

Le point sur le syndrome hépatorénal

P. Blaise, M. Moonen et G. Rorive

Service de néphrologie, CHU Sart-Tilman, Liège

Résumé • Summary

Le syndrome hépatorénal est une insuffisance rénale fonctionnelle qui s'observe en présence d'une insuffisance hépatocellulaire avancée. Le diagnostic repose sur la démonstration d'une filtration glomérulaire diminuée en l'absence d'autres causes d'insuffisance rénale susceptibles d'être rencontrées dans ce contexte d'insuffisance hépatique. La greffe hépatique, seul traitement curatif, est souvent réfutée ou nécessite un délai excessif par rapport à la survie médiane. Les traitements supportifs, tels que l'utilisation d'analogues de la vasopressine, les shunts porto-systémiques intrahépatiques et l'épuration extrarénale, sont surtout utiles dans l'attente d'une greffe.

Cet article reprend la physiopathologie, la démarche diagnostique et enfin le traitement du syndrome hépatorénal.

Mots clés: Syndrome hépatorénal – Insuffisance rénale aiguë.

The hepatorenal syndrome is a form of renal failure occurring in patients with advanced liver disease. The diagnosis is based both on the demonstration of low GFR and exclusion of other common causes of renal failure that may occur in patients with cirrhosis. Orthotopic liver transplantation remains the only curative treatment for this poor outcome disease; other modalities such as vasopressin analogues, transjugular intrahepatic portosystemic shunt or renal replacement therapies may serve as a bridge to transplantation.

This article reviews the pathophysiology, diagnosis and current treatment of hepatorenal syndrome.

Key words: Hepatorenal syndrome – Acute renal failure.

● Abréviations

IRA:	insuffisance rénale aiguë
NTA:	nécrose tubulaire aiguë
SHR:	syndrome hépatorénal
VCE:	volume circulant effectif
ADH:	hormone antidiurétique hypophysaire
IR:	indice de résistance

$V_{\text{syst max}}$:	vitesse systolique maximale du flux sanguin
$V_{\text{diast min}}$:	vitesse diastolique minimale du flux sanguin
AINS:	anti-inflammatoires non stéroïdiens
IEC:	inhibiteur de l'enzyme de conversion
EER:	épuration extrarénale
TIPS:	shunt portosystémique intrahépatique par voie jugulaire
CVVH:	hémofiltration veino-veineuse continue

Le développement d'une insuffisance rénale en présence d'une pathologie hépatique avancée, quelle qu'elle soit, est très fréquent puisqu'il s'observe dans plus ou moins 75% des cas. Même s'il faut toujours exclure une simple coïncidence entre deux causes distinctes d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique, la défaillance rénale est le plus souvent en relation avec l'atteinte hépatique.¹

Deux situations doivent être envisagées (tableau I): soit les insuffisances rénale et hépatique relèvent d'un mécanisme pathogénique commun, soit l'insuffisance rénale est secondaire à l'insuffisance hépatique. Dans ce cas, trois types d'insuffisance rénale sont à considérer: l'insuffisance rénale aiguë prérénale (IRA prérénale), la nécrose tubulaire aiguë (NTA) et le syndrome hépatorénal (SHR).¹

Le terme de syndrome hépatorénal fut proposé pour la première fois en 1932 par Helwig et Schutz pour décrire une insuffisance rénale, de type néphrite tubulo-interstitielle aiguë, apparue chez six de leurs patients dans les suites d'une intervention chirurgicale sur les voies biliaires.² Par la suite, cette expression a

Tableau I: Causes d'insuffisances rénales et hépatiques associées.

Mécanisme pathogénique commun	Insuffisance rénale secondaire à l'insuffisance hépatique
<ul style="list-style-type: none">• Infection (malaria, leptospirose, septicémie, glomérulonéphrite associée à l'hépatite B ou C)• Intoxication (CCl_4, paracétamol)• Maladie immunitaire (connectivite)• Amyloïdose	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance rénale aiguë prérénale (IRA prérénale)• Nécrose tubulaire aiguë (NTA)• Syndrome hépatorénal (SHR)

été employée de façon non restrictive pour désigner toute insuffisance rénale associée à une cirrhose³ et ce, jusqu'il y a une dizaine d'années.

Plus récemment, les progrès des techniques d'investigation ont permis de distinguer différents types d'insuffisance rénale susceptibles d'être secondaires à l'insuffisance hépatique, parmi

lesquels le SHR trouve toujours une place, mais plus restreinte qu'initialement.

Nous aborderons la physiopathologie des échanges liquidiens, utile à la compréhension de ce syndrome et de son diagnostic, avant de terminer par les options thérapeutiques actuelles.

