

# Les aquarétiques dans le traitement de l'ascite et de l'hyponatrémie du malade cirrhotique

**Professeur Jean François CADRANEL**

Service Hépato-Gastroentérologie et de Nutrition, Centre Hospitalier Laennec,

BP 72, 60109 Creil cedex

E-mail : [jfrancois.cadranel@ch-creil.fr](mailto:jfrancois.cadranel@ch-creil.fr)

-----

Chez les malades atteints de cirrhose, une hyponatrémie peut être la conséquence d'une perte de liquide extracellulaire, qu'elle soit d'origine rénale en rapport avec de fortes doses de diurétiques, ou d'origine digestive (diarrhées ou vomissements). Ces hyponatrémies, également nommées hyponatrémies vraies ou hypovolémiques, sont en rapport avec une déplétion du volume hydrique. Le diagnostic est facilement établi par un interrogatoire détaillé et par l'examen physique. La natrémie remonte en règle après correction du facteur déclenchant. Ces hyponatrémies ne seront pas étudiées ici.

L'hyponatrémie observée chez la majorité des patients atteints de cirrhose survient en règle chez des patients ayant une cirrhose avancée, dans un contexte d'ascite. Il existe une expansion du volume extracellulaire et une hyperabsorption de sodium en l'absence d'hypovolémie. Chez les patients atteints de cirrhose avec ascite, l'argine vasopressine (AVP : ADH) circulante est élevée en raison de la vasodilatation splanchnique responsable d'un sous-remplissage artériel. Les barorécepteurs à haute pression sont déchargés entraînant une stimulation de la sécrétion non osmotique d'AVP, conduisant à une rétention d'eau libre par le rein, non proportionnelle à la réabsorption de sodium. Cette situation est connue sous le nom d'hyponatrémie de dilution (ou hyponatrémie hypervolémique), la natrémie diminue malgré l'augmentation du sodium total de l'organisme.

Cette hyponatrémie de dilution est un évènement tardif dans l'évolution de la cirrhose et survient après l'installation de la rétention sodée et de l'ascite.

## **Mécanisme, définition et conséquences de l'hyponatrémie de dilution :**

### **▪ Mécanisme :**

La pathogénie de l'hyponatrémie de dilution est complexe et multifactorielle. Sont impliqués : 1/ une diminution du débit de filtration à l'anse ascendante de Henlé,

2/ une synthèse diminuée de prostaglandines rénales,

3/ une hypersécrétion non osmotique d'AVP (ADH). Cette hypersécrétion d'AVP joue un rôle majeur dans le développement de l'hyponatrémie comme l'ont montré les données d'études cliniques de grande taille utilisant un antagoniste spécifique de l'effet de l'AVP sur le tubule distal (antagoniste V2).

### **▪ Définition :**

L'hyponatrémie de dilution dans la cirrhose est définie par une réduction de la concentration en sodium du sérum à moins de 130 meq/l dans un contexte d'ascite ou d'œdème [1]. Ce seuil de 130 meq/l a été défini arbitrairement lors d'une réunion de consensus. La capacité diminuée de l'élimination de l'eau libre peut être observée chez des patients atteints de cirrhose et d'ascite ayant une natrémie comprise entre 130 et 135 meq/l. Chez les patients cirrhotiques ayant une ascite, le risque de survenue d'une hyponatrémie de dilution est de 14 % environ à 1 an et de 37 % à 5 ans [2]. En cas d'ascite réfractaire cette proportion peut atteindre 50 % [3].

### **▪ Conséquences :**

Le sodium plasmatique est le principal déterminant de l'osmolalité plasmatique. Une hyponatrémie de dilution est associée à une hypo-osmolalité du liquide extracellulaire. Ceci entraîne un mouvement d'eau du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire avec augmentation du volume cellulaire pouvant affecter le fonctionnement cellulaire. Au niveau cérébral, cette augmentation de volume est limitée par la boîte crânienne. Les cellules cérébrales (en particulier les astrocytes) des patients atteints de cirrhose et d'hyponatrémie ont des quantités réduites d'osmolites organiques.

