

**TRAITEMENT PAR LA DIALYSE PÉRITONÉALE
DE L'INSUFFISANCE RÉNALE EN CAS
D'HEPATOPATHIE. A propos de huit cas.**

Richard Talbot

► **To cite this version:**

Richard Talbot. TRAITEMENT PAR LA DIALYSE PÉRITONÉALE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE EN CAS D'HEPATOPATHIE. A propos de huit cas.. Autre [q-bio.OT]. Université de Caen, 1994. Français. tel-00149545

HAL Id: tel-00149545

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00149545>

Submitted on 26 May 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CAEN

Faculté de Médecine

Année 1994

N°

THESE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

**TRAITEMENT PAR LA
DIALYSE PERITONEALE
DE L'INSUFFISANCE
RENALE EN CAS
D'HEPATOPATHIE.**

A propos de huit cas.

Présentée et soutenue publiquement le :

par

M. Richard TALBOT

Né le 03 Mars 1964 à Flers (Orne)

Président : M. RYCKELYNCK Professeur

UNIVERSITE DE CAEN

Faculté de Médecine

Année 1994

N°

THESE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

**TRAITEMENT PAR LA
DIALYSE PERITONEALE
DE L'INSUFFISANCE
RENALE EN CAS
D'HEPATOPATHIE.**

A propos de huit cas.

Présentée et soutenue publiquement le :

par

M. Richard TALBOT

Né le 03 Mars 1964 à Flers (Orne)

Président : M. RYCKELYNCK Professeur

UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

Doyen

Professeur G. LEVY

Assesseurs

Professeur P. DELMAS

Professeur C. BAZIN

Secrétaire Générale

Mademoiselle D. DEBAIZE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----|-------------------------|---|
| MM. | ARHAN Pierre | Physiologie |
| | AUBRIOT Jacques-Hubert | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| | BALLET Jean | Immunologie |
| | BAZIN Claude | Médecine Interne |
| | BENSADOUN Henri | Urologie |
| | BOUVARD Gérard | Biophysique et traitement de l'image |
| | BRICARD Henri | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| Mle | BRUN Janine | Pneumologie |
| | BUSTANY Pierre | Pharmacologie Fondamentale |
| | CHARBONNEAU Pierre | Réanimation médicale |
| | COMPERE Jean-François | Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale |
| | COURTHEOUX Patrick | Radiologie et imagerie médicale |
| | DAO Manh Thông | Hépatologie-Gastro-Entérologie |
| | DELMAS Pierre | Anatomie |
| Mle | DENIZET Danielle | Radiologie et imagerie médicale |
| | DERLON Jean-Michel | Neurochirurgie |
| | DROSDOWSKY Michel | Biologie du développement et de la reproduction |
| | DUHAMEL Jean-François | Pédiatrie |
| | EVARD Claude | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| | FABRE Jacques | Physiologie |
| | FOUCAULT Jean-Paul | Cardiologie et maladies vasculaires |
| | FREYMUTH Jean-François | Bactériologie, Virologie |
| | GIGNOUX Marc | Chirurgie Digestive |
| | GROLLIER Gilles | Thérapeutique |
| | GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| | HERLICOVIEZ Michel | Gynécologie et Obstétrique |
| | HERON Jean-François | Cancérologie |
| | HOUTTEVILLE Jean-Pierre | Neurochirurgie |
| | HOUZEL Didier | Pédopsychiatrie |
| | HURAU de LIGNY Bruno | Néphrologie |
| | IZARD Jacques | Histologie, Embryologie, Cytogénétique |
| | KHAYAT André | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |

| | |
|----------------------------|---|
| LE COUTOUR Xavier | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| Mme LECACHEUX Colette | Maladies infectieuses |
| MM. LECHEVALIER Bernard | Neurologie |
| LECOQ Pierre | Ophthalmologie |
| LEPORRIER Michel | Hématologie et transfusion |
| LEROY Dominique | Dermatologie-Vénérologie |
| LEROY François | Rééducation fonctionnelle |
| LETELLIER Philippe | Médecine interne |
| LETOURNEUX Marc | Médecine du Travail et des risques professionnels |
| LEVY Gérard | Gynécologie et Obstétrique |
| LEYMARIE Pierre | Biochimie et Biologie moléculaire |
| LOYAU Gérard | Rhumatologie |
| MAHOUDEAU-CAMPOYER Jacques | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| MAIZA Dominique | Chirurgie vasculaire |
| MALLET Jean-François | Chirurgie infantile |
| MANDARD Jean-Claude | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| MOREL Claude | Bactériologie, Virologie |
| MOREL Pierre | Psychiatrie d'adulte |
| MORIN Pierre | Neurologie |
| MOULIN Maurice | Pharmacologie fondamentale |
| MULLER Georges | Gynécologie et Obstétrique |
| PHELINE Yves | Anatomie |
| POTIER Jean-Claude | Cardiologie et maladies vasculaires |
| POTTIER Michel | Physiologie |
| QUESNEL Jacques | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| ROUSSELOT Pierre | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| RYCKELYNCK Philippe | Néphrologie |
| SAMAMA Guy | Chirurgie Générale |
| SEGOL Philippe | Chirurgie Digestive |
| SOLASSOL André | Anatomie |
| THERON Jacques | Radiologie et imagerie médicale |
| THOIN André | Biostatistique et informatique médicale |
| THOMAS Marc | Hématologie et transfusion |
| VALDAZO André | Oto-Rhino-Laryngologie |
| VERWAERDE Jean-Claude | Thérapeutique |
| VIADER Fausto | Neurologie |
| VIELPEAU Claude | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| ZARIFIAN Edouard | Psychiatrie d'adultes |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----|------------------------------|---|
| MM. | ALLIET Jacques | Biologie Cellulaire |
| Mle | BENHAIM Annie | Biologie Cellulaire |
| | CAMSONNE Rudolphe | Pharmacologie fondamentale |
| | DARLAS Yves | Biophysique et traitement de l'image |
| Mme | DEBOUT Marie-Claire | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mme | DEBRUYNE Danièle | Pharmacologie fondamentale |
| Mme | DENIS Isabelle | Biologie du Développement et de la Reproduction |
| | DENISE Pierre | Physiologie |
| Mme | DERLON Annie | Hématologie |
| Mme | DUHAMEL Chantal | Parasitologie |
| Mme | GALATEAU Françoise | Anatomie Pathologique |
| | HAUTTEMENT Jean-Louis | Physiologie |
| Mme | HERLICOVIEZ Danielle | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| | HERROU Michel | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme | JOLY-SZERMANN Ethel | Biologie du Développement et de la Reproduction |
| | JAUZAC Philippe | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| | LANDEMORE Gérard | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mme | LAROCHE Dominique | Biophysique et traitement de l'image |
| Mme | LEPORRIER Nathalie | Génétique |
| | MITTRE Hervé | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| | NORMAND Hervé | Physiologie |
| Mme | PUJOL Monique | Bactériologie, Virologie |
| | RIDEAU André | Hématologie et transfusion |
| | ROCHET Dominique | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| | SABATIER Jean-Pierre | Biophysique et traitement de l'image |
| Mme | SAUVALLE Agnès | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| | SESBOUE Bruno | Physiologie |
| | TRAVERT Georges | Biophysique et traitement de l'image |
| | VERGNAUD Michel | Bactériologie, Virologie |

ASSISTANT DES DISCIPLINES MEDICALES, BIOLOGIQUES ET MIXTES

| | | |
|-----|---------------------------|---------------|
| Mme | BIGOT Marie-Claire | Pharmacologie |
|-----|---------------------------|---------------|

A Monsieur le Professeur RYCKELYNCK
qui m'a fait l'honneur de corriger ce travail.

Je le remercie de son aide précieuse.

A Monsieur le Docteur FREIDA
qui m'a fourni le thème de ce travail
et m'a soutenu de ses conseils et de son aide
pendant son élaboration.

Je le remercie vivement.

C'est à la fois une joie sincère et un honneur que de compter parmi
les membres du jury Messieurs les Professeurs
DAO M.
HURAUULT DE LIGNY B.

Je les en remercie.

Je tiens à remercier Monsieur le Docteur Pierre-Yves DURAND qui a aimablement mis à ma disposition les dossiers de ses patients et sans la collaboration duquel ce travail n'aurait pas été possible.

A vous

Florence,

Paul,

et Arthur,

En témoignage de mon affection.

Table des matières

| | |
|---|-----|
| Table des matières..... | 11 |
| Introduction | 13 |
| Pathologie rénale chez le cirrhotique | 15 |
| Insuffisance rénale fonctionnelle | 16 |
| Rôle des anti-inflammatoires non stéroïdiens | 18 |
| Rôle des diurétiques | 18 |
| Syndrome hépatorénal | 19 |
| Néphrite tubulo-interstitielle aiguë..... | 25 |
| Relations entre syndrome hépatorénal et néphrite tubulo-interstitielle aiguë | 27 |
| Glomérulonéphrites | 28 |
| Prise en charge thérapeutique..... | 32 |
| Revue de la littérature..... | 33 |
| Hémodialyse | 33 |
| Dialyse péritonéale..... | 35 |
| Shunt péritonéo-veineux de LeVeen | 45 |
| Grefte hépatique..... | 47 |
| Techniques diverses | 48 |
| Récapitulation | 52 |
| Rappels sur la dialyse péritonéale..... | 54 |
| Généralités | 55 |
| Principe..... | 55 |
| Physiologie..... | 55 |
| Technique | 68 |
| Indications | 71 |
| Complications | 72 |
| Particularités chez le cirrhotique..... | 75 |
| Physiopathologie du péritoine chez le cirrhotique..... | 77 |
| Cirrhoses | 78 |
| Anatomie pathologique | 78 |
| Classification | 80 |
| Anatomopathologie du péritoine du cirrhotique | 82 |
| Physiopathologie de la formation de l'ascite..... | 83 |
| Nature du sinusoiïde hépatique | 83 |
| Origine de l'ascite | 85 |
| Facteurs contribuant à la formation de l'ascite | 87 |
| Physiopathologie du péritoine | 93 |
| Physiopathologie de la formation de l'ascite | 94 |
| Place actuelle de la dialyse péritonéale..... | 103 |
| Observations | 104 |
| Récapitulation | 119 |
| Résultats cliniques | 122 |
| Discussion | 125 |
| Abord péritonéal..... | 125 |
| Complications septiques | 126 |
| Pertes protéiques..... | 127 |
| Efficacité des échanges transmembranaires..... | 128 |
| Qualité de la dialyse..... | 130 |
| Avantages de la dialyse péritonéale..... | 131 |
| Conclusion | 133 |
| Sources bibliographiques | 135 |
| Bibliographie | 149 |

Introduction

Insuffisance rénale et hépatopathie sévère se retrouvent associées de façon non exceptionnelle dans un tableau de pronostic très sombre devant lequel les médecins se sentent désarmés, aucune méthode de traitement n'ayant jusqu'à ces dernières années fait la preuve d'une grande efficacité.

De nombreuses tentatives thérapeutiques ont été effectuées par différentes équipes, en utilisant une approche soit empirique et symptomatique de la maladie, soit une approche d'inspiration plus physiopathologique.

La dialyse péritonéale a ainsi été essayée à quelques reprises dans les années 1960 et 1970, avec des résultats très décevants ayant logiquement conduit à un quasi-abandon de la technique. Cependant, depuis quelque temps, la dialyse péritonéale revient au premier plan dans les tentatives de traitement de l'insuffisance rénale chez le sujet cirrhotique ou ascitique, avec semble-t-il de bien meilleurs résultats, que ce soit à court ou à long terme.

Nous avons donc l'intention de reprendre les données très péjoratives de la littérature et de les comparer à celles obtenues plus récemment par les équipes qui reprennent cette thérapeutique, avec également l'apport de cas personnels, afin de tenter de donner une nouvelle évaluation de la valeur de la dialyse péritonéale dans l'insuffisance rénale des patients souffrant également d'une hépatopathie sévère.

Pathologie rénale chez le cirrhotique

Insuffisance rénale et hépatopathie sévère s'associent de façon non exceptionnelle dans un ensemble de pathologies longtemps regroupées en une entité nosologique de pronostic très sombre, le syndrome hépatorénal. Ce syndrome était considéré comme une sorte de regroupement générique de l'ensemble des situations cliniques associant une atteinte rénale à une hépatopathie évolutive sévère. Cependant, les progrès de la néphrologie clinique et expérimentale et les apports récents de l'immunopathologie ont conduit à de nouvelles définitions des différents mécanismes lésionnels à l'origine des altérations de la fonction rénale au cours des hépatopathies et notamment de la cirrhose, et à un éclatement de l'ensemble des pathologies autrefois regroupées sous ce terme de syndrome hépatorénal. Certains auteurs pensent même que cette dénomination, trop vague et passablement ambiguë, devrait ne plus être actuellement employée [8].