■ Physiopathologie des échanges liquidiens en situation d'insuffisance hépatocellulaire

La physiopathologie des échanges liquidiens du patient cirrhotique (fig. 1), dont la rétention sodée constitue la pierre angulaire, n'est que partiellement connue.⁴

Différentes études ont montré qu'en présence d'une insuffisance hépatocellulaire, quelle que soit son origine, se produisait une vasodilatation artériolaire, surtout marquée au niveau splanchnique (The Peripheral Arterial Vasodilatation Hypothesis).⁵ Cette vasodilatation est liée à la présence accrue de vasodilatateurs dont le NO, qui réduisent le tonus vasculaire et la réponse aux vasoconstricteurs. Par ailleurs, la perturbation des forces de Starling, secondaire à l'hypoalbuminémie associée à l'augmentation de pression dans le territoire de la veine porte, favorise la constitution de l'ascite. Ces deux phénomènes conduisent à une diminution du volume circulant effectif (VCE) à laquelle l'organisme va réagir par.⁶

- Une sécrétion non osmotique d'ADH, qui utilise, à partir de différents barorécepteurs (oreillettes, ventricules, arc aortique et sinus carotidiens), la voie parasympathique pour influencer les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus.⁷ Ce type de sécrétion est beaucoup moins sensible que la sécrétion osmodépendante qui nécessite une variation de 8% de la pression sanguine pour influencer la sécrétion d'ADH.⁸

- Une activation du système orthosympathique, les catécholamines tentant de contrer l'effet vasodilatateur du NO⁹ et facilitant la sécrétion de rénine.

- Une activation du système rénine-angiotensine. L'angiotensine II majore la sécrétion d'aldostérone, ce qui contribue à la rétention hydrosodée. Elle a également des propriétés vasoconstrictives et stimule la soif.

Ces différentes réactions favorisent la rétention hydrosodée avec développement d'une hyponatrémie de dilution. L'arginine-vasopressine joue un rôle majeur dans la rétention hydrique^{7,10} comme le prouve l'amélioration de la clairance de l'eau libre et la correction de l'hyponatrémie lors de l'utilisation, expérimentale ou non, d'antagoniste des récepteurs V2 et des agonistes kappa opioïdes dans les cirrhoses avec ascite.⁴ Le premier type de molécule bloque l'effet tubulaire de l'ADH et le second inhibe la sécrétion d'ADH par la neurohypophyse. L'hyponatrémie de dilution entretient la formation de l'ascite, et reste inefficace quant à la restauration du VCE.¹¹

Par ailleurs, la noradrénaline agissant au niveau de l'artériole afférente, et l'angiotensine II, au niveau de l'artériole efférente, réduisent la perfusion rénale. Initialement, les vasoconstrictions des artérioles afférente et efférente sont proportionnelles, ce qui maintient une filtration glomérulaire normale. Cependant, au fur et à mesure que l'insuffisance hépatocellulaire progresse, la vasodilatation systémique et la formation d'ascite s'amplifient, ce qui augmente encore le tonus sympathique et la formation d'angiotensine II. La vasoconstriction efférente finit par être insuffisante pour maintenir une pression glomérulaire adéquate, la filtration diminue, conduisant à une insuffisance rénale.¹² Ce type d'insuffisance rénale fonctionnelle forme ce que l'on appelle le SHR.

À côté de ces différents processus physiopathologiques, d'autres phénomènes moins connus pourraient également intervenir. Par exemple, la production hépatique d'endothéline, un vasoconstricteur rénal, est accrue chez les patients souffrant de

SHR.¹³ Les conséquences exactes de l'augmentation des concentrations plasmatiques de ce peptide dans le développement du SHR n'ont cependant pas encore été précisées. De même, différentes études expérimentales ont montré une diminution significative du débit plasmatique rénal lors des élévations brutales et isolées de la pression au sein du système porte.^{14,15} Cependant, ce phénomène connu sous le terme de « réflexe hépatorénal » n'a toujours qu'un rôle hypothétique dans la physiopathologie du SHR.

Ainsi, le SHR résulte d'une réduction significative de la pression de perfusion rénale secondaire à une vasoconstriction active, principalement localisée au niveau cortical.^{16,17} Cette vasoconstriction caractéristique peut être mise en évidence grâce à différentes méthodes, comprenant l'artériographie rénale sélective, la tech-

