une baisse du volume de distribution de l'albumine chez les cirrhotiques par rapport au témoin normal.

- La microvascularisation intestinale dans la cirrhose ne dispose pas d'une auto-régulation de la pression ni de coefficient de filtration des capillaires ce qui a pour conséquence l'absence d'augmentation des

résistances artériolaires splanchniques au cours de l'hypertension portale de la cirrhose humaine mais plutôt une vasodilatation artérielle dans ce territoire (240).

- La richesse en protéine de la lymphe hépatique, du canal thoracique et de l'ascite est inférieure dans la cirrhose humaine par rapport à la cirrhose expérimentale. Le rapport entre le taux de protides dans la lymphe hépatique et dans le plasma se situe entre 20 et 80 % chez le malade cirrhotique avec ascite (248).

L'étude du passage de l'albumine marquée des compartiments vasculaires vers les compartiments extra-vasculaires ainsi que vers la cavité péritonéale révèle que chez le cirrhotique avec ascite le système lymphatique draine très efficacement une grande partie de la lymphe produite en excès au niveau hépatique et des autres viscères abdominaux (115).

Ainsi la formation de l'ascite résulte d'un débordement de faible amplitude des capacités qu'a l'organisme de drainer l'excès de lymphe hépatique et de lymphe splanchnique, lesquelles réintègrent presque entièrement la circulation sanguine grâce aux vaisseaux lymphatiques.

#### 4 - Modification de la circulation artériolaire splanchnique due à l'hypertension portale

Classiquement l'hypertension portale résulte seulement d'obstacle à la circulation veineuse portale. Cependant des travaux récents chez le rat ayant une sténose expérimentale de la veine porte et chez le rat cirrhotique indique que la pathogénie de l'hypertension portale est plus complexe et qu'une vasodilatation diffuse des artéioles splanchniques peut jouer un rôle important en augmentant le flux sanguin portal (28-239-240). On ne comprend pas bien comment l'hypertension portale provoque une vasodilatation artériolaire splanchnique et une augmentation du débit veineux portal. Il est très probable que des shunts porto-systémiques plus ou moins larges représentent une condition sine qua

non de cette augmentation du flux sanguin portal (223). Ces anastomoses porto-systémiques permettent le passage directement dans la circulation systémique de substances vasodilatatrices d'origine splanchnique dont elles augmentent probablement la sécrétion.

Des travaux récents désignent le glucagon comme la plus importante de ces substances : le glucagon est responsable de 30 à 40 % de la vasodilatation splanchnique chez le rat ayant une hypertension portale chronique expérimentale (27-28-132).

Une réduction de la sensibilité de la microvascularisation gastrique et intestinale à l'activité du système nerveux sympathique peut aussi contribuer à l'hyperhémie splanchnique au cours de l'hypertension portale (128).

Récemment un autre médiateur a été mis en cause dans cette vasodilatation splanchnique : le monoxyde d'azote, synthétisé par une enzyme : la NO synthétase à partir de la L Arginine (235).

Dans la cirrhose les infections à bacille gram négatifs sont habituelles (253) ; les shunts porto-systémiques permettent aux micro-organismes et aux endotoxines de passer de la circulation splanchnique à la circulation sanguine général en évitant les macrophages hépatiques et les cellules de Kupffer (36). Des concentrations élevées d'endotoxines circulantes sont retrouvées même chez des patients cirrhotiques sans signe clinique d'infection (154-254). Ces taux élevés d'endotoxines augmenteraient le taux de NO synthétase via les cytokinines au niveau des vaisseaux périphériques (40-76). Elevant le taux de monoxyde d'azote responsable de la vasodilatation splanchnique et systémique.

Cette vasodilatation artériolaire splanchnique au cours de la cirrhose de découverte assez récente, a permis de mieux concevoir la pathogénie de l'ascite cirrhotique et des anomalies fonctionnelles rénales de la cirrhose (216). Nous reviendrons sur ces données dans un chapitre ultérieur.



## B - ANOMALIES RENALES FONCTIONNELLES DANS LA CIRRHOSE

Au moins trois troubles sont en jeu (11-17).

### 1 - Le principal trouble de la fonction rénale des patients cirrhotiques atteints d'ascite est la rétention de sodium

Cette altération joue un rôle très important dans la physiopathologie de l'ascite. La preuve la plus importante est que l'on peut obtenir la disparition de l'ascite chez les patients cirrhotiques moyennant l'administration de diurétiques bien que les troubles hémodynamiques splanchniques restent les mêmes. D'autre part la suppression des diurétiques et l'ingestion d'un régime riche en sel provoque la réapparition de l'ascite. L'intensité de la rétention sodée varie considérablement d'un être à l'autre. Chez certains malades l'excrétion de sodium est pratiquement nulle et chez d'autres elle est relativement élevée (5). Chez ces derniers la réduction de l'ingestion de sodium peut suffire pour que s'établisse un bilan négatif de sodium et pour que l'ascite disparaisse (34).

Le sodium est réabsorbé par le tubule rénal en même temps que l'eau ; ils s'accumulent dans la cavité abdominale sous forme d'ascite. On ignore si la réduction de l'excrétion sodée précède ou suit l'installation de l'ascite au cours de la cirrhose humaine. Cependant la rétention sodée précède l'ascite au cours de la cirrhose expérimentale (122-143-144-151). Le principal mécanisme de la rétention sodée est un excès de réabsorption tubulaire du sodium.

Les patients ayant une cirrhose compensée (sans ascite, avec un apport sodé normal et sans diurétique), n'ont pas de rétention sodée. Ils ont néanmoins les anomalies mineures du métabolisme sodé qui peuvent se révéler à l'occasion d'une surcharge sodée. Par exemple ils sont incapables d'excréter aussi bien qu'un sujet normal un excès de sodium injecté rapidement par voie intra-veineuse (175).

**2 - La deuxième anomalie est une altération de la capacité rénale d'excréter l'eau libre (6).**

Le volume d'eau excrété chaque minute par un sujet normal peut être schématiquement divisé en deux parties :

- La première comprend les composants de l'urine dissous de façon iso-osmolaire au plasma (clairance osmolaire).

- La seconde partie est indépendante des substances solubles (clairance de l'eau libre).

Cette altération est intimement liée à la rétention rénale de sodium. L'intensité de ce trouble varie aussi selon les malades. C'est ainsi que chez certains cette altération ne peut être décélée qu'après les épreuves de surcharge hydrique et chez d'autres le trouble est si sévère qu'il provoque une impossibilité d'excréter l'excès d'eau ingérée. Cette eau demeure donc retenue dans l'organisme, diluant le milieu interne, responsable d'une hyponatrémie et d'une hypo-osmolarité sanguine (6).

Des études isotopiques ont montré que le sodium total des patients cirrhotiques atteints d'ascite et d'hyponatrémie est très élevé, ce qui indique que la faible concentration de sodium plasmatique est en rapport avec la dilution d'une grande quantité de sodium dans un volume disproportionnellement élevé d'eau (hyponatrémie de dilution).

On a démontré que l'hyponatrémie par dilution est constante chez les patients qui ont une clairance de l'eau libre inférieure à 1 ml/min après une surcharge hydrique alors que l'hyponatrémie est très rare quand la clairance de l'eau libre est supérieure à ce seuil (6). La prévalence de l'hyponatrémie au cours de l'ascite cirrhotique est évaluée à peu près à 35 % (6).

### 3 - La troisième anomalie rencontrée est par ordre de fréquence une insuffisance rénale fonctionnelle.

Sa forme irréversible correspond au syndrome hépato-rénal.

Il s'agit d'un syndrome caractérisé par la survenue spontanée d'une importante réduction du flux sanguin rénal associée à une chute du débit de filtration glomérulaire et à une oligurie sans anomalies histologiques rénales. Nous en reverrons les différentes formes cliniques, biologiques et histologiques ultérieurement.

Après avoir étudié des facteurs impliqués dans la formation de l'ascite cirrhotique et les anomalies rénales constatées lors de la cirrhose nous allons étudier l'ensemble des facteurs neuro-hormonaux impliqués dans la rétention hydrosodée et dans l'insuffisance rénale fonctionnelle au cours de la cirrhose.

## II - LES FACTEURS NEURO-HORMONAUX

### A - LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (2-73-88).

#### 1 - Rappel

Grâce à la sécrétion de rénine, le rein exerce un puissant contrôle sur la pression artérielle, le volume des liquides extra-cellulaires (incluant le volume sanguin), l'excrétion du sodium et du potassium et l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme.

Il existe trois mécanismes au moins contrôlant la sécrétion de rénine par le rein :

- les baro-récepteurs sensibles aux changements de pression de perfusion rénale artérielle,

- la macula densa qui réagit aux changements de la concentration du sodium dans l'urine, arrivant ou circulant au niveau du tube contourné distal,

- le système sympathique rénal qui stimule directement la sécrétion de rénine en agissant sur des bêta1 récepteurs de l'appareil juxta-glomérulaire.

L'angiotensine II est une des substances vasoconstrictives endogènes la plus puissante identifiée à ce jour. Elle diminue le flux sanguin rénal, réduit le débit de filtration glomérulaire et stimule la sécrétion d'aldostérone au niveau des cellules de la glomérulée de la surrénale.

L'aldostérone augmente la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium et des ions hydrogènes dans la partie distale du néphron surtout dans le segment cortical du tube collecteur.

## 2 - Implication de ce système dans la cirrhose

Plusieurs études ont montré que le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé chez des patients cirrhotiques ayant une ascite avec rétention sodée marquée. L'activation de ce système, mesurée par l'activité rénine plasmatique est plus importante chez des patients ayant un syndrome hépato-rénal alors qu'elle est normale chez des cirrhotiques sans ascite (22-23-64-68-218).

Bien qu'une partie de l'élévation de la rénine plasmatique soit liée à une réduction du catabolisme de cette hormone, il est évident que le déterminant majeur de cette élévation est une hypersécrétion d'origine rénale (35-209).

Différentes explications ont été proposées devant cette activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la cirrhose :

- l'hypoperfusion rénale qui peut suivre l'activation du système nerveux sympathique est le premier facteur.

- une autre cause peut être la diminution de l'hémodynamique artérielle avec hypotension artérielle (68).

Plusieurs études mettent en valeur le rôle majeur de l'aldostérone dans la pathogénie de la rétention sodée chez le cirrhotique (13).

Une corrélation significative existe entre le taux d'aldostérone plasmatique et l'excrétion urinaire de sodium chez les patients cirrhotiques (245). Dans le cas d'ascite cirrhotique sans hyperaldostéronisme on évoque en général d'autres facteurs que l'aldostérone capables eux aussi de favoriser la réabsorption tubulaire du sodium (7-29).

Cependant on a noté que les cirrhotiques ayant une rétention modérée et un taux d'aldostérone plasmatique normal sont très sensibles à la spironolactone ; ces patients pourraient avoir une augmentation de la sensibilité du tubule rénal à l'aldostérone (188).

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est donc déterminante pour maintenir la pression artérielle chez les patients cirrhotiques.

L'administration de saralazine intra-veineux (inhibiteur compétitif de l'angiotensine II) ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des malades cirrhotiques avec des taux élevés de rénine plasmatique réduisent encore plus la pression artérielle et les résistances périphériques (9-87-186-221).

## **B - LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE (2-73-88).**

### **1 - Rappel**

Le rein est riche en fibres sympathiques noradrénergiques ; la stimulation électrique directe des nerfs rénaux entraîne :

- une réduction du flux sanguin rénal.
- une réduction du débit de filtration glomérulaire.
- accroît la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal, au niveau de l'ange de Henlé et des segments distaux du néphron.

### **2 - Implication du système nerveux sympathique dans la cirrhose**

Les patients cirrhotiques avec ascite ont habituellement une activation du système nerveux sympathique comme le démontre l'augmentation du taux plasmatique de noradrénaline. Ceci est une augmentation de la sécrétion et non une réduction de son élimination urinaire (116-117-246-255).

Chez les cirrhotiques avec ascite, et ayant un taux élevé de noradrénaline plasmatique l'administration intra-veineuse de clonidine provoque une baisse de la pression artérielle, une inhibition du système nerveux sympathique ; ceci démontrant que le système nerveux sympathique dans la cirrhose est un des mécanismes homéostatiques permettant de maintenir à niveau l'hémodynamique systémique chez le cirrhotique avec ascite (246).

L'activation du système nerveux sympathique a un rôle aussi au niveau du rein, démontré par les taux élevés de noradrénaline dans

les veines rénales, avec un gradient veineux artériel positif, habituellement négatif ou nul chez le sujet sain (116-205-246-255).

Enfin les taux les plus élevés de noradrénaline parmi les patients atteints de cirrhose se voient chez ceux ayant une insuffisance rénale fonctionnelle (10-189).

## C - L'HORMONE ANTI-DIURETIQUE (ADH).

### 1 - Rappel

L'eau libre se forme dans la branche ascendante de l'anse de Henlé par un processus de réabsorption du chlorure de sodium sans réabsorption d'eau. La formation d'eau libre résulte donc d'une réabsorption des électrolytes de l'urine tubulaire et non d'une excrétion active d'eau dans le tubule. L'osmolarité finale de l'urine excrétée est donc sous la dépendance de la réabsorption d'eau dans la partie distale du néphron influencée par l'ADH. L'ADH est synthétisée par la partie antérieure de l'hypothalamus. Sa sécrétion est influencée par les stimuli osmotiques, la modification du volume sanguin (une baisse) et par la baisse de la pression artérielle.

### 2 - Implication au cours de la cirrhose

Les taux plasmatiques d'ADH sont usuellement élevés chez les cirrhotiques avec ascite, se caractérisant par une capacité d'excrétion de l'eau libre réduite (13).

L'administration d'un antagoniste spécifique en ce qui concerne l'effet hydrique normalise l'excrétion d'eau libre dans un modèle expérimental de cirrhose (45).

L'élévation du taux d'ADH chez les cirrhotiques est étroitement liée à la réduction de l'excrétion de l'eau libre (32).

Il est clair que l'hyper-sécrétion d'ADH au cours de la cirrhose avec ascite se produit en réponse à des stimuli non osmotiques, les malades ayant pour la plupart une hyponatrémie, une hypo-osmolarité plasmatique ainsi qu'un taux d'ADH plasmatique qui ne se réduit pas après une charge hydrique, accentuant l'hypo-osmolarité du plasma (45).

Le mécanisme le plus vraisemblable de l'hyper-sécrétion d'ADH chez ces patients est donc l'hypotension artérielle secondaire à la vaso-dilatation artérielle splanchnique.

## D - LES PROSTAGLANDINES (2-73-88)

### 1 - Rappel

Les prostaglandines  $E_2$  et  $I_2$  sont des puissants vasodilatateurs rénaux (176). La thromboxane  $A_2$  provoque in vitro la contraction du muscle lisse vasculaire isolé, à l'origine d'une vasoconstriction rénale (176).

L'angiotensine II et la noradrénaline stimulent la phospholipase A2 et augmentent la synthèse des prostaglandines par le rein ; les prostaglandines  $E_2$  et  $I_2$  sont des antagonismes des vaso-constricteurs endogènes agissant sur le rein. Enfin l'inhibition de la cyclo-oxygénase par les anti-inflammatoires non stéroïdiens potentialise l'effet vaso-constricteur de l'angiotensine II, de la noradrénaline et de la stimulation des nerfs rénaux, réduisant le débit de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal.

L'ADH stimule la production rénale de prostaglandines  $E_2$ .

### 2 - Implication dans la cirrhose

Les arguments suivants plaident en faveur d'un rôle important joué par les prostaglandines rénales dans la régulation du flux



sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire chez le patient atteint de cirrhose avec ascite :

a) L'excrétion urinaire de prostaglandine  $E_2$  et de la 6 cétoprostaglandine  $F_1\alpha$  (métabolite stable de la prostaglandine  $I_2$ ) est augmentée dans la cirrhose avec ascite sans hyperazotémie alors qu'elle est diminuée dans l'insuffisance rénale fonctionnelle (10-106-135-189-201-256).

Cette excrétion est normale chez le cirrhotique compensé (10-135).

Une étude récente en immunofluorescence a mis en évidence une importante réduction de la prostaglandine  $H_2$  synthétase dans les canaux collecteurs de la médullaire des prélèvements rénaux faits chez des patients cirrhotiques ayant un syndrome hépato-rénal (256). Il en résulte que la perte de l'activité prostaglandine synthétase pourrait être la cause de la diminution de l'excrétion urinaire des prostaglandines chez le patient cirrhotique avec insuffisance rénale fonctionnelle. Ce syndrome serait donc dû à un déséquilibre entre l'activation des systèmes vasoconstricteurs endogènes et la synthèse rénale des prostaglandines ayant un effet vasodilatateur.

b - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent fortement le débit de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal des patients cirrhotiques sans hyperazotémie, ayant une forte augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, du système rénine-angiotensine-aldostérone, et une rétention sodée majeure. En revanche les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas cet effet dans la cirrhose compensée ou lorsque l'ascite est associée à un niveau normal de l'activité rénine plasmatique et du taux plasmatique de noradrénaline (10-37-99-147-163-196-199-256).

Ces résultats montrent le rôle important joué par les prostaglandines rénales dans le maintien à niveau du débit de filtration

glomérulaire et du flux sanguin rénal chez le malade cirrhotique avec ascite sans hyperazotémie.

En plus de la voie classique de synthèse des prostaglandines, deux autres voies métaboliques importantes de l'acide arachidonique ont été décrites :

- la première voie aboutit à la synthèse des leucotriènes, notamment  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_2$  qui sont des vasoconstricteurs. Deux travaux récents ont démontré que l'excrétion urinaire de leucotriène  $E_4$  et de N acétyl-leucotriène  $E_4$  est fortement augmentée dans la cirrhose avec insuffisance rénale fonctionnelle par rapport au sujet normal et à la cirrhose compensée. Les leucotriènes pourraient participer à la pathogénie de ce syndrome (166).

- la deuxième voie n'interviendrait pas dans le syndrome hépato-rénal.

## **E - LES ENDOTOXINES**

Les endotoxines systémiques semblent participer à la pathogénie de l'insuffisance rénale fonctionnelle dans la cirrhose.

Les endotoxines, composantes lipopolysaccharidiques de la membrane cellulaire de certaines bactéries notamment des bacilles gram négatifs sont des vasoconstricteurs rénaux potentiels (148).

Plusieurs études ont montré que les endotoxines étaient présentes dans la circulation porte et systémique chez les patients cirrhotiques, surtout ceux avec ascite. L'atteinte rénale chez ces patients était fortement corrélée à la concentration d'endotoxines dans la circulation porte et générale. Les endotoxines semblent donc contribuer à la pathogénie du syndrome hépato-rénal (36-148-234).

Actuellement le rôle des endotoxines est toutefois controversé:

- CLEMENTE et coll. (46) ont observé des taux élevés plasmatiques d'endotoxines chez 9 sur 22 malades ayant un syndrome hépato-rénal et des taux négatifs chez les cirrhotiques avec débit de filtration glomérulaire normal.

- Mais GATTA et coll. (83) ont montré que chez des patients cirrhotiques avec insuffisance fonctionnelle débutante, la vasoconstriction rénale n'était pas corrélée au taux plasmatique d'endotoxines.

- CORATELLI et coll. (52) ont suivi deux patients avant et après le développement d'un syndrome hépato-rénal et ont constaté l'apparition d'une endotoxémie, coïncidant avec le début du syndrome hépato-rénal.

- WANG et coll. (243) ont montré que les endotoxines permettaient la libération importante de certains facteurs d'activation des plaquettes (PAF) et que leur administration intra-veineuse chez les animaux diminuait la pression artérielle, le débit de filtration glomérulaire et l'excrétion urinaire de sodium (225).

Les taux plasmatiques de facteurs d'activation de plaquettes sont élevés chez les cirrhotiques et encore plus chez ceux ayant une ascite (43).

## **F - LE MONOXYDE D'AZOTE**

Récemment, l'attention a été focalisée sur le rôle du monoxyde d'azote (NO) comme médiateur du syndrome hépato-rénal et de l'hyperkinésie circulatoire de la cirrhose (235).

Le monoxyde d'azote est un gaz légèrement soluble dans l'eau, synthétisé par une enzyme, la NO synthétase à partir de la L arginine. Il

fait partie des facteurs capables de relâcher les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle (80-180-181-226).

VALLANCE et MONCADA (235) ont postulé que l'endotoxémie induit une élévation du monoxyde d'azote provoquant une vasodilatation entraînant un déséquilibre du système rénine-angiotensine, provoquant une rétention accrue de sodium et diminuant la perfusion rénale pour aboutir au syndrome hépato-rénal.

La production du monoxyde d'azote est élevée chez les cirrhotiques surtout avec ascite (233).

### **G - L'ENDOTHELINE**

L'endothéline 1 et l'endothéline 3 sont des vasoconstricteurs, et l'endothéline 1 est un vasoconstricteur rénal potentiel. L'endothéline 3 est formé dans les tissus nerveux tandis que l'endothéline 1 est synthétisée au niveau de l'endothélium vasculaire. L'endothéline 2 a une origine encore inconnue et ne peut être dosée dans le plasma (21-192).

Récemment MOORE et coll. (167) ainsi que MELLER et coll. (162) ont montré que les concentrations plasmatiques d'endothéline 1 et 3 étaient plus élevées chez les patients ayant un syndrome hépato-rénal que chez les témoins normaux ou chez des cirrhotiques avec fonction rénale conservée.

De plus les concentrations plasmatiques d'endothéline 1 et 3 étaient plus élevées dans la circulation veineuse rénale que dans la circulation artérielle rénale.

Ces résultats étaient compatibles avec l'hypothèse que l'augmentation du taux circulant d'endothéline et son augmentation de synthèse par le rein, favorisaient la baisse du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal constaté dans le syndrome hépato-rénal.