On différencie actuellement, de façon schématique et non totalement satisfaisante, trois principales causes plus spécifiques d'insuffisance rénale chez le cirrhotique (cf. tableau 1), en plus des causes plus générales et non liées au terrain :

- l'insuffisance rénale fonctionnelle et le syndrome hépatorénal en tant que tel, qu'on peut en fait rattacher à l'insuffisance rénale fonctionnelle;
- la néphrite aiguë tubulo-interstitielle;
- l'insuffisance rénale par glomérulonéphrite.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Sa fréquence est très élevée, puisque 50% environ des malades cirrhotiques présentent une insuffisance rénale fonctionnelle avant de mourir et que 17% des patients cirrhotiques d'un hôpital général ont, à un degré divers, une insuffisance rénale fonctionnelle [11]. Les principales caractéristiques sont l'oligurie, parfois même une oligo-anurie inférieure à 500 ml/ 24 heures, l'hyperazotémie, l'hyponatrémie de dilution, une très faible natriurèse, une hyperkaliémie dans la moitié des cas, un sédiment urinaire normal avec une protéinurie faible ou nulle, une osmolarité urinaire supérieure à l'osmolarité plasmatique et une concentration urinaire de β_2 -microglobuline inférieure à 1000 mg/l [11]. L'insuffisance rénale fonctionnelle survient généralement quand existent déjà des signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire avancée [11]. Sa probabilité de survenue est de 32 % à 2 ans et de 41 % à 5 ans après l'apparition de l'ascite [9,59].

| | Incidence | Diurèse | PA | Sédiment urinaire | Protéinurie | |
|--------------------------------|----------------------|----------|--------|-------------------|-------------|-------------------|
| IRF | -progressive (SHR) | 20-50% | Basse | Basse | Normal | Nulle |
| | -stable | 20-50% | Basse | Basse | Normal | Nulle |
| | -due aux AINS | 20-50% | Basse | Basse | Normal | Nulle |
| | -due aux diurétiques | 25% | Elevée | Basse | Normal | Nulle |
| TIA | ? | Basse | Basse | Pathologique | Positive | |
| glomérulonéphrite à IgA | ? | Variable | Haute | Pathologique | Positive | |
| | FG | Na U | U/P | β 2-M | Pronostic | |
| IRF | -progressive (SHR) | Basse | < 10 | > 1 | Normale | Grave |
| | -stable | Basse | < 10 | > 1 | Normale | Bon à court terme |
| | -due aux AINS | Basse | < 10 | > 1 | Normale | Bon |
| | -due aux diurétiques | Basse | > 20 | | Normale | Bon |
| TIA | Basse | > 20 | < 1 | Haute | Grave | |
| glomérulonéphrite à IgA | Basse | > 20 | | ? | Grave | |

IRF: Insuffisance rénale fonctionnelle FG : Filtration glomérulaire PA : Pression artérielle
 β 2-M : Bêta 2 microglobuline NaU : Natriurèse SHR : Syndrome hépatorénal
 AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens IgA : Immunoglobuline A
 U/P : osmolarité urinaire/osmolarité plasmatique NTIA : Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë

Tableau 1 : Types d'insuffisance rénale dans la cirrhose du foie avec ascite
 d'après Arroyo et Rodès [11] et Epstein [40]

L'évolution de l'insuffisance rénale fonctionnelle est très variable. L'insuffisance rénale fonctionnelle progressive (ou syndrome hépatorénal) est plus souvent observée dans le cadre des cirrhoses éthyliques au décours d'une complication aiguë telle qu'une hépatite alcoolique, une infection bactérienne, une hémorragie gastro-intestinale ou une intervention chirurgicale. Sa survenue chez un patient cirrhotique est de très mauvais pronostic et la plupart de ces patients meurent dans les jours ou les semaines qui suivent, quelle que soit la thérapeutique employée (hémodialyse, shunt péritonéo-veineux, échanges plasmatiques). Le décès résulte de la combinaison des insuffisances hépatique et rénale et du facteur déclenchant (anurie, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive, hyperkaliémie...) [9,155]. Cette pathologie et sa physiopathologie restent l'objet à l'heure actuelle de nombreuses discussions, et nous allons y revenir plus longuement un peu plus loin.

Dans d'autres cas, l'insuffisance rénale fonctionnelle demeure stable pendant de longues périodes. Dans ce cas, le traitement de l'ascite est difficile et exige généralement des doses élevées de diurétiques ainsi que des périodes

d'hospitalisation longues et fréquentes. Cette situation clinique correspond à l'ascite rebelle [11].

Rôle des anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens à des malades cirrhotiques ascitiques provoque l'abaissement du débit sanguin rénal et l'apparition d'une insuffisance rénale fonctionnelle heureusement de bon pronostic car réversible dès l'arrêt du traitement. L'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est donc contre-indiqué chez ces malades. De plus, ils s'opposent à l'effet diurétique du furosémide (qui augmente la filtration glomérulaire par augmentation de la synthèse rénale de prostaglandine E). L'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de furosémide provoque une réduction de la synthèse rénale de prostaglandines et donc une diminution de la filtration glomérulaire et de la diurèse [11].

L'indométacine est un des plus puissants des inhibiteurs des prostaglandines; expérimentalement 50 mg d'indométacine toutes les 8 heures suffisent à supprimer la filtration glomérulaire de la majorité des patients cirrhotiques ascitiques, reproduisant expérimentalement un tableau similaire à celui du syndrome hépatorénal avec les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques, si ce n'est que l'insuffisance rénale due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est réversible à l'arrêt de ceux-ci [169].

Rôle des diurétiques

Approximativement 25% des malades atteints d'ascite présentent une insuffisance rénale lorsqu'ils sont traités par des diurétiques [11,40]. Les principales caractéristiques de cette insuffisance rénale sont l'augmentation des concentrations plasmatiques en urée et en créatinine, conséquence d'une réduction considérable de la filtration glomérulaire pendant le traitement diurétique; cliniquement le patient maigrit, et on observe une natriurèse et une diurèse élevées. Cette insuffisance rénale n'évolue pas vers une véritable insuffisance rénale autonome de pronostic grave, et la fonction rénale se normalise si l'on supprime d'une façon précoce le traitement diurétique [11].

La physiopathologie de ce trouble est en rapport avec les variations des différents compartiments liquidiens de l'organisme quand on utilise les diurétiques. Il existe une lente fuite hydrosodée aux dépens du volume plasmatique circulant, compensée par le passage équivalent de liquide et d'ions de l'ascite vers le compartiment vasculaire. Tout retard dans la réabsorption de l'ascite peut donc provoquer une réduction du volume plasmatique, qui, si elle

est importante, détermine à son tour une réduction du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale due aux diurétiques survient très facilement, car la réabsorption de l'ascite s'effectue à une vitesse limitée, probablement du fait des gradients physiques favorisant un flux péritonéal [140]. La réabsorption de l'ascite pendant le traitement diurétique dépend des facteurs intervenant dans l'équilibre de Starling, en particulier la pression portale et la concentration de protéines dans le liquide ascitique. L'incidence de l'insuffisance rénale induite par les diurétiques est d'autant plus importante que la pression portale et la concentration en protéines dans l'ascite sont élevées [11].

Le traitement de ce type d'insuffisance rénale est très simple: il consiste à supprimer les diurétiques jusqu'à ce que la fonction rénale se normalise.

Syndrome hépatorénal

Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique progressive compliquant une hépatopathie dont aucune cause spécifique n'a pu être mise en évidence [87]. Ce terme continue donc à être utilisé par de nombreux auteurs pour désigner la survenue d'une insuffisance rénale inexpliquée chez un patient porteur d'une hépatopathie en l'absence de preuve clinique, biologique ou anatomique d'une cause identifiable, et c'est pourquoi nous allons développer ce chapitre, même si la différenciation entre le syndrome hépatorénal et l'insuffisance rénale fonctionnelle est souvent difficile [87]. Il ne faut surtout pas, par facilité, étiqueter toutes les insuffisances rénales survenant chez des cirrhotiques 'syndrome hépatorénal' sans avoir discuté ce diagnostic [3,40].

Les caractères essentiels du syndrome hépatorénal ont été décrits en premier par A. Flint [51] dès 1863 dans une remarquable étude sur la cirrhose et l'ascite. La revue de la littérature faite par Epstein [40] révèle une grande variabilité dans la clinique et l'évolution du syndrome hépatorénal. Cependant on peut dégager un certain nombre de facteurs cliniques et biologiques communs [3,40,87] :

- le syndrome hépatorénal ne se démasque habituellement qu'en cours d'hospitalisation, alors que bien souvent le motif d'hospitalisation est totalement différent;
- il n'existe apparemment pas de facteur déclenchant, et en tout cas pas de facteur déclenchant spécifique;
- l'insuffisance rénale apparaît habituellement chez des patients dont l'ascite est modérée à importante;
- il n'existe pas de lien net avec l'ictère;
- on retrouve un certain degré d'encéphalopathie chez de nombreux patients;

- la pression sanguine est souvent basse chez ce type de patients;
- on note une oligurie, et une natriurèse quasiment nulle; une hyponatrémie est fréquemment retrouvée;
- les constantes urinaires sont les mêmes que celles de l'insuffisance rénale fonctionnelle et contrastent avec celles de la néphrite tubulo-interstitielle aiguë;
- la guérison spontanée est rare, et le pronostic catastrophique.

La différence essentielle entre le syndrome hépatorénal et l'insuffisance rénale fonctionnelle réside dans le fait que les tentatives d'expansion volémique ne réussissent pas à inverser l'évolution du syndrome [3]. Cette constatation rend pratiquement indispensable la mesure de la pression veineuse centrale pour affirmer le diagnostic de syndrome hépatorénal, de façon à perfuser les patients dont la pression veineuse centrale basse donne à penser qu'il s'agit d'une insuffisance rénale fonctionnelle et de tenter ainsi de relancer la diurèse et la fonction rénale, et au contraire à ne pas surcharger inutilement en liquide ceux chez qui une pression veineuse centrale déjà élevée montre à l'évidence que tout apport supplémentaire ne peut qu'aggraver les choses [40,135]. Ces notions sont résumées dans le tableau suivant:

| | Pression capillaire pulmonaire bloquée | Résistances vasculaires systémiques | Débit cardiaque |
|-------------|--|-------------------------------------|-----------------|
| I.R.F. | ↓ | ↑ | ↓ |
| Sepsis à G- | ↓ | ↓ | ↑ |
| NTIA | Normale ou ↑ | Normales | Normal |
| SHR | ↓ | ↓ | ↑ |

I.R.F.: Insuffisance rénale fonctionnelle

G-: Germe Gram négatif

NTIA: Néphrite tubulo-interstitielle aiguë

SHR: Syndrome hépatorénal

Tableau 2: Hémodynamique de l'insuffisance rénale chez le cirrhotique.
D'après Schelling et Linas [135]

La constatation que le syndrome hépatorénal et un sepsis à germe Gram négatif entraînent des manifestations hémodynamiques identiques a amené certains auteurs à soutenir l'hypothèse du rôle des endotoxines dans la genèse du syndrome hépatorénal [135,161].

Ces distinctions sont toutefois quelque peu artificielles. L'importante altération des forces de Starling au niveau portal rend en effet le remplissage vasculaire difficile, les apports liquidiens se retrouvant rapidement dans la cavité péritonéale. L'augmentation du volume sanguin circulant par les tentatives de remplissage vasculaire n'est donc que très provisoire [87].

De plus, il faut garder à l'esprit que, si utiles que soient l'étude et la surveillance des pressions et des volumes dans ces situations difficiles, la mise en place d'un cathéter central n'est pas dénuée de risque dans ces conditions, et qu'une transfusion de plaquettes et/ou de plasma frais congelé peut s'avérer nécessaire [135].

Le syndrome hépatorénal complique habituellement les cirrhoses alcooliques, mais peut également se voir dans toutes les autres hépatopathies graves, telles que les hépatites virales, les cirrhoses biliaires primitives, les hépatites fulminantes, les stéatoses gravidiques ou les résections hépatiques [135]. L'insuffisance rénale s'aggrave souvent très rapidement, même chez des patients dont la créatininémie était normale auparavant. Cependant Papadakis et Arieff [111] ont récemment suggéré que la créatininémie n'était que peu représentative de la fonction rénale chez les patients insuffisants hépatiques, et que des taux normaux pouvaient en fait masquer une filtration glomérulaire déjà diminuée. De même, leurs travaux mettent en évidence qu'une très faible augmentation de la créatininémie peut traduire en fait une chute considérable de la clairance de la créatininémie [111]. La seule mesure valable de la fonction rénale serait donc celle de la clairance de la créatinine et non celle de la créatininémie [111], avec cependant la restriction que même la clairance de la créatinine peut surestimer la filtration glomérulaire réelle en cas d'insuffisance rénale avancée, du fait de la sécrétion de cette substance dans le tubule proximal [87]. Il faut également savoir que des interférences peuvent se produire entre les dosages de la créatininémie et ceux de la bilirubinémie, ce qui doit faire considérer l'interprétation des variations de la créatininémie avec beaucoup de prudence en cas d'hyperbilirubinémie [69,106]. En se basant sur ces constatations, Amend suggère que tous les patients cirrhotiques ont un certain degré de vasoconstriction rénale permanente, et sépare schématiquement les patients en trois groupes: ceux chez qui cette vasoconstriction reste stable et qui n'évoluent pas vers l'insuffisance rénale; ceux chez qui elle progresse lentement, aboutissant à une insuffisance rénale lente; ceux enfin chez qui elle augmente brutalement, éventuellement de façon concomitante à un autre événement pathologique, aboutissant à un syndrome hépatorénal. Cette vasoconstriction rénale permanente rendrait de plus les cirrhotiques particulièrement sensibles à la néphrotoxicité de substances telles que les aminosides ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens [3].

