

## HYPONATREMIE DE DILUTION AU COURS DE LA CIRRHOSE

Andrés Cárdenas, et Pere Ginès

Institut de Malalties Digestives i Metabòliques; Hospital Clínic, IDIBAPS

Université de Barcelone - Espagne

Au cours de la cirrhose, une hyponatrémie peut être la conséquence d'une perte de liquides extracellulaires, qu'elle soit d'origine rénale en réponse à de fortes doses de diurétiques, ou d'origine digestive (en raison de diarrhée ou de vomissements). Dans ce type d'hyponatrémie, également dénommée *hyponatrémie vraie ou hypovolémique*, il y a une déplétion du volume hydrique dont le diagnostic peut être facilement établi par un interrogatoire détaillé et par l'examen physique. La natrémie remonte généralement après correction du facteur déclenchant, arrêt des diurétiques, et compensation liquidienne. Chez la majorité des patients avec une cirrhose avancée, l'hyponatrémie se développe dans un contexte d'ascite où il y a expansion du volume extracellulaire et hyper-réabsorption de sodium en l'absence d'hypovolémie. Chez les patients atteints de cirrhose avec ascite, l'arginine vasopressine (AVP) circulante est élevée en raison de la vasodilatation splanchnique responsable d'un sous-remplissage artériel, déchargeant les barorecepteurs à haute pression, ce qui stimule la sécrétion non-osmotique d'AVP conduisant à la rétention d'eau libre par le rein. Dans cette situation connue sous le nom d'*hyponatrémie de dilution ou hypervolémique*, la rétention rénale d'eau libre est disproportionnée à celle du sodium retenu, et la natrémie diminue malgré l'augmentation du sodium total de l'organisme. L'hyponatrémie de dilution est un événement tardif dans l'évolution de la cirrhose et survient après que se soient installés la rétention sodée et l'ascite.

### **Définition et épidémiologie**

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 et/ou d'œdème (1). Le seuil de 130 mEq/L a été défini arbitrairement lors d'une réunion de

consensus. Cependant, certains patients atteints de cirrhose et d'ascite, ayant une natrémie comprise entre 130 et 135 mEq/L peuvent également avoir une capacité insuffisante à l'éliminer l'eau libre (1). Chez les patients de cirrhose avec ascite, le risque de survenue d'une hyponatrémie de dilution est de 14.2% à 1 an, et de 37% à 5 ans (2). On estime que 28-35% des patients hospitalisés atteints de cirrhose avec ascite ont une hyponatrémie (3-5). Chez les patients avec ascite réfractaire, cette proportion peut atteindre 50% (6).

## **Pathogénie**

La pathogénie de l'hyponatrémie de dilution est complexe. Elle implique plusieurs facteurs rénaux et extrarénaux, incluant une diminution du débit de filtrat à l'anse ascendante de Henlé, une synthèse diminuée de prostaglandines rénales et, particulièrement importante, une hypersécrétion non-osmotique d'AVP (7). Les données d'études cliniques de grande taille, utilisant un antagoniste spécifique de l'effet de l'AVP sur le tubule distal (antagonistes V2), indiquent que l'hypersecretion d'AVP joue un rôle majeur dans le développement de l'hyponatrémie (8-12). La pathogénie de l'hyponatrémie de la cirrhose est détaillée dans d'autres articles (7,13).

## **Hyponatrémie et cerveau**

Dans des conditions normales, l'osmolalité plasmatique est étroitement régulée pour prévenir les mouvements d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire ou *vice versa* (14). Du fait que le sodium plasmatique est le principal déterminant de l'osmolalité plasmatique, la présence d'une hyponatrémie de dilution est associée à une hypo-osmolalité du liquide extracellulaire. Cette perturbation produit un mouvement d'eau du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire, ce qui entraîne une augmentation de volume cellulaire ce qui, en théorie, pourrait affecter le fonctionnement cellulaire ; de plus, cette augmentation de volume est limitée par la boîte crânienne. En présence d'une concentration basse de sodium plasmatique, l'eau se déplace vers les cellules cérébrales pour atteindre un équilibre osmotique entre les secteurs extracellulaires et intracellulaires. Les cellules cérébrales (principalement les astrocytes) des patients atteints de cirrhose et d'hyponatrémie ont des quantités réduites d'osmolytes organiques, en particulier de myoinositol, ce qui semble prévenir le développement de l'oedème cellulaire cérébral dû au

passage d'eau extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. Chez les patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie, les niveaux de myo-inositol (mesurés au moyen de la spectroscopie par résonance magnétique) sont réduits, comparativement à des patients sans hyponatrémie, et ce en corrélation directe avec le sodium plasmatique et l'osmolalité, ce qui indique que les osmolytes pourraient jouer un rôle important dans l'homéostasie liquidienne du cerveau (14).