### **▪ Conséquences cliniques :**

La survenue d'une hyponatrémie même minime peut s'accompagner d'une diminution de l'attention et de chutes plus fréquentes. La prévalence de l'hyponatrémie de dilution est plus importante chez les patients hospitalisés par rapport aux patients ambulatoires [2]. L'existence d'une hyponatrémie inférieure à 135 meq/l est associée à une ascite plus sévère avec une prévalence accrue d'ascite réfractaire, une mobilisation plus difficile de l'ascite, l'utilisation plus fréquente de paracentèses de large volume et d'altération de la fonction rénale, par rapport aux patients ayant une natrémie normale [2]. Une natrémie basse était associée en analyse multivariée dans une grande étude, à une fréquence

accrue d'encéphalopathie hépatique, d'infection du liquide d'ascite, de syndrome hépatorénal, mais pas d'hémorragie digestive [2]. Ces complications étaient d'autant plus fréquentes que le taux de sodium était inférieur à 130 meq/l. En modifiant le métabolisme des cellules cérébrales, l'hyponatrémie pourrait jouer un rôle prédisposant dans la survenue d'une encéphalopathie hépatique [4]. L'hyponatrémie est un facteur de risque d'encéphalopathie chez les patients traités par TIPS et un facteur prédictif indépendant de développement d'une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose [5].

#### **Traitement de l'hyponatrémie de dilution :**

Jusqu'à il y a peu, le traitement de l'hyponatrémie de dilution de la cirrhose reposait sur la restriction des apports liquidiens [1]. L'effet de la restriction hydrique chez les patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie a une efficacité limitée cependant en terme d'amélioration de la natrémie. L'administration systématique de soluté salé hypertonique n'est pas recommandée et risque d'aggraver l'œdème et l'ascite sans effet sur l'augmentation du sodium plasmatique.

Au cours des dernières années, les approches pharmacologiques du traitement de l'hyponatrémie de dilution se sont centrées sur l'inhibition des actions de l'AVP. Les récepteurs k-opioides qui agissent au niveau central ont été utilisés les premiers mais ont été abandonnés. Des antagonistes non peptidiques des récepteurs V2 à la vasopressine ont été développés au cours des dernières années. Ces molécules utilisables par voie orale ont une action puissante et sélective sur les récepteurs V2 de la vasopressine et agissent en inhibant la réabsorption d'eau au niveau des tubes collecteurs distaux du néphron. Ces molécules agissent en augmentant l'excrétion de l'eau libre. Plusieurs antagonistes non peptidiques des récepteurs V2 (VPA-985, satavaptan, tolvaptan et RWJ-351647) ont été testés chez les patients atteints de cirrhose avec ascite et hyponatrémie de dilution [6-12].

Deux essais multicentriques randomisés contrôlés contre placebo ont évalué le VPA 985 chez les patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie de dilution [6,7]. Une augmentation dose dépendante de la natrémie et de la clairance de l'eau libre a été observée dans ces deux études. Cependant, une déshydratation significative et cliniquement pertinente a été observée aux doses les plus élevées dans l'une des études [6]. La soif était un effet secondaire fréquent. Dans l'autre étude, les effets à long terme n'étaient pas évaluables [7].

Les données récentes d'une très importante étude multicentrique randomisée et contrôlée du tolvatan ont été publiées en 2006 [8]. Cette molécule a été étudiée

chez des patients ayant une hyponatrémie de causes diverses : cardiopathie congestive, syndrome inappropriée de sécrétion d'ADH, cirrhose. Dans cette étude, 25 à 30 % des patients étaient atteints de cirrhose. La molécule a été étudiée sur une durée de trente jours. Dans le groupe des 63 patients cirrhotiques traités par tolvatan, une augmentation significative de la natrémie et une amélioration du bilan hydrique ainsi qu'une perte de poids significative ont été observées ; une augmentation marquée de la clairance de l'eau libre sans altération de la fonction rénale a été observée dans le groupe traité par tolvaptan . Aucun effet significatif n'a été noté dans le groupe placebo [8]. Chez les patients ayant une hyponatrémie de dilution, une normalisation de la natrémie (<135 meq/l) est survenue chez 29 à 30 % et 17 à 22 % des sujets à J4 et J30 du traitement respectivement [8].

Dans une grande étude randomisée, 110 patients avec ascite et hyponatrémie ont été évalués pour recevoir trois doses fixes de satavaptan (5 mg/12.5 mg/25 mg par jour contre un placebo pendant 14 jours) [9]. Les patients recevaient 100 mg de spironolactone pendant la durée de l'étude. A la fin de la période d'étude, une forte proportion de patients dans chacun des groupes traités par satavaptan (50 à 64 %) a eu une amélioration de la natrémie comparativement au groupe placebo (18 %). De plus, on notait chez les patients ayant reçu du satavaptan une augmentation de la diurèse des 24H significative et dose dépendante par rapport au placebo, ainsi qu'une baisse du poids corporel .