La survenue d'une insuffisance rénale au cours de l'évolution de la cirrhose de Laënnec a un sombre pronostic. La majorité des patients meurent dans les trois semaines qui suivent l'apparition de l'insuffisance rénale. Selon les séries, Epstein a retrouvé de 1 à 13% de guérisons spontanées [40,112]. Dans la plupart des cas documentés, cette guérison survient à la suite d'une

amélioration importante de la fonction hépatique. Il est cependant difficile de relier directement le décès à l'insuffisance rénale chez de nombreux patients chez lesquels l'insuffisance rénale est relativement modérée (taux de créatininémie et d'urée sanguine compris respectivement entre 350 et 700 $\mu\text{mol/l}$ et 8 et 15 mmol/l). De telles observations suggèrent que l'insuffisance rénale n'est que le reflet d'un événement létal plus général et non le déterminant majeur du pronostic [40].

De nombreux faits militent en faveur du concept que l'insuffisance rénale du syndrome hépatorénal est de nature fonctionnelle et secondaire à l'hépatopathie sous-jacente. En dépit du trouble important de la fonction rénale, les anomalies organiques sont minimales et inconstantes [41,112,141]. De plus, l'intégrité fonctionnelle tubulaire est maintenue pendant la défaillance rénale, ce dont témoignent une capacité de réabsorption du sodium et une possibilité de concentration des urines relativement intactes, avec en particulier une natriurèse inférieure à 10 mEq/l et une osmolalité urinaire supérieure de plus de 100 mOsmol/l à l'osmolalité plasmatique [40]. Les deux éléments expérimentaux les plus démonstratifs sont que les insuffisants rénaux à qui l'on greffe un rein provenant d'un patient souffrant de syndrome hépatorénal retrouvent une fonction rénale normale [82] et que les patients souffrant de syndrome hépatorénal à qui l'on greffe un foie sain retrouvent également une fonction rénale normale [63,64,74].

Cependant, la pathogénie exacte du syndrome hépatorénal reste obscure. De nombreuses études déjà anciennes ont mis en évidence une baisse significative de la perfusion rénale [46,138]. Epstein a également démontré que cette baisse de la perfusion s'établissait principalement aux dépens de la perfusion corticale [46]. Cependant ce fait ne peut expliquer à lui seul l'oligurie puisqu'une telle hypoperfusion rénale reste compatible avec la production de plus d'un litre d'urine par jour. Les patients cirrhotiques manifestent également lors des études hémodynamiques une grande instabilité vasomotrice qu'on ne retrouve pas dans l'insuffisance rénale en dehors du syndrome hépatorénal [46]. L'étude par angiographie rénale sélective révèle un aspect net en chapelet et des sinuosités des artères interlobaires et de l'arcade exorénale, ainsi qu'une absence de néphrogramme distinct ou de remplissage des vaisseaux corticaux. Des angiographies de contrôle effectuées post-mortem chez les mêmes patients montrent une normalisation de toutes ces anomalies vasculaires avec un remplissage complet de la vascularisation périphérique et la disparition des irrégularités notées précédemment sur les vaisseaux qui sont à nouveau lisses et réguliers [46]. Ces anomalies ont été confirmées par les études au Doppler du lit artériel rénal en cas de syndrome hépatorénal [3]. Ces éléments militent en faveur du caractère fonctionnel de l'insuffisance rénale, avec probablement

l'action d'une vasoconstriction rénale active [46]. Cependant, d'autres études menées chez des patients ascitiques mais dont la fonction rénale est à-peu-près conservée ont montré que ceux-ci ont des flux sanguins comparables à ceux de nombreux sujets avec un syndrome hépatorénal [126,161], ce qui laisse penser que d'autres facteurs entrent sûrement en jeu pour moduler la filtration glomérulaire. Il faut probablement également impliquer les cellules mésangiales qui ont des propriétés similaires à celles des muscles lisses. Ces cellules font saillie dans le bouquet capillaire glomérulaire et se contractent sous l'action de nombreux médiateurs. Les cellules mésangiales semblent réguler de façon dynamique la surface utilisable pour l'ultrafiltration, et par conséquent le coefficient d'ultrafiltration [46,126].

Bien qu'on ait ainsi montré que l'hypoperfusion rénale avec une ischémie corticale préférentielle sous-tend l'insuffisance rénale du syndrome hépatorénal [46,79], les facteurs responsables de cette réduction de la perfusion corticale et de la diminution de la filtration n'ont pas été élucidés. Epstein et al. ont établi qu'elle est indépendante du débit cardiaque, puisque chez 20 patients ayant une cirrhose éthylique évoluée et une perfusion rénale basse le débit cardiaque est élevé dans 10 cas, normal dans 7 cas et bas dans 3 cas [47].

Le débit sanguin rénal dépend des résistances vasculaires rénales et de la pression de perfusion rénale. De nombreux patients en décompensation hépatique ont une pression artérielle moyenne modérément basse, et une pression veineuse rénale augmentée. De plus, l'insuffisance hépatique est caractérisée par une augmentation du tonus sympathique qui semble déplacer le phénomène d'autorégulation si bien que le débit sanguin rénal est plus dépendant de la pression de perfusion rénale. En conséquence, on peut penser que même les patients qui ne présentent qu'une modeste diminution de cette pression de perfusion rénale peuvent avoir une chute significative de leur débit sanguin rénal [161].

De nombreuses recherches sont focalisées sur l'identification de l'augmentation de la production de médiateurs plus spécifiquement actifs sur la vasoconstriction rénale. De façon intéressante, beaucoup de ces médiateurs agissent également sur les cellules mésangiales, provoquant la contraction des cellules musculaires lisses, et peuvent donc peut-être moduler ainsi le débit sanguin rénal non seulement à travers leur action sur les artérioles, mais aussi sur le lit capillaire du glomérule [161]. Comme l'excrétion urinaire de prostaglandines est considérablement diminuée chez ces patients [10,169], il est tentant de penser que l'insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'extrême sous-remplissage vasculaire apparaît comme une conséquence du déséquilibre entre l'activité des systèmes endogènes vasoconstricteurs et la synthèse rénale de prostaglandines vasodilatatrices [9]. Ces hypothèses sont soutenues par des

travaux expérimentaux démontrant que le débit sanguin rénal est fortement augmenté par l'injection intrarénale de prostaglandines et que l'administration de Thromboxane A₂ entraîne au contraire une contraction mésangiale et glomérulaire. Les mesures montrent également une augmentation nette de la sécrétion urinaire de Thromboxane B₂ (métabolite du Thromboxane A₂) et une diminution de celle de Prostaglandine E₂ en cas de syndrome hépatorénal [170]. De plus, comme nous l'avons déjà signalé, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens provoque chez les patients cirrhotiques un tableau clinique proche de celui du syndrome hépatorénal. Habituellement, la production de prostaglandines est augmentée en cas d'hépatopathie notamment cirrhotique, de façon à maintenir la perfusion rénale et l'excrétion hydrosodée. Cependant, il reste à démontrer que la défaillance possible de la production de prostaglandines est bien en relation avec la survenue du syndrome hépatorénal [169]. Certains ont repris cette hypothèse en estimant que le déséquilibre dans la sécrétion et le fonctionnement des prostaglandines ne serait que le reflet d'un niveau exagéré d'endotoxines circulantes, dû d'une part à la faillite du système réticulo-endothélial hépatique à épurer l'organisme de ces toxines, et d'autre part à l'existence de shunts porto-caves augmentant leur passage dans la circulation systémique. Ces endotoxines entraîneraient une surproduction de leucotriènes et de substances vasoconstrictrices aux dépens de la production des substances vasodilatatrices [161]. Cependant, quand la présence d'endotoxines est associée à une insuffisance rénale aiguë, il s'agit beaucoup plus souvent d'une nécrose tubulaire aiguë que d'un syndrome hépatorénal [87]. De plus, on voit mal dans ces conditions comment la mise en place d'un shunt péritonéo-veineux pourrait améliorer la fonction rénale, ce dispositif n'étant pas censé réduire le passage des endotoxines d'origine gastro-intestinale vers la circulation systémique [87].

Il est généralement admis que des niveaux élevés d'angiotensine II jouent un rôle important dans le maintien d'une pression artérielle normale chez les cirrhotiques. Son rôle dans la pathogénie du syndrome hépatorénal est par contre loin d'être clair [87]. En particulier, il n'est pas évident que l'augmentation de la production de rénine observée dans le syndrome hépatorénal soit la cause et non la conséquence de la vasoconstriction rénale, et que les taux élevés d'angiotensine II aient quelque chose à voir avec cette vasoconstriction [87]. Il semble en fait que les patients qui ont une cirrhose évoluée aient une sensibilité diminuée à l'action de l'angiotensine [47]. En particulier, la localisation préférentielle de la vasoconstriction au cours du syndrome hépatorénal se situe au niveau des artéioles interlobulaires et arquées, sur lesquelles l'angiotensine n'a que peu d'action [46].

La proposition la plus récente pour expliquer la vasoconstriction rénale est l'hypothèse de la vasodilatation de Schrier et al. [136], qui suggère que la vasodilatation systémique est le facteur initial de la rétention hydrosodée au cours de la cirrhose décompensée avec ascite. Dans sa forme extrême, cela se traduirait par une réduction du volume sanguin artériel efficace avec une hypotension modérée. La cause de cette vasodilatation systémique est inconnue. La vasodilatation systémique activerait les systèmes d'homéostasie, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de rénine, d'aldostérone, de noradrénaline et de vasopressine, ce qui provoquerait la rétention sodée et la vasoconstriction rénale. Les manœuvres qui entraînent une expansion du volume plasmatique, telles que l'immersion ou la perfusion de plasma, entraînent une petite augmentation transitoire du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, mais cet effet se trouve rapidement annulé par la redistribution des fluides ou une exagération de la vasodilatation [136,161].

Enfin, on a postulé l'existence de "faux neurotransmetteurs". Il pourrait s'agir des déchets terminaux du métabolisme, en particulier azoté, non épurés par le foie en raison de l'insuffisance hépato-cellulaire, et ayant un impact cérébral et rénal. Les effets vasoconstricteurs supposés de ces faux neurotransmetteurs pourraient expliquer une augmentation secondaire des taux de rénine, d'angiotensine II et d'aldostérone [3].

La conception actuelle de la physiopathologie du syndrome hépatorénal est qu'il s'agit d'un état multifactoriel dû à la baisse du débit sanguin rénal et à la diminution du coefficient d'ultrafiltration, peut-être consécutive à la contraction des cellules mésangiales. La baisse du débit sanguin rénal est causée par une diminution même modeste de la perfusion rénale en raison de la vasodilatation systémique, de l'augmentation de la pression veineuse rénale et de la vasoconstriction artériolaire rénale. Ces phénomènes sont probablement exagérés par une activité sympathique augmentée. La combinaison de l'augmentation des résistances réno-vasculaires, de la contraction des cellules mésangiales induite par les endotoxines et la production anormale de prostaglandines et de l'activité sympathique augmentée aboutit à un tableau d'insuffisance rénale fonctionnelle irréversible, connu sous la dénomination de syndrome hépatorénal [161].

Néphrite tubulo-interstitielle aiguë

L'existence de cette entité plus ou moins spécifique qu'est le syndrome hépatorénal ne doit pas occulter le fait que les patients cirrhotiques sont au moins aussi vulnérables que les autres au développement d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. En fait, le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle

aiguë est plus fréquent en cas d'insuffisance rénale chez le cirrhotique que celui de syndrome hépatorénal [40,41,112].

La nécrose tubulaire aiguë est la lésion rénale la plus fréquemment en cause en cas d'insuffisance rénale aiguë. Il existe deux grands groupes de mécanismes : soit il existe un processus de toxicité directe sur le tubule rénal, soit une ischémie rénale par hypotension ou hypovolémie.