## H - LE FACTEUR ATRIAL NATRIURETIQUE (170).

### 1 - Rappel

Ses effets sont :

- une augmentation du débit de filtration glomérulaire, et donc de la charge filtrée de sodium
- une baisse de réabsorption de sodium par le tube collecteur de la médullaire interne
- une baisse de l'activité du système rénine-aldostérone-angiotensine (211).

### 2 - Implication dans la cirrhose

Chez les malades atteints de cirrhose avec ascite, un défaut de synthèse auriculaire du facteur atrial natriurétique pourrait contribuer à la rétention sodée mais ce mécanisme paraît peu probable car ces malades ont des concentrations plasmatiques de FAN élevées (69-171-237).

Plusieurs facteurs pourraient contribuer à une augmentation de synthèse du facteur atrial natriurétique au cours de la cirrhose :

- l'hypervolémie
- l'hyperactivité nerveuse sympathique
- une augmentation de production d'angiotensine II
- une augmentation de la production de vasopressine
- une augmentation de production d'endothéline.

Il existe donc une atténuation de l'effet natriurétique du FAN endogène chez ces malades ; cette atténuation est donc impliquée dans le mécanisme de la rétention sodée chez les malades ayant une ascite. Quels sont les mécanismes de cette atténuation ?

- la résistance à l'effet natriurétique du FAN pourrait être liée à une anomalie des récepteurs intra-rénaux du FAN, notamment une augmentation de la clairance plasmatique du FAN par le récepteur RPN-C, siégeant exclusivement dans le glomérule. (89-169-172).

- le FAN est éliminé non seulement par la fixation au RPN-C mais également par dégradation enzymatique notamment par une enképhalinase (l'endopeptidase 24.11 tubulaire rénale).

Chez les malades atteints de cirrhose et ayant une ascite l'administration de Sinorphan (inhibiteur des enképhalinases) augmenterait significativement à la fois la concentration plasmatique de FAN et la natriurèse (59).

L'atténuation de l'effet natriurétique du FAN au cours de la cirrhose est-elle en relation avec une augmentation de la dégradation enzymatique du peptide ?

- en cas d'hyperactivation des systèmes anti-natriurétiques endogènes, l'effet natriurétique du FAN pourrait ne pas se produire en raison d'une quantité insuffisante de sodium délivrée au niveau du tube collecteur (39-129-168).

### I - AUTRES PEPTIDES NATRIURETIQUES ENDOGENES AU COURS DE LA CIRRHOSE (88-170).

Il faut citer l'existence d'autres peptides natriurétiques impliqués dans le syndrome hépato-rénal :

- le facteur cérébral natriurétique
- le facteur natriurétique de type C
- le FAN 95-126 ou urodilatine.

DEUXIEME PARTIE

**Aspect clinique et biologique  
du syndrome hépato-rénal**

## **I - CIRCONSTANCE DE SURVENUE**

### **a - Facteurs déclenchants**

Un facteur déclenchant est parfois retrouvé : il s'agit d'une hémorragie digestive (184), d'une infection sévère, d'une intervention chirurgicale, d'un traitement diurétique agressif ou d'une ponction d'ascite abondante (207).

Ces situations n'ont rien de spécifique au syndrome hépato-rénal puisqu'elles aboutissent à une hypovolémie qui peut également favoriser une insuffisance rénale réversible ou une tubulo-néphrite aigue de choc.

La survenue fréquente d'un syndrome hépato-rénal en milieu hospitalier suggère pour certains l'intervention d'un facteur iatrogène qui n'a pu être précisé (185).

Lorsqu'aucun facteur déclenchant n'est retrouvé (204), il s'agit souvent de patients chez qui pré-existait une insuffisance rénale, connue ou méconnue du fait du manque de sensibilité de la clairance de la créatinine chez le cirrhotique (65-182).

### **b - Contexte d'hépatopathie**

L'aspect clinique du patient témoigne généralement d'une hépatopathie évoluée.

- L'ascite constitue classiquement une condition "sine qua non" du syndrome hépato-rénal. En fait elle peut manquer dans près d'un tiers des cas (204).

- L'ictère est variable, le plus souvent intense ; il peut manquer voire régresser alors que la fonction rénale s'altère.



- L'encéphalopathie hépatique est présente dans deux tiers des cas (185).

- Les malades sont généralement hypotendus (185).

## **II - SIGNES CLINIQUES PROPRES AU SYNDROME HEPATO-RENAL** (185).

Ils sont pauvres :

- L'oligurie est le seul signe constant d'installation brutale (48 heures) ou sur une à deux semaines.

- Curieusement les signes habituels de l'azotémie terminale manquent hormis l'encéphalopathie métabolique. Des cas isolés de péricardite urémigène ont été décrits (110-246).

## **III - SIGNES BIOLOGIQUES**

### **a - Les signes sanguins**

L'évaluation de la filtration glomérulaire n'est pas toujours facile chez les malades atteints de cirrhose. En effet, si une élévation de la concentration plasmatique de créatinine indique toujours une hypofiltration glomérulaire, la créatinémie est le plus souvent normale (182-229). L'élévation de l'urée plasmatique est plus spécifique et plus sensible que l'élévation de la créatininémie (164) ; cependant l'élévation de l'urémie peut être limitée par la réduction de la synthèse hépatique d'urée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Il existe fréquemment une hyponatrémie de dilution ; l'hyperkaliémie quand elle est présente est pré-terminale (67).

### **b - Les signes urinaires**

Ils sont d'une grande importance car ils permettent théoriquement d'écarter une insuffisance rénale aigue organique :

- l'urée est excrétée à haute concentration, avec rapport urée urinaire sur urée plasmatique généralement supérieure à 10 (51).

- la natriurèse, classiquement effondrée (inférieure à 10 mmol/24 heures), témoigne de l'intégrité tubulaire au cours du syndrome hépato-rénal (185), mais on note fréquemment une zone intermédiaire de la natriurèse, comprise entre 10 et 30 mmol/24 heures qui rend le syndrome difficilement classable (51-67).

D'autre part, d'authentiques syndromes hépato-rénaux à natriurèse conservée ont été rapportés : ils seraient dûs à une anomalie fonctionnelle du tube contourné distal (58) ; dans ces cas, la B2 microglobuline urinaire est élevée.

- l'osmolarité urinaire est supérieure à celle du plasma (51)

- la protéinurie est nulle ou modérée (185).

- l'étude du sédiment urinaire est généralement normale, encore que la présence de cylindres ou de débris ait été rapportée au cours de cirrhose évoluée, même en l'absence d'insuffisance rénale (61).

## **IV - CRITERES ACTUELS INDISPENSABLES AU DIAGNOSTIC DE SYNDROME HEPATO-RENAL**

L'ascite réfractaire et le syndrome hépato-rénal ont été récemment définis par l'International Ascite Club (19). Le terme d'ascite réfractaire est réservé à deux situations différentes.

En premier lieu, il désigne "l'ascite résistante aux diurétiques". Dans ce cas l'ascite ne peut pas être mobilisée (ou sa récurrence précoce dans les 4 semaines qui suivent les ponctions évacuatrices ne peut être prévenue) par un traitement comprenant un régime sans sel (50 mmol/24 heures) et une association de diurétiques (spironolactone 400 mg/24 heures et furosémide 160 mg/24 heures).

En second lieu, le terme ascite réfractaire désigne l'ascite qui n'est pas traitable par les diurétiques. Dans ce cas l'ascite ne peut pas être mobilisée (ou sa récurrence précoce dans les quatre semaines qui suivent les ponctions évacuatrices ne peut pas être prévenue) en raison de la survenue de complications dues aux diurétiques et qui ne permettent pas d'augmenter les doses de ces substances.

Le syndrome hépato-rénal est défini par la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle chez des malades atteints de cirrhose sévère ayant une ascite. L'insuffisance rénale fonctionnelle est due à une vasoconstriction intense des artères rénales (en particulier des artérioles afférentes) qui est responsable d'une hypofiltration glomérulaire. Il existe deux types de syndromes hépato-rénal. Le type I est caractérisé par une détérioration rapidement progressive de la fonction rénale comme en témoigne la multiplication par 2 de la créatininémie initiale à plus de 250  $\mu\text{mol/l}$  ou une réduction de 50 % de la clairance de la créatinine. Le syndrome hépato-rénal de type II est caractérisé par l'installation lentement progressive de l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Il existe un syndrome hépato-rénal si tous les critères suivants (critère majeur de l'International Ascite Club) sont présents :

1 - Maladie chronique (ou aigüe du foie) avec insuffisance hépato-cellulaire et hypertension portale.

2 - Diminution du débit de filtration glomérulaire montrée par l'élévation de la créatininémie à plus de 150  $\mu\text{mol/l}$  ou une réduction de la clairance de la créatinine à moins de 40 ml/mn.

3 - Absence d'état de choc, d'affection en cours, de traitement récent ou en cours par des médicaments néphro-toxiques ; absence de fuite liquidienne (vomissements ou diarrhée) ou de fuite rénale.

4 - Absence d'amélioration de la fonction rénale à l'arrêt du traitement diurétique et après administration de 1500 ml de sérum salé isotonique.

5 - Absence de protéinurie et d'anomalie rénale échographique.

D'autres signes (critère mineur de l'International Ascite Club) peuvent exister mais leur présence n'est pas indispensable au diagnostic de syndrome hépato-rénal :

- 1 - Diurèse inférieure à 500 ml/jour.
- 2 - Natriurie inférieure à 10 mmol/l.
- 3 - Osmolarité urinaire supérieure à l'osmolarité sanguine.
- 4 - Absence d'hématurie microscopique.
- 5 - Natrémie inférieure à 130 mmol/l.

TROISIEME PARTIE

**Incidence - Facteurs prédictifs  
et pronostic (96)**

S'il est bien établi que le syndrome hépato-rénal ne survient pas chez tous les malades ayant une ascite, en revanche la fréquence exacte de cette complication n'est pas connue. Par ailleurs la possibilité que certaines anomalies observées chez les malades ayant une ascite puisse prédire la survenue du syndrome hépato-rénal n'a jamais été examinée.

De plus le pronostic de ce syndrome n'a jamais été évalué avec précision.

Ces différents aspects du syndrome hépato-rénal ont été étudiés dans un travail prospectif de GINES et coll. mené chez 234 malades cirrhotiques de mai 1980 à mars 1990.

56 malades ont développés un syndrome hépato-rénal.

La probabilité de survenue du syndrome hépato-rénal chez un malade hospitalisé pour ascite a été évaluée à 18 % à un an et 39 % à 5 ans.

Un facteur précipitant la survenue du syndrome hépato-rénal a pu être identifié dans la moitié des cas (septicémie, infection du liquide d'ascite, pneumopathie, hémorragie digestive, ponction d'ascite évacuatrice dans 2 cas).

Enfin, le travail de GINES et Coll. confirme l'extrême gravité de cette complication :

- La médiane de survie après identification du syndrome hépato-rénal était de 1,7 semaines. Les malades sans facteur précipitant du syndrome hépato-rénal avaient une moyenne de survie supérieure à celle des malades ayant un facteur déclenchant identifiable (2,6 et 1,3 semaines respectivement).

16 variables recueillies lors de l'inclusion prédisaient la survenue ultérieure d'un syndrome hépato-rénal en analyse uni-variée :

- Episode préalable d'ascite
- Absence d'hépatomégalie
- Mauvais état nutritionnel
- Débit de filtration glomérulaire inférieur à 80 ml/mn
- Urée plasmatique supérieure à 25 mmol/l
- Créatinine plasmatique supérieure à 79  $\mu$ mol/l
- Natriurèse inférieure à 2 mmol/jour
- Clairance de l'eau libre inférieure ou égale à 3,3 ml/mn
- Natrémie inférieure ou égale à 133 mmol/l
- Osmolarité plasmatique inférieure ou égale à 279 milliosmoles/kilos
- Osmolarité urinaire supérieure à 553 milliosmoles/kilos
- Kaliémie supérieure à 4 mmol/l
- Activité rénine plasmatique supérieure à 3,5 ng/ml et par heure
- Norépinéphrine plasmatique supérieure à 544 pg/ml.
- Pression artérielle moyenne inférieure ou égale à 85 mmHg
- Présence de varices oesophagiennes.

Trois variables sur seize prédisaient la survenue du syndrome hépato-rénal de façon indépendante : l'hyponatrémie, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et l'absence d'hépatomégalie.

En résumé, dans ce travail GINES et coll. ont montré que chez les malades atteints de cirrhose avec une ascite, le syndrome hépato-rénal est une complication fréquente dont le pronostic, à court terme, est très mauvais. Par ailleurs ce travail a permis d'identifier certaines anomalies dues ou liées à la cirrhose qui peuvent prédire la survenue du syndrome hépato-rénal.

QUATRIEME PARTIE

**Diagnostic différentiel  
du syndrome hépato-rénal**  
(AUTRES NEPHROPATHIES DANS LA CIRRHOSE)



La caractéristique biologique essentielle de l'insuffisance rénale est une diminution de la filtration glomérulaire couramment appréciée par la clairance de la créatinine.

Cependant chez les patients porteurs de cirrhose, on observe une discordance entre la clairance de l'inuline (méthode de référence pour la mesure de la filtration glomérulaire) et la clairance de la créatinine (182-229).

Cette dernière surestime le taux de filtration glomérulaire du fait d'une baisse de la créatininémie :

- par réduction de la synthèse hépatique de créatine, précurseur de la créatinine (47).

- diminution de la masse musculaire chez les cirrhotiques

- ou liée à un artéfact de dosage lié à l'hyperbilirubinémie (55-110).

- du fait de la dilution après remplissage vasculaire importante (229).

En outre, on constate une augmentation relative de la créatinurie par sécrétion tubulaire de créatinine (229).

Ainsi la clairance de la créatinine sous-estime l'importance de l'insuffisance rénale en présence d'une cirrhose, au point que le diagnostic serait retardé dans environ 50 % des cas (181).

## I - CAUSES D'INSUFFISANCE RENALE ORGANIQUE CHEZ LES CIRRHOTIQUES

### A - GLOMERULOPATHIES

Ce sont des lésions du glomérule rénal associées à un dépôt d'immunoglobulines A qui intéresse la membrane basale, le mésangium et l'endothélium vasculaire.

Elle est retrouvée à la biopsie du rein chez 70 à 80 % des patients cirrhotiques exempts de tout signe clinique ou biologique d'atteinte glomérulaire (42).

Les formes symptomatiques associent une hypertension artérielle, rarement retrouvée chez les cirrhotiques, une insuffisance rénale généralement modérée, une hématurie microscopique et une protéinurie de type glomérulaire rarement supérieure à 1 g/24 heures.

L'hypertension portale favoriserait un afflux d'antigènes d'origine intestinale (microbien ou alimentaire). Ces antigènes et des complexes immuns constitués se déposeraient dans le glomérule rénal.

Le diagnostic de certitude est fondé sur une ponction-biopsie rénale.

### B - LES INSUFFISANCES RENALES LESIONNELLES

#### 1 - Les tubulo-néphrites aigües (TNA)

Ces lésions sont aussi appelées nécroses tubulaires aigües ou néphropathies tubulo-interstiellles aigües.

C'est un cadre hétérogène d'affection comportant une atteinte tubulaire et souvent interstitielle dont les causes sont multiples (toxique,

rhabdomyolyse, hémolyse, choc cardiogénique hypovolémique ou septique).

Les lésions anatomopathologiques associent une nécrose tubulaire avec desquamation cellulaire et un infiltrat inflammatoire du tissu interstitiel.

Le diagnostic est évoqué devant une natriurèse élevée (supérieure à 30 mmol/l), une osmolarité urinaire proche de celle du plasma, la présence de cylindres, de débris tubulaires et parfois d'une hématurie dans le sédiment urinaire.

La tubulonéphrite aigüe surviendrait fréquemment chez les cirrhotiques, favorisée par l'hypotension artérielle (67), les hémorragies digestives (222) et la fréquence élevée des infections à bacilles gram négatifs (50) .

Ces facteurs expliquent la survenue fréquente d'une tubulonéphrite aigüe au cours de la cirrhose.

SHEAR l'avait noté dans 53 % des causes d'insuffisance rénale du cirrhotique (222) et RING LARSEN dans 11 % des cas dans une population de cirrhotiques en coma hépatique.

En fait, elle constitue chez le cirrhotique le diagnostic différentiel le plus délicat avec un syndrome hépato-rénal ; en effet :

- le début est souvent brutal dans un contexte de choc pouvant également favoriser la survenue d'un syndrome hépato-rénal.
- les anomalies du sédiment et la protéinurie sont peu importantes et aspécifiques.
- le régime sans sel et l'hyperaldostéronisme des patients cirrhotiques rendent le ionogramme urinaire difficilement interprétable.

- par ailleurs nous avons vu l'existence de formes frontières du syndrome hépato-rénal à natriurèse intermédiaire (51-67) voire élevée (58).

- enfin les troubles de la crase sanguine interdisent généralement la réalisation d'une ponction-biopsie rénale.

Le traitement est symptomatique : diurétique de l'anse, correction des anomalies métaboliques, éventuellement épuration extra-rénale.

## **2 - Autres atteintes lésionnelles**

Il s'agit soit d'une néphrite interstitielle aiguë dont les causes sont médicamenteuses et infectieuses.

On peut observer une nécrose papillaire, complication majeure des pyélonéphrites aiguës ou des poussées aiguës de pyélonéphrites chroniques. Cette nécrose papillaire surviendrait chez 1 à 5 % des patients cirrhotiques (60). Enfin nous citerons comme autre insuffisance rénale lésionnelle, les pyélonéphrites chroniques favorisées par les infections urinaires ; ces pyélonéphrites chroniques étant elles-aussi fréquentes chez les cirrhotiques (10 à 15% %) mais le plus souvent elles sont latentes (24).

## **II - INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE CHEZ LE CIRRHOTIQUE (HORS SYNDROME HEPATO-RENAL)**

### **a - Les insuffisance rénales fonctionnelles aiguës**

#### **1 - Les insuffisances rénales iatrogènes**

L'insuffisance rénale fonctionnelle sous diurétique surviendrait chez 25 à 30 % des patients cirrhotiques hospitalisés, traités pour

décompensation oedémato-ascitique. Elle serait expliquée par une hypovolémie induite par les diurétiques et non compensée par un passage équivalent d'eau et d'ions issus du secteur péritonéal (222).

Ce type d'insuffisance rénale serait moins fréquent en présence d'oedème des membres inférieurs car ceux-ci se résorbent plus facilement dans le compartiment vasculaire (182).

Le tableau clinique est celui d'insuffisance rénale fonctionnelle avec diurèse initialement élevée.

Les essais cliniques sont discordants pour ce qui concerne l'insuffisance rénale après ponction d'ascite de grand volume. Pour certains celle-ci n'entraîne aucun effet significatif sur la volémie (194) ou sur la filtration glomérulaire (44-194).

ARROYO et Col. observent cependant l'insuffisance rénale fonctionnelle après ponction d'ascite itérative alors que cet effet secondaire disparaît lorsque la paracentèse est accompagnée d'une perfusion de macro-molécules (91-232).

Les prostaglandines d'origine rénale jouent, nous l'avons vu, un rôle essentiel dans le maintien du débit sanguin rénal chez le cirrhotique décompensé. Leur inhibition par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens entraîne quasi systématiquement une insuffisance rénale fonctionnelle chez les cirrhotiques avec une baisse de la clairance de la créatinine pouvant atteindre 78 % (12-256).

#### **b - Les insuffisances rénales fonctionnelles accidentelles**

Elles surviennent à la suite d'un facteur déclenchant qui constitue toujours une situation d'hypovolémie : infection (207), hémorragie digestive (184), intervention chirurgicale (207).

Leur fréquence particulière au cours de la cirrhose (20 à 50 % des insuffisances rénales du cirrhotique d'après ARROYO) (11) souligne probablement le rôle joué par l'hypovolémie efficace et l'instabilité de l'hémodynamique rénale chez le cirrhotique (62-127).

Aucun caractère clinique ne permet de différencier ces insuffisances rénales du syndrome hépato-rénal. Seule l'évolution, après suppression d'un facteur iatrogène, ou après correction de l'état hémodynamique permet de trancher entre une insuffisance rénale fonctionnelle réversible et l'insuffisance rénale fonctionnelle irréversible que constitue le syndrome hépato-rénal.

## 2 - Insuffisance rénale fonctionnelle stable et spontanée du cirrhotique.

Cette insuffisance rénale évolue sur plusieurs mois ou années accompagnant une cirrhose évoluée avec en particulier une ascite réfractaire et une hyponatrémie de dilution (206). Elle présente un profil biologique fonctionnel ; elle est en partie réversible lorsqu'on améliore l'hémodynamique systémique de ces patients. En fait pour PAPADAKIS, elle constituerait une forme chronique du syndrome hépato-rénal (182). Pour ARROYO, cette insuffisance rénale fonctionnelle, stable et spontanée, équivaut aux formes hépato-rénales de type II (19).

**DIAGNOSTIC D'UNE I.R. CHEZ LE CIRRHOTIQUE D'APRES L'EXAMEN DES URINES**

	<b>Obstructive</b>	<b>Infectieuse</b>	<b>TNA</b>	<b>SHR</b>	<b>IRF réversible</b>
<b>Natriurèse</b>	Variable	Variable	> > 10	< 10	< 10
<b>Osmolarité urine/plasma</b>	Variable	Variable	< 1	> 1	> 1
<b>Cylindres</b>	Variable	Variable	+	0 à +	0 à +
<b>Hématies</b>	0 à ++	0 à +	0 à +	Traces ou 0	0 à traces
<b>Protéinurie</b>	0 à +	0 à +	+ à ++	0 à trace	0 à traces
<b>Germes</b>	0 à +	0 à +++	0	0	0
<b>Diurèse/24 H</b>	Faible ou normale	Normale	Basse	Effondrée	Basse

CINQUIEME PARTIE

**Traitement (16-17-73-88-93-145)**



La multiplicité des mécanismes pathogéniques invoqués dans le syndrome hépato-rénal explique le grand nombre de traitements proposés. Pourtant, aucun n'a fait la preuve de son efficacité hormis la transplantation hépatique.

