

## VASOPRESSINE, HORMONE ANTI-DIURETIQUE ET CIRRHOSE

Richard MOREAU

INSERM U773, CRB3 ; et Service d'Hépatologie ; PMAD

Hôpital Beaujon – Clichy

Ce que l'on appelle « vasopressine » est un peptide de 9 acides aminés dont le nom officiel est arginine vasopressine (arg-vasopressine dans la nomenclature UniProt/Swiss-Prot). Le gène *AVP* (porté par le chromosome 20 en position 20p13) code pour un précurseur qui est une protéine comprenant l'arginine vasopressine et 2 protéines associées, la neurophysine II et une glycoprotéine la copeptine. L'arginine vasopressine est une hormone post-hypophysaire qui est d'abord synthétisée dans le noyau supra-optique et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Elle est stockée avec son transporteur la neurophysine II dans les vésicules neuro-sécrétoires et transportée dans l'axone jusqu'aux terminaisons nerveuses dans la post-hypophyse ; dans celle-ci elle est ou bien mise en réserve ou bien sécrétée dans le courant sanguin. L'arginine vasopressine a un effet antidiurétique direct sur le rein et un effet vasoconstricteur périphérique. De nombreux autres effets ont été décrits, notamment un rôle dans la réponse immunitaire innée (1). Des mutations du gène *AVP* sont à l'origine d'une forme autosomale dominante de diabète insipide central. Plusieurs mécanismes, physiologiques ou non, sont connus pour moduler la sécrétion d'arginine vasopressine : 1) des stimuli osmotiques : l'hypertonie plasmatique stimulant la sécrétion et l'hypotonie la freinant ; 2) des stimuli non-osmotiques ayant en commun une baisse de la pression artérielle (par exemple, due à une hémorragie) perçue par les barorécepteurs artériels (l'implication des barorécepteurs à faible pression dans la sécrétion d'arginine vasopressine n'étant quant à elle pas clairement établie).

Dans la cirrhose, le mot vasopressine peut être entendu de 2 façons différentes. D'une part, le mot fait référence à l'hormone arginine vasopressine (ou hormone anti-diurétique) qui est impliquée dans les anomalies du métabolisme de l'eau contribuant à l'accumulation de l'ascite et au développement de l'hyponatrémie chez les malades atteints de cirrhose. D'autre part le mot « vasopressine » peut être entendu dans son sens pharmacologique : de fait, un analogue de la vasopressine, la terlipressine ou tri-glycyl-vasopressine, est utilisée dans le traitement de certaines complications de la cirrhose telles que l'hémorragie digestive ou le syndrome hépatorénal. Ces deux aspects de la vasopressine seront traités successivement.

## **Rôle de l'arginine vasopressine dans les anomalies du métabolisme de l'eau de la cirrhose**

### ***Physiopathologie de l'ascite***

Le modèle physiopathologique largement accepté peut se résumer comme suit. Dans la cirrhose, il existe des altérations de l'angio-architecture hépatique qui sont responsables d'une augmentation de la résistance vasculaire intra-hépatique (2). L'augmentation de cette résistance induit un développement graduel de l'hypertension portale, de la circulation veineuse collatérale et d'une dérivation porto-systémique. Parallèlement au développement de l'hypertension portale, la production locale, dans la paroi des artérioles splanchniques, de substances vasorelaxantes telles que le monoxyde d'azote (NO) est fortement stimulée (2,3), conduit à une vasodilatation artérielle splanchnique, qui est d'abord modérée (4). Il en résulte une augmentation du débit artériel entrant dans le territoire porte. Lorsque la maladie du foie s'aggrave, la vasodilatation splanchnique s'accroît et une hypercinésie circulatoire systémique se développe, caractérisée par un débit cardiaque élevé et une résistance vasculaire systémique abaissée (4). Il faut noter que la diminution du tonus artériel splanchnique joue un rôle crucial dans le développement de la vasodilatation systémique (4). Les conséquences de la vasodilatation systémique sont une diminution du volume artériel