Les caractéristiques de l'insuffisance rénale aiguë sont les suivantes : oligoanurie, pouvant entraîner une surcharge progressive du volume extracellulaire (prise de poids, œdèmes, dyspnée ...), élévation de l'urée sanguine, de la créatininémie et de la kaliémie, et excrétion fractionnelle du sodium supérieure à 2 %. La concentration urinaire d'urée et de créatinine est très faible, tandis que l'excrétion fractionnelle de la β 2-microglobuline est très élevée. On retrouve dans les urines des cylindres et des protéines du fait de la desquamation des cellules nécrosées. Au cours des cirrhoses, il est fréquent de constater une note glomérulaire avec une micro-hématurie ou une protéinurie supérieure à 1 g/l [11]. On a même observé des cas d'insuffisance rénale aiguë associés à une hématurie macroscopique, alors que la biopsie rénale montrait des lésions typiques de nécrose tubulaire aiguë [119]. Dans certains cas, on peut observer une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée. Le pronostic est variable et dépend fondamentalement du facteur initial causal, de la précocité du traitement et de la récupération fonctionnelle du rein. Le traitement est l'épuration extra-rénale à titre symptomatique, en attendant la récupération rénale [11].

Les études morphologiques, tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique, montrent une desquamation des cellules tubulaires, un phénomène de régénération tubulaire avec des anomalies de taille et de forme, une dilatation tubulaire due à l'augmentation de la pression intratubulaire secondaire à l'obstruction par les débris nécrotiques et un œdème interstitiel corrélé à l'importance de la dilatation tubulaire. Ces études retrouvent également de façon constante une accumulation de leucocytes dans les vasa recta de la médullaire rénale, ce qui semble être une caractéristique de cette pathologie [145].

Il semble exister un lien entre l'ictère cholestatique et la néphrite tubulo-interstitielle aiguë [40]. Il y a plus de 20 ans, Dawson [31] notait déjà que la fréquence de néphrite tubulo-interstitielle aiguë était bien plus importante dans un groupe de patients ayant subi une intervention chirurgicale pour ictère cholestatique que dans un groupe comparable de patients anictériques. Il a depuis été confirmé que le risque de néphrite tubulo-interstitielle aiguë était proportionnel à l'importance de l'ictère [14].

Quatre mécanismes sont probablement impliqués dans la survenue d'une insuffisance rénale lors d'une nécrose tubulaire aiguë : la fuite du filtrat glomérulaire hors du tubule ou rétrodiffusion, l'obstruction tubulaire, la vasoconstriction des artéioles afférentes et la diminution de la filtration glomérulaire.

La rétrodiffusion du filtrat glomérulaire semble être un facteur important. On a constaté, aux endroits de la membrane tubulaire où des cellules manquent et où il existe des fractures de la membrane basale, l'existence de fuites du liquide tubulaire vers l'interstitium. Les zones de non-récupération cellulaire sont très peu importantes après la récupération fonctionnelle rénale, alors que la plupart des autres lésions anatomiques impliquées lors d'une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë persistent au-delà de la période de récupération, ce qui suggère que le phénomène de fuite est fonctionnellement important. Certains chercheurs ont mis en évidence une corrélation entre l'œdème interstitiel et la dilatation tubulaire. Cependant l'étude des clairances du dextran montre que la fuite de liquide tubulaire vers l'interstitium représente au plus 20% de la réduction de la filtration rénale [145].

La rétrodiffusion du filtrat glomérulaire et l'obstruction tubulaire sont deux phénomènes intriqués. L'augmentation de la pression intratubulaire, due à l'obstruction par des cylindres et des débris, entraîne la fuite du filtrat glomérulaire et parfois même une rupture tubulaire. Cependant, si la fuite est importante, la pression intratubulaire baisse à nouveau, et ne peut donc pas atteindre un niveau permettant l'expulsion des cylindres et des débris obstruant le tubule. L'obstruction tubulaire est donc un phénomène auto-entretenu; en effet la stase induite par ce phénomène entraîne une agrégation des protéines de Tamm-Horsfall, et donc la formation de nouveaux bouchons ou l'allongement des bouchons existants [145].

Relations entre syndrome hépatorénal et néphrite tubulo-interstitielle aiguë

Les relations entre le syndrome hépatorénal et la néphrite tubulo-interstitielle aiguë ne sont pas aussi inexistantes qu'on pourrait le croire au premier abord. En théorie, l'altération de la fonction rénale dans le syndrome hépatorénal est fondamentalement différente de celle observée dans la néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Dans la néphrite tubulo-interstitielle aiguë, la diminution de la filtration glomérulaire est beaucoup plus importante, et on considère que la diminution de la réabsorption tubulaire est le reflet du dysfonctionnement tubulaire intrinsèque. Dans le syndrome hépatorénal, la diminution de la filtration glomérulaire n'est habituellement pas aussi importante et la forte réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire témoigne de

la normalité de la fonction tubulaire intrinsèque, qui semble ainsi répondre aux stimuli extrinsèques [40].

Dans la réalité, on est souvent confronté au fait que “les patients ne lisent pas les traités de médecine”. Les tableaux cliniques auxquels le praticien se retrouve confronté sont souvent plus mitigés, avec des constantes urinaires floues qui tombent dans une sorte de zone frontière entre les deux syndromes et ne permettent pas toujours le diagnostic différentiel entre syndrome hépatorénal et néphrite tubulo-interstitielle aiguë. De plus, les patients qui survivent à un syndrome hépatorénal développent souvent une néphrite tubulo-interstitielle aiguë classique par la suite. Epstein [40] estime même que le syndrome hépatorénal et la néphrite tubulo-interstitielle aiguë ne sont que deux stades évolutifs différents d’une même pathologie.

Ces difficultés sont bien illustrées par une étude de Ring-Larsen et Palazzo [129] portant sur 80 patients cirrhotiques ou souffrant d’hépatite fulminante et hospitalisés en raison de la survenue d’un coma hépatique stade III ou IV. Parmi ces 80 patients, 48 ont développé une insuffisance rénale, dont 26 une insuffisance rénale fonctionnelle et 6 une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. 16 patients étaient “inclassables” car les données biologiques étaient contradictoires ou insuffisantes. L’évolution a permis par la suite de retrouver parmi ces 16 patients 3 insuffisances rénales fonctionnelles et 2 néphrites tubulo-interstitielles aiguës

En terme de prise en charge, il est souvent difficile de se retrouver face à un patient dont la pathologie n’apparaît pas comme clairement définie. La seule attitude raisonnable dans ce cas est avant tout d’éliminer une cause pré-rénale à une insuffisance rénale aiguë chez un patient cirrhotique, pour éventuellement traiter cette cause si elle existe [40].

Glomérulonéphrites

Les lésions glomérulaires au décours des cirrhoses sont d’une grande fréquence et ont été relevées depuis longtemps par de nombreux auteurs [37]. Cependant, les études les plus anciennes sont entachées d’erreurs du fait d’un examen le plus souvent post-mortem, les lésions pouvant donc éventuellement être induites par une autolyse spontanée ou par les conditions de l’agonie du patient [37].

Eknoyan [37] a effectué une revue de la littérature portant sur plus de mille patients cirrhotiques ou décédés d’insuffisance hépatique depuis 1863. Les autopsies pratiquées chez ces patients retrouvent de 11,7 à 100 % de lésions glomérulaires suivant les séries, avec une moyenne de 45 %. Bloodworth et

Sommer [21] ont ainsi publié en 1959 une étude portant sur cent patients cirrhotiques, chez lesquels l'autopsie a montré 78 % de lésions glomérulaires. Chez 33 de ces patients l'urée sanguine avait été mesurée avant le décès; seuls quatre patients avaient une urée supérieure à 16 mmol/l. De même, un seul patient sur 30 avait une protéinurie significative supérieure à 1 g/l. L'équipe de Berger [16] a réalisé de même cent autopsies en 1965 chez des patients cirrhotiques. Ils ont noté des lésions glomérulaires chez 68 de ces patients. Parmi ceux-ci, seuls deux avaient une protéinurie ou une hématurie avérée avant leur décès. Berger note cependant que la recherche d'anomalies urinaires n'avait peut-être pas été faite très attentivement et qu'en tout état de cause un bon nombre de ces malades avaient une fonction rénale anormale au moment de leur décès.

Depuis 1965, les études par biopsie rénale et les techniques de microscopies optique, électronique et en immunofluorescence ont permis de progresser dans la classification de ces lésions. Toutes séries confondues, on retrouve 98,5 % d'anomalies glomérulaires sur 139 malades ainsi étudiés entre 1965 et 1987 [37]. Cette importante proportion d'anomalies peut en partie être attribuée à la meilleure résolution en microscopie électronique par rapport à la microscopie optique, mais elle est surtout due au fait que ces ponction-biopsies rénales ont été effectuées le plus souvent sur des patients ayant des signes patents de dysfonctionnement glomérulaire [37].

Fischer et Perez-Stable [50] ont étudié de façon prospective 12 patients cirrhotiques. Ils ont retrouvé des lésions de glomérulonéphrite à la ponction-biopsie rénale chez 5 des 8 patients ayant une fonction rénale normale et les mêmes lésions, cependant plus prononcées, chez les 4 patients ayant un fonctionnement rénal altéré (filtration glomérulaire entre 32 et 42 ml/mn et protéinurie entre 1,3 et 5,1 g/24 h.). Berger et al. [16] ont effectué des ponctions-biopsies rénales chez 11 cirrhotiques ayant des signes de complications rénales. 10 patients avaient des lésions de glomérulonéphrite et présentaient cliniquement une protéinurie, une hématurie microscopique ou une insuffisance rénale. Une biopsie a été retrouvée normale chez un patient ayant eu une protéinurie et une hématurie microscopique, qui avaient disparu à la date de l'examen. Salomon et al. [133] ont effectués des biopsies rénales systématiques chez 24 patients ayant une hépatopathie sévère (6 hépatites virales compliquées, 3 hépatites alcooliques aiguës, 15 cirrhoses) dont 10 étaient asymptomatiques sur le plan rénal; chez 6 patients on retrouvait une protéinurie à l'état de traces; chez les 8 autres patients la protéinurie était variable, allant jusqu'au syndrome néphrotique dans deux cas. Des lésions glomérulaires ont été retrouvées chez tous les patients, que ce soit en microscopie optique ou en microscopie électronique. Ces lésions étaient plus

marquées chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique chronique que chez ceux ayant une pathologie aiguë.

Toutes ces études, tant nécropsiques que biopsiques, semblent indiquer que des lésions de glomérulonéphrite existent de façon fréquente en cas de cirrhose, même en l'absence de signes cliniques ou biologiques attirant l'attention vers le fonctionnement rénal.

Il semble exister une lésion précise, quoique non spécifique et de gravité variable, associant une augmentation de la matrice mésangiale, un épaissement de la paroi capillaire à des degrés variables, une augmentation modeste du nombre et de la taille des cellules et des dépôts d'immunoglobulines et de matériel de haute densité en microscopie électronique dans le mesangium et les parois capillaires. Le terme de glomérulosclérose hépatique a été proposé le premier pour définir cet ensemble de lésions [21,37].

Dans les quinze dernières années, les études par différentes équipes françaises, japonaises et espagnoles de biopsies rénales de patients ayant des cirrhoses ou des stéatoses alcooliques ont attiré l'attention sur l'association de modifications mésangiales et de dépôts mésangiaux et subendothéliaux d'IgA mais aussi d'IgG et de complément. A partir d'une étude de cas biopsiques et nécropsiques, l'équipe de Berger [16] a proposé la classification des lésions glomérulaires en deux cadres lésionnels principaux dépendant de la présence ou de l'absence de prolifération cellulaire.

Dans la glomérulonéphrite mésangiale, il n'y a pas de prolifération; les dépôts sont surtout mésangiaux, mais s'étendent fréquemment à l'espace subendothélial. Les IgA sont presque toujours la principale immunoglobuline détectée, mais sont souvent associées à des IgG, à des IgM ou aux deux. On retrouve du complément sous la forme de C₃ et de C_{1q}. Il existe souvent des anomalies du sédiment urinaire associées.

Dans la glomérulonéphrite membranoproliférative, les IgA sont toujours la principale, et parfois même la seule immunoglobuline présente, mais les dépôts sont intra-membraneux et l'épaisseur de la basale glomérulaire est augmentée. Il existe des lésions prolifératives. Cliniquement ces lésions s'accompagnent de protéinurie, parfois à un degré néphrotique, et d'hématurie micro- ou macroscopique.

Ces différentes études ont fait apparaître un certain nombre d'éléments convergents, et on retrouve chez la plupart des auteurs les notions suivantes :

- La sévérité des lésions rénales est influencée par le caractère chronique de l'hépatopathie et l'étendue des dommages cellulaires hépatiques;

- L'incidence des lésions rénales augmente avec l'âge du patient;
- Parmi la population des cirrhotiques, les femmes ont une incidence supérieure de lésions glomérulaires;
- Il y a une liaison avec l'hyperglobulinémie, et plus spécifiquement avec un taux élevé d'IgA;
- On peut observer dans certains cas la présence de cryoglobulinémie, d'hypocomplémentémie ou de vascularite cutanée;
- La lésion glomérulaire la plus fréquemment rencontrée est une prolifération mésangiale avec dépôts d'IgA en immunofluorescence [37].