## **I - ETAPE DE BASE**

### **1 - Mesures hygiéno-diététiques (210).**

- Le repos est recommandé : il augmente le débit rénal et réduit l'activité rénine plasmatique (30).

- Le régime pauvre en sel limite les apports à 40 mmol/jour (84).

- En cas d'hyponatrémie, du fait de la surcharge sodée réelle, par hémodilution, ce régime est maintenu. La restriction hydrique sera alors de 750 cc par jour (66).

### **2 - Paracentèse**

La paracentèse a toujours été considérée comme un traitement effectif de la cirrhose ascitique.

Mais, avec l'introduction des diurétiques et des études ayant retrouvé des effets secondaires sévères (hémorragies locales, lésions intestinales, abcès de paroi, péritonite, voire syndrome de déplétion sodée) ce traitement a été délaissé à la fin des années 50.

Récemment de nombreuses études ont comparé la paracentèse associée à des perfusions d'albumine (6 à 8 g/litre d'ascite retiré) au traitement diurétique standard dans la cirrhose avec ascite (91).

La paracentèse associée à des perfusions d'albumine a permis de diminuer la durée d'hospitalisation, de réduire le nombre de complications (comme l'hyponatrémie, l'encéphalopathie et l'altération du bilan rénal) par rapport au traitement diurétique. De plus ce traitement ne provoque pas d'altération des fonctions hépatiques, pas de modification de l'hémodynamique systémique ou rénale, pas de modification du volume plasmatique, n'altère pas le bilan électrolytique sanguin et ne modifie pas le bilan hormonal (ADH, activité rénine plasmatique et noradrénaline)(91).

D'un autre côté la paracentèse de grand volume sans adjonction d'albumine est associée à une augmentation significative de l'activité rénine plasmatique, d'une plus grande incidence d'effet secondaire comme l'hyponatrémie (5 % dans le groupe avec adjonction d'albumine contre 30 % sans adjonction), l'encéphalopathie hépatique et les perturbations du bilan rénal (3,4 contre 27 %).

Ceci démontre qu'une expansion du volume vasculaire est essentiel pour éviter une hypovolémie efficace après paracentèse (92).

L'albumine, chère et pas toujours facilement disponible, peut être remplacée par des macromolécules (dextran 70 %, 40 % ou 5 % ou hydroxyéthylamidon de bas poids moléculaire comme l'Eloes 6 %) (197-214) ou encore par du sérum physiologique (41).

## **II - TRAITEMENTS SPECIFIQUES ETUDIES**

### **A - TRAITEMENT MEDICAL**

#### **1 - Acétyl-choline et Paravérine (49-62).**

La perfusion intra-rénale de vasodilatateur non spécifique comme l'Acétyl-choline ou la Papavérine améliore le débit sanguin rénal mais pas le débit de filtration glomérulaire des malades cirrhotiques avec ascite.

## 2 - L'urée

Son utilisation paraît intéressante dans des conditions particulières (57) ; ces conditions étant des patients cirrhotiques avec ascite, hyponatrémie, urée sanguine < 7 mmol/l, fonction hépatique peu altérée et absence d'encéphalopathie hépatique.

Elle est prescrite à doses progressivement croissantes (30 à 90 g/jour), diluée dans de l'eau avec un anti-acide associée à un diurétique de l'anse et en surveillant l'apparition d'une encéphalopathie hépatique ou d'une insuffisance rénale.

Son intérêt thérapeutique n'a pas été retrouvé dans le travail de WILLIAMS (112).

3 - Le blocage pharmacologique des nerfs vasoconstricteurs alpha adrénérique (par perfusion intra-rénale de Phentolamine ou de Phénoxibenzamine) ou la stimulation des nerfs vaso-dilatateurs bêta adrénérique par l'isoprotérénol n'ont pas eu d'influence sur le débit de filtration glomérulaire (62).

## 4 - La saralazine (Agent bloquant de l'angiotensine II)

La seule étude utilisant la saralazine chez les patients cirrhotiques avec insuffisance rénale fonctionnelle n'a pas retrouvé une augmentation du flux sanguin rénal ni du débit de filtration glomérulaire. Dans cette étude cependant, l'hypotension artérielle résultant de la perfusion de saralazine a pu masquer l'effet vasodilatateur rénal dû à l'inhibition de l'angiotensine II (9).

## 5 - Le captopril

Le blocage du système rénine-angiotensine par inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par le captopril n'a pas non

plus amélioré le flux sanguin rénal ni le débit de filtration glomérulaire chez les patients cirrhotiques avec ascite et réduction de la perfusion rénale (150).

## **6 - Perfusion de prostaglandines**

Chez les patients ayant un syndrome hépato-rénal, la production rénale de prostaglandines vasodilatatrice est réduite alors que le taux d'excrétion urinaire de  $T_x A_2$  tend à être élevé ou stable.

L'administration intra-veineuse de prostaglandines E1 dans l'artère rénale n'a pu améliorer le syndrome hépato-rénal (258).

ARIEFF a étudié sur 20 cirrhotiques l'effet de la perfusion de prostaglandine A1 à doses croissantes sans effet thérapeutique (4).

La perfusion d'acide gras essentiel comme l'acide linoléique transformé en acide arachidonique dans le foie permet une amélioration de l'excrétion urinaire de prostaglandines chez les sujets sains mais pas chez les patients avec syndrome hépato-rénal (203).

Plus récemment l'administration orale d'un analogue de la prostaglandine, le Misoprostol (à 0,4 mg 4 fois par jour) associé à des perfusions d'albumine chez 4 patients avec un syndrome hépato-rénal, a permis d'améliorer le débit de filtration glomérulaire, la diurèse et la natriurèse (75).

## **7 - Inhibiteur de thromboxane**

L'administration d'inhibiteur de la Thromboxane synthétase a été tentée afin de réduire la synthèse rénale du vaso-constricteur qu'est le  $T_x A_2$ .

- L'administration de Dazoxiben dans un faible groupe de patients ayant un syndrome hépato-rénal n'a pas montré de résultat favorable. Son administration a permis de diminuer la sécrétion urinaire du métabolite du Thromboxane de 50 % (257).

- D'un autre côté l'inhibition de la synthèse rénale de TX A2 par OKY 046 a significativement amélioré l'effet diurétique et natriurétique du furosémide dans les cirrhoses décompensées ; l'OKY 046 étant donné à raison de 200 mg trois fois par jour pendant 5 jours (85).

- Plus récemment, l'administration de ONO 3708, antagoniste du Thromboxane, chez des patients ayant une cirrhose avec ascite a amélioré significativement la clairance de l'eau libre (86).

## 8 - Dialyse

La dialyse a été antérieurement jugée comme inefficace dans le traitement du syndrome hépato-rénal (190-244).

Actuellement elle est réservée au syndrome hépato-rénal survenant sur une pathologie hépatique aigue ou chez les patients en attente de greffe hépatique (190).

Plusieurs modalités ont été décrites :

- dialyse péritonéale avec ultra filtration de l'ascite et réinjection des protides dans la cavité péritonéale,
- hémodialyse,
- hémofiltration.

## 9 - Immersion dans l'eau

Elle est indiquée du fait qu'il a été remarqué chez les cirrhotiques une distribution inadéquate du liquide extra-cellulaire. Cette thérapie augmente la volémie efficace (25-71).

Mais cette technique est coûteuse, peu aisée et son effet à long terme sur la volémie efficace est inconnu.

### 10 - Lactulose

Son emploi pose le problème de la tolérance. Cependant à forte dose, il entraîne par effet osmotique une perte intestinale d'eau supérieure à la perte sodée qui peut donc corriger certaine hyponatrémie du cirrhotique (183).

### 11 - Paracentèse et réinfusion d'ascite

Au cours des années 70, LEVY et coll. (146) ont mis au point un appareil (Rhodiascite) qui aspire le liquide d'ascite par un cathéter péritonéal, le concentre par ultra-filtration sous pression puis réinjecte l'ultra-filtrat débarrassé des substances de faible poids moléculaire. Pendant les années 70 cet appareil a joui d'une popularité en Europe pour le traitement des ascites réfractaires et du syndrome hépato-rénal. Cependant il est actuellement peu utilisé car il n'offre guère d'avantage par rapport aux simples paracentèses associées à la perfusion de macro-molécules et parce qu'il peut entraîner des complications parmi lesquelles figurent l'oedème aigue du poumon, la péritonite, la coagulation intra-vasculaire disséminée et les hémorragies gastro-intestinales (5-56).

### 12 - Perfusion de facteur atrial natriurétique

L'administration de facteur atrial natriurétique humain (50 ug de bolus puis 0,1 ug/mn/kg pendant 45 mn) à des patients avec cirrhose et ascite a montré des résultats contrastés ; LAFFI et al. (136) a retrouvé chez 5 patients (étude comportant 11 cirrhotiques avec ascite) une augmentation significative de la natriurèse, du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Les non répondeurs ont élevé leur taux de rénine plasmatique ; la non réponse à ce traitement étant liée à l'activation du système nerveux sympathique lié à l'hypotension artérielle induite par le traitement.

Une autre étude a retrouvé des résultats similaires (79).

### 13 - Le Sinorphan

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

L'effet d'une dose unique de 100 mg per os (100) a été étudié chez 11 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.

### 14 - Les inhibiteurs calciques

Différentes études ont montré que les inhibiteurs calciques ont des effets intéressants sur les muscles lisses vasculaires rénaux et sur les altérations de ces vaisseaux lors de dysfonction rénale (152-153).

Les inhibiteurs calciques ont montré qu'ils augmentaient et restauraient le débit de filtration glomérulaire dans des études expérimentales caractérisées par une vaso-constriction rénale. Cet effet est du notamment à une réduction significative des résistances des artérioles afférentes.

En théorie les inhibiteurs calciques pourraient constituer un vaso-dilatateur rénal, diminuant ou faisant disparaître l'ischémie rénale (72).

Des études récentes ont montré l'intérêt des inhibiteurs calciques dans la prévention de l'insuffisance rénale lors de l'administration de produit de contraste et dans la transplantation de rein cadavérique (72).

Actuellement aucune étude à visée thérapeutique n'a été effectuée dans le syndrome hépato-rénal.

### 15 - 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 (174). Cet effet est supposé en relation avec un antagonisme de l'action tubulaire de la vasopressine par la Somatostatine ; mais cette étude sur 9 cas demande à être confirmée par une série plus large.

### 16 - Dopamine

Elle est réputée réduire les résistances vasculaires rénales, augmenter le flux plasmatique rénal (26-193) et le taux de filtration glomérulaire.

Une étude de la Mayo Clinic en 1970 fait part, chez 10 cirrhotiques, d'une augmentation du flux plasmatique rénal effectif (23) mais peu d'effet sur la diurèse et la natriurèse après perfusion de dopamine à une dose variant de 1,3 à 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Une étude italienne (213) observe une action natriurétique, diurétique ainsi qu'une augmentation du taux de filtration glomérulaire et une baisse de la concentration plasmatique de l'aldostérone après administration de dopamine à 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ . Mais ces résultats ne sont que transitoires.

- Une autre étude (230) chez 11 cirrhotiques traités par dopamine ne retrouve aucune amélioration significative sur l'activité rénine plasmatique aldostérone et le facteur atrial natriurétique.



MAZZONE (158) avec une dose de 100 mg de Ibopamine ne retrouve aucune efficacité chez 8 cirrhotiques ascitiques.

### 17 - Analogues de la Vasopressine

L'ascite réfractaire survient lorsque la maladie du foie s'aggrave et que la vasodilatation splanchnique et systémique devient très marquée.

Par conséquent un médicament vasoconstricteur capable de réduire cette vasodilatation pourrait être utile dans le syndrome hépato-rénal.

Des études récentes employant la Terlipressine (vasoconstricteur splanchnique et systémique et analogue de la Vasopressine stimulant la sécrétion de FAN) ont montré des résultats encourageants :

- la Terlipressine (Glypressine) utilisée seule chez 8 malades ayant une ascite (81) a montré une augmentation de la résistance vasculaire systémique (effet vasoconstricteur), une augmentation de la pression artérielle (effet vasopresseur), une réduction de l'activité sympathique mais pas du système rénine-aldostérone-angiotensine et n'a pas modifié la sécrétion du FAN. De plus ce médicament a augmenté le débit sanguin rénal sans modifier le débit de filtration glomérulaire et l'excrétion sodée.

Par contre l'association Terlipressine-FAN a amélioré les résultats précédents et a augmenté le débit de filtration glomérulaire, l'excrétion sodée et diminué l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Une autre étude faite par la même équipe a retrouvé des résultats similaires avec la Terlipressine seule (109).

Des études plus anciennes faites sur d'autres analogues de la Vasopressine avaient retrouvé des résultats semblables (48-139-140).

### 18 - Les traitements en cours d'évaluation

- Une étude (138) faite chez des rats atteints de cirrhose a montré que l'administration de Bosentan (antagoniste des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline) diminuerait l'hypertension portale en réduisant la résistance vasculaire intra-hépatique.

- Une autre étude portant sur la Naftazone (ayant certains effets inhibiteurs de l'oxyde nitrique) a montré une diminution de l'hypertension portale chez des rats cirrhotiques (227).

Mais pour ces deux études portant sur deux nouvelles voies de recherche thérapeutique, des études cliniques sont nécessaires pour démontrer leur effet bénéfique sur l'hypertension portale, et éventuellement sur le syndrome hépato-rénal.

### 19 - Le Furosémide (120).

C'est un diurétique de l'anse qui inhibe la réabsorption des ions chlore et sodium au niveau de la membrane luminale, des cellules, du segment large, de la branche ascendante de l'anse de HENLE.

#### a - Effets du Furosémide chez le sujet sain

Le Furosémide possède une action sali-diurétique :

La cinétique de l'effet d'une dose unique est caractérisée par une apparition précoce (1 à 2 mn après injection intra-veineuse), un maximum atteint rapidement (15 à 30 mn après injection intra-veineuse) et une durée relativement brève (3 heures après injection intra-veineuse).

L'action maximale est élevée : le Furosémide se particularise par sa grande efficacité. En effet au pic de l'effet diurétique, l'élimination d'eau et de sel peut représenter jusqu'à un quart du filtrat glomérulaire. La pente de la courbe dose-action est forte : une faible augmentation de la posologie peut donc entraîner une majoration importante de la réponse sali-diurétique.

Le profil de la sali-diurèse est constant : la chlorurèse est légèrement supérieure à la natriurèse ; la kaliurèse est augmentée mais proportionnellement moins que la natriurèse ; il y a une augmentation de l'élimination des protons avec habituellement acidification des urines ; l'osmolarité urinaire devient isotonique à celle du plasma ; il existe une augmentation modérée de la calciurie et de la magnésurie.

Cette réponse persiste en cas d'insuffisance rénale même sévère, mais alors avec des posologie élevées (119).

Le Furosémide possède une action vasculaire après injection intra-veineuse :

- le débit sanguin rénal tend à augmenter ; la filtration glomérulaire est stable ou ne diminue que légèrement. La distribution intra-rénale du débit sanguin semble modifiée : le débit médullaire tend à baisser au profit d'une légère augmentation du débit cortical.

- le Furosémide entraîne une baisse rapide des pressions auriculaires droites, artérielles et capillaires pulmonaires ainsi qu'une diminution du débit cardiaque et de la fraction d'éjection. Le Furosémide réduit la résistance vasculaire pulmonaire et augmente la compliance veineuse périphérique. Il entraîne une vaso-dilatation au niveau des artérioles rénales.

- le Furosémide augmente la sécrétion de rénine (126), et surtout la sécrétion rénale de prostaglandines E2 (20) et l'excrétion urinaire de kallikreïne (1).

#### b - Le Furosémide chez le cirrhotique avec ascite

A part une seule publication qui indique une altération de la sécrétion tubulaire du Furosémide au cours de l'ascite cirrhotique (195) les autres auteurs ont trouvé que la pharmacocinétique et la circulation rénale du médicament sont similaires chez ces malades et les sujets sains (215-236).

- Dans une étude (196), RODES et coll. ont mesuré le débit sanguin rénal, le débit de filtration glomérulaire, la diurèse et la natriurèse avant et après injection intra-veineuse de 40 mg de Furosémide chez 7 patients cirrhotiques avec ascite. Les résultats, 20 mn après l'injection intra-veineuse, ont montré une augmentation significative du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et une augmentation de la diurèse et natriurèse.

Il est à noter que l'augmentation de la diurèse liée au Furosémide était compensée par l'apport d'une perfusion saline.

- STANLEY et coll. (228) ont utilisé le Furosémide per os, 40 à 80 mg/jour chez 19 patients ayant un syndrome hépato-rénal, associé à une paracentèse et à perfusion d'albumine. Il a retrouvé un taux de mortalité identique à celui du shunt péritonéo-veineux posé chez 14 malades avec syndrome hépato-rénal.

Le Furosémide semble donc pouvoir augmenter le débit sanguin rénal, la filtration glomérulaire, la natriurèse et diurèse chez les cirrhotiques ; il serait donc intéressant de voir son efficacité dans le syndrome hépato-rénal associé à un remplissage vasculaire.

## 20 - Le remplissage vasculaire

Face à l'hypothèse de la vasodilatation artériolaire périphérique (216) montrant que les cirrhotiques décompensés avec ascite ont une diminution de la volémie efficace, activant les systèmes anti-natriurétiques endogènes et la vasopressine, plusieurs études ont tenté d'améliorer la fonction rénale en augmentant la volémie. Les études sont divergentes au sujet de l'efficacité du remplissage vasculaire.

- CABRERA et al. (41) ont traité 14 patients (10 hommes et 4 femmes) cirrhotiques avec ascite et syndrome hépato-rénal par paracentèse et perfusion de soluté salin isotonique à raison de 170 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique par litre de liquide d'ascite retiré. Il n'a pas été noté de perturbation de la fonction rénale (créatinine et urée sanguine), et hépatique à 48 heures et 7 jours du traitement. De même la pression artérielle n'a pas été modifiée ; l'activité rénine plasmatique et aldostéronémie à 48 heures et 72 heures n'ont pas évolué de façon significative par rapport aux taux antérieurs au traitement. Le mécanisme par lequel la perfusion saline stabilise le système rénine-aldostérone-angiotensine est mal connu.

WONG (252) a traité 5 patients cirrhotiques avec ascite par un apport de sérum physiologique (500 ml/heure pendant 4 heures). Les taux élevés d'aldostérone et d'activité rénine plasmatique avant le traitement ont diminué de façon significative 4 heures après l'apport de sérum physiologique. Il n'a pas eu de dysfonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine).

Mc CORMICK (160) a traité 3 patients cirrhotiques avec ascite et hyponatrémie par perfusion d'albumine (200 à 300 g d'albumine). Une amélioration significative de la natrémie, de la clairance de l'eau libre, de l'osmolarité sanguine et une baisse de l'osmolarité urinaire a été constatée.

A l'encontre différentes études ont montré l'absence d'efficacité de l'expansion volémique :

- Mc CLOY (159) a traité 11 patients cirrhotiques avec ascite dont 3 avec syndrome hépato-rénal par une perfusion de soluté salin (chlorure de sel à 5 %, 300 à 500 ml sur une période de 45 mn). Les patients recevaient un régime désodé à raison de 22 mEq/jour. Les patients avec un syndrome hépato-rénal n'ont pas modifié le débit de filtration glomérulaire ou le débit sanguin rénal à J1 et J3 ; l'osmolarité sanguine a augmenté de façon significative. La natriurèse n'a pas augmenté de façon significative.

- Une autre étude (165) a étudié l'effet d'une expansion volémique (solution hyperosmotique de galactose 50 % à raison de 0,5 g/kg intra-veineux pendant 5 mn) sur l'hémodynamique splanchnique, systémique et centrale. Cette étude a été effectuée sur 39 malades cirrhotiques. Seul chez les patients Child A l'expansion volémique a permis d'accroître le volume sanguin central et systémique. Les patients Child B et C n'ont pas vu modifier de façon significative leur volémie efficace après expansion volémique.

L'étude menée dans le service a comparé la paracentèse à un traitement comprenant le Furosémide intra-veineux associé à une expansion volémique par sérum physiologique et paracentèse avec compensation par macromolécule (ELOES).

## **B - TRAITEMENT CHIRURGICAL**

### **1 - La dérivation péritonéo-jugulaire de LE VEEN**

En 1974, LE VEEN et col. ont présenté cette méthode de traitement de l'ascite "résistante" aux diurétiques (141).

Le but de cette dérivation est de provoquer une expansion permanente du volume sanguin circulant par un transfert continu d'ascite de la cavité péritonéale vers la circulation générale.

De nombreux travaux ont confirmé que la dérivation péritonéo-veineuse était capable de corriger la plupart des anomalies responsables de l'ascite.

Le shunt provoque une importante et rapide augmentation du volume circulant sanguin et du débit cardiaque (53). Comme la pression artérielle n'augmente pas, il se produit une réduction concomitante des résistances vasculaires périphériques. Ces modifications hémodynamiques s'accompagnent d'une augmentation du taux plasmatique du facteur atrial natriurétique et une chute du taux plasmatique de rénine, d'aldostérone, de noradrénaline et de l'ADH (14). Le volume urinaire et la clairance de l'eau libre augmentent chez presque tous les malades de même que la natrémie lorsqu'il existait une hyponatrémie de dilution (224). Cependant la natriurèse est significativement augmentée chez moins de 50 % des malades (105).