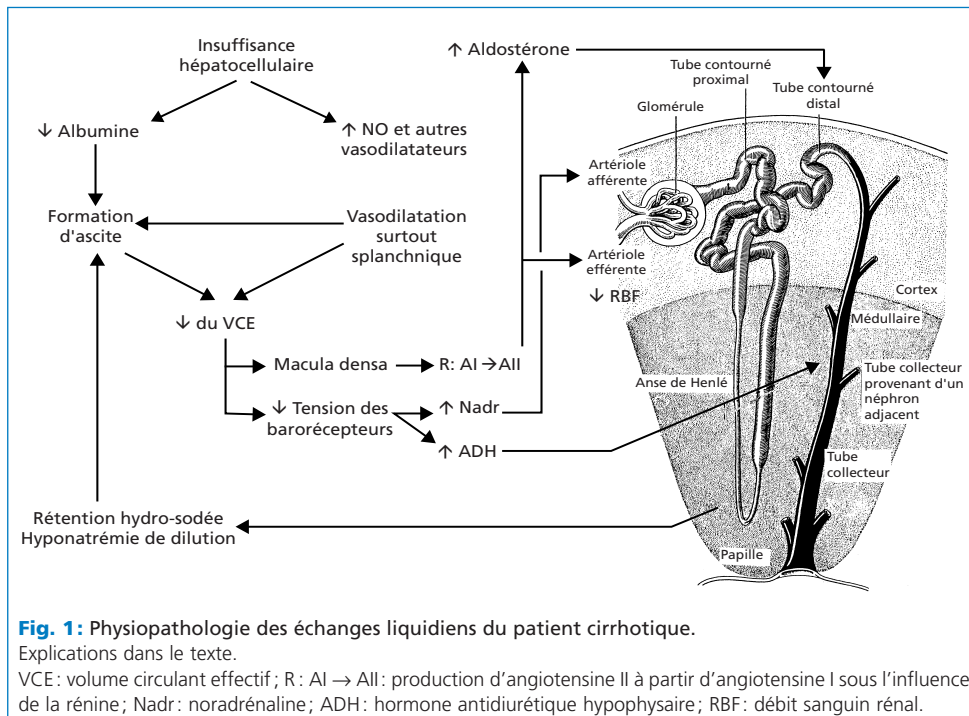


Fig. 1: Physiopathologie des échanges liquidiens du patient cirrhotique.

Explications dans le texte.

VCE : volume circulant effectif ; R : AI → All : production d'angiotensine II à partir d'angiotensine I sous l'influence de la rénine ; Nadr : noradrénaline ; ADH : hormone antidiurétique hypophysaire ; RBF : débit sanguin rénal.

nique d'élimination du xénon¹³³, la mesure de la clairance de l'acide para-aminohippurique et plus récemment l'échographie Doppler.^{18,19} L'utilisation de ces techniques a permis de mettre en évidence un continuum dans les modifications de perfusion rénale et de rétention hydrosodée, dont l'ascite non compliquée, l'ascite réfractaire et le SHR constituent les différentes étapes. Le tableau II reprend les trois étapes principales de la perturbation des échanges liquidiens avec leurs caractéristiques physiopathologiques respectives.

Le caractère fonctionnel de ce processus pathologique a été démontré par le succès de transplantations rénales opérées à partir de donneurs décédés dans le décours d'un SHR.²¹

Tableau II : Etapes principales de la perturbation des échanges liquidiens chez le patient cirrhotique avec leurs caractéristiques physiopathologiques respectives.²⁰

	Cirrhose compensée sans ascite	Cirrhose décompensée (ascite)	SHR
Vasodilatation périphérique	+	++	+++
Concentration plasmatique de la rénine, de l'aldostérone, de l'ADH et de la noradrénaline	Normale	↑	↑↑
Excrétion sodée	Normale	↓	↓↓
Clairance de l'eau libre	Normale	↓	↓↓
Volume plasmatique	↑	↑↑	↑↑↑

+: légère; ++: modérée; +++: sévère; ↑: augmentation légère; ↑↑: augmentation modérée; ↑↑↑: augmentation importante; ↓: diminution légère; ↓↓: diminution modérée.

■ Diagnostic

Le syndrome hépatorénal est une complication fréquente de la cirrhose. Les patients qui présentent une ascite ont une probabilité de développer un SHR pendant leur affection de 18% à un an et de 40% à cinq ans.¹⁰

Malheureusement, il n'existe pas de test spécifique pour poser un diagnostic certain de SHR. Dès lors, le diagnostic de ce syndrome est basé sur la mise en évidence d'une réduction de la filtration glomérulaire en l'absence de données suggérant d'autres causes d'insuffisance rénale.^{10,18,22}

● Evaluation de la filtration glomérulaire

Si le taux de créatinine plasmatique peut suggérer avec beaucoup de spécificité une filtration glomérulaire basse, il manque de sensibilité chez les patients cirrhotiques qui peuvent présenter une réduction de leur filtration avec une créatinine plasmatique normale ou subnormale. Ceci peut être lié à l'amyotrophie et aux carences nutritionnelles fréquemment observées chez ces patients ou à un problème analytique sur le dosage, dû à l'interférence de la bilirubine.²³

L'urée plasmatique ne permet pas plus de précision. On peut la trouver à une concentration normale en présence d'une filtration glomérulaire basse, conséquence d'une altération du cycle de l'urée au niveau des hépatocytes et/ou d'une réduction de la diète protidique. Inversement, des saignements digestifs peuvent accroître le taux d'urée, indépendamment d'une altération de la fonction rénale.