efficace et de la pression artérielle (4). L'hypotension artérielle résulte en une activation des barorécepteurs artériels, la stimulation réflexe des systèmes rénine-angiotensine aldostérone et nerveux sympathique, une rétention rénale hydro-sodée (dans les tubules proximaux et distaux) et la formation d'ascite (5-7). S'y associe une stimulation réflexe de la sécrétion hypophysaire de la sécrétion d'arginine vasopressine (5) ; cette hormone est livrée aux tubes collecteurs rénaux où elle active ses récepteurs V2 pour stimuler une rétention d'eau libre (5,8,9). La rétention d'eau libre est également liée en partie à la diminution de la capacité du néphron à diluer l'urine qui quitte le tubule distal ; cette diminution étant due à la réabsorption hydro-sodée très augmentée dans les secteurs proximaux des tubules rénaux (6). Au stade de la cirrhose « décompensée avancée », tel que l'ascite réfractaire, la rétention hydro-sodée est intense du fait de l'hyperactivation neuro-humorale très prononcée. Les tubules rénaux ne répondent plus à l'effet des peptides natriurétiques endogènes (ANP, BNP) qui, pourtant, ont des taux circulants très élevés. Le maintien de la pression artérielle dépend de l'action vasoconstrictrice des vasopresseurs endogènes, c'est-à-dire de l'angiotensine II, la noradrénaline et la vasopressine (5). Puisque la circulation artérielle splanchnique n'est pas réactive à l'effet vasoconstricteur de ces vasopresseurs en raison d'une surproduction locale de vasorelaxants (10), le maintien de la pression artérielle est dû à une vasoconstriction dans les territoires vasculaires extra-splanchniques incluant les reins, les membres et le cerveau (11).

### ***Physiopathologie de l'hyponatrémie***

#### *Généralités sur l'hyponatrémie*

Selon Madias et Adrogue, l'hyponatrémie est définie par une natrémie < 136 mmol/L (8). Les hyponatrémies sont hypotoniques ou non-hypotoniques (8). Les hyponatrémies sont en fait le plus souvent hypotoniques (c'est-à-dire, avec une osmolalité efficace diminuée). L'hyponatrémie de dilution qui est la plus fréquente des hyponatrémies hypotoniques est due

à une rétention hydrique. Les différentes causes sont résumées dans le Tableau I. La rétention hydrique reflète le plus souvent la présence de conditions qui diminuent les capacités des reins à excréter l'eau. Avec l'exception de l'insuffisance rénale, ces conditions sont caractérisées par des concentrations plasmatiques élevées d'arginine vasopressine en dépit de la présence d'une hypotonicité (8). Les hyponatrémies hypotoniques sont divisées en trois sous-groupes : hypovolémiques, hypervolémiques et isovolémiques (Tableau I). Dans une minorité de cas, l'hyponatrémie hypotonique est due à des apports hydriques excessifs associés à des capacités d'excrétion normales ou presque normales.

Les hyponatrémies non-hypotoniques sont l'hyponatrémie hypertonique (ou de translocation, principalement due à l'hyperglycémie), l'hyponatrémie isotonique et la pseudo-hyponatrémie (8).

#### *L'hyponatrémie dans la cirrhose*

Elle est fréquente dans ce contexte (12); il s'agit le plus souvent d'une hyponatrémie hypotonique de dilution due à des anomalies limitant l'excrétion rénale de l'eau. Celles-ci peuvent être dues à une sécrétion excessive d'arginine vasopressine (en réponse à la vasodilatation splanchnique/systémique et dans un contexte d'hypervolémie globale (cf. supra) ou à la diminution du volume du secteur extracellulaire due à des pertes liquidiennes (8). L'existence d'une insuffisance rénale peut limiter l'excrétion d'eau ce qui peut induire à une hyponatrémie (8). Dans la cirrhose plusieurs mécanismes peuvent donc se conjuguer pour induire une hyponatrémie hypotonique.

Une étude récente conduite chez un grand nombre de malades atteints de cirrhose (sans carcinome hépato-cellulaire) inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation hépatique a montré que les deux facteurs prédictifs du décès à court terme étaient la sévérité de la maladie du foie (appréciée par le score MELD (pour Model for End-stage Liver Disease)) et le degré

d'hyponatrémie (13). De façon intéressante l'hyponatrémie avait une valeur pronostique d'autant plus marquée que le score MELD était bas (13).