Chez les sujets cirrhotiques qui ont une insuffisance rénale fonctionnelle, la dérivation péritonéo-veineuse améliore le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (220-241).

Enfin, la pose d'un shunt péritonéo-veineux provoque une réduction de la pression portale et des résistances vasculaires intra-hépatiques mesurées par les pressions veineuses sus-hépatiques, libres et bloquées ; le mécanisme est ignoré (105).

La survie de ces patients a permis de se rendre compte que les modifications hémodynamiques et hormonales persistent dans la plupart des cas et que ces patients, pour la plupart, n'ont pas de

récidive ascitique ou n'ont qu'une lame d'ascite en dépit d'une restriction sodée modérée et de faibles doses de diurétiques (31-224).

Cette méthode est cependant greffée d'un taux élevé de complications dans les suites immédiates de la pose de la valve ou plus tard (31-78-155-224) :

- infection par le staphylocoque (131),
- coagulation intra-vasculaire disséminée (212),
- rupture de varices oesophagiennes (156),
- insuffisance cardiaque.

La mortalité post-opératoire (pendant les mois qui suivent la pose du shunt) est, selon les auteurs, de 0 à 26 % (53-224).

L'obstruction du shunt est la complication la plus fréquente à long terme (78-142-224) ; elle est présente chez 30 % des malades ayant une dérivation.

Les autres complications à long terme sont :

- les infections bactériennes et péritonite spontanée,
- l'occlusion de l'intestin grêle (142).

Sa place dans le traitement de l'ascite n'est pas encore clairement définie en raison du petit nombre d'études contrôlées comparant la dérivation péritonéo-jugulaire avec les autres traitements. De plus, l'analyse des quelques études publiées porte sur de petits effectifs.

L'analyse de 4 études prospectives comparant la dérivation péritonéo-jugulaire avec le traitement médical habituel de patients ayant une ascite réfractaire ne révèle pas un avantage net de la dérivation (33-94-228-242).



De même, la place de la dérivation péritonéo-jugulaire dans le traitement du syndrome hépato-rénal n'est pas non plus clairement établie. Les résultats de deux essais thérapeutiques (54-149) contrôlés et publiés indiquent que la dérivation empêche l'aggravation de l'insuffisance rénale fonctionnelle mais ne prolonge pas la survie.

## 2 - La dérivation porto-cave ( 77).

La mortalité opératoire varie de 5 à 40 %, mais les survivants ont un confort de vie acceptable avec un risque de récurrence ascitique faible. De plus l'anastomose porto-cave latéro-latérale peut normaliser les fonctions rénales des patients qui étaient en insuffisance rénale fonctionnelle avant l'intervention (219-220).

Malheureusement, les patients présentant un syndrome hépato-rénal ont une insuffisance hépato-cellulaire sévère contre-indiquant une intervention chirurgicale ; de plus le risque d'encéphalopathie hépatique est important (environ 36 %).

Cette méthode est réservée aux malades ayant présenté un échec de dérivation péritonéo-jugulaire ou à gros risque de rupture de varices oesophagiennes, en attendant une éventuelle transplantation hépatique.

## 3 - Le shunt intra-hépatique porto-systémique transjugulaire (TIPS) (161-187).

L'anastomose porto-cave intrahépatique est une technique qui a été décrite par RÖSCH et Al. dès 1969 (208). Son principe repose sur la création d'un tunnel mettant en communication une des branches de la veine porte et une veine hépatique abordée par voie transjugulaire.

Une diminution du volume ascitique ainsi qu'une baisse en besoin de diurétiques a été notée chez la plupart des patients traités par

TIPS. Ceci tend à penser que le TIPS est un traitement efficace de l'ascite réfractaire (82-133).

Dans une étude portant sur 49 patients ayant une ascite réfractaire et traités par TIPS, OCHS (179) a noté une amélioration significative de la natriurèse et de la clairance de la créatinine ainsi qu'une baisse significative de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique. 87 % des patients ont asséché leur ascite ou ont pu répondre après traitement aux diurétiques.

D'autres études (137-157-231) retrouvent des résultats similaires.

En ce qui concerne le syndrome hépato-rénal, une étude (178) a suggéré que ce syndrome pouvait répondre à la mise en place d'un TIPS. Dans cette étude portant sur 3 malades avec syndrome hépato-rénal, le TIPS a abaissé la pression portale, a fait disparaître l'ascite et amélioré de façon significative la clairance de la créatinine.

Des études randomisées, contrôlées comparant le TIPS avec la dérivation péritonéo-veineuse, les paracentèses dans l'ascite réfractaire et le syndrome hépato-rénal sont nécessaires afin de préciser la place du TIPS dans ces pathologies.

#### 4 - La transplantation hépatique (18).

Depuis l'étude pionnière de IWATSUKI (121) de nombreuses études ont démontré une normalisation rapide de la fonction rénale chez des patients ayant un syndrome hépato-rénal et ayant subi une transplantation hépatique, suggérant que ce traitement est le seul efficace dans le syndrome hépato-rénal (107-251).

NAVASA et al. (177) ont montré récemment que la transplantation hépatique normalise le volume sanguin circulant, le taux

plasmatique de rénine, de norépinéphrine et d'ADH dans les deux semaines suivant la transplantation hépatique. Cette étude était réalisée sur 12 patients cirrhotiques et ascitiques.

Une étude contradictoire (108), portant sur 17 malades cirrhotiques avec ascite, a révélé la persistance pendant plusieurs mois après la transplantation d'une circulation collatérale porto-systémique, d'une augmentation du débit hépatique et de la persistance de l'élévation de l'index cardiaque. Il semble apparaître que la transplantation hépatique n'entraîne pas la correction complète de l'ensemble des perturbations : hémodynamiques splanchniques et systémiques caractéristiques des cirrhoses avancées, et notamment du syndrome hépato-rénal (114).

Il est bien connu que l'insuffisance rénale fonctionnelle est la condition qui s'associe au pire pronostic de la cirrhose avec ascite.

Dans une étude réalisée sur 139 malades (95), hospitalisés pour le traitement de leur ascite, on a identifié sept variables avec valeur pronostique indépendante de la survie :

- l'excrétion urinaire de sodium,
- la pression artérielle moyenne,
- la concentration plasmatique de norepinéphrine,
- l'état nutritionnel,
- la filtration glomérulaire,
- la présence d'une hépatomégalie,
- la concentration sérique d'albumine.

Lorsque le syndrome hépato-rénal apparaît, le pronostic de ces malades est équivalent à celui des malades avec insuffisance hépatique aigue grave et, même après transplantation hépatique, la survie des malades qui présentaient déjà une insuffisance rénale fonctionnelle avant la transplantation est beaucoup plus basse que celle des malades qui n'en présentaient pas (202).

Les malades avec syndrome hépato-rénal ont donc deux graves problèmes pour la transplantation hépatique :

- d'abord le pronostic très mauvais fait que, dans de nombreuses occasions, ils décèdent tout en attendant la transplantation.
- ensuite, même quand celle-ci peut se réaliser, leur possibilité de survie est moindre que s'ils avaient été transplantés avant l'apparition de l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Quand à la première observation une recherche de nouvelle mesure ou stratégie thérapeutique qui permettent d'élargir la survie des malades est nécessaire.

Quand à la deuxième observation, pouvoir identifier des facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale fonctionnelle pour sélectionner un sous-groupe de malades avec des risques importants pour cette complication est d'une grande importance pour indiquer à temps la transplantation.

Il est à noter que GONWA (98) et Al. sur une série de 300 malades ayant subi une transplantation hépatique, dont 10,5 % avaient un syndrome hépato-rénal n'a pas retrouvé de différence de mortalité péri ou post-opératoire entre les patients avec et sans syndrome hépato-rénal.

### **III - TRAITEMENT PREVENTIF :**

Du fait de la difficulté de traitement et de la stratégie de santé actuelle il convient d'y songer même si sa réalisation est loin d'être aisée. La vaccination contre l'hépatite B à grande échelle actuellement devrait diminuer le nombre de cirrhoses. Dans nos pays, dits civilisés, c'est l'alcool qui est la principale cause de cirrhose. L'éducation sanitaire, scolaire ou sur le lieu de travail est encore peu développée tandis que la prise en charge du sevrage n'est pas toujours concluante.

## **Etude personnelle**

## **I - BUT**

Le but de cette étude est de comparer, dans un essai randomisé en simple aveugle, l'efficacité de l'adjonction de diurétiques (Furosémide) et de sérum salé isotonique, sur une durée de 10 jours, au traitement de "base" de l'ascite avec hyponatrémie.

Ce traitement de base comprend :

- des mesures hygiéno-diététiques
- des ponctions d'ascite associées à des perfusions de macromolécules (Hydroxyéthylamidon de bas poids moléculaire Elohès 6 %).

Le traitement de cette étude (Furosémide associée au sérum salé isotonique) étant dénommée "diurèse forcée".

## **II - POPULATIONS**

L'essai a porté sur deux groupes parallèles, l'un (3 patients) traité par diurèse forcée associée au traitement classique et l'autre (3 patients) traité par ponctions d'ascite, perfusion de macromolécules et règles hygiéno-diététiques.

Il s'est déroulé dans le service d'hépatogastroentérologie de Monsieur le Professeur PILLEGAND (CHU de Limoges) sur une période de 14 mois (Avril 1995 - Juin 1996).

## **III - METHODES**

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

## 1 - Critères d'inclusion

a - La maladie.

- des patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite et d'hyponatrémie ont été inclus. Le diagnostic de cirrhose était établi sur un faisceau d'arguments :

- clinique (signes d'insuffisance hépato-cellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, hépatomégalie, ongles blancs ; signes d'hypertension portale : splénomégalie, circulation veineuse collatérale porto-cave).

- biologique : chute du facteur V, du cholestérol, de l'albumine et aspect de bloc bêta-gamma à l'électrophorèse des protides sanguins.

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

- l'anatomopathologie n'a pu 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 a été effectuée dans tous les cas avant l'inclusion dans l'étude.

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

b - Natriurèse inférieure à 10 mEq/24 heures

c - Le rapport osmolarité urinaire sur osmolarité sanguine est supérieur à 1.

d - Moins de  $10^3$  globules blancs et/ou globules rouges à l'examen cyto bactériologique des urines.

e - Protéinurie inférieure à 0,08 g/24 heures.

f - Excrétion fractionnée urinaire de sodium inférieure à 10 %.

L'excrétion fractionnée urinaire de sodium s'obtient par : le rapport de la natriurèse des 24 heures sur la natrémie multiplié par le rapport de la créatininémie sur la créatininurie des 24 heures.

$$\frac{\text{Natriurèse des 24 heures}}{\text{natrémie}} \times \frac{\text{créatininémie}}{\text{créatinurie des 24 heures}} \times 100$$

## 2 - Critères d'exclusion

a - Toute hémorragie digestive datant de moins de 1 mois

b - Toute encéphalopathie hépatique récente, datant de moins de 15 jours

c - Toute infection du liquide d'ascite (plus de 250 polynucléaires par  $\text{mm}^3$ ).

d - Hépatocarcinome connu ou découvert lors de l'hospitalisation

e - Bilirubinémie totale supérieure à 200 micromoles/litre

f - Toute pathologie pulmonaire, cardiaque, rénale ou infectieuse connue.

g - Créatininémie supérieure à 400  $\mu\text{mol/litre}$ .



Les médicaments suivants sont suspendus un minimum de cinq jours avant l'inclusion par tirage au sort dans l'étude :

- Les digitaliques
- Les aminosides
- Les diurétiques
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Les vasodilatateurs.

### 3 - Bilan initial

- Clinique :
  - poids, pression artérielle, pouls, diurèse des 24 heures, évaluation de l'ascite.
- Paraclinique :
  - échographie abdominale en cas de doute sur l'existence d'une ascite.
  - biologique :
    - . sanguine : ionogramme, urée, créatinine, osmolarité, bilirubine totale et libre, aminotransférases, phosphatases alcalines, gammaglutamyl transférase, électrophorèse des protéides, numération formule sanguine, plaquettes, facteur V, taux de prothrombine.  
Rénine active, aldostérone et hormone anti-durétique.  
Alpha-foeto-protéine.
    - . urinaire : ionogramme, urée, créatinine, osmolarité, protéinurie.

. ascite : taux de protides, taux de polynucléaires, recherche de cellules tumorales.

. examen cyto bactériologique des urines.

. électrocardiogramme à l'entrée dans le service.

. radiographie pulmonaire.

#### 4 - Traitements

##### a - Traitements étudiés :

- Le Furosémide (Lasilix spécial) ; ampoule à 250 mg.  
Une ampoule à la seringue électrique sur une demie-heure, le matin.

- Soluté salé isotonique ; chlorure de sodium à 0,9%.  
Flacon de 1 litre.

Composition :    NaCl        9 g/l  
                      Sodium     154 mmol/litre  
                      Chlore     154 mmol/litre  
                      Osmolarité 308 mOsm/litre.

1 litre en perfusion intra-veineuse sur 24 heures.

- Ponction d'ascite, réalisée à l'union des deux tiers interne, tiers externe de la ligne joignant l'ombilic à l'épine iliaque antéro-supérieure, à l'aide d'un trocard et avec les précautions d'aseptie habituelles.

Cette ponction est associée à la perfusion de macromolécules, l'élodès 6 % (flacon de 500 ml) à raison d'un flacon de 500 ml pour 2 litres d'ascite retirés.

Cette ponction est réalisée cinq jours avant le tirage au sort puis ensuite à la demande uniquement sur des critères de confort ou de tolérance à la surcharge.

Le maximum retiré à chaque ponction étant de 6 litres.

- Les règles hygiéno-diététiques comprennent :

- \* repos au lit
- \* régime pauvre en sel, limitant les apports per os à 40 mmol/jour
- \* la restriction hydrique est de 750 cc par jour.

Le groupe témoin comprend ponction(s) d'ascite, perfusion(s) de macromolécules et règles hygiéno-diététiques.

Le groupe "diurèse forcée" comprend le traitement du groupe témoin associée à la prise de Furosémide et de sérum salé isotonique.

b - Traitements associés.

Ils sont donnés à la demande selon chaque patient sauf ceux cités dans les critères de non-inclusion.

## 5 - Surveillance

- Tous les jours : poids, périmètre ombilical, pression artérielle, pouls, diurèse, analyse biologique des urines (ionogramme, urée, créatinine, osmolarité), analyse sanguine (ionogramme, urée, créatinine, osmolarité).

- Au 10ème jour : le matin à jeûn, bilan identique au bilan initial.

## SCHEMA DU PROTOCOLE

### 1 - Phase de sélection et d'observation

- Ascite, hyponatrémie
- Mise en observation 5 jours avec traitement témoin par ponction d'ascite, perfusion de macromolécules et règles hygiéno-diététiques.
- Recherche des critères d'inclusion et de non-inclusion.

### 2 - Tirage au sort et phase d'inclusion

### 3 - Bilan initial

### 4 - Début de traitement avec bilan quotidien

### 5 - Bilan final au 10ème jour où le traitement est arrêté.

#### IV - 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 :

- Poids, évalué sur la même balance, tous les jours.
- La pression artérielle moyenne (somme de la diastolique et du tiers de la différence entre la systolique et la diastolique).
- La diurèse des 24 heures, en millilitres (ml), mesurée de 8 heures à 8 heures.
- La natriurèse en mmol par 24 heures.
- La clairance de la créatinine, permettant d'évaluer le taux de filtration glomérulaire (GFR), et calculée suivant la formule suivante :

Clairance de la créatinine :  $U/P \times V$  (en ml/min)

avec U la concentration urinaire de la créatinine en mmol/l.

P la concentration plasmatique de la créatinine en mmol/l.

V le débit urinaire en ml/min.

- La clairance de l'eau libre, calculée par la formule suivante :

Clairance de l'eau libre ( $C_{H_2O}$ ) =  $V - C$

avec V le débit urinaire en ml/min

et C la clairance de l'osmolarité.

La clairance de l'osmolarité s'obtient par le rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité sanguine, multiplié par le débit urinaire.

- L'excrétion fractionnée urinaire de sodium.
- Les catécholamines (Adrénaline et noradrénaline) plasmatiques.
- Le dosage de l'aldostérone plasmatique
- L'activité rénine plasmatique
- Le dosage sanguin de l'hormone anti-diurétique.

### **3 - La tolérance**

Elle est jugée sur les modifications de la pression artérielle moyenne et du pouls contrôlés au moins quatre fois par jour.

Tout signe clinique d'encéphalopathie hépatique, de décompensation cardio-respiratoire est recherché.

### **4 - Méthodes de dosages**

- L'urée, la créatinine, et les électrolytes ont été déterminés par photométrie indirecte grâce à un appareil technicon.
- La rénine plasmatique a été dosée par une technique radioimmunométrique et l'aldostérone par un dosage radioimmunologique dans le laboratoire du Professeur VANDROUX à Limoges.
- La mesure du taux plasmatique d'ADH a été réalisée par méthode radioimmunologique dans le laboratoire du Professeur VANDROUX à Limoges.

- 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 plastiques héparinés contenant 100 ul de métabisulfite de sodium à 25 g/l et 100 ul d'EDTA à 4 g/l.

Le prélèvement doit être fait à la même heure, sur un cathéter mis en place depuis au moins trente minutes et sans stress.

Le tube est descendu rapidement dans de la glace dans le service de pharmacologie.

Le dosage est effectué par chromatographie liquide à haute performance selon un procédé de polarité de phases inversées et appariement d'ions/détection électrochimique.

5 - Devant le faible effectif de cette étude, aucune étude statistique n'a pu être réalisée.



## **RESULTATS**

## **I - DONNEES DE BASE**

Sur la période de 14 mois, 17 patients présentant un syndrome hépato-rénal, correspondant aux critères de l'international ascites club ont été hospitalisés (19).

Seuls 6 d'entre eux ont pu être inclus dans cette étude ; les autres (11 malades) présentaient des antécédents d'hémorragie digestive haute datant de moins de 1 mois (4 patients), des signes cliniques d'encéphalopathie hépatique (3 patients), d'insuffisance cardiaque gauche (1 patient), d'hépatocarcinome (2 patients) et le dernier malade est décédé avant la mise en route du traitement.

Les tableaux 3 et 4 résument les principales caractéristiques des six patients inclus dans l'étude.

## Groupe témoin

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (années)	57	47	48
Sexe	Masculin	Masculin	Féminin
Cirrhose	Ethylique	Ethylique	Ethylique
Poids (kg)	77	72	77
Tension artérielle (mmHg)	12/8	12/8	11/8
Périmètre ombilical (cm)	94	96	106
Diurèse des 24H (ml)	250	250	200
Score child	B	C	C
Varices oesopha.	Stade I	Stade II	Stade II
Bilirubine totale ( $\mu\text{mol/l}$ )	83,6	31	64
TP (%)	40	40	41
Albuminémie (g/l)	30,5	21,5	22
Natrémie (mmol/l)	122	130	122
Natriurèse/24H (mmol/j)	0,5	1	0,6
Créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ )	59	60	59
GFR (ml/min)	42,29	16,60	19,22
CH <sub>2</sub> O (ml/min)	- 0,37	- 0,45	- 0,25
Excrétion fractionnée urinaire de sodium	0,0071	0,032	0,012
Aldostérone (pg/ml)	3114	2497	3163
Rénine (ng/ml)	742	294	276
ADH (pg/ml)	6	6	8
Adrénaline (nmol/l)	0,41	0,30	0,67
Noradrénaline (nmol/l)	6,22	1,51	5,70

## Groupe diurèse forcée

	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (années)	45	61	63
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin
Cirrhose	Ethylique	Ethylique	Ethylique
Poids (kg)	54,800	75	56
Tension artérielle (mmHg)	11/7	13/9	13/7
Périmètre ombilical(cm)	96	95	95
Diurèse des 24H (ml)	250	500	500
Score child	B	B	C
Varices oesophagiennes	Stade II	0	0
Bilirubine totale ( $\mu$ mol/l)	153,6	40,6	61
TP (%)	49	60	30
Albuminémie (g/l)	25,6	39	21
Natrémie (mmol/l)	127	129	127
Natriurèse (mmol/24H)	1	3	1,5
Créatininémie ( $\mu$ mol/l)	68	175	66
GFR (ml/min)	13,55	26,12	21,42
CH <sub>2</sub> O (ml/min)	- 0,19	- 0,415	- 0,33
Excrétion fractionnée urinaire de sodium	0,04	0,06	0,02
Aldostérone (pg/ml)	3150	790	3707
Rénine (ng/ml)	310	124	330
ADH (pg/ml)	8	6	5
Adrénaline (nmol/l)	1,48	1,21	1,11
Noradrénaline (nmol/l)	5,26	4,78	5,30

## II - CRITERE PRINCIPAL

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

Courbes 5 et 6.

B - La natrémie est-elle corrigée par le traitement ?

La natrémie au 10ème jour de traitement est supérieure à 130 mmol/l une fois sur trois dans le groupe témoin et deux fois sur trois dans le groupe diurèse forcée.