Quoi qu'il en soit, des valeurs seuil de créatinine plasmatique et de clairance de créatinine ont néanmoins été choisies comme critères diagnostiques du SHR : 15 mg/l et 40 ml/min respectivement.

Les résistances artérielles intrarénales peuvent être évaluées de façon non invasive par l'indice de résistance ($IR = \frac{V_{syst}max - V_{diast}min}{V_{syst}max}$) qui se calcule au moyen de l'échographie Doppler. L'indice de résistance est plus élevée chez le patient cirrhotique ($IR : 0,67 \pm 0,06$) que chez le sujet contrôle ($IR : 0,53 \pm 0,03$), et plus élevé en cas de cirrhose avec ascite que sans ascite.¹⁹ Cette méthode semble être plus sensible que le taux de créatinine plasmatique pour détecter une filtration glomérulaire basse.¹⁸ Elle deviendra probablement un outil simple et intéressant pour le diagnostic du SHR.

● Diagnostics différentiels

Si l'histoire naturelle de l'insuffisance hépatique mène au SHR, tous les patients concernés n'y aboutissent pas nécessairement : leur fonction hépatique peut s'améliorer, ils peuvent décéder prématurément (sepsis, hémorragie, etc.), ou encore développer un autre type d'insuffisance rénale liée à leur atteinte hépatique.

Une hémorragie digestive, une ponction d'ascite, une diarrhée (induite par exemple par le lactulose) et un traitement diurétique agressif peuvent conduire

à une IRA prérenale :¹ il s'agit également d'une insuffisance rénale fonctionnelle mais qui survient suite à la perte d'une certaine quantité de liquide. Dans ce cas, l'expansion du volume plasmatique par une perfusion de cristalloïde et/ou de colloïde est suffisante pour relancer la fonction rénale (tableau III).

De même, l'utilisation de drogues néphrotoxiques (AINS, aminoglycosides, produits de contraste ou IEC), les endotoxines, l'ictère lui-même ou une ischémie peuvent induire une NTA. Par exemple, la vasoconstriction au cours d'un SHR peut être telle, qu'il évolue vers la nécrose tubulaire.¹ C'est surtout l'association de ces différents facteurs qui est délétère. L'analyse d'un échantillon d'urine, qui en présence d'une nécrose tubulaire montre des débris cellulaires, des cylindres, un sodium supérieur à 30 mmol/l, un ratio créatinine urinaire/créatinine plasmatique inférieur à 20, permet de faire la différence avec les insuffisances rénales fonctionnelles (tableau III).

La démarche diagnostique est résumée au sein des critères proposés par l'« International Ascites Club » (tableau IV).

Certains auteurs^{10,25,26} distinguent deux types de SHR :

- Le type I est caractérisé par une chute de la filtration glomérulaire avec réduction progressive du débit urinaire et augmentation rapide de l'urée et de la créatinine. Il est d'ailleurs défini par un taux de créatinine supérieur à 25 mg/l ou par une clairance de créatinine inférieure à 20 ml/min. On le rencontre en présence d'une insuffisance hépatique avancée comme le montre son association avec l'ictère, l'encéphalopathie et les troubles de la coagulation. Dans la moitié des cas, le SHR se développe spontanément. Dans les autres cas, un événement précipitant peut être mis en évidence, tel qu'une infection du liquide d'ascite.¹⁰ La survie médiane est de deux semaines, ce qui le range parmi les

Tableau III : Diagnostics différentiels des insuffisances rénales chez le patient cirrhotique.^{1,16}

	IRA pré rénale	SHR	NTA
Concentration urinaire du sodium	< 10 mmol/l	< 10 mmol/l*	> 30 mmol/l**
Ratio créatinine plasmatique/créatinine urinaire	> 30/1	> 30/1	< 20/1
Osmolalité urinaire	Au moins 200 mosmol > à l'osmolalité plasmatique	Au moins 200 mosmol > à l'osmolalité plasmatique	Relativement similaire à à l'osmolalité plasmatique
Sédiment urinaire	Normal	Quelconque	Débris cellulaires, cylindres
Effet de l'expansion volumique	Retour de la fonction rénale	–	–

*: Des cas de SHR avec un sodium urinaire supérieur à 10 mmol/l, par ailleurs bien documentés, ont été décrits.²⁴
 **: Les produits de contraste et le sepsis peuvent abaisser la concentration urinaire de sodium en cas de NTA.