Les glomérulonéphrites à dépôts d'IgA peuvent être cliniquement latentes, mais sont souvent accompagnées d'une protéinurie, d'une hématurie et d'une hypertension artérielle. Elles évoluent parfois comme une glomérulonéphrite rapidement progressive, avec l'apparition d'une insuffisance rénale. Le pronostic est très variable et dépend essentiellement de l'apparition ou non d'une insuffisance rénale rapidement progressive, auquel cas le pronostic est grave et l'épuration extra-rénale peut s'avérer nécessaire, le plus souvent à titre définitif, car il n'existe pas de récupération spontanée de la fonction rénale dans ce cas [11].

Il faut également signaler la possibilité de survenue chez les patients cirrhotiques, ayant habituellement des conditions de vie précaires et souvent plus ou moins immuno-déprimés, de glomérulonéphrites post-infectieuses. Ces glomérulonéphrites s'accompagnent d'un syndrome néphritique classique pouvant évoluer vers une insuffisance rénale transitoire nécessitant l'épuration extra-rénale à titre symptomatique [54].

Prise en charge thérapeutique

Le meilleur traitement de l'insuffisance rénale aiguë est avant tout préventif : il faut accorder une grande attention aux facteurs déclenchants de l'insuffisance rénale fonctionnelle tels que saignement, sepsis, vomissements, diarrhée (y compris la pathologie induite par le lactulose), traitement diurétique excessif, ponctions trop importantes, agents néphrotoxiques. Dans ce dernier cas, il faut plus particulièrement veiller aux inhibiteurs des prostaglandines (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et aux antibiotiques (gentamicine, néomycine...). Les tentatives de correction de la diminution du volume plasmatique effectif à l'aide de solutions colloïdales ou d'agents vasoconstricteurs, ou au contraire l'utilisation d'agents vasodilatateurs rénaux n'entraînent qu'une amélioration transitoire sans changement véritable de la fonction rénale [114].

De façon générale, le traitement adéquat de toute insuffisance rénale passe par un diagnostic précis de l'affection en cause. Il ne faut pas poser comme allant de soit l'équation diminution de la fonction rénale chez le cirrhotique égale syndrome hépatorénal. Des causes pré-rénales d'insuffisance rénale aiguë telles que l'hypovolémie (quelle qu'en soit la cause), l'insuffisance cardiaque décompensée ou un obstacle sur les voies urinaires peuvent être facilement curables pour peu qu'on pense à les rechercher. Il faut garder en tête le principe "Primum non nocere" [40].

Revue de la littérature

De nombreuses techniques ont été mises en œuvre dans le traitement de l'insuffisance rénale dans le cadre de l'insuffisance hépatique et de la cirrhose. Nous allons les passer en revue brièvement, en accordant toutefois une place particulière aux études consacrées aux tentatives de traitement par la dialyse péritonéale.

Hémodialyse

Les tentatives de prise en charge utilisant l'hémodialyse ont habituellement été considérées comme inefficaces dans le traitement du syndrome hépatorénal [27,38,113,114,149,162]. Cependant quelques études récentes ont suggéré que chez certains patients soigneusement sélectionnés (i.e. des patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë), pour lesquels il est raisonnable de penser que la pathologie hépatique sous-jacente est susceptible d'être réversible, l'hémodialyse, éventuellement associée à d'autres techniques de traitement, peut être une bonne indication [40,77,78,85,146]. En effet, la fonction rénale au cours de l'insuffisance rénale aiguë consécutive à une nécrose tubulaire revient habituellement à la normale en quelques jours ou quelques

semaines, et l'insuffisance rénale du syndrome hépatorénal est surtout fonction de l'état hépatique, puisqu'il n'existe pas de lésion rénale sous-jacente. C'est pourquoi on peut s'attendre à une amélioration de la fonction rénale en cas de dommages hépatiques réversibles, et plus particulièrement en cas d'hépatite alcoolique aiguë, si le sevrage alcoolique peut être obtenu [78].

La dialyse peut avoir un rôle dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë chez des patients en insuffisance hépatique sévère, voire terminale, et en attente de transplantation hépatique [38].

Les effets bénéfiques de la dialyse attendus dans la prise en charge du syndrome hépatorénal sont la correction des anomalies hydro-électrolytiques et de l'équilibre acido-basique; la correction de la thrombopathie urémique; l'élimination des métabolites toxiques contribuant à l'encéphalopathie hépatique et/ou urémique. La dialyse peut éviter l'œdème pulmonaire chez les patients nécessitant l'administration de produits sanguins en raison de troubles de la coagulation et permet des apports corrects en nutrition parentérale, sans avoir à tenir compte des apports liquidiens [114].

De nombreuses complications peuvent survenir lors de la dialyse chez ces patients souffrant d'hépatopathies sévères. La plus fréquemment rencontrée est l'hypotension artérielle, qu'il est difficile de corriger et qui limite souvent l'efficacité du traitement [40]. L'instabilité cardiovasculaire associée à l'hépatopathie est due à de nombreux facteurs, et en particulier à l'hypovolémie efficace, aux effets hémodynamiques de l'ascite et à la fréquence importante des problèmes hémorragiques et septiques.

La meilleure approche est d'utiliser des dialyseurs de petit volume à plaques parallèles qui ne requièrent qu'une héparinisation modeste. Chez les patients avec des troubles importants de la coagulation, la dialyse péritonéale peut s'avérer nécessaire. En raison des complications hémodynamiques en relation avec l'emploi de l'acétate, il faut utiliser du bicarbonate comme tampon de la solution de dialyse [114]. Il peut être bénéfique de ponctionner 2 à 3 litres de liquide d'ascite avant l'hémodialyse.

De nombreuses complications des hépatopathies sont combinées à la survenue de l'insuffisance rénale. Par exemple, la thrombopathie urémique vient compliquer la thrombopénie de l'hypertension portale et la coagulopathie de l'hépatopathie et contribue à aggraver le pronostic des hémorragies gastro-intestinales. L'anémie de la cirrhose, souvent multifactorielle, est aggravée par dépression médullaire de l'insuffisance rénale. Les effets immunologiques de l'insuffisance rénale et de la cirrhose s'additionnent, et la nécessité

d'interventions instrumentales régulières accroît encore leur susceptibilité aux infections.

Bien que la mise sous dialyse entraîne habituellement une amélioration de l'encéphalopathie hépatique, cette pathologie pose toutefois un problème chez les patients en hémodialyse chronique. Une publication de Segaert et al. [139] rapporte le cas d'une patiente chez laquelle on observait des épisodes de coma hépatique à répétition à l'occasion des séances d'hémodialyse et que le passage en dialyse péritonéale a considérablement améliorée en permettant un meilleur contrôle de l'ammoniémie (cf..... infra).

Il semble qu'en ce qui concerne le problème spécifique de la dialyse des molécules de taille moyenne (500 à 5000 Daltons) mises en cause dans la pathogénie du coma hépatique, la solution se trouve dans l'emploi de membranes de dialyse à haute perméabilité [32,94,143]. Cependant, même avec ces membranes, les résultats sont là encore plus satisfaisants sur le plan biologique qu'en ce qui concerne la survie des patients [32,94,143].

Chez ces patients, le contrôle de l'ascite, surtout quand elle est présente avant même la survenue de l'insuffisance rénale, devient une difficulté supplémentaire de prise en charge. Comme nous l'avons déjà mentionné, il survient souvent de difficiles problèmes d'hypotension lorsqu'on essaye de leur soustraire du liquide [40].

Dialyse péritonéale

Il y a peu de données publiées concernant le traitement par la dialyse péritonéale de l'insuffisance rénale aiguë au décours des hépatopathies sévères, et ces publications sont habituellement peu encourageantes. Sur un total de 93 patients souffrant d'hépatite fulminante ou de syndrome hépatorénal traités uniquement par dialyse péritonéale entre 1969 et 1981, on ne relève que 6 survivants, soit une mortalité de 93,5 %. Parmi les patients cirrhotiques, la mortalité atteint même 97,7 %, soit un unique survivant pour 43 patients traités. Si on élargit aux patients traités également par hémodialyse, échanges plasmatiques ou exsanguinotransfusion on retrouve alors 9 survivants sur un total de 112 patients, soit une mortalité de 92 % (cf tableau 3 page 44).

La première observation recensée a été publiée en 1963 par Nienhuis et al. [103] et concerne une patiente souffrant d'hépatite aiguë à la suite de transfusions de plasma frais en raison de brûlures étendues. Elle a développé

une insuffisance hépato-cellulaire et une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique avec une urée sanguine à 10 mmol/l et un coma hépatique stade IV. Elle a été traitée par dialyse péritonéale intermittente pendant 39 heures, ce qui a permis une amélioration des constantes biologiques et un retour à la conscience. L'amélioration s'est poursuivie sous traitement médical seul et la patiente est sortie guérie et sans séquelles de cet épisode.

Ritt et al. [130] ont publié en 1969 une série de 31 patients hospitalisés pour coma hépatique. Sept de ces patients ont bénéficié d'un traitement par dialyse péritonéale intermittente. L'étiologie de l'hépatopathie était une hépatite fulminante infectieuse dans cinq cas et une hépatite médicamenteuse à l'halotane dans deux cas. Cinq de ces patients présentaient également des stigmates cliniques et/ou biologiques d'insuffisance rénale (oligurie, urée sanguine et créatininémie élevées) en raison d'une nécrose tubulaire dans un cas, d'une insuffisance rénale préexistante (patient souffrant d'un myélome) dans un cas et de syndrome hépatorénal pour les trois derniers cas. Deux de ces patients ont également été traités par échanges plasmatiques ou exsanguinotransfusion. Aucun patient n'a survécu. Cinq ont présenté un syndrome infectieux majeur (dont une péritonite), un hémorragie gastro-intestinale et trois un choc hypovolémique sévère. On retrouve dans la série sept autres patients présentant également une insuffisance rénale et n'ayant pas été traités par dialyse; il n'y a eu aucun survivant non plus parmi eux.

Les auteurs concluent que la dialyse péritonéale semble être associée à une forte incidence d'infection et a peut-être contribué par son action à induire un choc hypovolémique chez un patient. Les complications de la technique semblent également avoir précipité le décès de deux patients, alors que dans un premier temps on avait assisté à une nette amélioration de leur état de conscience.

York et al. [167] ont publié en 1973 l'observation d'un cas de coma hépatique stade IV compliqué d'insuffisance rénale aiguë (score de Pugh à 10, anurie, urée sanguine à 35 mmol/l) traité médicalement par remplissage vasculaire et furosémide pendant 24 heures sans succès, puis par exsanguinotransfusion et dialyse péritonéale intermittente pendant 18 jours (soit 678 échanges). Le patient a repris conscience le dixième jour et a repris une diurèse le douzième jour. Un méléna survenu au vingtième jour s'est accompagné d'une récurrence de l'insuffisance rénale, nécessitant la reprise de la dialyse péritonéale pour 148 échanges supplémentaires. A sa sortie, le patient avait une fonction hépatique normale et une fonction rénale subnormale (urée sanguine à 2,8 mmol/l et clairance de la créatinine à 71 ml/mn), qui était totalement normalisée deux mois plus tard.

Jacobson et Bell [75] rapportent en 1973 une série de 5 patients porteurs d'une cirrhose éthylique hospitalisés pour insuffisance rénale et encéphalopathie. La cause déclenchante était une poussée d'hépatite alcoolique surajoutée à la cirrhose. Ces cinq patients ont été traités par dialyse péritonéale, dans le but de traiter à la fois leur insuffisance rénale et leur encéphalopathie. Ils ont également reçu de fortes doses de corticostéroïdes. Trois patients ont répondu favorablement au traitement, avec une amélioration de l'encéphalopathie et une correction de l'insuffisance rénale. Cependant un seul de ces patients a survécu, les deux autres succombant respectivement à une septicémie et à une hémorragie gastro-intestinale.

Ring-Larsen, Clausen et Ranek [127] ont étudié en 1973 une série de 17 patients avec une hyponatrémie sévère dans le cadre d'une insuffisance hépatique évoluée et associée à une insuffisance rénale. On retrouvait parmi ces 17 patients 6 cirrhoses éthyliques, 6 cirrhoses d'étiologie indéterminée, 2 hépatites virales, 2 hépatites par intoxication à l'halotane et 1 hépatite par lithiase de la voie biliaire principale associée à une thrombose de la veine porte. Tous sauf un avaient à des degrés plus ou moins prononcés des signes d'encéphalopathie hépatique. 13 patients avaient une créatininémie supérieure à 115 $\mu\text{mol/l}$, les clairances de la créatinine s'échelonnant de 1 à 39 ml/mn chez ces 17 patients (dont 14 ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/mn), et 7 étaient oliguriques (diurèse inférieure à 500 ml/24 heures). Ces 17 patients ont été traités par dialyse péritonéale, soit pour une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/litre, soit pour une créatininémie supérieure à 450 $\mu\text{mol/l}$. La dialyse débutait après une ponction d'ascite de 2 litres accompagnée d'une perfusion de 200 ml d'albumine à 20%.