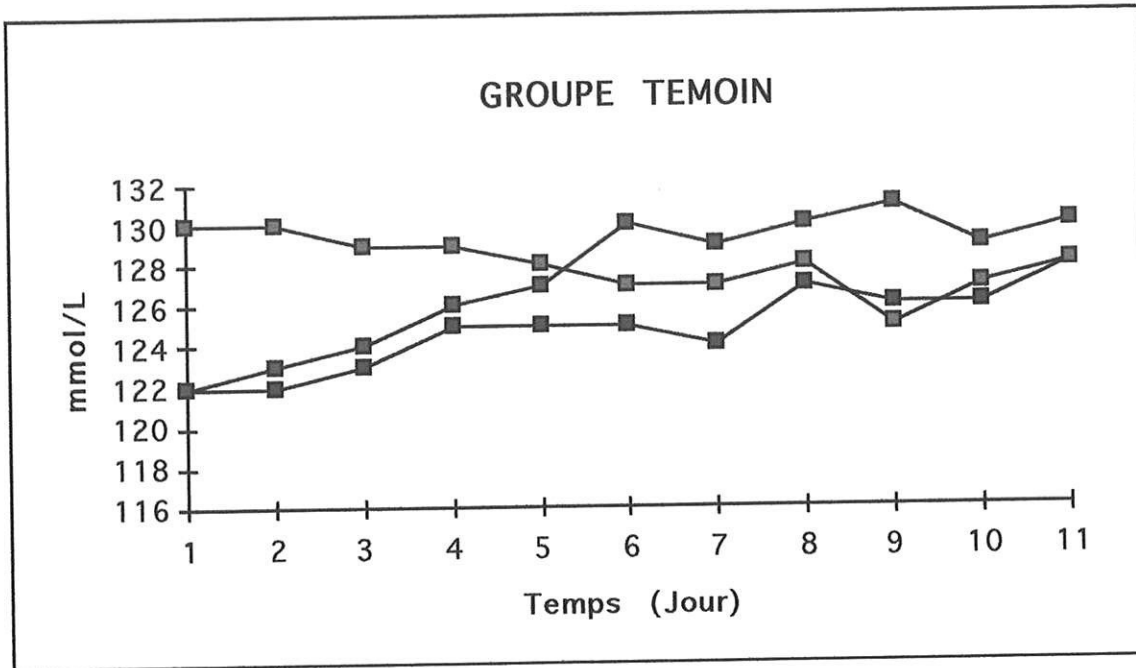
Tableau 7.

	Groupe témoin	Groupe diurèse forcée
Na < 130	2	1
Na > 130	1	2

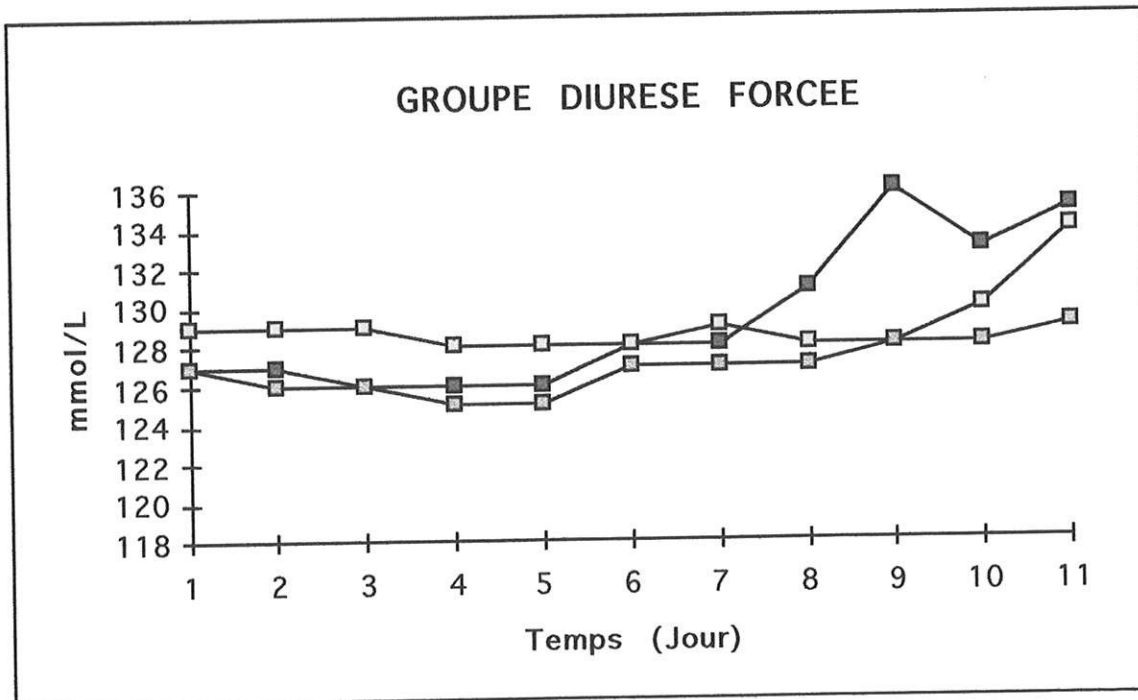
Il est à noter que la natrémie ne s'améliore, dans le groupe "diurèse forcée", qu'à partir du 8ème jour de traitement.

## EVOLUTION de la Natrémie

Courbe 5



Courbe 6



### III - CRITERES SECONDAIRES

A - Evolution du poids et du périmètre ombilical en fonction du temps.

Tableau 8 Groupe témoin

	Poids		Périmètre ombilical	
	J0	J10	J0	J10
Patient 1	77	71	94	90
Patient 2	72	65	96	92
Patient 3	77	71	106	100

Tableau 9 Groupe diurèse forcée

	Poids		Périmètre ombilical	
	J0	J10	J0	J10
Patient 4	54,800	54	96	89
Patient 5	75	72	95	89
Patient 6	56	53	95	93

La perte de poids et la diminution du périmètre ombilical ne semble pas plus importante dans le groupe "diurèse forcée" que dans le groupe témoin.

**B - Evolution de la diurèse en fonction du temps.**  
(Courbes 10 et 11).

La diurèse semble relancée dans le groupe "diurèse forcée" (2 malades ont une diurèse supérieure à 1 l/jour) alors qu'elle reste inchangée dans le groupe témoin, en ce qui concerne deux malades.

Il est à noter que c'est au 7ème et 8ème jour de traitement que cette diurèse s'améliore, tout comme la natrémie.

### C - Evolution de la natriurèse en fonction du temps.

(Courbes 12 et 13).

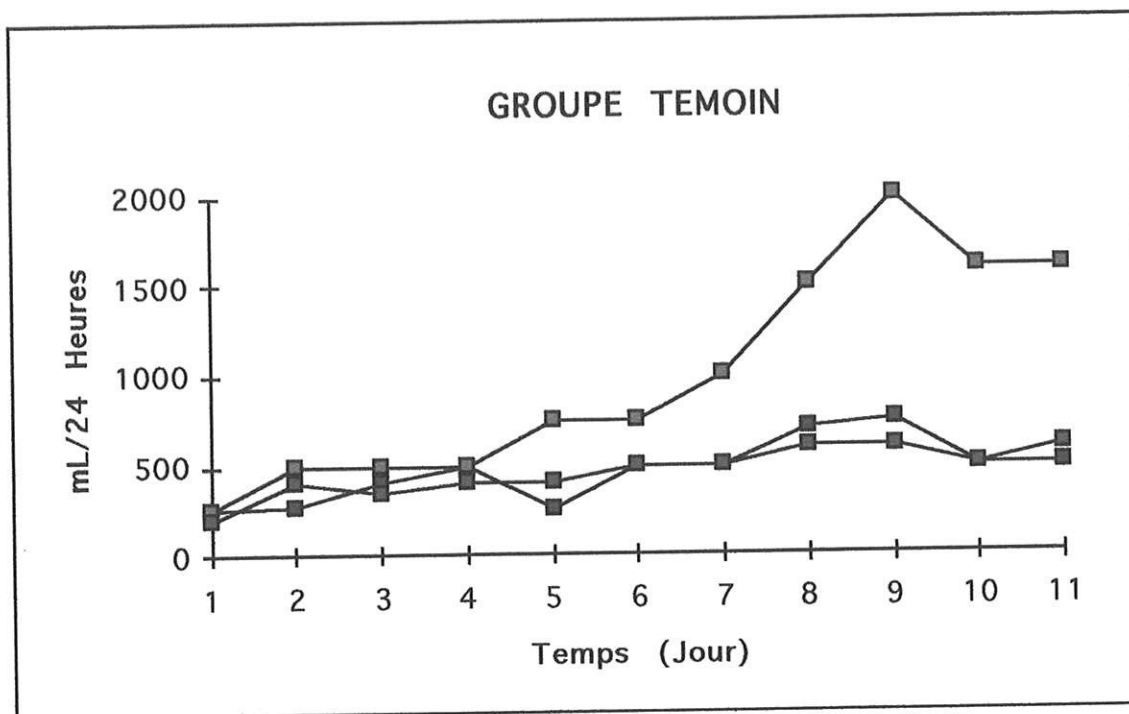
Dans le groupe "diurèse forcée", les trois patients ont une natriurèse qui s'élève, supérieure au moins à 20 mmol/24H, et toujours à partir du 8ème jour de traitement.

Par contre, aucun des sujets témoins ne présente une natriurèse supérieure à 10 mmol/24H au 10ème jour de traitement.

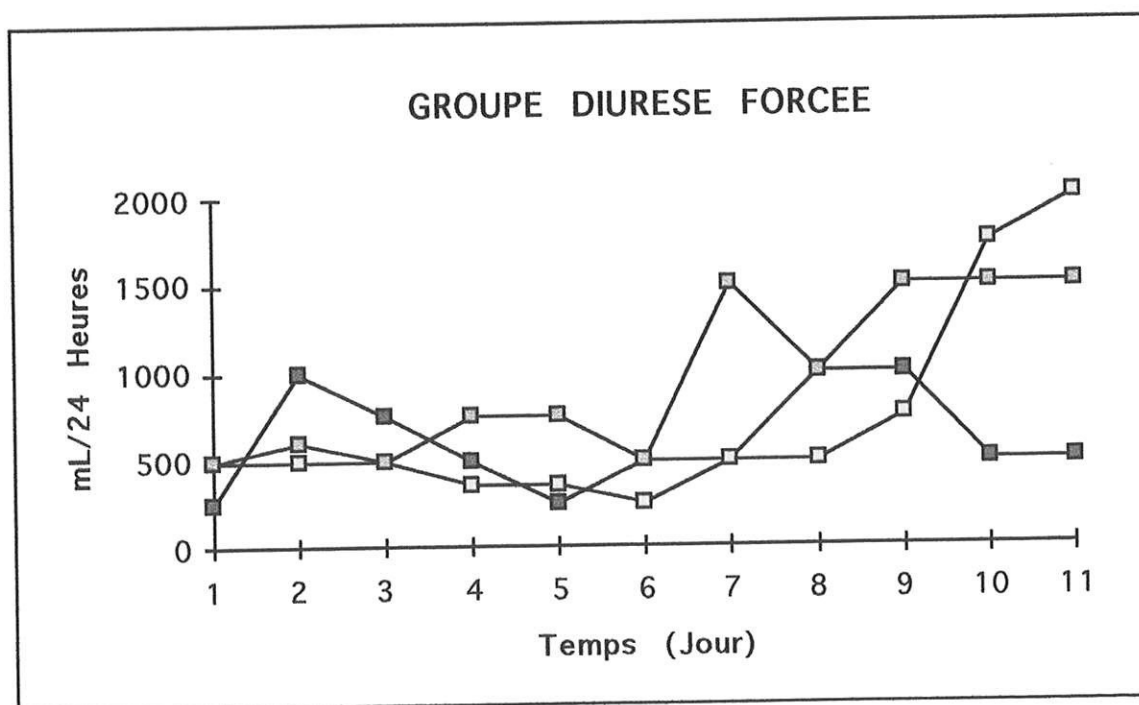


## EVOLUTION de la Diurèse

Courbe 10

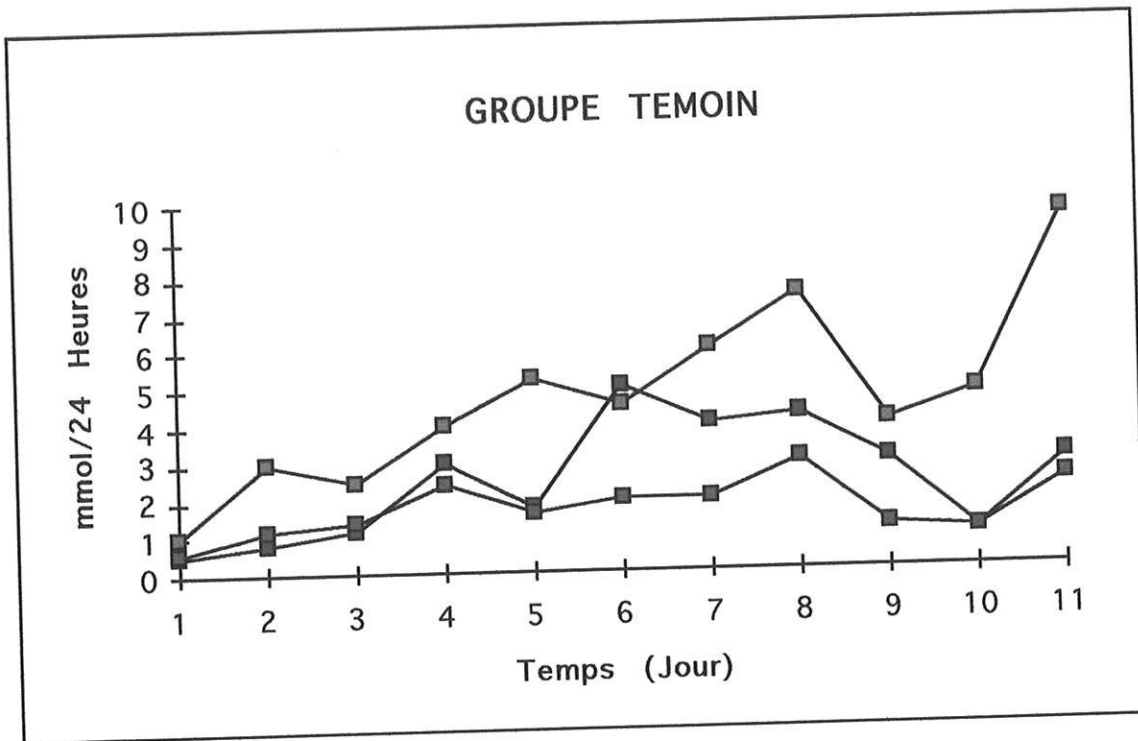


Courbe 11

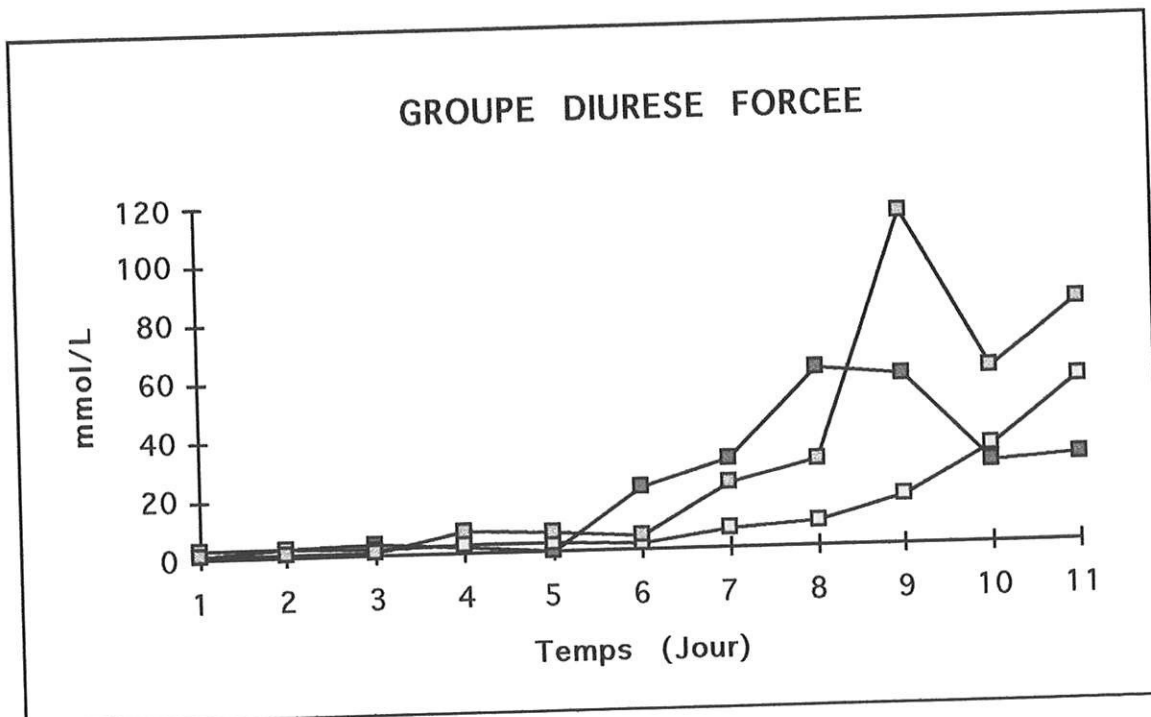


## EVOLUTION de la Natriurèse

Courbe 12



Courbe 13



## D - Evolution de la clairance de la créatinine en fonction du temps

Tableau 14

Groupe témoin

	Clairance de la créatinine (ml/min)	
	J0	J10
Patient 1	42,29	39,55
Patient 2	16,60	19,22
Patient 3	27,33	39,51

Tableau 15

Groupe "diurèse forcée"

	Clairance de la créatinine (ml/min)	
	J0	J10
Patient 4	13,55	23,10
Patient 5	26,12	24,47
Patient 6	21,42	27,02

Le GFR, évalué à partir de la clairance de la créatinine, est faible dans les deux groupes lors du bilan initial (GFR < 50 ml/min) et ne semble pas être notablement amélioré après le traitement par diurèse forcée.

## E - Evolution de la clairance de l'eau libre en fonction du temps

Tableau 16

Groupe témoin

	Clairance de l'eau libre (ml/min)	
	J0	J10
Patient 1	- 0,37	- 0,21
Patient 2	- 0,45	- 1,57
Patient 3	- 0,25	- 0,45

Tableau 17

Groupe "diurèse forcée"

	Clairance de l'eau libre (ml/min)	
	J0	J10
Patient 4	- 0,19	- 0,06
Patient 5	- 0,415	- 0,08
Patient 6	- 0,33	- 0,64

La clairance de l'eau libre tend à augmenter (à se positiver) dans le groupe "diurèse forcée" (patient 4 et 5) alors qu'elle semble se détériorer dans le groupe témoin.

F - Evolution de la fraction d'excrétion urinaire du sodium en fonction du temps

Tableau 18

	<u>Groupe témoin</u>	
	J0	J10
Patient 1	0,0071	0,0078
Patient 2	0,032	0,05
Patient 3	0,012	0,032

Tableau 19

	<u>Groupe diurèse forcée</u>	
	J0	J10
Patient 4	0,04	0,69
Patient 5	0,06	0,87
Patient 6	0,02	0,70

La fraction d'excrétion urinaire de sodium, inférieure à 10 % dans les deux groupes, lors du bilan initial, semble augmenter de façon plus importante dans le groupe diurèse forcée.

G - Evolution du taux de catécholamines totales en fonction du temps.

Tableau 20

	<u>Groupe témoin</u>			
	Noradrénaline (nmol/l)		Adrénaline (nmol/l)	
	J0	J10	J0	J10
Patient 1	6,22	6,25	0,41	0,56
Patient 2	1,51	2,60	0,30	0,45
Patient 3	5,70	4,85	0,67	0,57

Tableau 21

	<u>Groupe "diurèse forcée"</u>			
	Noradrénaline (nmol/l)		Adrénaline (nmol/l)	
	J0	J10	J0	J10
Patient 4	5,26	4,71	1,48	1,29
Patient 5	4,78	3,55	1,21	0,78
Patient 6	5,3	3,6	1,11	0,61

Les valeurs sont, dans l'ensemble, élevées dans les deux groupes ; il semble exister une diminution du taux de catécholamines dans le groupe "diurèse forcée" par rapport au groupe témoin.

## H - Evolution du taux d'ADH en fonction du temps.

Tableau 22

<u>Groupe témoin</u>		
Taux d'ADH (pg/ml)		
	J0	J10
Patient 1	6	6
Patient 2	6	6
Patient 3	8	6

Tableau 23

<u>Groupe diurèse forcée</u>		
Taux d'ADH (pg/ml)		
	J0	J10
Patient 4	8	6
Patient 5	6	3,2
Patient 6	5	6

Les taux d'ADH sont supérieurs à la normale dans les deux groupes et il ne semble pas que le traitement par diurèse forcée diminue le taux d'ADH de façon importante.

Il est à noter que les patients 4 et 5, qui avaient augmenté leur clairance de l'eau libre (tableau 17), sont ceux dont le taux d'ADH a diminué.

## J - Evolution du système rénine-aldostérone en fonction du temps.

Tableau 24

	<u>Groupe témoin</u>			
	Rénine plasmatique (ng/ml)		Aldostérone (pg/ml)	
	J0	J10	J0	J10
Patient 1	742	665	3114	3519
Patient 2	294	321	2497	2724
Patient 3	276	352	3163	3980

Tableau 25

	<u>Groupe diurèse forcée</u>			
	Rénine plasmatique (ng/ml)		Aldostérone (pg/ml)	
	J0	J10	J0	J10
Patient 4	310	118	3150	815
Patient 5	124	87	790	540
Patient 6	330	111	3707	836

Les valeurs sont très élevées lors du bilan initial et présentent une tendance à la diminution dans le groupe "diurèse forcée".



## K - Evolution à moyen terme

Dans le groupe témoin :

- le patient 1 est décédé 1 mois après la fin du traitement dans un tableau d'encéphalopathie hépatique, le syndrome hépato-rénal avait persisté.

- le patient 3 est décédé 10 jours après la fin du traitement de rupture de varices oesophagiennes.

Dans le groupe "diurèse forcée" :

- le patient 5 est décédé 2 mois après dans un nouveau tableau de syndrome hépato-rénal.