Tableau IV : Critères diagnostiques du SHR.²²

Critères majeurs
<ul style="list-style-type: none"> Filtration glomérulaire basse, comme le montre un taux de créatinine sérique supérieure à 15 mg/l ou une clairance de créatinine inférieure à 40 ml/min Absence de choc, d'infection bactérienne, de perte liquidienne et de traitement par médicaments néphrotoxiques Pas d'amélioration de la fonction rénale après perfusion d'un litre et demi d'expanseur plasmatique, associée à un diurétique Protéinurie inférieure à 500 mg/24 h et absence d'uropathie obstructive et de lésions parenchymateuses rénales à l'écho
Critères additionnels
<ul style="list-style-type: none"> Débit urinaire inférieur à 500 ml/24h Sodium urinaire inférieur à 10 mEq/l Osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique Moins de 50 globules rouges par champs au sédiment urinaire Concentration plasmatique de sodium inférieure à 130 mEq/l. Seuls les critères majeurs sont indispensables au diagnostic.

insuffisances rénales ayant le plus mauvais pronostic. L'insuffisance rénale est rarement la cause du décès mais constitue un marqueur de gravité de l'atteinte hépatique.

Dans le type II, la fonction hépatique est relativement préservée; la filtration glomérulaire est réduite mais stable, avec un taux de créatinine entre 15 et 25 mg/l et une clairance de créatinine entre 20 et 40 ml/min. D'un point de vue clinique, le type II se manifeste principalement par la présence d'une ascite réfractaire aux diurétiques. La survie est plus longue que dans le type I mais plus courte par rapport aux patients avec ascite mais sans altération de la fonction rénale.¹⁸

Traitement

Le traitement du SHR est assez décevant. Le seul traitement curatif est la transplantation hépatique. Les autres modalités thérapeutiques ne sont vraiment utiles que dans l'attente d'une greffe. Dès lors, on comprend tout l'intérêt d'intervenir avant le développement de l'insuffisance rénale, notamment par un contrôle de l'ascite (diurétique d'épargne potassique, ponction

évacuatrice avec perfusion d'albumine, etc.) et de l'hyponatrémie (restriction hydrique, diurétiques) afin de ralentir l'évolution naturelle. La prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite est recommandée chez les patients à risque (concentration de protéines dans l'ascite inférieure à 10g/l, hémorragie digestive, antécédents d'infection d'ascite). Elle repose essentiellement sur une antibiothérapie prophylactique par quinolones, par exemple 200 mg de ciprofloxacine toutes les douze heures, à adapter selon la clairance de la créatinine.²³ L'éviction des drogues néphrotoxiques est également une mesure indispensable.¹⁶

● La greffe hépatique

Le SHR étant une altération fonctionnelle secondaire à l'existence d'une pathologie hépatique avancée, la transplantation hépatique en est le traitement logique et idéal.¹⁸ Toutefois, en pratique, les choses ne sont pas toutes simples. Tout d'abord, bien qu'une amélioration de la fonction rénale soit souvent constatée après la greffe hépatique, l'impact de cette greffe sur la fonction rénale reste complexe.¹ En effet, une des complications majeures de cette transplantation, toutes indications confondues, est l'IRA qui s'observe dans plus ou moins 25% des cas.²⁷ Ainsi, immédiatement après transplantation, une altération de la fonction rénale, nécessitant des séances d'hémodialyse, se présente chez plus d'un tiers des patients. La fonction rénale s'améliore rapidement pour la plupart, mais pour une minorité (1 à 7% des patients transplantés), la dégradation progresse, obligeant une dialyse au long cours.¹

Ensuite, la transplantation n'est pas indiquée chez tous les insuffisants hépatiques. En présence d'une cirrhose éthylique (cause la plus fréquente de SHR), le patient doit être abstinent depuis au moins six mois, afin de s'assurer d'une compliance optimale au traitement immunosuppresseur et de minimiser le risque de rechute éthylique. Toutefois, l'abstinence avant la transplantation ne permet pas de prédire l'abstinence après transplantation.²⁸

Enfin, la survie réduite du SHR et la longueur des listes d'attente des centres de transplantation font que le patient décède souvent avant que la greffe ne soit possible.²⁹

L'utilisation de foies artificiels est une alternative prometteuse à la greffe hépatique. Ceux-ci sont constitués de colonnes d'hépatocytes porcins ($5,4 \cdot 10^{12}$ cellules, ce qui représente approximativement 7% du foie total) avec lesquels le sang du patient insuffisant hépatique entre en contact, permettant ainsi

de suppléer certaines fonctions hépatiques.³⁰ Ils doivent incontestablement encore prouver leur efficacité dans le cadre d'un SHR.

● Les agents vasoconstricteurs

La vasodilatation splanchnique étant un des facteurs initiateurs du SHR, c'est logiquement que des vasoconstricteurs splanchniques ont été essayés.