### **Conséquences cliniques**

On dispose d'informations limitées sur les conséquences cliniques de l'hyponatrémie de dilution dans le cadre de la cirrhose. La plupart des manifestations cliniques associées à l'hyponatrémie chez les sujets indemnes de maladie chronique du foie sont liées au système nerveux central. Dans la mesure où les patients atteints de cirrhose avancée ont fréquemment une encéphalopathie, il a été difficile de différencier les manifestations neurologiques dues à l'hyponatrémie de celles de l'encéphalopathie. Les patients atteints de cirrhose développent habituellement une hyponatrémie de dilution sur une période de plusieurs jours ou semaines, bien que, occasionnellement, l'installation en soit aiguë. Chez la plupart des patients, l'hyponatrémie est modérée, entre 125 et 130 mEq/L ; néanmoins chez certains patients, elle peut atteindre des valeurs plus basses, entre 110 et 125 mEq/L. Une évaluation précise des manifestations de l'hyponatrémie de dilution chez les patients atteints de cirrhose n'a pas été effectuée ; cependant, les patients peuvent être affectés de symptômes comme des nausées, des vomissements, une apathie, une anorexie, une somnolence, des crampes musculaires, une désorientation et une confusion. L'hyponatrémie, en modifiant le métabolisme des cellules cérébrales, pourrait jouer un rôle prédisposant dans la survenue d'une encéphalopathie (15). Cette hypothèse est étayée par des données récentes indiquant que l'hyponatrémie est un facteur de risque d'encéphalopathie chez les patients traités par shunt portosystemic intrahépatique transjugulaire, et qu'elle est un facteur prédictif indépendant de développement d'une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose (16,17).

### **Traitement**

Le traitement très généralement admis pour l'hyponatrémie de dilution de la cirrhose et des autres états de rétention hydrique est la restriction des apports liquidiens à environ 1-1,5 litre /jour (1). Chez les patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie de dilution, la

restriction hydrique a une efficacité très limitée en terme d'amélioration de la natrémie (9,10). L'administration systématique de soluté salé hypertonique n'est pas recommandée parce qu'une inflation supplémentaire des liquides extracellulaires peut aggraver l'œdème et l'ascite, et que son effet sur l'augmentation du sodium plasmatique est modeste (1). Au contraire de l'hyponatrémie de dilution, *l'hyponatrémie vraie* doit être traitée par administration de soluté salé intraveineux.

Les approches pharmacologiques du traitement de l'hyponatrémie de dilution de la cirrhose se sont centrées sur l'inhibition des actions de l'AVP. Bien que certains médicaments utilisés pour l'hyponatrémie de dilution de la cirrhose, comme la déméclocycline, l'urée et les opioïdes kappa, aient été rapportés comme efficaces, leur utilisation a été abandonnée en raison des effets secondaires importants. Le but du traitement de l'hyponatrémie de dilution est de d'augmenter l'excrétion de l'eau libre. Cette question a été abordée en cherchant à s'opposer à l'action de l'AVP au moyen du blocage de ses récepteurs V2 par des antagonistes spécifiques. Tout récemment, des antagonistes spécifiques des récepteurs V2 de l'AVP sont apparus et sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase III.

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 (8-12,18). Deux essais multicentriques, randomisés, et contrôlés par un placebo, ont évalué le VPA985 chez des patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie de dilution (8,9). Dans ces deux études, cet agent a induit une augmentation dose-dépendante de la natrémie et de la clairance de l'eau libre. Malheureusement, dans une des études, le VPA-985 a entraîné une déshydratation significative chez quelques patients aux doses efficaces (8) ; et dans l'autre étude, seul un petit nombre de patients a été inclus (autour de 20), et les effets du VPA 985 n'ont été évalués que jusqu'à la normalisation de la natrémie, sans données sur la réponse à long terme (9).