- le patient 4 a subi une dérivation mésentérico-cave après son traitement par diurèse forcée.

Les autres patients ont été perdus de vue.

## IV - DISCUSSION

### A - DISCUSSION DES METHODES

#### 1 - Population étudiée

La population étudiée est peu importante malgré la fréquence du syndrome hépato-rénal rencontré chez les patients cirrhotiques (96). Ceci est en relation avec les critères de non-inclusion

éliminant notamment les causes d'hyponatrémie liées aux diurétiques (celles-ci se corrigeant à l'arrêt des diurétiques imposé dans les cinq jours avant l'inclusion dans l'étude) ; de ce fait 11 patients sur 17 ont été exclus de cette étude.

La population de cette étude est composée de patients présentant une cirrhose évoluée et grave, avec un score de Child compris entre 8 et 12.

Il est à noter que la créatinine est le plus souvent normale et que la diurèse lors du bilan est souvent comprise entre 250 et 500 ml/24 heures.

Il existe une hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone quasi constante et une sécrétion non osmotique d'ADH ; cette sécrétion étant liée à un volume circulant inefficace (2-73-88).

## **2 - Propositions pour définir un protocole d'étude**

a - Devant les différentes formes d'insuffisance rénale du cirrhotique (90), et devant des appellations différentes de ces insuffisances rénales, il est indispensable que les caractéristiques clinique et biologique des fonctions rénales et hépatiques soient précisées au début de l'inclusion.

b - Les critères d'exclusion doivent comprendre:

- les patients insuffisants cardiaque
- les patients présentant un hépatocarcinome
- les infections du liquide d'ascite
- les épisodes d'encéphalopathie hépatique ou d'hémorragie digestive récents
- les insuffisances rénales organiques
- les hyponatrémies de déplétion
- les prises de médicaments néphrotoxiques.

c - Afin d'obtenir des groupes de patients qui puissent être analysés par des tests statistiques plus puissants, il faudrait effectuer des études multicentriques.

## **B - DISCUSSION DES RESULTATS**

### **1 - Tolérance du traitement**

Elle a été jugée sur la pression artérielle moyenne, le pouls, la surveillance de la diurèse des 24 heures et l'apparition de signes cliniques d'encéphalopathie hépatique ou de décompensation cardiaque, notamment gauche. Cette tolérance semble bonne.

### **2 - Efficacité du traitement**

La natrémie est corrigée chez deux des trois patients du groupe "diurèse forcée" et chez un seul patient du groupe témoin.

Dans cette étude, il semble que la diurèse forcée puisse améliorer :

- la natrémie
- la diurèse des 24 heures
- la natriurèse et l'excrétion fractionnée urinaire de sodium
- la clairance de l'eau libre.

De plus, la diurèse forcée semble diminuer :

- les catécholamines totales sanguines
- l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Par contre, la diurèse forcée ne semble pas avoir d'effet sur le GFR et le dosage sanguin de l'ADH.

Ces effets sont confirmés par d'autres études (tableau 26).

Le Furosémide induit chez le sujet cirrhotique une augmentation de la sécrétion rénale de prostaglandines  $E_2$  (20), une vasodilatation au niveau des artérioles rénales (renforcée par l'effet des prostaglandines  $E_2$ ) et une augmentation du débit rénal cortical (au détriment du débit médullaire). Or, c'est au niveau cortical que semble débiter l'hypoperfusion rénale dans le syndrome hépato-rénal (62-63-118).

Ces effets ont tendance à relancer la fonction rénale ; ce sont donc les effets du Furosémide que l'on tend à retrouver dans cette étude : l'administration de 250 mg de Furosémide semble augmenter la natriurèse, la diurèse et l'excrétion fractionnée urinaire de sodium. Dans l'étude le GFR est soit stabilisé soit très discrètement amélioré par la prise de Furosémide par voie intra-veineuse.

En ce qui concerne la tendance à la baisse des catécholamines, du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'augmentation de la clairance de l'eau libre dans cette étude, il semble qu'elles soient liées au remplissage vasculaire par le sérum salé isotonique.

Ce remplissage vasculaire tend à augmenter la volémie circulante efficace, faisant diminuer ainsi l'activation des facteurs neuro-hormonaux vaso-constricteurs.

En ce qui concerne le taux d'ADH, il semble peu modifié (en tout cas ne s'aggrave pas) par le traitement. Peut-être qu'en poursuivant le traitement plusieurs jours, et ainsi en diminuant encore le taux de catécholamines et d'aldostérone, et en augmentant la volémie efficace, verra-t-on ce taux diminuer ?

Tableau 26

Auteurs	Pathologie	Nombre sujets	Traitement	Natrémie	CH <sub>2</sub> O	GFR	Diurèse	Natriurèse	Catécholamine	Aldostérone	ADH
Planas (196)	Cirrhose ascite-hyponatrémie	7	Furosemide 40 mg IV	—	—	Am.	Am.	Am.	—	—	—
Mc Cormick (160)	Cirrhose ascite hyponatrémie.	3	Albumine	Am.	Am.	—	—	—	—	—	—
Cabrera (4)	HSR	14	Sérum <sub>3</sub> salé 170cm <sup>3</sup> par litre d'ascite	—	—	—	—	—	dim.	dim.	0
Wong (252)	Cirrhose ascite hyponatrémie.	5	Sérum salé 2 litres	—	—	—	—	—	dim.	dim.	—
Etude Service	HSR	3	Sérum salé 1 litre Furosemide 250 mg	Am.	Am.	0	Am.	Am.	dim.	dim.	0

**Légende :** 0 = pas de changement. Am. = amélioration — = non étudiée Dim. = baisse.

## **Conclusion**

La diurèse forcée ne peut, en l'état actuel, être choisie comme traitement de première intention du syndrome hépato-rénal (pas d'études effectuées sur un groupe important de malades).

Ce traitement semble toutefois améliorer la natrémie, la diurèse et la natriurèse sans aggraver le débit de filtration glomérulaire.

Malgré l'amélioration des taux de catécholamines, et du système rénine-angiotensine-aldostérone, ceux-ci sont toujours encore élevés à la fin du traitement. Ceci tend à démontrer :

1 - que les perturbations rénales du cirrhotique ne peuvent être attribuées à un seul facteur ; c'est un dérangement multi-factoriel dont tous les éléments, et surtout leurs liens ne sont pas encore bien établis.

2 - que le traitement médical (ici la diurèse forcée) n'est qu'un appoint ; en effet ce traitement ne permet qu'une amélioration transitoire et serait surtout utile avant un geste chirurgical (dérivation porto-cave ou transplantation hépatique).

La recherche s'oriente actuellement vers des molécules qui entraînent une vasodilatation rénale et une vaso-constriction splanchnique (exemple la terlipressine).

Les résultats de cette étude préliminaire demandent toutefois à être confirmés par des essais comprenant plus de malades.

## **Bibiographie**



**1 - ABE K., IROKAWA N., YASUJIMA M. et Al.**

The kallikrein-kinin system and prostaglandins in the kidney.  
Their relation to furosemide- induced diuresis and tho the renin-  
angiotensin-aldosterone system in man.  
Cir. Res. 1978, 43, 254-260.

**2 - AMEND W.J.C.**

Pathogenesis of hepato-renal syndrome.  
Transplantation proceedings  
Vol. 25, n° 2 (April), 1993, pp 1730-1733

**3 - ANDRE F., ANDRE C.**

Cirrhotic glomerulonephritis and secretory immunoglobulin A  
Lancet 1976 : 1 : 197

**4 - ARIEFF A.I., CHIDSEY C.A.**

Renal function in cirrhosis and the effects of prostaglandin A1  
The Am. J. of Med., 1974, 56, 695-703.

**5 - ARROYO V., RODES J.**

A rational approach to the treatment of ascites.  
Post grad Med. J., 1975, 51, 558-562.

**6 - ARROYO V., RODES J., GUTIERREZ-LIZARRAGA M.A. and  
REVERT L.**

Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with  
ascites.  
Am. J. Dig. Dis., 1976, 21, n° 3, 249-256.

**7 - ARROYO V. et Al.**

Renin-aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites.  
Eur. J. of Clin. Invest., 1979, 9, 69-73.

**8 - ARROYO V., BOSCH J., RIVERA F. and RODES J.**

The renin-angiotensin system in cirrhosis. Its relation to functional renal failure.

In Barton E. and Chiandusi L. eds, hepatorenal syndrome.  
Padova : Piccin Medical Books, 1979, 202-227.

**9 - ARROYO V. et Al.**

Effect of angiotensin II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites.

Eur. J. of Clin. Invest., 1981, 11, 221-229.

**10 - ARROYO V. et Al.**

Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis : relationship to functional renal failure and sodium and water excretion.

Eur. J. of Clin. Invest., 1983, 13, 271-278.

**11 - ARROYO V. RODES J.**

Physiopathologie, clinique et traitement des syndromes oedémateux ascitiques du cirrhotique.

Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Foie-pancréas,  
7034 D<sup>40</sup>, 9-1986, 12 p.

**12 - ARROYO V., GINES P., RIMOLA A., GAYA J.**

Renal function abnormalities, prostaglandin, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites.

An overview with emphasis on pathogenesis.  
Am. J. Med., 1986, 81, 104-122.

**13 - ARROYO V., BERNARDI M., EPSTEIN M. et Al.**

Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis.  
J. of hepatol., 1988, 8, 239-257.

- 14 - **ARROYO V., EPSTEIN M., GALLUS G., GENTILINI P., RING-LARSEN H., SALERNO F.**

Refractory ascites in cirrhosis. Mechanism and management.  
Gastroenterology Int., 1989, 2, 195-207.

- 15 - **ARROYO V., GINES P., JIMENEZ W., RODES J.**

Ascites, renal failure, and electrolyte disorders in cirrhosis.  
Pathogenesis, diagnosis and treatment.  
In : Mc Intyre N., Benhamou J.-P., Bircher J., Rizzetto M., Rodes J.  
éd. Textbook of Clinical hepatology - Ed. Oxford : Oxford Medical  
Press, 1991 : 429-470.

- 16 - **ARROYO V., GINES P., PLANAS R.**

Treatment of ascite in cirrhosis  
Gastroenterology clinics of north America  
Vol. 21, number 1, march 1992, p 237-256.

- 17 - **ARROYO V., GINES P., JIMENEZ W., RODES J.**

Ascite, insuffisance rénale et perturbations électrolytiques de la  
cirrhose. Pathogénie, diagnostic et traitement.  
Hépatologie clinique. Eds J.-P. Benhamou, J. Bircher, N. Mc Intyre,  
M. Rizzetto et J. Rodes. Flammarion, Médecine Sciences,  
Paris, 1993, 429-470.

- 18 - **ARROYO V., GINES P., NAVASA M. and RIMOLA a.**

Renal failure in cirrhosis and liver transplantation  
Transplantation proceedings, 1993, vol. 25 p 1734-1739.

- 19 - **ARROYO V., GINES P., GERBES A.L., DUDLEY F.J., GENTILINI P., LAFFI G., REYNOLDS T.B., RING-LARSEN H., SCHÖLMERICH J.**

Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and  
hepatorenal syndrome in cirrhosis.  
Hepatology, 1996, 23, 164-176.

**20 - ATTALLAH A.A.**

Interaction of prostaglandins with diuretics  
Prostaglandins, 1979, 18, 369-375.

**21 - BADR K.F., MURRAY J.J., BREYER M.D., TAKAHASHI K.,  
INAGAMI T., HARRIS R.C.**

Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to  
endothelin in the rat kidney : elucidation of signal transduction  
pathways.  
J. Clin. Invest., 1989, 83, 336-342.

**22 - BARNARDO D.E., SUMMERSKILL W.H.J., STRONG C.B.,  
BALDUS W.P.**

Renal function, renin activity and endogenous vasoactive substances  
in cirrhosis.  
Am. J. Dig. Dis., 1970, 15, 419-425.

**23 - BARNARDO D.E., BALDUS W.P., MAHER F.T.**

Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis.  
Gastroenterology, 1970, 58, 524-531.

**24 - BARTHE J.P.**

Les néphropathies du cirrhotique.  
Ouest medical, 1978, 31, 1109-1113.

**25 - BEGIN R., EPSTEIN M., SACKNER M.A., LEVINSON R.  
DOUGHERTY R., DUNCAN D.**

Effects of water immersion to the neck on pulmonary circulation  
and tissue volume in human.  
J. Appl. Physiol., 1976, 40, 293-299.

- 26 - **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.

- 27 - **BENOIT J.N., BARROWMAN J.A., HARPER S.L., KVIETYS K.R. and GRANGER N.D.**

Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension.  
Am. J. of Physiol., 1985, 247, G 821-G 833.

- 28 - **BENOIT J.N. and GRANGER D.N.**

Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension.  
Semin. Liver dis., 1986, 6, 287-298.

- 29 - **BERNARDI M., TREVISANI F., SANTINI C., DEPALMA R., and GASBARRINI G.**

Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation.  
Gut., 1983, 24, 761-766.

- 30 - **BERNARDI M., SANTINI C., TREVISANI F., BARALDINI M., LIGABUE A., GASBARRINI G.**

Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites.  
Gut, 1985, 26, 629-635.

- 31 - **BERNHOF R.A., PELLEGRINI C.A. and WAY L.W.**

Peritoneovenous shunt for refractory ascites.  
Operative complications and long-term results.  
Arch. of Surg., 1982, 117, 631-635.

**32 - BICHET D., SZATALOWICZ V., CHAIMOVITZ C. and All.**

Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients.  
Ann. of Intern. Med., 1982, 96, 413-417.

**33 - BORIES P., GARCIA Canpean D., MICHEL H. et Al.**

The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt.  
A multicentre controlled trial (57 patients).  
J. Hepatol., 1986, 3, 212-218.

**34 - BOSCH J., ARROYO V., RODES J., BRUGUERA M. and TERES J.**

Compensacion espontànea de la ascitis en la cirrosis hepàtica.  
Rev. Clin. Esp., 1974, 133, n° 5, 441-448.

**35 - BOSCH J., GINES P., ARROYO V., NAVASA M. and RODES J.**

Hepatic and systemic hemodynamics and the neurohumoral systems in cirrhosis.  
In : Epstein M. éd. The kidney in liver disease ; 3<sup>rd</sup> eds.  
Baltimore : Williams and Wilkins. 1988, 286-305.

**36 - BOURGOIGNIE J.J., VALLE G.A.**

Endotoxin and renal dysfunction in liver disease.  
In : Epstein M. éd. The kidney in liver disease.  
Baltimore : Williams and Wilkin, 1988, 486-507.

**37 - BOYER T.D., ZIA P., REYNOLDS T.B.**

Effects of Indomethacin and prostaglandin A1 in renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease.  
Gastroenterology, 1979, 77, 215-222.

**38 - BRAUER R., HOLLOWAY R.J. and LEONG G.I.**

Changes in liver function and structure due to experimental passive congestion under controlled hepatic vein pressures.  
Am. J. of Physiol., 1957, 197, 681-685.

**39 - BRUNKHORTS R., WRENGER E., MALCHARZIK C., BRABAN G., KOCH K.M.**

Renal effects of atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats with and without captopril pre treatment.  
Nephron, 1993, 64, 275-281.

**40 - BUSSE R., MULSCH A.**

Induction of nitric oxide synthase by cytokins in vascular smooth muscle cells.  
FEBS lett., 1990, 275, 87-90.

**41 - CABRERA J., INGLADA L., QUINTERO E., JIMENEZ W., LOSADA A., MAYOR J., GUERRA C.**

Large-volume paracentesis and intra venous saline : effects on the RA system.  
Hepatology, 1991, 4, 1025-1028.

**42 - CALLARD P., FELDMANN G., PRANDI D. et Al.**

Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver.  
Am. J. Pathol., 1975, 80, 329-340.

**43 - CAMELO C., FERNANDEZ-GALLARDO S., SANTOS J.C. et Al.**

Increased levels of platelet-activating factor in blood from patients, with cirrhosis of the liver.  
Eur. J. of Clin. Invest., 1987, 17, 7-11.

- 44 - CAREY W.D., KOHNE J.C., LEATHERMAN J., PARADIS K.**  
Ascitic fluid removal : does it cause renal or hemodynamic decompensation.  
Cleve. Clin. Q., 1983, 50, 397-400.
- 45 - CLARIA J., JIMENEZ W., ARROYO V. et Al.**  
Blockade of the hydro osmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats.  
Gastroenterology, 1989, 97, 1294-1299.
- 46 - CLEMENTE C., BOSCH J., RODES J., ARROYO V., MAS A. MARAGALL S.**  
Functional renal failure and haemorrhagic gastritis associated with endotoxaemia in cirrhosis.  
Gut., 1977, 18, 556-560.
- 47 - COCETTO D.M., TSCHANZ C., BJORNSSON T.D.**  
Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease : implications for estimation of creatinine clearance.  
Ther. Drug Monit., 1983, 5, 161-168.
- 48 - COHN J.N., TRISTANI F., KHATRI I.**  
Systemic vasoconstrictor and renal vasodilator effects of PLV - 2 (octapressin) in man.  
Circulation, 1968, 38, 151.
- 49 - COHN J.N., TRISTANI F.E., KHATRU M.**  
Renal vasodilator therapy in the hepato-renal syndrome.  
Med. Ann. DC, 1970, 39, 1-7.



**50 - CONN H.O.**

Cirrhosis

In : Schiff L. ed., diseases of the liver.

Philadelphia : J/B. Lippincott, 1975, 833-924.

**51 - CONTU E., WETTENDORFF P.**

Le syndrome hépato-rénal.

Acta Gastroentérol. Belg., 1982, 45, 124-134.

**52 - CORATELLI P., PASSAVANTI G., MUNNO I., FUMAROLA D., AMERIO A.**

New trends in hepato-renal syndrome.

Kidney Int., 1985, 28, S 143 - S 147.

**53 - DARSEE J.R. et Al.**

Hemodynamics of Le Veen shunt pulmonary edema.

Annals of surgery, 1981, 194, 189-192.

**54 - DASKALOPOULOS G., JORDAN D.R., REYNOLDS T.B.**

Randomized trial of peritoneovenous shunt in the treatment of hepatorenal syndrome (abstract).

Gastroenterology, 1985, 88, 1655.

**55 - DAUGHERTY N.A., HAMMOND K.B., OSBERG I.M.**

Bilirubin interference with the kinetic Jaffe methods for serum creatinine.

Clin. Chem., 1978, 24, 392-393.

**56 - DAVIDSON A.R., HENDERSON I. and WILLIAMS R.**

Ascites reinfusion using the rhodiascit apparatus.

Postgrad. Med. J., 1965, 51, 583-587.

- 57 - 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.

- 58 - DUDLEY F.J., KANEL G.C., WOOD L.J., REYNOLDS T.B.

Hepatorenal syndrome without avid sodium retention.  
Hepatology, 1986, 6, 248-251.

- 59 - DUSSAULE J.C., GRANGE J.D., WOLF J.P., LECOMTE J.M.,  
GROS C., SHWARTZ J.C. et Al.

Effect of sinorphan, an enkephalinase inhibitor on plasma atrial natriuretic factor and sodium urinary excretion in cirrhotic patients with ascites.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, 72, 653-659.

- 60 - EDMONSON H.A., REYNOLDS T.B., JACOBSON H.G.

Renal papillary necrosis with special reference to chronic alcoholism: a report of 20 cases.  
Arch. Intern. Med., 1966, 118, 255-264.

- 61 - EKNOYAN G.

Renal disorders in hepatic failure.  
Br. Med. J., 1974, 2, 670.

- 62 - EPSTEIN M., VERK D.P., HOLLENBERG N.K., ADAMS D.F.,  
CHALMERS T.C., ABRAMS H.L., MERILL J.P.

Renal failure in patients with cirrhosis. The role of active vasoconstriction.  
Am. J. Med., 1970, 49, 175-185.

- 63 - EPSTEIN M., SCHNEIDER N., BEFELER B.**  
Relationship of systemic and intra renal hemodynamics in cirrhosis.  
J. Lab. Clin. Med., 1977, 89, 1175-1187.
- 64 - EPSTEIN M., LEVINSON R., SANCHO J., HABER E., RE R.**  
Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis.  
Circ. Res., 1977, 41, 818-829.
- 65 - EPSTEIN M.**  
Hepatorenal syndrome.  
In : Berk J.E. (éd.) : Bockus Gastroenterology, ed 4,  
WB Saunders, 1985, 3138-3149.
- 66 - EPSTEIN M.**  
Derangements of renal water handling in liver disease.  
Gastroenterology, 1985, 89, 1415-1425.
- 67 - EPSTEIN M.**  
Hepatorenal syndrome.  
In : Epstein M. (ed.) ; the kidney in liver disease, ed 3,  
Baltimore, Williams and Wilkins, 1988, 89-118.
- 68 - EPSTEIN M., NORSK P.**  
Renin-angiotensin system in liver disease.  
In : Epstein M., Ed. ; The kidney in liver disease, éd 3,  
Baltimore, Williams and Wilkins, 1988, 331-355.
- 69 - EPSTEIN M.**  
Atrial natriuretic factor in patients with liver disease.  
Am. J. Nephrol., 1989, 9, 89-100.

**70 - EPSTEIN M.**

Functional renal abnormalities in cirrhosis : pathophysiology and management.

In : Zakim D., Boyer T.D., eds. Hepatology. A textbook of the liver disease. 2nd Ed. Philadelphia : WB Saunders. 1990. 493-512.

**71 - EPSTEIN M.**

Renal effects of head-out water immersion humans : a 15 year update.

Physiol. Rev., 1992, 72, 563-621.

**72 - EPSTEIN M.**

Calcium antagonist and renal protection : current status and future perspectives.