Les analogues de la vasopressine (ornipressine, telipressine) sont les molécules les plus employées. Elles présentent des propriétés vasoconstrictrices (récepteurs V1) tout en ayant une action diurétique réduite (récepteurs V2). Leur utilisation sur une courte période (quelques jours) n'a pas montré d'amélioration significative ni de la perfusion rénale ni de la filtration glomérulaire, malgré une augmentation de la pression artérielle et une réduction de l'activité des systèmes sympathique et rénine-angiotensine.²⁶ Par contre, leur utilisation à long terme (plusieurs semaines) apporte une amélioration intéressante de la fonction rénale.^{31,32} L'absence d'effets bénéfiques en aigu, en dépit d'une action favorable au niveau systémique peut s'expliquer par l'effet vasoconstricteur de ces molécules sur la circulation rénale,¹⁸ effet qui pourrait s'estomper au fil du temps.

Le traitement au long court par ces analogues d'ADH peut être amélioré en y associant une expansion plasmatique par de l'albumine. Les résultats obtenus sont encourageants, la créatinine plasmatique se normalise, reflétant l'augmentation de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire.³³ L'interruption de ce traitement ne provoque pas systématiquement une récurrence de l'insuffisance rénale.²⁶ La terlipressine (Glypressin®) semble ne pas engendrer de complications ischémiques comme le fait l'ornipressine lors de son utilisation prolongée.³⁴ Les aspects pratiques du traitement par analogues d'ADH et expansion plasmatique par albumine sont repris dans le tableau V.

La midodrine, agoniste α -adrénergique, est un vasoconstricteur qui améliore de façon significative la perfusion rénale chez les patients cirrhotiques avec ascite, mais de façon beaucoup moins importante au stade d'insuffisance rénale.³⁵ Toutefois, cette molécule, associée à l'octréotide, a montré des résultats

Tableau V : Aspects pratiques du traitement par analogues d'ADH et expansion plasmatique par albumine.

Les analogues de l'ADH

Les molécules et leur posologie :

- Ornipressine : 2 UI/h en perfusion continue pendant 15 jours
- Terlipressine : le premier jour : 2 mg en bolus i.v. puis administration toutes les 4 heures ajustée selon le poids corporel du malade : < 50 kg = 1 mg, 50 à 70 kg = 1,5 mg et > 70 kg = 2 mg. Le deuxième jour : traitement à la même posologie mais avec une injection toutes les 6 heures. Du jour 3 au jour 6 : 1 mg toutes les 6 heures

Les contre-indications relatives : asthme, insuffisance coronarienne, troubles du rythme cardiaque, grossesse

Les effets secondaires :

- Mineurs : crampes abdominales et diarrhées, céphalées
- Majeurs : bradycardie, insuffisance coronarienne chez les malades à risque

L'expansion plasmatique par albumine

1 g d'albumine/kg de poids corporel le premier jour. Par la suite, 20 à 60 mg par jour en fonction de la pression capillaire pulmonaire qui doit rester entre 14 et 18 mmHg

(D'après Guevara et coll. 1998 pour Ornipressine et expansion plasmatique).

intéressants dans le SHR,³⁶ résultats qui devront être confirmés par d'autres études.

● Les vasodilatateurs rénaux

Aucune étude n'a permis de montrer une amélioration significative de la fonction rénale lors de l'utilisation de vasodilatateurs rénaux (dopamine, prostaglandines et analogues, fenoldopan) ou d'antagoniste de vasoconstricteurs endogènes rénaux (IEC, inhibiteur de la synthèse de thromboxane, saralasin, phentolamine).²⁶ Ils n'ont donc pas leur place dans le traitement du SHR.

● Les shunts péritonéo-jugulaires

L'augmentation du débit cardiaque et l'expansion du volume intravasculaire favorisées par le passage de liquide péritonéal dans la circulation systémique sont associées à la suppression de l'activité des systèmes vasoconstricteurs, à une excrétion accrue de sodium et, dans certains cas, à l'amélioration de la fonction rénale. Malheureusement, aucune majoration de la survie n'a été notée.¹⁸ La mortalité opératoire élevée (25%) liée à une septicémie, à une coagulation intravasculaire disséminée et/ou une hémorragie et l'incidence élevée d'occlusion du shunt à moyen terme réduisent son intérêt.¹

● Les shunts portosystémiques

Peu de shunts portosystémiques chirurgicaux ont été effectués dans le cadre du SHR. En effet, ils n'ont pas montré d'amélioration de la survie,³ la mortalité opératoire annihilant le bénéfice hémodynamique réalisé.