La technique utilisée était celle de la dialyse péritonéale intermittente à raison d'une seule séance ininterrompue de 48 heures de cycles d'une heure chacun (soit 15 minutes d'infusion, 15 minutes de diffusion et 30 minutes de vidange) pour des volumes de 2 litres à chaque échange. Les solutions de dialyse employées avaient une concentration en glucose de 15 g/l (372 mOsmol/l) et tous les 10 litres les auteurs intercalaient un cycle utilisant un dialysat à 70 g/l de glucose (678 mOsmol/l).

Les pertes protéiques (en moyenne 0,8 g par litre de dialysat) étaient compensées par de l'albumine. Ces pertes étaient significativement supérieures à celles habituellement relevées à l'époque avec cette technique chez des patients non ascitiques (normalement 0,5 g par litre de dialysat) et représentaient 1,6 g par heure en moyenne, soit 38 g par jour. La pression veineuse centrale était monitorée et les patients dont le taux de prothrombine était inférieur à 20% recevaient des plasmas congelés. Les auteurs ont noté une amélioration des paramètres biologiques (natrémie, kaliémie, ammoniémie),

mais pas d'amélioration clinique, en particulier en ce qui concerne l'encéphalopathie hépatique. Seuls trois patients ont survécu plus de 6 mois. Huit sont décédés de 4 à 17 jours après la dialyse et six pendant la dialyse, dont un d'hémorragie due à la mise en place du cathéter et un d'œdème pulmonaire. Les causes de décès les plus fréquemment relevées sont le coma hépatique et les hémorragies gastro-intestinales. Il n'a par contre été noté aucun cas de péritonite.

Les auteurs concluent que la dialyse péritonéale dans cette indication, quoiqu'elle apporte une amélioration des paramètres biologiques, n'améliore ni la fonction rénale, ni la fonction hépatique, ni le pronostic vital.

En 1977, Wilkinson et al. [162] ont comparé la dialyse péritonéale et l'hémodialyse dans un groupe de 75 patients. 25 patients avaient une cirrhose (13 cirrhoses éthyliques, 5 cirrhoses biliaires primitives, 3 hépatites chroniques actives, et 4 cirrhoses d'étiologie indéterminée). Dans ce groupe, l'insuffisance rénale était en rapport avec une insuffisance rénale fonctionnelle dans 10 cas et avec une nécrose tubulaire aiguë dans 11 cas. Dans 4 cas, une insuffisance rénale fonctionnelle a évolué dans un second temps vers une nécrose tubulaire aiguë. Les 50 autres patients avaient une hépatite fulminante (19 hépatites virales, 24 intoxications au paracétamol, 4 nécroses hépatiques dues à l'halotane et 3 de causes diverses). On retrouvait parmi ces patients 14 insuffisances rénales fonctionnelles, 19 nécroses tubulaires aiguës et 6 patients qui se comportaient initialement comme des insuffisances rénales fonctionnelles et qui ont évolué ensuite comme des nécroses tubulaires aiguës. Dans 11 cas, les analyses urinaires manquent ou ne permettent pas de conclure, mais l'autopsie est normale dans 5 cas et objective une nécrose tubulaire aiguë dans 6 cas.

La dialyse péritonéale était choisie en cas de doute sur un saignement récent ou d'hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg). Les indications spécifiques de l'hémodialyse étaient le contrôle insuffisant de l'urée sanguine et/ou de la créatininémie par la dialyse péritonéale, la perte protéique excessive dans le dialysat, les antécédents de chirurgie ou de pathologie abdominale, et, dans certains cas, l'importance de l'ascite. Quand il n'existait aucune indication préférentielle pour l'un ou l'autre type de dialyse, la dialyse péritonéale était préférée. Les auteurs ont préféré la dialyse péritonéale continue à la dialyse péritonéale intermittente, cette dernière procédure ne permettant pas un contrôle suffisant de l'urée sanguine. Les volumes infusés allaient de un à deux litres de dialysat standard. Les solutions hypertoniques n'étaient utilisées qu'en cas de surcharge hydrique menaçante. Les patients ascitiques ont également bénéficié de perfusions de plasma ou d'albumine.

Les auteurs attirent l'attention sur le fait que les pertes protidiques atteignent 30 à 40 g par jour chez des patients pour la plupart déjà en situation d'hypovolémie efficace et qu'il convient donc de les perfuser avec du plasma ou de l'albumine humaine.

Dans le groupe des malades cirrhotiques, les deux types de dialyse ont été aussi efficaces sur la correction des chiffres d'urée sanguine et de créatininémie, même si l'hémodialyse se montre plus rapide, mais aussi plus brutale. Cependant il n'a été noté aucune amélioration clinique et tous les patients sont décédés. Parmi les patients traités par dialyse péritonéale, trois ont eu des problèmes d'hypotension artérielle sévère malgré la perfusion de plasma, six ont présenté des hémorragies digestives en rapport avec des ulcérations gastriques aiguës, un a eu une hémopéritoine et un une péritonite. Les deux principaux facteurs de décès ont été l'infection (dix pneumonies, quatre septicémies et trois péritonites) et les hémorragies gastro-intestinales.

Dans le groupe des malades traités pour hépatite fulminante, l'hémodialyse a permis une correction très rapide des chiffres d'urée sanguine et de créatininémie, alors que par dialyse péritonéale on assistait pendant 24 heures à une augmentation modérée (environ 10 %) de ces mêmes chiffres avant d'avoir une amélioration très progressive de ces données. Il y a eu six survivants, dont deux traités par les deux techniques et quatre uniquement par dialyse péritonéale. Parmi les patients traités par dialyse péritonéale, on a observé pendant le traitement trois hémorragies intrapéritonéales, trois péritonites, une hémorragie gastrique et une hypoalbuminémie sévère à 19 g/l. Dans ce groupe comme dans le précédent les autopsies ont retrouvé une importante proportion d'infections (30 cas) et d'hémorragies gastro-intestinales (26 cas), ainsi que 16 cas d'œdème cérébral et 5 cas de pancréatite. La raison de la différence nette d'efficacité entre l'hémodialyse et la dialyse péritonéale dans ce groupe est incertaine. Les auteurs pensent pouvoir la rattacher à un état d'hypercatabolisme.

Les auteurs concluent que la dialyse péritonéale permet le plus souvent une amélioration des paramètres biologiques, de même que l'hémodialyse. Cependant elle n'améliore pas le pronostic vital dans le cas des patients cirrhotiques, et la fréquence des complications dues à la dialyse est très importante chez les patients cirrhotiques ou souffrant d'hépatite fulminante. Les auteurs soulignent par contre l'importance de persévérer dans cette voie chez les patients dont l'hépatopathie est réversible et dont on peut espérer qu'ils vont retrouver des fonctions hépatique et rénale normales s'ils survivent à l'épisode aigu, mais pensent que la dialyse est contre-indiquée en cas de cirrhose évoluée et qu'elle accélère l'évolution de la maladie vers une issue fatale dans ce cas. Ces conclusions rejoignent celles déjà émises lors d'une pré-

publication de cette série deux ans auparavant à l'occasion d'une revue de la littérature sur l'intérêt de la dialyse en cas de défaillances hépatique et rénale combinées [113].

Ring-Larsen et Palazzo [129] ont publié en 1981 une étude rétrospective portant sur 80 patients hospitalisés dans leur service dans la seconde moitié des années 1970 pour coma hépatique de stade III ou IV. L'objectif de cette étude était de comparer l'incidence, les types et le pronostic de l'insuffisance rénale compliquant la cirrhose terminale ou les hépatites fulminantes. Les auteurs définissaient l'insuffisance rénale comme un taux de créatininémie supérieur à 200 $\mu\text{mol/l}$ sans relation avec une déshydratation. Ils ne prenaient pas en compte non plus l'élévation de la créatininémie survenant moins de 24 heures avant le décès du patients. Parmi les patients de cette étude, on retrouve 40 cirrhotiques, dont 26 étaient classés insuffisants rénaux suivant ces critères. Huit d'entre eux ont été traités par dialyse péritonéale. La durée de survie n'a pas excédé 21 jours, bien que les résultats biologiques aient montré que la suppléance de la fonction rénale était correcte. Parmi les 40 patients souffrant d'hépatite aiguë, 22 ont présenté une insuffisance rénale d'après les auteurs. 2 ont été traités par dialyse péritonéale et 7 par dialyse péritonéale associée à l'exsanguinotransfusion. Là encore les données biologiques ont montré une suppléance correcte de la fonction rénale, mais aucun patient n'a survécu plus de 18 jours. Malheureusement la dialyse péritonéale n'étant pas le but de l'étude, nous n'avons pas de renseignements précis sur les modalités exactes appliquées, ni sur les complications rencontrées.

Cependant la technique n'a pas été totalement abandonnée et a continué à être appliquée ponctuellement.

Clark et O'Leary [26] ont publié dès 1979 le cas d'une patiente de 29 ans, chez laquelle un court-circuit iléo-jéjunal avait été pratiqué dans un but d'amaigrissement. A cette occasion des lésions de cirrhose alcoolique avaient été mises en évidence, confirmées par plusieurs biopsies hépatiques dans les 16 mois suivants. Elle a développé un syndrome hépatorénal 15 jours après le rétablissement de la continuité digestive, en même temps qu'une hépatite aiguë et un coma hépatique. Elle a été traitée avec succès pendant une dizaine de jours par dialyse péritonéale et a retrouvé une fonction rénale normale, mais l'évolution a été marquée par une péritonite au troisième jour de la dialyse, avec une récurrence 3 semaines après la fin de la dialyse et une pleurésie purulente droite associée à cette récurrence, traitée avec succès par antibiothérapie.

Landini et al. [85] ont publié en 1985 le cas de deux patients souffrant de leptospirose ictéro-hémorragique. Ils ont traités ces deux patients par échanges plasmatiques et dialyse péritonéale intermittente. Les deux patients ont

survécu. Leurs observations sont développées un peu plus loin dans le chapitre consacré aux échanges plasmatiques.

Segaert [139] a publié en 1984 le cas d'une patiente porteuse d'une cirrhose post-hépatitique, insuffisante rénale à la suite d'une glomérulonéphrite chronique et souffrant d'épisodes de coma hépatique à répétition à l'occasion des séances d'hémodialyse. Elle a été dialysée sans problème pendant 20 mois en dialyse péritonéale, en bénéficiant d'un confort largement supérieur à celui qu'elle avait en hémodialyse, malgré une forte incidence de péritonites due à des fautes de manipulation. L'ammoniémie a été beaucoup mieux contrôlée ($90 \pm 19 \mu\text{mol/l}$ de niveau basal en dialyse péritonéale contre $122 \pm 27 \mu\text{mol/l}$ en hémodialyse, et disparition des pics) et il n'y a plus eu de récurrence de coma hépatique, en dehors d'un ultime épisode après 20 mois de dialyse péritonéale, favorisé par un épisode de gastro-entérite aiguë et une déshydratation et ayant entraîné le décès de la patiente. On peut rapprocher de cette publication une observation ancienne (1971) de Krebs et Flynn [83] ayant traité avec succès un coma hépatique sans insuffisance rénale par dialyse péritonéale intermittente et exsanguinotransfusion.

Mactier [96] a publié en 1986 une série portant sur cinq patients souffrant d'hépatite fulminante (2 intoxications par le paracétamol, 1 hépatite virale A et 2 hépatites virales non-A non-B) compliquée de coma hépatique stade IV, dont quatre souffraient de plus d'insuffisance rénale aiguë (créatininémie comprises entre 460 et 767 $\mu\text{mol/l}$). Ces patients ont été traités par dialyse péritonéale intermittente utilisant des échanges rapides de façon à maximiser les clairances (temps de stagnation d'une heure au maximum). Trois patients ont récupéré totalement et avaient quatre mois après des fonctions hépatiques et rénales normales. Les deux autres patients (les deux souffrant d'hépatite virale non-A non-B, dont la patiente sans insuffisance rénale) sont décédés. L'autopsie a montré dans ces deux cas une nécrose hépatique massive sans régénération. Pendant la dialyse péritonéale, Mactier n'a pas eu de problème hémorragique au niveau de l'insertion du cathéter de dialyse, malgré des temps de prothrombine initiaux de 34 à 89 secondes (pour une normale de 12 à 14 secondes). Un patient a développé une péritonite à Staphylocoque coagulase-négative, traitée par l'ablation du cathéter et antibiotiques. L'albuminémie était maintenue dans les limites de la normale par des apports intra-veineux d'albumine et l'insuffisance rénale était contrôlée de façon satisfaisante par la dialyse.