Arch. Intern. Med. , 1992, 152, 1573-1584.

**73 - EPSTEIN M.**

Hepatorenal syndrome : emerging perspectives of pathophysiology and therapy.

Journal of the American Society of Nephrology  
Vol. 4,n° 10, 1994, 1735-1753.

**74 - FERNANDEZ-SEARA J., PRIETO J., QUIROGA J., ZOZAYA J.M., CABOS M.A., RODRIGUEZ-EIRE J.L. and Col.**

Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure.

Gastroenterology, 1989, 97, 1304-1312.

**75 - FEVERY J., VAN CUTSEM E., NEVENS F. et Al.**

Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (Prostaglandin E1 analogue) and albumin administration.  
J. of hepatol., 1990, 11, 153-158.

**76 - FONG Y., MARANO M.A., MOLDAWER L.L. et Al.**

The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans.  
J. Clin. Invest., 1990, 85, 1896-1904.

**77 - FRANCO D.**

Traitement de l'ascite irréductible du cirrhotique par la dérivation portale.  
Gastroentérol. Clin. Biol., 1983, 7, 533-539.

**78 - FULENWIDER J.T. et Al.**

LeVeen VS Denver peritoneovenous shunt for intractable ascites of cirrhosis. A randomized prospective trial.  
Archives of Surgery, 1986, 121, 351-355.

**79 - FYHRQUIST F., TOTTERMAN K.J., TIKKANEN I.**

Infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites.  
The Lancet, 1985, 1439.

**80 - GADANO A., SOGNI P., YANG S., CAILMAIL S., MOREAU R., NEPVEUX P., COUTURIER D., LEBREC D.**

La No Synthase (NOS) endothéliale calcium-calmoduline dépendante est responsable de l'hyporéactivité de l'aorte de rat atteint d'hypertension portale.  
Gastroenterol., Clin. Biol., 1995, 2 bis, A164.

**81 - GADANO A., MOREAU R., VACHIERY F., SOUPISON T., YANG S., CAILMAIL S., SOGNI P., HADENGUE A., PUSSARD E., VALLA D., LEBREC D.**

Beneficial effects of ANP combined with terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites.  
J. Hepatol., 1995, 23, 117.

- 82 - GARCIA-VILLARREA L., ZOZAYA J.M., QUIROGA J.  
SANGRO B., LONGRO J., BILBAO J.L., PIETRO J.

Transjugular intra hepatic porto systemic shunt (TIPS) for intractable ascites : preliminary results (abstract).  
J. Hepatol., 1992, 16 (suppl.) S 36.

- 83 - GATTA A., MILANI L., MERKEL C. et Al.

Lack of correlation between endotoxaemia and renal hypoperfusion in cirrhosis without overt renal failure.  
Eur. J. Clin. Invest., 1982, 12, 417-422.

- 84 - GAUTHIER A., LEVY V.G., QUINTON A., MICHEL H.  
RUEFF B., DESCOS L., DURBEC J.P., FERMANIAN J.  
LANCRENON S.

Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites : a randomised study.  
Gut. 1986, 27, 705-709.

- 85 - GENTILINI P., LAFFI G., MEACCI E., LAVILLA G.  
COMINELLI F., PINZANI M., BUZZELLI G.

Effects of OKY 046, a thromboxane-synthetase inhibitor, on renal function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites.  
Gastroenterology, 1988, 94, 1470-1477.

- 86 - GENTILINI P., LAFFI G., MARRA F. et Al.

Selective thromboxane A2 receptor antagonism increases free-water clearance in cirrhotic patients with ascites.  
Hepatology, 1989, 10, 717 (A).

- 87 - GENTILINI P.,MAGGIORE Q., ROMANELLI R.G. et Al.

Angiotensin II maintains renal hemodynamics in patients with cirrhosis.  
Gastroenterology, 1991, 100, A 746.

**88 - GENTILINI P., LAFFI G.**

Pathophysiology and treatment of ascites and the hepatorenal syndrome.  
Bailliere's clinical Gastroenterology vol. 6, n° 3, 1992, 581-607.

**89 - GERBES A.L., KOLLEND A.M.C., VOLLMAR A.M., REICHEN J., VAKIL N., SCARBOROUGH R.M.**

Altered densitif of glomerular binding sites for atrial natriuretic factor in bile duct-ligated rats with ascites.  
Hepatology, 1991, 13, 562-566.

**90 - GERIN P.**

L'insuffisance rénale chez le malade cirrhotique. Revue de la littérature et étude prospective (à propos de 87 cas).  
Mémoire de Médecine, Toulouse, 1990.

**91 - GINES P., ARROYO V., QUINTERO E., PLANAS R., BORY F. CABRERA J., RIMOLA A., VIVER J., CAMPS J., JIMENEZ W. MASTAI R., GAYA J., RODES J.**

Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Résultats of a randomized study.  
Gastroenterology , 1987, 93, 234-241.

**92 - GINES P., TITO L., ARROYO V. et Al.**

Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis.  
Gastroenterology, 1988, 94, 1493-1502.

**93 - GINES P., ARROYO V., RODES J.**

Treatment of ascites and renal failure in cirrhosis.  
In Davis M(ed). Therapy in liver disease, Bailliere's clinics in Gastroenterology. London : Saunders ed., 1989, 165-186.

**94 - GINES P., ARROYO V., VARGAS V. et Al.**

Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites.  
N. Engl. J. Med., 1991, 325, 829-835.

**95 - GINES P., GINES A., ARROYO V.**

Prognosis of patient with cirrhosis and ascites.  
In : Rodes J., Arroyo V. eds. Therapy in liver disease.  
Barcelona. Doyma, 1992, 166-172.

**96 - GINES A., ESCORSELL A., GINES P., SALO J., JIMENEZ W. et Al.**

Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites.  
Gastroenterology, 1993, 105, 229-236.

**97 - GINES A., RODES J.**

Physiopathologie clinique et traitement des syndromes oedémateux ascitiques du cirrhotique.  
Encyl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), hépatologie,  
7-034-D-40, 1996, 7 p.

**98 - GONWA T.A., MORRIS C.A., GOLDSTEIN R.M. et Al.**

Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome. Experience in 300 patients.  
Transplantation, 1991, 51, 428-430.

**99 - GOVINDARAJAN S., NAST C.C., SMITH W.L., KOYLE M.A. DASKALOPOULOS J., ZIPSER A.D.**

Immunohistochemical distribution of renal prostaglandin endoperoxide synthase and prostacyclin synthase : diminished endoperoxide synthase in the hepatorenal syndrome.  
Hepatology, 1987, 7, 654-659.



**100 - GRANGE J., DUSSAULE J.C., WOLF J.P.**

Effets du sinorphan sur le facteur natriurétique atrial et l'excrétion rénale de sodium chez le cirrhotique avec ascites. Gastroentérol. Clin. et Biol., 1991, 2bis A 234.

**101 - GRANGER D.N., MILLER T., ALLEN R., PARKER R.E. PARKER J.C. and TAYLOR A.E.**

Permselectivity of cat liver blood-lymph barrier to endogenous macromolécules. Gastroenterology, 1979, 77, 103-109.

**102 - GRANGER H.J. and LAINE G.A.**

Consecutive barriers to movement of water and solute across the liver sinusoides. Physiologist, 1980, 23, 83-85.

**103 - GRANGER D.N. and BARROWMAN J.A.**

Gastrointestinal and liver oedema  
In : Staub NC and Taylor AE eds. Edema.  
New-York : Raven Press., 1984, 615-654.

**104 - GREENWAY C.V. and LAUTT W.W.**

Effects of hepatic venous pressure on transinusoidal fluid transfer in the liver of the anaesthetized cat. Circ. res., 1970, 26, 697-703.

**105 - GREIG P.D., BLENDIS L.M., LANGER B., TAYLOR B.R. and COLAPINTO F.R.**

Renal and hemodynamic effects of the peritoneovenous shunt II. Long term effects. Gastroenterology, 1981, 80, 119-125.

- 106 - GUARNER C., COLINA J., GUARNER F., CORZO J.  
PRIETO J. and VILARDELL F.

Renal prostaglandins in cirrhosis of the liver.  
Clinical Science, 1986, 70, 477-484.

- 107 - GUNNING T.C., BROWN M.R., SWYGERT T.H. et Al.

Perioperative renal function in patients undergoing orthotopic  
liver transplantation.  
Transplantation, 1991, 51, 422-427.

- 108 - HADENGUE A., LEBREC D., MOREAU R., SOGNI P.  
DURAND F., GAUDIN C. et Al.

Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation  
in liver transplant patients.  
Hepatology, 1993, 17, 175-178.

- 109 - HADENGUE A., GADANO A., GIOSTRA E., NEGRO F.  
MOREAU R., VALLA D., LEBREC D.

Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome : a double  
blind cross-over study.  
Hepatology, 1995, 22, 165 A.

- 110 - HALSTEAD A.C., NANJI A.A.

Artifactual lowering of serum creatinine levels in the presence  
of hyperbilirubinemia.  
JAMA, 1984, 251, 38-39.

- 111 - HASKELL L.P., NIDUS B.D.

Pericardial frictions rubs in hepatorenal failure.  
Lancet, 1987, 8, 523-524.

**112 - HAYES P.C., WILLIAMS R.**

Oral urea in the treatment of hyponatraemic ascites.  
Gut., 1988, 28, A 1386.

**113 - HELWIG F.C., SCHUTZ C.B.**

A liver-kidney syndrome - Clinical, pathological and experimental studies.  
Surg. Gynecol. Obstet ; 1932, 55, 570-580.

**114 - HENDERSON J.M.**

Abnormal splanchnic and systemic hemodynamics of end-stage liver disease : what happens after liver transplantation ?  
Hepatology, 1993, 17, 514-516.

**115 - HENRIKSEN J.H., LASSEN N.A., PARVING H.H. and WINKLER K.**

Filtration as the main transport mechanism of protein exchange between plasma and the peritoneal cavity in hepatic cirrhosis.  
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation  
1980, 40, 503-513.

**116 - HENRIKSEN J., CHRISTENSEN N. and RING-LARSEN H.**

Noradrenaline and adrenaline concentrations in various vascular beds in patients with cirrhosis. Relation to haemodynamics.  
Clinical physiology, 1981, 1, 293-304.

**117 - HENRIKSEN J., RING-LARSEN H., KANSTRUP IL and CHISTENSEN N.J.**

Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis.  
Gut., 1984, 25, 1034-1043.

- 118 - **HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., BASH R.I., OKEN D.E.  
MERRIL J.B.**

Acute oliguric renal failure in man : evidence for preferential renal cortical ischemia.  
Medecine, 1968, 47, 455-474.

- 119 - **IMBS J.L., SCHMIDT M., GIESEN-CROUSE E.**

Pharmacologie des diurétiques de l'anse ; données actuelles  
In : Actualités néphrologiques, Flammarion Sciences.  
Paris, 1986, 153-173.

- 120 - **IMBS J.L., STEPHAN D., GRIMA M.**

Les diurétiques.  
Encycl. Med. Chir. (Paris-France). Therapeutique.  
25-355-B-20, 1994 11 p.

- 121 - **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, 1155-1159.

- 122 - **JIMENEZ W. et Al.**

Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. Effect of spironolactone.  
Hepatology, 1985, 5, 245-250.

- 123 - **JOHNSON P.C. and HANSON K.M.**

Relation between venous pressure and blood volume in the intestine.  
Am. J. of physiol., 1963, 204, 31-34.

**124 - JOHNSON P.C.**

Effect of venous pressure on mean capillary pressure and vascular resistance in the intestine.  
Circ. res., 1965, 16, 294-300.

**125 - JOHNSON P.C. and HANSON K.M.**

Capillary filtration in the small intestine of the dog.  
Circ. res., 1966, 19, 766-773.

**126 - KEETON K.T., CAMPBELL W.B.**

The pharmacologic alteration of renin release.  
Pharmacol. Rev., 1981, 3, 81-227.

**127 - KEW M.C., VARMA R.R., WILLIAMS H.S., BRUNT P.W., HOURIGAN K.J., SHERLOCK S.**

Renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver.  
Lancet, 1971, 2, 504-510.

**128 - KIEL J.W., PITTS V., BENOIT J.N., GRANGER N.D. and SHEPHERD A.P.**

Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats.  
Am. J. of Physiol., 1985, 248, G 192 - G 195.

**129 - KOEPKE J.P., JONES S., DIBONA G.F.**

Renal nerves mediate blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats.  
Am. J. Physiol., 1987, 252, R 1019 - R 1023.

- 130 - KOPPEL M.H., COBURN J.W., MIMS M.M., GOLDSTEIN H. BOYLE J.D., RUBINI M.E.**

Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease.  
N. Engl. J. Med., 1969, 280, 1367-1371.

- 131 - KRAVETZ D., ARROYO V., BOSCH J., VISA J., PERA C. and RODES J.**

Tratamiento de la ascitis refractaria mediante el shunt peritoneojugular. Eficacia, complicaciones y supervivencia.  
Gastroenterologia hepatologia, 1982, 5, 347-358.

- 132 - KRAVETZ D. et Al.**

Hyperglucagonemia and hyperkinetic circulation after portocaval shunt in the rat.  
Am. J. of Physiol., 1987, 252, G 257 - G 261.

- 133 - LABERGE J.M., RING E.J., GORDON R.L., LAKE J.R., DOHERTY M.M., SOMBERG K., ROBERTS J.P., ASCHER N.L.**

Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the wallstent endoprosthesis : results in 100 patients.  
Radiology, 1993, 187, 413-420.

- 134 - LAINE G.A., HALL J.T., LAINE S.H. and GRANGER H.J.**

Transinusoïdal fluid dynamics in canine liver during venous hypertension.  
Circ. res., 1979, 45, 317-323.

- 135 - LAFFI G. et Al.**

Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis.  
Gastroenterology, 1986, 90, 274-282.

**136 - LAFFI G., PINZANI M., MEACCI E., LAVILLA G. GENTILINI P.**

Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites.  
Gastroenterology, 1989, 96, 167-177.

**137 - LEBREC D., GIULY N., HADENGUE A., VILGRAIN V., LASSEN C., POYNARD T., GADANO A., MOREAU R. ERLINGER S.**

Shunt intra hépatique portosystémique (TIPS) versus paracentèse pour le traitement des ascites réfractaires.  
Résultats d'une étude contrôlée.  
Gastroentérol. Clin. Biol., 1995, 19, A7.

**138 - LEBREC D., CAILMAIL S., MOREAU R., GADANO A. CLOZEL M.**

Effets hypotenseurs porte du bosentan, un antagoniste des récepteurs  $ET_A$  et  $ET_B$  de l'endothéline chez les rats atteints d'hypertension portale.  
Gastroentérol. Clin. Biol., 1996, 20, A156.

**139 - LENZ K., HORTNAGL H., DRUML W., GRIMM G. LAGGNER A., SCHNEEWEISS B., KLEINBERGER G.**

Beneficial effect of 8 - ornithin vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis.  
Gut., 1989, 30, 90-96.

**140 - LENZ K., HORTNAGL H., DRUML W., REITHER H. SCHMID R., SCHNEEWEISS B., LAGGNER A., GRIMM G. GERBES A.L.**

Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis.  
Gastroenterology, 1991, 101, 1060-1067.

**141 - LE VEEN H.H., CHRISTOUDIAS G., MOON J.P. et Al.**

Peritoneo-venous shunting for ascites.  
Annals of surgery, 1974, 180, 580-591.

**142 - LE VEEN H.H., VUJIC I., D'OVIDIO N.G., HUTTO R.B.**

Peritoneo-venous shunt occlusion. Etiology, diagnosis, therapy.  
Annals of surgery, 1984, 200, 212-213.

**143 - LEVY M.**

Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis.  
Am. J. of Physiol., 1977, 233, F 572 - F 585.

**144 - LEVY M. and ALLOTEY J.B.K.**

Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis.  
Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1978, 92, 560-569.

**145 - LEVY M.**

Hepatorenal syndrome (Clinical Conference)  
Kidney Int., 1993, 43(3), 737-753.

**146 - LEVY V.G., OPOLON P., PARLEAN N. et CAROLI J.**

Treatment of ascites by reinfusion of concentrated peritoneal fluid. Review of 318 procedures in 210 patients.  
Postgrad. Med. J., 1975, 51, 564-566.

**147 - LIANOS E.A., ALAVI N., TOBIN M., VENUTO R. and BENTZEL C.J.**

Angiotensin induced sodium excretion patterns in cirrhosis : role of renal prostaglandins.  
Kidney Int., 1982, 21, 70-77.



**148 - LIEHR H., JACOB A.I.**

Endotoxin and renal failure in liver disease.  
In : Epstein M. ed. The kidney in liver disease.  
2nd Ed., New-York : Elsevier Biomedical, 1983, 535-551.

**149 - LINAS S.L., SCHACFER J.W., MOORE E.E., GOOD J.T.,  
GIANSIRACUSA R.**

Peritoneo-venous shunt in the management of the hepatorenal  
syndrome.  
Kidney Int., 1986, 30, 736-740.

**150 - LOBDEN I., SHORE A., WILKINSON R. and RECORD C.O.**

Captopril in the hepato-renal syndrome.  
Journal of Clinical Gastroenterology, 1985, 7, 354-360.

**151 - LOPEZ-NOVOA J.M., RENGEL M.A. and HERNANDO L.**

Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis.  
Am. J. of physiol., 1980, 238, F 353 - F 357.

**152 - LOUTZENHISER R.D., EPSTEIN M.**

The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics (Editorial  
Review).  
Am. J. Physiol., 1985, 249, F 619 - F 629.

**153 - LOUTZNHISER R.D., EPSTEIN M., HORTON C., SONKE P.**

Reversal of renal and smooth muscle actions of the thromboxane  
mimetic U. 44069 by diltiazem.  
Am. J. Physiol., 1986, 250, F 619 - F 626.

**154 - LUMSDEN A.B., HENDERSON J.M., KUTNER M.H.**

Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral blood in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1988, 8, 232-236.

**155 - LUND R.H. and MORITZ W.M.**

Complications of Denver peritoneovenous shunt. *Archives of Surgery*, 1982, 117, 924-928.

**156 - MARKEY W., PAYNE J.A. and STRAUSS A.**

Hemorrhage from esophageal varices after placement of the Leveen Shunt. *Gastroenterology*, 1979, 77, 341-343.

**157 - MARTINET J.P., LEGAULT L., ROY L., DENYS A.L., POMIER-LAYRARGUES G.**

Conséquence du shunt portosystémique intra-hépatique transjugulaire (TIPS) sur la production splanchnique et rénale d'endothélines. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1995, 19, A 165.

**158 - 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.

**159 - Mc CLOY R.M., BALDUS W.P., MAHER F.T., SUMMERSKILL W.H.J.**

Effects of changing plasma volume, serum albumin concentration and plasma osmolality on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1967, 53, 229-239.

- 160 - Mc CORMICK P.A., MISTRY P., KAYE G., BURROUGHS A.K.,  
Mc INTIRE N.**

Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites.  
*Gut.*, 1990, 31, 204-207.

- 161 - Mc CORMICK P.A., DICK R. and BURROUGHS A.K.**

The transjugular intra-hepatic portosystemic shunt (TIPS) in the treatment of portal hypertension.  
*Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1994, 8, 273-282.

- 162 - MELLER S., EMMELUTH, HENRIKSEN J.H.**

Elevated circulating plasma endothelin 1 concentration in cirrhosis.  
*J. Hepatol.*, 1994.

- 163 - MIROUZE D., ZIPSER R.D. and REYNOLDS T.B.**

Effects of inhibitors of prostaglandins synthesis on induced diuresis in cirrhosis.  
*Hepatology*, 1983, 3, 50-55.

- 164 - MIROUZE D., MICHEL H.**

Le syndrome hépatoréнал.  
*La Presse Médicale*, 1983, 12, 36-40.

- 165 - MÖLLER S., BENDTSEN F., HENRIKSEN J.H.**

Effects of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis.  
*Gastroenterology*, 1995, 109, 1917-1925.

**166 - MOORE K.P., TAYLOR G.W., MALTBY N.H. et Al.**

Increased production of cysteinyl leukotriens in hepato renal syndrome.  
J. of hepatol., 1990, 11, 263-270.

**167 - MOORE K., MRC P., WENDON J., FRAZER M., KARANI J., WILLIAMS R., BADR K.**

Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome.  
N. Engl. J. Med., 1992, 327, 1774-1778.

**168 - MORALI G.A., TOBE S.W., SKORECKI K.L., BLENDIS L.M.**

Refractory ascites : modulation of atrial natriuretic factor unresponsiveness by mannitol.  
Hepatology, 1992, 16, 427-48.

**169 - MOREAU R., PUSSARD E., BRENARD R., GAUDIN C., BERDEAUX A., LEBREC D.**

Clearance of atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis.  
J. Hepatol., 1991, 13, 351-357.

**170 - MOREAU R., LEBREC D.**

Effet du facteur atrial natriurétique sur l'excrétion rénale de sodium chez les malades atteints de cirrhose.  
Gastroentérol., Clin. Biol., 1994, 18, 568-573.

**171 - MORGAN T.R., IMADA T., HOLLISTER A.S., INAGAMI T.**

Plasma human atrial natriuretic factor in cirrhosis and ascites with and without functional renal failure.  
Gastroenterology, 1988, 95, 1641-1647.

**172 - MORGAN T.R., MORGAN K., JONAS G.M., THILLAINADARAJAH I.**

Atrial natriuretic factor in experimental cirrhosis in rat.  
Gastroenterology, 1992, 102, 1356-1362.

**173 - MORTILLARO N.A. and TAYLOR A.E.**

Interaction of capillary and tissue forces in the cat intestine.  
Circ. res., 1976, 39, 348-358.