Les données récentes d'une grosse étude multicentrique randomisée et contrôlée du tolvaptan chez des patients avec hyponatrémie normovolémique ou hypervolémique indiquent que cet agent est efficace pour augmenter la natrémie, dans une utilisation de 30 jours (10). Dans cette étude, un sous groupe de 63 patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie de dilution ont été assignés au tolvaptan and 57 au placebo, en débutant à une dose de 15 mg et en l'augmentant en fonction de la réponse. Il n'y a pas eu d'effet indésirable significatif comparativement au placebo. Le tolvaptan a rapidement amélioré la natrémie et le bilan hydrique ; entraîné une perte de poids significative chez les patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie, comparativement au placebo ; et augmenté de façon marquée la clairance de

l'eau libre sans affecter la fonction rénale. Parmi les patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie de dilution, une normalisation de la natrémie ( $>135$  mEq/L) est survenue chez 29%-30% et 17-22% des sujets aux jours 4 et 30, respectivement (19). Cet agent paraît donc efficace, sans danger, et vraisemblablement prometteur dans le traitement de l'hyponatrémie de dilution.

Deux grosses études multicentriques, randomisées et contrôlées, récemment rapportées ont évalué les effets de satavaptan chez des patients atteints de cirrhose avec ascite récidivante et chez des patients atteints de cirrhose avec hyponatrémie de dilution (11,12). Dans une étude, 151 patients atteints de cirrhose et d'ascite récidivante nécessitant des paracentèses de grand volume ont été randomisés pour l'administration d'une de 3 doses fixes de satavaptan (5mg, 12.5mg et 25mg par jour) ou un placebo, pendant 12 semaines (11). Tous les patients ont reçu 100mg/jour de spironolactone pendant la durée de l'étude. La fréquence des paracentèses a été abaissée dans tous les groupes recevant du satavaptan, comparativement au placebo. De plus, cet agent a réduit la fréquence des paracentèses sans entraîner d'effet indésirable (11). Dans l'autre étude, 110 patients ayant une ascite avec hyponatrémie ont été randomisés pour l'administration de 3 doses fixes de satavaptan (5mg, 12.5mg and 25mg par jour) ou un placebo pendant 14 jours (12). Les patients ont reçu 100mg/jour de spironolactone pendant la durée de l'étude. A la fin de la période d'étude, une forte proportion (54-64%) des patients dans chacun des groupes traités par satavaptan (5mg, 12.5mg and 25mg par jour) a eu une amélioration de la natrémie, comparativement au groupe placebo (18 %). De plus, la diurèse des 24 heures de ceux qui ont reçu du satavaptan était augmentée de façon significative et dose-dépendante, comparativement au groupe placebo. Enfin, il s'est produit une baisse du poids corporel dans le groupe satavaptan, alors qu'il n'y avait pas de changement significatif dans le groupe placebo (12).

Ces résultats démontrent le bénéfice des antagonistes des récepteurs V2 pour la correction de l'hyponatrémie de dilution dans la cirrhose avancée. De plus, ces agents thérapeutiques semblent utiles en adjonction au traitement diurétique standard, dans la prise en charge des patients avec ascite. Les antagonistes des récepteurs V2 sont donc très prometteurs dans le traitement de l'hyponatrémie de dilution puisqu'ils semblent efficaces et sans danger chez les patients atteints de cirrhose. Malheureusement, l'utilité clinique de ces agents n'a été évaluée que dans des études à court terme; des études à long terme sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces agents chez les patients atteints de cirrhose avec ascite.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28:851-864.
2. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1385-1394.
3. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21:249-256
4. Porcel A, Diaz F, Rendon P, et al. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002;162:323-328.
5. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a Patient Population Survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
6. 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.
7. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathogenesis of hyponatremia: the role of arginine vasopressin in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2nd edition., Oxford, Blackwell Science, 2005; 305-314.
8. 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.
9. Gerbes 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.
10. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.

11. Wong F, Ginès P, Watson HR, et al. Effects of a selective vasopressin V<sub>2</sub> receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), on recurrence of ascites after large volume paracentesis. *Hepatology* 2006;44:180A.
12. Ginès P, Wong F, Milutinovic S, et al. Effects of satavaptan (SR121463B), a selective vasopressin V<sub>2</sub> receptor antagonist, on serum sodium concentration and ascites in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia. *J Hepatol* 2006;44(suppl 2): S270.
13. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med*. 2006;119:S47-53.
14. Restuccia T, Gómez-Ansón B, Guevera M, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1613-1622.
15. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol*. 2000 Jun;32:1035-8.
16. Guevara M, Uriz J, Arcos E, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in cirrhosis: A post hoc time-dependent analysis of the international study group on refractory ascites trial. *Hepatology* 2006;44:677A.
17. 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;44:118A.
18. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, et al. Oral V<sub>2</sub> 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.
19. Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Tolvaptan, a Novel V<sub>2</sub>-Receptor Antagonist, in Hyponatremia: Results of the SALT 2 Trial With Emphasis on Efficacy and Safety in Cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: LB19A.