Cependant, le développement de shunt portosystémique intrahépatique par voie jugulaire (TIPS) a permis de garder l'avantage hémodynamique tout en réduisant nettement la mortalité opératoire.¹⁸ La méthode consiste à placer par voie jugulaire, un stent métallique auto-expansible entre une veine hépatique et une branche intrahépatique de la veine porte. Le bénéfice clinique potentiel, mis en évidence par différentes études préliminaires^{37,38} a été confirmé récemment chez des patients cirrhotiques non transplantables avec SHR :³⁹ ces stents induisent une réduction de l'activité du système rénine-angiotensine et du système orthosympathique, avec amélioration de la fonction rénale. Les complications les plus fréquemment retrouvées sont l'encéphalopathie hépatique et l'obstruction du stent.

● Les techniques d'épuration extrarénale

La décision d'entreprendre ou non une épuration extrarénale (EER) doit tenir compte du pronostic fatal à court terme du SHR en l'absence d'une amélioration de la fonction hépatique. Dès lors, s'il n'y a pas de possibilité de régénération hépatique et si le patient n'est pas candidat à la transplantation, l'abstention peut se justifier.^{1,18} En effet, l'importance des effets secondaires et le manque d'efficacité des différentes techniques font que la plupart des patients décèdent pendant leur traitement.^{18,26} Par contre, l'EER reste particulièrement intéressante dans l'attente d'une greffe hépatique.

Les indications sont dans ce cas, les indications classiques : hyperkaliémie incontrôlable, surcharge majeure responsable d'un œdème pulmonaire, acidose sévère et urémie symptomatique. Toutefois, si la fonction rénale résiduelle est très faible voire nulle, la mise en place du traitement de suppléance rénale doit être proposée avant la survenue de ces complications qui restent souvent très difficiles à traiter.¹

Le choix de la technique doit être discuté au cas par cas. En effet, selon l'état hémodynamique du patient, les résultats espérés, la rapidité avec laquelle ceux-ci doivent être obtenus et la possibilité ou non d'une éventuelle anticoagulation continue et prolongée, la préférence sera donnée soit aux techniques intermittentes, principalement l'hémodialyse, soit aux techniques continues. Ainsi, en présence d'un risque hémorragique excessif ou d'une hyperkaliémie sévère et menaçante, l'hémodialyse sera la méthode de choix. Toutefois, le plus souvent, les techniques continues, et surtout l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH), semblent être mieux adaptées au profil des patients grâce à une tolérance hémodynamique meilleure.^{40,41} En effet, les RVP et le VCE, déjà diminués suite à l'insuffisance hépatique, s'abaissent encore, de façon transitoire, lors de la connexion au circuit d'EER. Dès lors, l'utilisation de méthodes continues permet d'éviter les épisodes hypotensifs répétés que l'on rencontre avec l'hémodialyse et qui, en plus des lésions neurologiques potentielles,⁴² risquent d'aggraver l'insuffisance rénale par des lésions ischémiques répétées, ces hypotensions survenant sur des reins dont les possibilités d'autorégulation sont altérées. La CVVH permet en outre un contrôle lentement progressif de l'urémie évitant la majoration de l'œdème cérébral, ce qui est particulièrement important chez des patients présentant déjà un certain degré d'hypertension intracrânienne.⁴³

L'anticoagulation, indispensable chez le patient avec fonction hépatique préservée, peut théoriquement ne pas être nécessaire dans un contexte d'insuffisance hépatocellulaire. Cependant, les endotoxines, n'étant plus épurées par le foie, favorisent l'activation des plaquettes et la voie intrinsèque de la coagulation, rendant l'anticoagulation nécessaire malgré le risque d'hémorragie, notamment digestive. Dans ce cas, on peut soit opter pour une héparine de bas poids moléculaire, soit réaliser une héparinisation régionale par héparine/sulfate de protamine ou citrate. Toutefois, l'anticoagulation à l'héparine peut ne pas être efficace en raison des concentrations réduites d'antithrombine III,⁴⁴ intermédiaire indispensable à l'action de l'héparine et synthétisé par le foie. Pour cette raison, certains préfèrent utiliser d'autres anticoagulants extracorporels, comme par exemple la prostacycline (PGI₂), qui peut être employée seule ou associée à l'héparine.⁴⁵

■ Conclusion

Le syndrome hépatorénal est une insuffisance rénale fonctionnelle qui constitue l'étape ultime des perturbations des échanges liquidiens qui s'observent en présence d'une insuffisance hépatocellulaire, quelle que soit son origine. Son diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une créatinine plasmatique supérieure à 15 mg/l ou d'une clairance de créatinine inférieure à 40 ml/min, dans un contexte d'insuffisance hépatique et en l'absence de facteurs susceptibles de provoquer d'autres types d'insuffisance rénale telle que l'IRA prérenale et la NTA.