**174 - MOUNTOKALADIS T., KALLIURETAKIS N., MAYOPOULOU-SYMOULIDOU 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, 6047.

**175 - NACCARATO R.M. et Al.**

Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease.  
Gastroenterology, 1981, 81, 205-210.

**176 - NASJLETI A.**

The role of arachidonic acid metabolism in the modulation of renal blood flow.  
In : Dunn M.J., Patrono C., Cinotti G.A. eds. Prostaglandins and the kidney.  
New-York : Plenum medical books - 1983, 111-118.

**177 - NAVASA M., FEU F., GARCIA-PAGAN J.C., JIMENEZ W., LLACH J., RIMOLA A. et Al.**

Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis.  
Hepatology, 1993, 17, 355-360.

**178 - OCHS S., SELLINGER M., HAGG K.**

Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPS) for the treatment of refractory ascites and hepatorenal syndrome : results of a pilot study (abstract).  
Gastroenterology, 1992, 102, A 863.

**179 - OCHS S., HAGG K., SELLINGER M. LANJER M., GEROK W. ROSSLE M.**

TIPS : efficacy and survival in 49 patients with refractory and "untreatable" ascites.  
Hepatology, 1993, 18, A 292.

**180 - PALMER R.M.J., FERRIGE A.G., MONCADA S.**

Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor.  
Nature, 1987, 327, 524-256.

**181 - PALMER R.M.J., ASHTON D.S., MONCADA S.**

Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L. Arginine  
Nature 1988, 333, 664-666.

**182 - PAPADAKIS M.A., ARIEFF A.I.**

Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis.  
Am. J. Med., 1987, 82, 945-952.

**183 - PAPADAKIS M.A., ARIEFF A.I., FRASER C.L.**

Hyponatraemia in patients with cirrhosis  
Q.J. Med., 1990, 76 (279), 675-688.

**184 - PAPPER S., BELSKY J.L., BLEIFER K.H.**

Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I Description of clinical and laboratory features.  
Ann. Intern. Med., 1959, 51, 759-773.

**185 - PAPPER S.**

Hepato renal syndrome.

In : Epstein M. (ed.) : The kidney in liver disease, ed 2,  
New-York, Elsevier biomedical, 1983, 87-106.

**186 - PARIENTE E.A., BATAILLE C., BERCOFF E. and LEBREC D.**

Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and  
on renal function in cirrhotic patients with ascites.  
Gastroenterology, 1985, 88, 1255-1260.

**187 - PERARNAU J.M.**

Anastomose porto-cave intra hépatique par voie transjugulaire.  
Technique et résultats préliminaires.  
Gastroentérol. Clin. Biol., 1993, 17, T<sub>22</sub> T<sub>27</sub>.

**188 - PEREZ - AYUSO et Al.**

Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus  
spironolactone in non-azotemic cirrhosis with ascites. Relationship  
between the diuretic response and the activity of the RAA system.  
Gastroenterology, 1983, 84,961-968.

**189 - PEREZ - AYUSO R.M. et Al.**

Renal kallikrein excretion in cirrhotic with ascites : relationship  
to renal hemodynamics.  
Hepatology, 1984, 4, 247-252.

**190 - PEREZ G.O., OSTER J.R.**

A critical review of the role of dialysis in the treatment of liver  
disease.

In : Epstein M. (ed.) : the kidney in liver disease.  
1<sup>st</sup> ed. New-york : Elsevier, 1978, 325-336.

**191 - PEREZ G.O., EPSTEIN M., OSTER J.R.**

Role of dialysis and ultra-filtration in the treatment of the renal complications of liver disease.

In: Epstein M., ed., the kidney in liver disease.  
3<sup>rd</sup>, Ed., Baltimore : Williams and Wilkins, 1988, 613-624.

**192 - PERNOW J., BOUTIER J.F., FRANCO-CERECEDA A.,  
LACROIX J.S., MATRAN R., LUNDBERG J.M.**

Potent selective vasoconstrictor effects of endothelin in the pig kidney in vivo.

Acta. physiol. Scand. 1988, 134, 573-574.

**193 - PESCH L.,**

Klinische und Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin auf die Hamodynamik und Funktion von Niere und Leber.

Wien Klin Wochenschr Suppl., 1978, 90, 1-33.

**194 - PINTO P.C., AMERICAN J., REYNOLDS T.B.**

Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites : its effect on intra vascular volume.

Hepatology, 1988, 8, 207-210.

**195 - PINZANI M., DASKALOPOULOUS G., LAFFI G., GENTILINI P.  
and ZIPSER R.D.**

Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance.

Gastroenterology, 1987, 92, 294-298.

**196 - PLANAS R., ARROYO V., RIMOLA A., PEREZ-AYUSO R.M.  
and RODES J.**

Acetylsalicylic acid suppresses the renal hemodynamic effect and reduces the diuretic action of furosemide in cirrhosis with ascites.

Gastroenterology, 1983, 84, 247-252.



**197 - PLANAS R., GINES P., ARROYO V. et Al.**

Dextran 70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study.  
Gastroenterology, 1990, 99, 1736-1744.

**198 - PLATT J.F., MARN C.S., BALIGA P.K., ELLIS J.H., RUBIN J.M., MERION R.M.**

Renal dysfunction in hepatic disease : early identification with renal duplex doppler US in patients who undergo liver transplantation.  
Radiology, 1992, 183, 801-806.

**199 - QUINTERO E. et Al.**

Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites.  
Nephron., 1986, 42, 298-303.

**200 - RICHARDSON P.D.I., GRANGER D.N., MAILMAN D. and KVIETYS P.R.**

Permeability characteristics of colonic capillaries.  
Am. J. of Physiol., 1980, 239, 6300-6305.

**201 - RIMOLA A. et Al.**

Urinary excretion of 6 keto prostaglandin F<sub>1</sub> alpha, thromboxane A<sub>2</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome).  
J. of hepatol., 1986, 3, 111-117.

**202 - RIMOLA A., GAVALER J.S., SCHADE R.R. et Al.**

Effects of renal impairment on liver transplantation.  
Gastroenterology, 1987, 93, 148-156.

**203 - RIMOLA A., GINES P., CUSO E. et Al.**

Prostaglandin precursor fatty acids in cirrhosis with ascites :  
effect of linoleic acid infusion in functional renal failure.  
Clinical Science, 1988, 74, 613-619.

**204 - RING-LARSEN H., PALLAZO U.**

Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis :  
a comparison between incidences, types and prognosis  
Gut., 1981, 22, 585-591.

**205 - RING-LARSEN H., HESSE B., HENRIKSEN J.H. and  
CHRISTENSEN N.J.**

Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics  
in cirrhosis : plasma norepinephrine concentration, hepatic  
extraction and renal release.  
Hepatology, 1982, 2, 304-310.

**206 - RODES J., BRUGERA M., TERES J. et Al.**

La insuficiencia renal funcional terminal de la cirrhosis  
hepatica con ascitis.  
Rev. Clin. Esp., 1970, 117, 475.

**207 - RODES J., BOSCH J., ARROYO V.**

Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis.  
Postgrad Med., J., 1975, 55, 492-497.

**208 - ROSCH J., HANAFEE W., SNOW H.**

Transjugular portal venography and radiological portocaval shunt.  
A experimental study.  
Radiology, 1969, 12, 1112-1114.

**209 - ROSOFF L., ZIA P., REYNOLDS T.B. and HORTON R.**

Studies on renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites.

Gastroenterology, 1975, 69, 698-705.

**210 - RUNYON B.A.**

Care of patients with ascites.

The N. Engl. J. Med., 1994, 3, 337-342.

**211 - RUSKOAHO H.**

Atrial natriuretic peptide : synthesis, release and metabolism.

Pharmacol. Rev., 1992, 44, 479-602.

**212 - SALEM H.H., DUDLEY F.J., MERRET A. et AL.**

Coagulopathy of peritoneovenous shunts : studies on the pathogenic role of ascitic fluid collagen and value of antiplatelet therapy.

Gut. 1983, 24, 412-417.

**213 - 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, 65-69.

**214 - SALERNO F., BADALAMENTI S., LORENZANO E. et AL.**

Randomized comparative study of hemaccel VS albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites.

Hepatology, 1991, 13, 707-713.

- 215 - SAWHNEY V.K., GREGORY P.B., SWEZEY S.E. and BLASCHKE T.F.

furosemide disposition in cirrhotic patients.  
Gastroenterology, 1981, 81, 1012-1016.

- 216 - 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.

- 217 - SCHROEDER E.T., SHEAR L., SANCETA S.M., GABUZDA G.J.

Renal failure in patients with cirrhosis of the liver III. Evaluation of intrarenal blood flow by para amino-hippurate excretion and response to angiotensin.  
Am. J. Med., 1967, 43, 887-896.

- 218 - SCHEROEDER E.T., EICH R.H., SMULYAN H., GOULD A.B. GABUZDA G.J.

Plasma renin level in hepatic cirrhosis.  
Am. J. Med., 1970, 49, 186-191.

- 219 - SCHROEDER E.T., NUMANN P.J. and CHAMBERLLAIN B.E.

Functional renal failure in cirrhosis.  
Recovery after portocaval shunt.  
Ann. Intern. Med., 1970, 72, 923-928.

- 220 - SCHROEDER E.T., ANDERSON G.H. and SMULYAN H.

Effects of portacaval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome.  
Kidney. Int., 1979, 15, 54-61.

**221 - SCHOEDER E.T., ANDERSON G.H., GOLDMAN S.H. and STREETEN D.H.P.**

Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis.  
Kidney Int., 1976, 9, 511-519.

**222 - SHEAR L., KLEINERMANN J., GABUZDA G.J.**

Renal failure in patients with cirrhosis of the liver I.  
Clinical and pathologic characteristics.  
Am. J. Med., 1965, 39, 184-198.

**223 - SIKULER E., KRAVETZ D. and GROSZMANN R.J.**

Evolution of portal hypertension and mechanism involved in its maintenance in a rat model.  
Am. J. of Physiol., 1985, 248, G<sub>618</sub> - G<sub>625</sub>.

**224 - SMAJDA C. and FRANCO D.**

The LeVeen shunt in the elective treatment of intractable ascites in cirrhosis. A prospective study on 140 patients.  
Annals of surgery, 1985, 201, 488-493.

**225 - SNYDER F.**

Platelet activating factor and related acetylated lipids as potent biologically active cellular mediators.  
Am. J. of Physiol., 1990, 259, C<sub>697</sub> - C<sub>708</sub>.

**226 - SOGNI P., SABRY S., CHABOT F., MOREAU R., GADANO A. LEBREC D.**

L'hyporeactivité in vitro des microartères mésentériques au cours de l'hypertension portale. Rôle du monoxyde d'azote, des prostaglandines.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1995, 19, A165.

- 227 - SOGNI P., YANG S., PILETTE C., BLOY C., MOREAU R.,  
GADANO A., AVENARD G., LEBREC D.

Effets hémodynamiques bénéfiques de la naftazone chez les rats atteints d'hypertension portale.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1996, 20, A184.

- 228 - STANLEY M.M., OCHI SHIGERU, LEE KELVIN K. and AI.

Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites.  
N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1632-1638.

- 229 - TAKABATAKE T., OHTA H., ISHIDA Y., HARA H., ISHIOGI Y.  
HATTORI N.

Low serum creatinine levels in severe hepatic disease.  
Arch. Intern. Med., 1988, 148, 1313-1315.

- 230 - TESAR V., PETR TYL J., JEDLICKA J., HORKY K., GREGOROVA I.,  
KOPECKA J., MAREK J., MARECEK Z.,  
KORDAC V.

Vliv dopamina hemodynamické a hormonální parametry u jaterní cirhozy.  
Caslek. Cesk, 1990, 129 (17) 520-525.

- 231 - THULUVATH P.J., MITCHELL S., PRESCOTT C., OSTERMAN F.

TIPSS for refractory ascite and advanced cirrhosis.  
Hepatology, 1995, 22, 165A

- 232 - 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.

**233 - TOMAS A., SORIANO G., GUARNER C. and Al.**

Increased serum nitrite and nitrate in cirrhosis. Relationship to endotoxemia (abstract).  
J. Hepatol., 1992, 16 (suppl. 4) 4.

**234 - TRIGER D.R.**

Endotoxemia in liver disease-time for re-appraisal ?  
J. of hepatol., 1991, 12, 136-138.

**235 - VALLANCE P., MONCADA S.**

Hyperdynamic circulation in cirrhosis. : a role for nitric oxide.  
The Lancet., 1991, 337, 776-778.

**236 - VILLENEUVE J.P., VERBEECK R.K., WILKINSON G.R. and Al.**

Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis.  
Clin. Pharmacol. Ther., 1986, 40 : 14.

**237 - VINEL J.P., DENOYEL P.? VIOSSAT I., CALES P.  
CAUCANAS J.P., CHABRIER P.E. et Al.**

Atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, plasma volume, systemic vascular resistance and cardiac output in patients with cirrhosis.  
J. Gastroenterol. Hepatol., 1989, 4, 529-535.

**238 - VINEL J.P.**

Néphropathies au cours des maladies du foie.  
Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Hépatologie, 1995,  
7-034-D-95 4 p.

**239 - VOROBIOFF J., BREFDELDT J.E. and GROSZMANN R.J.**

Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model : a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. Am. J. of Physiol., 1983, 244, G<sub>52</sub> - G<sub>57</sub>.

**240 - VOROBIOFF J., BREFDELDT J.E. and GROSZMANN R.J.**

Increased blood flow through the portal system in cirrhosis rats. Gastroenterology, 1984, 87, 1120-1126.

**241 - WALPNICK S., GROSBERG S., KINNEY M. and LEVEEN H.H.**

LeVeen continous peritoneal - jugular shunt. Improvement of renal function in ascitic patients. Journal of the American Medical Association, 1977, 237, 131-133.

**242 - WALPNICK S., GROSBERG J.J. and EVANS M.I.**

Randomized prospective matched pair study comparing peritoneovenous shunt and conventional therapy in massive ascites. British Journal of Surgery, 1979, 66, 667-670.

**243 - WANG J., KESTER M., DUNN M.J.**

The effect of endotoxin on platelet activating factor synthesis in cultured rat glomerular mesangial cells. Biochimica biophysica Acta 1988, 969, 217-224.

**244 - WILKINSON S.P., WESTON M.J., PARSONS V., WILLIAMS R.**

Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. Clin. Nephrol., 1977, 8, 287-292.



- 245 - WILKINSON S.P., JOWETT J.D.H., SLATER J.D.H. and Al.**  
Renal sodium retention in cirrhosis : relationship to aldosterone and nephron site.  
Clinical Science, 1979, 56, 169-177.
- 246 - WILLET I., ESLER M., BURKE F., LEONARD P. and DUDLEY F.**  
Total and renal sympathetic nervous system activity in alcoholic cirrhosis.  
J. of hepatol., 1985, 1, 639-648.
- 247 - WISE W.J., BAKIR A.A., MAMDANI B.H., DUNEA G.**  
Fibrinous pericarditis in hepatorenal failure.  
The Lancet, 1980, 2, 1336-1337.
- 248 - WITTE C.L., WITTE M.H., COLE W.C., CHUNG Y.C., BLEISCH V.R. and DUMONT A.E.**  
Dual origin of ascites in hepatic cirrhosis.  
Surgery Gynecol. Obstet., 1969, 129, 1027-1033.
- 249 - WITTE M.H.**  
Ascitic, thy limp runneth over.  
Gastroenterology, 1979, 76, 1066-1068.
- 250 - WITTE M.H., WITTE C.L. and DUMONT A.E.**  
Estimated net transcapillary water and protein flux in the liver and intestine of patients with portal hypertension from hepatic cirrhosis.  
Gastroenterology, 1981, 80, 265-272.

**251 - WOOD R.P., ELLIS D., STARZL T.E.**

The reversal of the hepatorenal syndrome in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation.  
Ann. Surg., 1987, 205, 415-419.

**252 - WONG P.Y., CARROLL R.E., LIPINSKI T.L., CAPONE R.R.**

Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites : effect of saline and albumin infusion.  
Gastroenterology, 1979, 77, 1171-1176.

**253 - WYKER J.**

Bacterial infections complicating liver disease.  
In : Davids M. (ed.). Therapy in liver disease Bailliere's clinics in gastroenterology - London : Saunders, 1989, 187-210.

**254 - YOMOTA M., KAMBAYASHI J., TANAKA T., TSUJINAKA T., SAKON M., MORI T.**

A simple turbidometric time assay of the endotoxin in plasma.  
J. Biochem. Biophys. Meth., 1989, 18, 97-104.

**255 - ZAMBRASKI E.J., DIBONA G.F.**

Sympathetic nervous system in hepatic cirrhosis.  
In : Epstein M. (ed.). The kidney in liver disease. 3rd edn.  
Baltimore : Williams and Wilkins, 1988, 469-485.

**256 - ZIPSER R.D., HOEFS J.C., SPECKART P.F., ZIA P.K. and HORTON R.**

Prostaglandins : modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease.  
J. of Clin. Endocrinol. and metab., 1979, 48, 895-900.

- 257 - ZIPSER R.D., KRONBORG I., RECTOR W., REYNOLDS T.B.,  
DASKALOPOULOUS G.**

Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the  
hepatorenal syndrome.  
Gastroenterology, 1984, 87, 1228-1232.

- 258 - ZUSMAN R.M., ALELROD L. and TALKOFF-RUBIN N.**

The treatment of the hepatorenal syndrome with intrarenal  
administration of prostaglandin E<sub>1</sub>.  
Prostaglandins, 1977, 13, 819-830.

# Table des matières

## REVUE DE LA LITTERATURE

<u>PREMIERE PARTIE</u> : PATHOGENIE .....	15
I - DEFINITION DE L'ASCITE .....	18
II - FACTEURS NEURO-HORMONAUX .....	25
<u>DEUXIEME PARTIE</u> : ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU SYNDROME HEPATO-RENAL .....	37
I - CIRCONSTANCES DE SURVENUE .....	38
II - SIGNES CLINIQUES PROPRES AU SYNDROME HEPATO-RENAL .....	39
III - SIGNES BIOLOGIQUES .....	39
IV - CRITERES ACTUELS INDISPENSABLES AU DIAGNOSTIC DE SYNDROME HEPATO-RENAL .....	40
<u>TROISIEME PARTIE</u> : INCIDENCE - FACTEURS PREDICTIFS ET PRONOSTICS .....	43
<u>QUATRIEME PARTIE</u> : DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DU SYNDROME HEPATO-RENAL .....	46
(Autres néphropathies dans la cirrhose)	
I - CAUSES D'INSUFFISANCE RENALE ORGANIQUE .....	48
II - CAUSES D'INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE .	50

<b><u>CINQUIEME PARTIE : TRAITEMENT</u></b> .....	<b>54</b>
I - TRAITEMENT DE BASE .....	55
II - TRAITEMENTS SPECIFIQUES .....	56
A - <u>Médical</u> .....	56
B - <u>Chirurgical</u> .....	68
III - TRAITEMENT PREVENTIF .....	74

#### ETUDE PERSONNELLE

I - BUT .....	76
II - POPULATIONS .....	76
III - METHODES .....	76
1 - Critères d'inclusion .....	77
2 - Critères d'exclusion.....	78
3 - Bilan initial.....	79
4 - Traitements .....	80
5 - Surveillance .....	81
IV - CRITERES DE JUGEMENT.....	84
1 - Critère principal .....	84
2 - Critères secondaires.....	84
3 - La tolérance .....	85
4 - Méthode de dosages.....	85

**RESULTATS**

I - DONNEES DE BASE.....	88
II - CRITERE PRINCIPAL .....	91
III - CRITERES SECONDAIRES.....	93
IV - DISCUSSION .....	103
A - <u>Discussion des méthodes</u> .....	103
1 - Population étudiée.....	103
2 - Propositions pour définir un protocole d'étude....	104
B - <u>Discussion des résultats</u> .....	105
1 - Tolérance du traitement.....	105
2 - Efficacité du traitement.....	105
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>109</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>110</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>154</b>

## 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 mœurs 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° 45

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



## RESUME

Le syndrome hépato-rénal est défini par la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle chez des malades atteints de cirrhose sévère ayant une ascite.

Nous avons défini, grâce à une revue de la littérature, la pathogénie, ses principales caractéristiques cliniques et biologiques et les différentes modalités thérapeutiques.

Un essai contrôlé a été conduit afin de comparer chez ces patients le traitement par ponctions d'ascite compensée en macromolécules, règles hygiénodiététiques à un traitement comprenant : Furosémide 250 mg en intra-veineux, sérum salé isotonique à raison d'un litre intra-veineux par jour, ponctions d'ascite compensées en macromolécules et mesures hygiénodiététiques.

Les résultats préliminaires à propos de 6 sujets sont exposés.

Devant le faible effectif de patients, l'utilisation de test non paramétrique, nous n'avons pas pu réaliser d'études statistiques.

Cependant, le traitement, dénommé diurèse forcée, semble améliorer la natrémie, la natriurèse, la diurèse, la clairance de l'eau libre et diminuer le taux de catécholamines totales, de rénine et d'aldostérone.

Par contre, ce traitement ne semble pas améliorer le débit de filtration glomérulaire.

Enfin la tolérance semble meilleure avec le traitement par diurèse forcée et il est remarqué une tendance plus prononcée vers l'aggravation dans le groupe sans diurèse forcée.

L'association Furosémide-sérum salé isotonique pourrait permettre d'améliorer la fonction rénale chez les patients cirrhotiques atteints d'un syndrome hépato-rénal ; des études ayant de plus grands effectifs sont nécessaires pour indiquer la place de ce traitement dans le syndrome hépato-rénal.

**Mots-clés** : Insuffisance rénale - hyponatrémie.  
Ascite - hépato-rénal(syndrome) - diurétique.