La relation de l'hyponatrémie avec le pronostic n'est pas claire. L'hyponatrémie peut être un simple reflet des désordres hémodynamiques systémiques eux-mêmes en relation avec la sévérité de la cirrhose (12). On comprend mal alors pourquoi le score MELD et l'hyponatrémie sont des facteurs prédictifs du pronostic qui sont indépendants l'un de l'autre (13). Cependant, chez les malades avec une hyponatrémie chronique, des mécanismes d'adaptation diminuent la concentration des molécules osmotiquement actives intracellulaires (14) de sorte que le décès par engagement cérébral ne survient pratiquement jamais (8). Néanmoins, des résultats récents obtenus chez des malades avec une hyponatrémie (incluant quelques malades atteints de cirrhose) suggèrent que l'hyponatrémie peut avoir un impact au moins en terme de morbidité. En effet, une étude a montré que l'hyponatrémie chronique modérée était associée à une fréquence anormale des chutes possiblement liées à des anomalies de l'équilibre et de l'attention (15). Une autre étude a montré que la correction de l'hyponatrémie avec un médicament de la famille des vaptans (le tolvaptan) améliorait les fonctions cognitives suggérant que l'hyponatrémie de base avait un effet subtil, insidieux, sur les fonctions cérébrales (16). Enfin, il a été montré chez des malades atteints de cirrhose que la fréquence de l'encéphalopathie hépatique dans le mois précédent la mesure de la natrémie était significativement plus élevée chez les malades avec une hyponatrémie que chez les malades sans hyponatrémie (12). Les résultats des essais randomisés actuellement en cours sur les effets des vaptans chez un grand nombre de malades atteints de cirrhose (9) apporteront peut-être des informations sur l'impact de l'hyponatrémie en termes de morbidité et de mortalité.

## **La terlipressine, un analogue de la vasopressine, pour le traitement des complications de la cirrhose**

Dans les complications de cirrhose, l'effet recherché de la terlipressine est la stimulation des récepteurs V1a qui sont exprimés à la surface des cellules musculaires lisses artérielles splanchnique (17). L'engagement des récepteurs V1a induit une vasoconstriction artériolaire splanchnique très marquée qui diminue significativement l'hyperémie splanchnique caractéristique de la cirrhose (17).

### ***Hémorragie digestive***

La terlipressine est aussi efficace que la sclérose endoscopique pour arrêter une hémorragie digestive chez les malades atteints de cirrhose. L'administration très précoce (avant le transfert à l'hôpital) de terlipressine à un malade qui a une hémorragie digestive prévient efficacement la récurrence hémorragique précoce et améliore significativement la survie des malades avec une insuffisance hépato-cellulaire sévère (18).

### ***Syndrome hépato-rénal de type 1***

Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë, fonctionnelle qui se développe chez des malades ayant une cirrhose décompensée (19). L'insuffisance rénale est due à une vasoconstriction rénale, pré-glomérulaire très intense. Ce syndrome est souvent précipité par un sepsis bactérien. L'existence d'une vasodilatation artériolaire splanchnique très marquée joue un rôle central dans le mécanisme de la vasoconstriction rénale des malades qui ont un syndrome hépato-rénal (SHR) de type 1 (17). En fait, l'activation neuro-humorale déjà décrite plus haut pour expliquer la rétention hydro-sodée est ici à son point culminant ; les substances qui sont produites en excès (noradrénaline, angiotensine II) sont non seulement anti-natriurétiques mais aussi vasoconstrictrices pour les artéioles extra-splanchniques, rénales et « non rénales ». Il en résulte une vasoconstriction intense dans la circulation rénale et dans d'autres

territoires à l'exception du territoire splanchnique qui reste très « dilaté ». Ce scénario physiopathologique est le fondement de l'utilisation d'un vasoconstricteur splanchnique pour corriger la vasodilatation splanchnique et ainsi tenter de « désamorcer » la cascade d'évènements qui conduit à la vasoconstriction rénale.

Il est maintenant bien établi par 3 études randomisées (qui à elles 3 ont enrôlé 177 malades) que l'administration intraveineuse de terlipressine et d'albumine améliore significativement la fonction rénale des malades avec un SHR de type 1 (20-1'22). Cependant l'impact du traitement sur la survie n'est pas connu, aucune étude n'ayant eu la puissance suffisante pour mettre en évidence un effet sur la survie.

Deux études randomisées (qui ne totalisent à elles 2 que 41 malades) suggèrent que l'administration de noradrénaline est aussi efficace que celle de terlipressine pour améliorer la fonction rénales es malades avec un SHR (23,24). Ces résultats doivent être confirmés par des essais conduits chez un grand nombre de malades.