Ces résultats démontrent le bénéfice des antagonistes des récepteurs V2 pour la correction de l'hyponatrémie de dilution dans la cirrhose avancée.

L'effet du satavaptan sur la récurrence de l'ascite après large ponction d'ascite a été étudié sur 151 patients nécessitant des paracentèses de grand volume [10]. Ces patients ont été randomisés pour recevoir trois doses fixes de satavaptan ou un placebo pendant 12 semaines. Les patients recevaient 100 mg de spironolactone pour la durée de l'étude. La fréquence de paracentèse était abaissée de façon significative dans tous les groupes recevant du satavaptan comparativement au placebo, sans effet indésirable.

Récemment lors d'une présentation orale aux Journées Francophones de Pathologie Digestive, l'efficacité et la tolérance du satavaptan chez des patients ayant une cirrhose avec ascite et sans hyponatrémie ont été étudiées. 148 patients cirrhotiques et ascitiques ayant une concentration sérique supérieure à 130 meq/l ont été inclus dans un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle comparant trois doses fixes de satavaptan au placebo. Les patients recevaient un traitement standard comportant spironolactone 100 mg

par jour et furosémide 20 à 25 mg par jour. Le satavaptan a entraîné une diminution significative du poids pour les trois doses étudiées, a été également notée une diminution parallèle du périmètre abdominal et de l'inconfort abdominal. Il n'a pas été observé de modification de la créatininémie sérique, la soif a été l'effet indésirable le plus souvent observé sous satavaptan. Dans cette étude, le bénéfice clinique de l'addition d'un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine au traitement diurétique chez des patients sans hyponatrémie était démontré [11].

## **Conclusion**

Les résultats de ces différentes études démontrent le bénéfice des antagonistes des récepteurs V2 pour la correction de l'hyponatrémie de dilution dans la cirrhose avancée. Ces molécules semblent diminuer la fréquence des ponctions d'ascite évacuatrices et semblent utiles en adjonction du traitement diurétique standard dans la prise en charge des patients atteints de cirrhose. On dispose cependant de peu de données à long terme et pour certaines molécules (VPA-985), une correction trop rapide de l'hyponatrémie peut être observée source de déshydratation importante. Des études à long terme sont donc indispensables pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces patients chez les patients atteints de cirrhose avec ascite .

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al.  
Hyponatremia in cirrhosis : from pathogenesis to treatment.  
Hepatology, 1998;28:851-864.
2. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P :  
Hyponatremia in Cirrhosis : Résultats of a Patient Population Survey.  
Hepatology, 2006 ;44 :1535-42.
3. Ginès P, Uriz J, Calahorra B et al :  
Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis.  
Gastroenterology, 2002;1839-47.
4. Guevara M, Uriz J, Arcos E, et al.  
Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in cirrhosis : A post hoc time-dependent analysis of the international study group on refractory ascites trial.  
Hepatology, 2006;44:677.
5. Baccaro ME, Guevara M, Torre A, et al.  
Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis.  
Hepatology, 2006;44:118.
6. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ  
A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo -controlled trial.  
Hepatology, 2003;37:182-191.
7. Gerbès A, Gülberg V, Ginès P, et al.  
The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist : a randomized double-blind multicenter trial.  
Gastroenterology, 2003;124:933-9.
8. Schrier RW, Gross P, Gheorghias M, et al.  
Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia.  
N Engl J Med, 2006;355:2099-112.

9. Ginès P, Wong F, Milutinovic S, et al.  
Effects of satavaptan (SR121463B), a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on serum sodium concentration and ascites in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia.  
J Hepatol, 2006;44(suppl.2):S270.
10. Wong F, Ginès P, Watson HR, et al.  
Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), on recurrence of ascites after large volume paracentesis.  
Hepatology, 2006;44:180A.
11. Zarski JP, Masliah C, Si Ahmed SN et al.  
Efficacité et tolérance d'un antagoniste sélectif de récepteurs à la vasopressine V2, le satavaptan (SR121463B) chez les patients ayant une cirrhose avec ascite et sans hyponatrémie.  
Gastroentérol Clin Biol, 2008 ;32 :A160.
12. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, et al.  
Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized double-blind, placebo controlled, single ascending dose study.  
Aliment Pharmacol Ther, 2006;24:973-82.