Marcus [101] a publié en 1992 une série de neuf patients insuffisants rénaux au stade terminal et porteurs d'une hépatopathie chronique sévère avec ascite chez lesquels la dialyse péritonéale a donné de bons résultats. Les cathéters ont tous été implantés par voie percutanée par l'équipe néphrologique,

sans problème d'hémorragie ni de perforation intestinale. Sept des patients ont été traités par dialyse péritonéale continue ambulatoire et les deux autres par dialyse péritonéale intermittente. La dialyse péritonéale a permis une dialyse correcte de chacun des patients en dialyse péritonéale continue ambulatoire, avec également de bons résultats à long terme sur l'état nutritionnel, alors que les deux patients en dialyse péritonéale intermittente sont décédés après 2 et 3 mois de dialyse. Le recul en dialyse va de 2 mois à 8 ans. Il a été observé quinze épisodes de péritonite en 18 années-patients; toutes ces péritonites ont pu être traitées par injection intrapéritonéale d'antibiotiques sans ablation du cathéter. L'albuminémie n'a pas été un facteur limitatif puisqu'un seul patient a vu ce paramètre biologique baisser de plus de 5 g/l pendant le traitement. Trois de ces neuf patients étaient encore en vie et en dialyse péritonéale en 1991 avec un recul de 18 à 24 mois. Une patiente a dû être mise en hémodialyse en raison de la survenue après huit ans de dialyse péritonéale d'une péritonite sclérosante n'ayant pas permis la poursuite de la technique et une autre patiente a été mise en hémodialyse car elle n'était plus capable de se prendre en charge seule ni de manager elle-même sa dialyse en raison de troubles mentaux relatifs à son intempérance. Trois patients sont morts dans les quatre premiers mois de la dialyse péritonéale en raison de complications aiguës de leur hépatopathie (après cependant 2, 3 et 4 mois d'application de la technique, ce qui reste nettement plus encourageant que les décès très précoces enregistrés dans les séries de Ring-Larsen [127,129] et de Wilkinson [162]), et un quatrième après quatre ans de dialyse en raison d'un empyème.

Marcus conclut que la dialyse péritonéale représente une bonne méthode de traitement de l'insuffisance rénale chronique des patients insuffisants hépatiques chroniques et ascitiques quand l'hépatopathie elle-même n'est pas fatale à court terme. Il indique que la dialyse péritonéale est souvent mieux tolérée que l'hémodialyse dans ces conditions et pense qu'elle représente le meilleur choix en cas d'insuffisance rénale chez ces patients.

Freida [54] en 1991 et Durand [36] en 1993 ont rapporté en France des séries sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement puisqu'elles constituent une partie de ce travail, et font état de résultats plus qu'encourageants.

Poulos [118], encore plus récemment, a publié en Janvier 1993 un article sur deux patientes en insuffisance rénale aiguë au cours de l'évolution d'une hépatopathie sévère avec ascite.

La première patiente est une femme alcoolique, déjà hospitalisée à trois reprises en raison de complications aiguës d'une cirrhose éthylique évoluée, et porteuse d'un shunt péritonéo-veineux. Elle a développé un syndrome hépatorénal lors de son hospitalisation (créatininémie à 778 $\mu\text{mol/l}$, urée

sanguine à 14,5 mmol/l, oligurie inférieure à 100 ml/jour) ainsi qu'une poussée d'hépatite aiguë. La dialyse péritonéale a été instituée devant l'inefficacité des traitements par remplissage hydro-électrolytique et perfusion d'albumine, ayant entraîné un œdème pulmonaire massif. Les modalités étaient celles de la dialyse péritonéale continue ambulatoire à raison de 4 échanges quotidiens de 2 litres. Le syndrome hépatorénal a régressé en quelques semaines, avec récupération des constantes biologiques antérieures (créatininémie à 200 µmol/l et urée sanguine à 3 mmol/l). Le recul actuel est de trois ans. La patiente est toujours en vie mais a développé depuis un syndrome néphrotique ayant entraîné une dégradation de la fonction rénale (créatininémie entre 300 et 400 µmol/l). Par contre, le sevrage a été obtenu et sa fonction hépatique reste stable.

La seconde patiente est une diabétique non insulino-dépendante ayant subi une gastroplastie pour obésité pathologique et ayant une stéatose hépatique secondaire à cette thérapeutique et à l'amaigrissement massif. Elle a été hospitalisée en raison de la survenue d'une hépatite aiguë et a développé une ascite et une insuffisance rénale lors de l'hospitalisation (créatininémie à 575 µmol/l, urée sanguine à 10,3 mmol/l, oligurie inférieure à 250 ml/jour). La dialyse péritonéale continue ambulatoire a également été efficace dans ce cas, puisqu'on a assisté à la restauration d'une fonction rénale subnormale en trois semaines (créatininémie à la sortie à 175 µmol/l) permettant l'arrêt de la dialyse. Le recul est actuellement de un an, sans rechute, la fonction rénale s'étant totalement normalisée.

Poulos conclut que, dans cette indication, la dialyse péritonéale, est une procédure salvatrice. Elle attribue la différence de résultats avec les anciennes séries à l'amélioration des conditions techniques de la dialyse (cathéters à double manchon, sacs à usage unique, procédures mieux codifiées).

Résultats de la prise en charge en dialyse péritonéale

Tableau 3: Résultats de la dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale en cas d'hépatopathie associée. Revue de la littérature.

| <u>Auteurs</u> | <u>Cirrhoses</u> | | <u>Hépatites fulminantes</u> | |
|--|------------------|------------|------------------------------|------------|
| | Patients | Survivants | Patients | Survivants |
| Nienhuis et al. (1963) [103] | | | 1 | 1 |
| Ritt et al. (1969) [130] | | | 3 (+1)* (+1)*** | 0 |
| York et al. (1973) [167] | | | 0 (+1)* | 0 (+1)* |
| Ring-Larsen et al. (1973) [127] | 12 | 0 | 5 | 0 |
| Jacobson et Bell (1973) [75] | 5 | 1 | | |
| Wilkinson et al. (1977) [162] | 18 (+2)** | 0 | 39 (+7)** | 4 (+2)** |
| Ring-Larsen et Palazzo (1981) [129] | 8 | 0 | 2 (+7)* | 0 (+0)* |
| Clark et O'Leary (1979) [26] | 1 | 1 | | |
| Landini et al. (1981) [85] | | | 0 (+2)*** | 0 (+2)*** |
| Segaert et al. (1985) [139] | 1 | 1 | | |
| Mactier et al. (1986) [96] | | | 4 | 3 |
| Freida et al. (1991) [54] | 2 | 2 | | |
| Marcus et al. (1992) [101] | 9 | 6 | | |
| Durand et al. (1993) [36] | 4 | 4 | | |
| Poulos et al. (1993) [118] | 1 | 1 | 1 | 1 |

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients traités à la fois par dialyse péritonéale et par exsanguinotransfusion.

** Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients traités à la fois par hémodialyse et par dialyse péritonéale.

*** Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients traités à la fois par dialyse péritonéale et par échanges plasmatiques.

Ce tableau met bien en évidence la discordance importante entre les résultats obtenus dans les années 1960 et 1970 et ceux obtenus à partir des années 1980, quand la dialyse péritonéale a connu une "révolution" technologique avec en particulier la généralisation de la dialyse péritonéale continue ambulatoire et du matériel à usage unique, ainsi qu'une meilleure codification de la technique et de ses indications sur un plan plus général.

Les pourcentages de survie supérieure à six mois sont de 83,3 % dans le groupe des malades cirrhotiques et de 85,7 % dans le groupe des hépatites fulminantes. Globalement le taux de survie à 6 mois s'établit à 84 %, à comparer aux 8 % de survivants des sept premières études ($p < 0,0001$). On peut cependant regretter de ne pas retrouver de séries comparables par leur importance numérique à celle de Wilkinson [162] ou de série récente comparant

la dialyse péritonéale et l'hémodialyse utilisant des membranes à haute perméabilité.

Parmi les difficultés de mise en œuvre de la dialyse péritonéale dans les séries les plus anciennes et fréquemment invoquées pour expliquer la désaffection pour la technique à la fin des années 1970 on relève notamment [114]:

- Les troubles de la coagulation, nécessitant une mise en place chirurgicale plutôt que percutanée du cathéter de dialyse;
- Les complications septiques;
- Du fait de l'ascite, une perte d'efficacité des échanges et une perte protéique accrue;
- Les clairances insuffisantes.

Cependant ces difficultés ne sont plus mises en évidence dans les séries les plus récentes. La série publiée par Marcus en 1992 ne fait état d'aucune difficulté particulière à la mise en place du cathéter, retrouve une qualité de dialyse tout-à-fait satisfaisante sans perte protéique excessive, et l'incidence de péritonite observée est quasiment superposable à celle des séries des patients non ascitiques [101]. De même celle de Poulos ne fait état non plus d'aucune difficulté de cet ordre [118]. Ces résultats seront commentés plus loin avec nos propres résultats.

Shunt péritonéo-veineux de LeVein

Cette technique chirurgicale, qui est simple à appliquer, consiste à établir une communication péritonéo-veineuse à travers un tube de silicone multiperforé situé dans le péritoine, et relié à une valve extra-péritonéale placée sous le plan musculaire de la paroi antérieure de l'abdomen. De cette valve part un autre tube de silicone qui, par un trajet sous-cutané, puis à travers la jugulaire interne, atteint la veine cave supérieure (cf figure 1). Le système valvulaire de polypropylène permet le passage de l'ascite à la circulation systémique quand il existe un gradient de pression supérieur à 3 cm d'eau entre la cavité péritonéale et la veine cave supérieure, et se ferme en empêchant le reflux de sang quand cette condition n'est pas remplie [86].

Durant ces dernières années, cette technique a été très employée dans la prise en charge des syndromes hépato-rénaux [44,45,55,93,115]. Dans la mesure où l'on pense que l'anomalie sous-jacente est un défaut de distribution du volume extra-cellulaire avec en conséquence une diminution du volume circulant efficace, il semble logique de tenter de redistribuer les liquides corporels de façon que le compartiment central soit rempli tout en obtenant la diminution de l'ascite. Il est de fait qu'on observe habituellement après la mise

en place d'un tel dispositif un accroissement considérable de la filtration rénale [43].

Il n'existe malheureusement que peu d'études bien documentées sur les "succès" attribués à cette technique dans le syndrome hépatorénal; en particulier le diagnostic de certitude de syndrome hépatorénal n'est que rarement établi. En fait, beaucoup de ces patients ont plus probablement une insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à une hypovolémie efficace, et donc réversible avec la restauration d'un volume sanguin normal [44]. Les études dans lesquelles le diagnostic de syndrome hépatorénal a été formellement établi montrent certes une amélioration biologique notable de la fonction rénale, mais pas d'amélioration de la survie des patients par rapport au traitement médical seul [30,43,60,93,135]. Il semble par contre que biologiquement la progression de l'insuffisance rénale soit enrayée [93].

Il faut de plus souligner que cette technique, surtout employée chez des patients fragilisés, n'est pas dénuée d'une morbidité élevée. La mortalité opératoire relevée sur plus de 500 cas atteint 25% [43]. Les complications principales sont les problèmes infectieux et septicémiques, la coagulation intravasculaire disséminée (pouvant concerner jusqu'à un patient sur trois [44]), l'insuffisance cardiaque consécutive à l'augmentation considérable du retour veineux et donc du travail cardiaque, l'insuffisance hépatique et les ruptures de varices œsophagiennes. A long terme, la présence dans le péritoine du tube de drainage peut entraîner une fibrose péritonéale [59]. Enfin, dans environ 30 % des cas, on observe une obstruction du shunt dans les mois qui suivent son implantation, en raison d'une thrombose de la veine cave supérieure, de l'oreillette droite ou du versant veineux de la prothèse, ou à cause de la présence de dépôts fibrineux dans la valve ou le cathéter [59]. Elle ne doit donc être utilisée qu'après mûre réflexion, chez des patients sélectionnés, chez lesquels une amélioration de la fonction hépatique

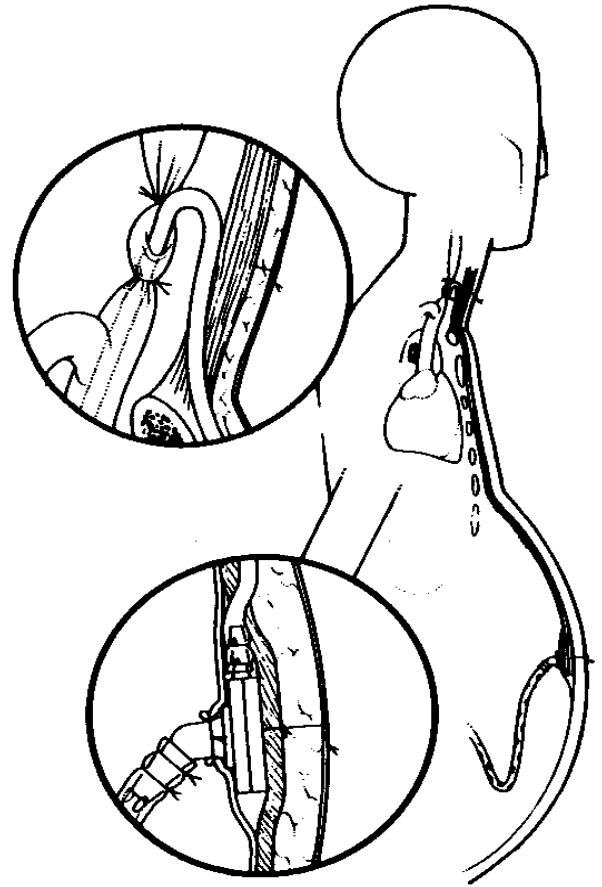


Figure 1. Implantation schématique du shunt péritonéo-veineux de Le Vein. D'après Le Vein [86]

reste possible [43], et une évaluation complémentaire de son efficacité réelle dans cette indication reste nécessaire [44].