### ***Indications potentielles de la terlipressine***

La paracentèse de grand volume est utilisée chez les malades avec une ascite volumineuse ou une ascite réfractaire (7). La paracentèse de grand volume induit une dysfonction circulatoire : elle accentue la vasodilatation systémique (qui préexiste chez les malades atteints de cirrhose) et ainsi exacerbe l'hyperactivité neuro-humorale. Le développement de la dysfonction circulatoire post-paracentèse (DCP) est associé à une augmentation du risque d'insuffisance rénale, d'hyponatrémie et de décès (7). Pour ces raisons des stratégies ont été proposées pour prévenir la DCP. Celle qui actuellement est la mieux établie consiste à administrer de l'albumine intraveineuse (8 g d'une solution à 20 % par litre d'ascite évacué) (7). Plusieurs études pilotes suggèrent que l'administration de terlipressine (en raison de son

effet « anti-vasodilatateur ») pourrait être aussi efficace que celle d'albumine pour prévenir la DCP (25,26). Ces résultats doivent être confirmés par des essais plus larges.

Dans le choc septique, il existe un déficit de production d'arginine vasopressine qui joue un rôle dans le mécanisme de l'hypotension artérielle (27). Il a été suggéré que l'administration de terlipressine pourrait suppléer le déficit en vasopressine du au sepsis et ainsi contribuer au contrôle de l'état de choc (27,28). Il n'y a pas encore d'essai clinique évaluant les effets de la terlipressine ou d'une autre « vasopressine » chez les malades atteints de cirrhose avec un choc septique.

#### **REFERENCES :**

1. Chassin C et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med.* 2007 Nov 26;204(12):2837-52.
2. Moreau R, Lebrech D. Molecular and structural basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:445-57.
3. Gadano AC, et al. Vascular nitric oxide production during the development of two experimental models of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;30:896-903.
4. Fernandez-Seara J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-12.
5. Bichet DG, et al. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307:1552-7.
6. Moreau R, Lebrech D. Transduction of antinatriuretic signals in renal proximal tubular cells in cirrhosis. Introduction to novel approaches to the treatment of sodium retention. *J Hepatol* 1998;28:1064-9.
7. Moore KP, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66.
8. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
9. Ginès P. Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:1150-2.
10. Moreau R, Lebrech D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-6.
11. Ginès P, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
12. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
13. Kim R, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.



14. Restuccia T, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1613-22.
15. Renneboog B, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8.
16. Schrier RW, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
17. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-94.
18. Levacher S, et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-8.
19. Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:739-47.
20. Solanki P, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152-156.
21. Sanyal AJ, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
22. Martin-Llahi M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
23. Alessandria C, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499-505.
24. Sharma P, et al. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1689-97.
25. Moreau R, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002;50:90-94.
26. Sing V, et al. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:303-7.
27. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*;345:588-95.
28. Moreau R, et al. Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1070-8.

**Tableau I- Exemples de causes d'hyponatrémie hypotonique**

<b>RÉDUCTION DE LA CAPACITÉ DES REINS A EXCRÉTER L'EAU</b>	
<b>Diminution du volume extracellulaire</b>	<b>Volume extracellulaire normal</b>
Pertes sodées rénales	Diurétiques thiazidiques
Diurétiques	Hypothyroïdie
Diurèse osmotique (par exemple, glucose)	Insuffisance surrénale
Insuffisance surrénale	Syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine
Néphropathie interstitielle avec perte de sel	Cancer
Pertes sodées extra-rénales	Par exemple, tumeurs pulmonaires
Diarrhée, vomissements	Désordres du système nerveux central
Hémorragies	Par exemple, hémorragie cérébrale
Création d'un « 3 <sup>ème</sup> secteur »	Médicaments
Occlusion intestinale, péritonite	Desmopressine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens
	Affections pulmonaires
	Infections, ventilation en pression positive
<b>Augmentation du volume extracellulaire</b>	
Cirrhose	
Insuffisance cardiaque congestive	
Syndrome néphrotique	
Insuffisance rénale (aigüe ou chronique)	
Grossesse	
<b>APPORTS HYDRIQUES EXCESSIFS</b>	
Polydypsie primitive	
Solutions d'irrigation désodées	
Absorption accidentelle d'eau	