Actuellement, la transplantation hépatique constitue le seul traitement curatif, corrigeant à la fois l'atteinte hépatique et l'insuffisance rénale. Dans l'attente de la transplantation, ou lorsque celle-ci n'est pas envisagée, le traitement conservateur (analogues de la vasopressine, shunts portosystémiques intrahépatiques et épuration extrarénale) reste utile, même s'il ne prolonge pas la survie de façon significative.

Dans un futur proche, une meilleure connaissance des différents médiateurs impliqués permettra la synthèse d'agonistes et d'antagonistes spécifiques de ces derniers, ce qui nous permettra de faire face plus efficacement à cette insuffisance rénale de sombre pronostic.

Adresse de correspondance :

Dr Martial Moonen
Service de néphrologie-hypertension
CHU du Sart-Tilman
B.35
B-4000 Liège 1



Références

1. Eckardt KU. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 5-14.
2. Helwig JG, Schutz CB. A liver kidney syndrome: Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55: 570-80.
3. Detroz B, Honoré P, Monami B, Dewandre JM, Defraigne JO, Pirotte J, Beaujean MA, Meurisse M, Jacquet N. Le syndrome hépatorénal. *Rev Med Liège* 1991; 46: 189-95.
4. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in a important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl.1): 157S-70S.
5. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JM, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
6. Knotek M, Rogachev B, Scriver RW. Update on peripheral arterial vasodilatation, ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl.D): 112D-21D.
7. Martin PY, Schrier RW. Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney Int* 1997; 51(Suppl.59): 43S-9S.
8. Hennen G. *Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne*. Paris: De Boeck Université, 1996.
9. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Raggi VC. Pathogenetic factors and clinical elements in ascites and hepatorenal syndrome during liver cirrhosis. *Ann Ital Med Int* 1999; 14: 264-84.
10. Arroyo V, Sort P, Ginés P. The kidney in liver disease. In: *Critical Care Nephrology*, Claudio Ronco and Rinaldo Bellomo (eds), Kluwer Academic Publishers, 1998.
11. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
12. Moore K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 967-75.

13. Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-8.
14. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: Evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997; 40: 664-70.
15. Stanley AJ, Redhead DN, Bouchier IA, Hayes PC. Acute effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) procedure on renal blood flow and cardiopulmonary hemodynamics in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2463-8.
16. Eptein M. Acute renal failure in liver disease. In: Davion et al. Oxford: Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, 1998.
17. Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, Castagnone D, Panzeri A, Solenghi D, Lorenzano E, Quarto di Palo F, Salerno F. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1999; 28: 1235-40.
18. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl. 66): 47S-53S.
19. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17: 219-24.
20. Schrier RW, Better OS. Pathogenesis of ascites formation: Mechanisms of impaired aldosterone escape in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 721-9.
21. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyld JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepato-renal syndrome. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367-71.
22. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-73.
23. Hillaire S, Voitot H. La cirrhose. *Path Biol* 1999; 47: 895-902.
24. Dudley FJ, Kanel GC, Wood LJ, Reynolds TB. Hepatorenal syndrome without avid sodium retention. *Hepatology* 1986; 6: 248-51.
25. Gines P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 1998; 59: 11-5.
26. Arroyo V. New treatments for hepatorenal syndrome. *Liver Transplantation* 2000; 6: 287-9.
27. Lafayette RA, Paré G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pre-transplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997; 48: 159-64.
28. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: A perspective from Europe. *Liver Transplant Surg* 1998; 4 (Suppl.1): 51S-57S.
29. Planas R, Bataller R, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000; 3: 445-50.
30. Naka S, Takeshita K, Yamamoto T, Tani T, Kodama M. Bioartificial liver support system using porcine hepatocytes entrapped in a three-dimensional hollow fiber module with collagen gel: An evaluation in the swine acute liver failure model. *Artif Organs* 1999; 23: 822-8.
31. Le Moine O, el Nawar A, Jagodzinski R, Bourgeois N, Adler M, Gelin M, Cremer M. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 268-70.
32. Mc Cormick PA. Improving prognosis in hepatorenal syndrome. *Gut* 2000; 47: 166-7.
33. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.
34. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-8.
35. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF, Casiglia E, Sticca A, De Toni R, Pavan L, Gatta A. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28: 937-43.
36. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-7.
37. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416-22.
38. Ochs A, Rössle M, Haag K, Havenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Hounker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332: 1192-7.
39. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Splengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: A phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-95.
40. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl. 72): 62S-65S.
41. Meyer MM. Renal replacement therapies. *Crit Care Clin* 2000; 16: 29-58.
42. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1994; 19: 1407-13.
43. Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: Pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 378-88.
44. Davenport A. Anticoagulation in patients with acute renal failure treated with continuous renal replacement therapies. *Home Hemodial Int* 1998; 2: 41-60.
45. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous and pump driven extracorporeal circuits inpatients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron* 1994; 66: 431-7.