Dans le même ordre d'idée, certains auteurs ont proposé de traiter le syndrome hépatorénal par l'établissement d'un shunt porto-cave, soit chirurgicalement [137], soit par voie transjugulaire, à l'aide d'une endoprothèse [84]. Les résultats ont été positifs, mais les auteurs de ces deux publications admettent eux-mêmes que le diagnostic de syndrome hépatorénal n'était pas solidement étayé et qu'il s'agissait plus probablement d'insuffisances rénales fonctionnelles, répondant bien au remplissage vasculaire et à l'augmentation du volume circulant efficace.

Greffe hépatique

Depuis les premières études sur le sujet [74], de nombreuses recherches ont rapporté une rapide normalisation de la fonction rénale après une transplantation hépatique, et ainsi suggéré que cette procédure est la seule alternative thérapeutique curative pour les patients cirrhotiques au cours du syndrome hépatorénal. Dans une étude rétrospective sur 294 patients ayant subi une greffe hépatique, Gonwa [63] reprend les résultats de 31 patients ayant été traités pour un syndrome hépatorénal. Alors que la fonction rénale des patients sans syndrome hépatorénal décroît significativement après la greffe pendant la première année (en relation semble-t-il avec l'administration de ciclosporine), celle des patients ayant souffert de syndrome hépatorénal augmente au contraire significativement. Un an après la greffe, les différences de filtration glomérulaire et de créatininémie entre les deux groupes de patients sont statistiquement non significatives. Cette spectaculaire amélioration de la fonction rénale a été effective pour 90 % des patients chez lesquels le diagnostic de syndrome hépatorénal avait été posé et qui ont survécu à l'intervention. Chez trois patients, l'insuffisance rénale a persisté et l'hémodialyse est restée nécessaire, ce qui laisse à penser que leur insuffisance rénale n'était pas due uniquement à leur hépatopathie, et que le diagnostic initial de syndrome hépatorénal peut probablement être rediscuté. Deux de ces patients ont bénéficié par la suite d'une greffe rénale avec succès. La mortalité péri-opératoire et la survie à long terme sont comparables à celles des autres patients greffés. Ceci confirme les résultats préliminaires publiés par Gonwa en 1989 [64].

Pourtant certaines études récentes indiquent que la probabilité de survie après une transplantation hépatique n'est pas satisfaisante chez les patients cirrhotiques en insuffisance rénale. Cuervas-Mons et al. [28] ont étudié rétrospectivement 27 variables cliniques et biologiques dans une population de 93 patients adultes ayant subi au total 128 transplantations hépatiques et ont

conclu que la créatininémie pré-opératoire est le facteur prédictif pré-opératoire le plus discriminant pour déterminer le risque de mortalité péri-opératoire. Une créatininémie pré-opératoire supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$ dans cette série est associée à un risque de décès post-opératoire de 79 %, alors que la mortalité globale n'est que de 35,5 %. Rimola et al. [125] ont étudié la fonction rénale après transplantation hépatique et la valeur pronostique de 16 données cliniques ou biologiques pré-, intra- et post-opératoires chez 102 adultes ayant subi une greffe hépatique. Ils ont montré que les patients souffrant d'hépatopathie développent pendant la période post-opératoire dans des proportions importantes un épisode d'insuffisance rénale plus ou moins réversible (48 % d'insuffisance rénale précoce et 35 % d'insuffisance rénale tardive, soit au total 67 % des patients ayant subi une greffe hépatique qui font ainsi au moins un épisode d'insuffisance rénale). Les seuls facteurs importants à prendre en compte en ce qui concerne la survie post-opératoire sont l'existence d'une insuffisance rénale pré-opératoire, d'une infection sérieuse post-opératoire ou d'une réaction de rejet du greffon. Parmi le groupe des patients insuffisants rénaux, la mortalité péri-opératoire atteint 58 %, contre seulement 13 % chez les patients ayant une fonction rénale conservée, pour une mortalité globale de 25 %. Sur les 26 patients ayant une insuffisance rénale avant l'intervention, 11 patients (soit 42 %) ont retrouvé par la suite une fonction rénale normale, ce qui démontre que leur insuffisance rénale était d'origine fonctionnelle. Les 15 autres patients sont tous décédés.

Ces données suggèrent que la transplantation hépatique devrait être indiquée chez les patients cirrhotiques ascitiques avant la survenue de l'insuffisance rénale et que l'identification d'autres facteurs pronostiques est essentielle pour une sélection adéquate des candidats à une transplantation hépatique.

Techniques diverses

D'autres techniques enfin ont été essayées avec plus ou moins de bonheur et ont fait l'objet de publication.

Dialyse extra-corporelle de l'ascite

Hariprasad [70] a publié un cas en 1981 de guérison de syndrome hépatorénal par cette technique. Il s'agissait d'un patient porteur d'une cirrhose éthylique responsable d'une ascite massive réfractaire et d'une cardiomyopathie éthylique, en insuffisance rénale aiguë. La cardiomyopathie rendait l'implantation d'un shunt péritonéo-veineux de type LeVeen impossible, la fonction myocardique résiduelle ne pouvant faire face à l'importante augmentation du retour veineux consécutive à cette technique; le patient avait

également été récusé en dialyse péritonéale et en hémodialyse. Il a donc été traité par ultrafiltration et dialyse extra-corporelle du liquide d'ascite. La technique a été bien supportée malgré la pression artérielle initiale du patient à 60/40 mmHg et l'ultrafiltration importante pouvant atteindre 6 litres en une seule séance. Après 18 jours de traitement, les résultats cliniques et biologiques ont été jugés très satisfaisants (diminution du poids de 66,7 à 51,6 kg, du périmètre ombilical de 183 à 102 cm, augmentation de la diurèse de 300 à 600 ml par jour, de la clairance de la créatinine de 1,9 à 8,8 ml/mn, diminution de la kaliémie de 6,4 à 4,2 mEq/l) et le patient est retourné à domicile. Il a ensuite été traité en externe à raison d'une séance hebdomadaire de 4 heures pendant 36 semaines en restant cliniquement stable.

Pour Hariprasad, les avantages de la technique consistent en une héparinisation réduite, en l'absence de perte protéique et en la possibilité d'utiliser, contrairement à la dialyse péritonéale, des cathéters de petit calibre, donc moins traumatisants. Il met également en avant la durée des séances de dialyse, de 4 heures pour cette technique contre 36 heures par séance de dialyse péritonéale intermittente (en 1981) et les hautes performances dialytiques obtenues.

Cependant deux autres cas publiés par Adler [1] en 1982 font état de résultats beaucoup moins nets. Il s'agissait de deux patients cirrhotiques et ascitiques en insuffisance rénale aiguë, chez lesquels la technique a été employée, en alternance avec l'hémodialyse chez un des patients. Les résultats ont été équivalents à ceux obtenus par l'hémodialyse sur le plan biologique, avec nettement moins de complications hémorragiques qu'en employant l'hémodialyse, et une diminution de l'ascite a été observée, mais les deux patients sont décédés après respectivement 10 et 14 jours de traitement.

Hémofiltration artério-veineuse continue

Cette technique a été employée à une reprise chez une femme de 43 ans souffrant de cirrhose biliaire primitive d'évolution très rapide et ayant développé un syndrome hépatorénal en même temps qu'une dégradation nette de sa situation hépatique [25]. L'hémofiltration a été mise en place au quatrième jour d'évolution du syndrome hépatorénal, en plus du traitement médical par albumine, dopamine et desmopressine. L'évolution a été marquée par une coagulation intravasculaire disséminée nécessitant l'emploi de plasma frais congelés. Cette patiente a bénéficié d'une greffe hépatique après quelques jours, et l'hémofiltration a été remplacée au troisième jour post-opératoire par des séances classiques d'hémodialyse pour encore 48 heures. La fonction rénale est revenue à la normale au 17^{ème} jour post-opératoire. Il est difficile de tirer des conclusions de cet unique cas publié, mais il semble que cette technique

n'ait pas vraiment fait la preuve de sa supériorité sur les autres techniques d'épuration extra-rénale dans cette indication.

Prostaglandines

Les hypothèses sur le rôle des prostaglandines et du thromboxane A₂ dans la genèse du syndrome hépatorénal ont logiquement conduit à de nouvelles approches thérapeutiques médicamenteuses.

Les premiers essais ont consisté à injecter de la prostaglandine A₁ en intraveineux [6] ou même directement de la prostaglandine E₁ dans l'artère rénale [171], ou à administrer des inhibiteurs de la thromboxane synthétase [168,169]. Ces tentatives n'ont malheureusement apporté aucun effet bénéfique pour les patients, même si par ailleurs la perfusion de prostaglandine A₁ améliore nettement la perfusion rénale et le flux sanguin rénal des patients qui n'ont qu'une insuffisance hépatique modeste [6].

Feverly [49] a par contre publié une série de quatre patients porteurs d'une cirrhose éthylique et souffrant de syndrome hépatorénal traités par du misoprostol per os, un analogue de synthèse de la prostaglandine E₁, à une dose deux fois supérieure à celle préconisée pour le traitement de l'ulcère gastrique, i.e. 400 µg quatre fois par jour, et par perfusion d'albumine et de plasma frais congelé, sans qu'il soit relevé d'effet indésirable notable.

Le traitement a permis le retour à une diurèse normale ainsi qu'une diminution de la créatininémie d'un facteur deux et une correction de l'hyponatrémie en deux semaines en moyenne. Malheureusement, trois des patients sont rapidement décédés, 10, 30 et 40 jours après l'arrêt du traitement, en raison d'une rupture de varices œsophagiennes pour le premier, d'une poussée d'encéphalopathie hépatique pour le second et d'une surinfection pulmonaire pour le troisième. Le quatrième patient a pu bénéficier d'une greffe hépatique, entraînant la guérison totale du syndrome hépatorénal. Les résultats semblent donc encourageants, même si, comme pour les autres techniques, l'effet est plus net sur le plan biologique que sur la durée de survie des patients.

Il est également à noter que dans un cas on avait assisté à la réapparition du syndrome hépatorénal 10 jours après l'arrêt du traitement par misoprostol, ce qui amène à s'interroger sur la durée utile du traitement.

Cependant l'efficacité du misoprostol per os ou des prostaglandines par voie intra-veineuse a été remise récemment en cause. Ginès et al. [58] ont administré du misoprostol per os à la dose de 200 µg 4 fois par jour pendant 4 jours à 9 patients cirrhotiques et ascitiques dont 4 avaient une insuffisance

rénale modérée avec une filtration rénale mesurée entre 20 et 30 ml/mn. Ils n'ont relevé aucun changement significatif pour la créatininémie, l'urée sanguine, la filtration rénale, la clairance de l'eau libre ou l'excrétion sodée. Ils ont par contre observé des effets secondaires à type de diarrhée dans 4 cas. De même, la perfusion intraveineuse chez 7 autres patients cirrhotiques et ascitiques de Prostaglandine E₂ n'a apporté aucun changement significatif pour ces paramètres.

Ginès attribue la différence entre ses résultats et ceux de Fevery soit à la différence de dose entre les deux études (mais les diarrhées dues au misoprostol sont dose-dépendantes, et apparaissent dès 800 µg/jour, ce qui ne permet pas d'utiliser le dosage préconisé par Fevery), soit au fait que Fevery a énergiquement perfusé ses patients, soit à la combinaison de ces deux facteurs.

Quoi qu'il en soit, ce traitement nécessite encore une évaluation correcte, à la fois pour tester son efficacité et pour éventuellement en préciser les modalités.

Echanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques ont également été employés dans le traitement de l'insuffisance rénale secondaire à une hépatopathie aiguë, en s'inspirant des travaux effectués avec cette technique pour le traitement du coma hépatique.

Nous avons déjà signalé l'article de York [167] qui a employé cette méthode conjointement à la dialyse péritonéale.

Landini [85] rapporte en 1981 une série de sept patients traités par cette technique pour hépatite fulminante dans un cas, cirrhose éthylique compliquée d'encéphalopathie hépatique avec insuffisance rénale dans un cas, leptospirose dans deux cas, intoxication par Amanite phalloïde dans trois cas, avec l'appoint de l'hémodialyse chez la patiente souffrant d'hépatite fulminante et de la dialyse péritonéale dans les deux cas de leptospirose.

Les patients ont tous survécu. La patiente cirrhotique et ascitique souffrant d'encéphalopathie hépatique, traitée uniquement par échanges plasmatiques a retrouvé un état de conscience normal et ses constantes biologiques sont revenues à leur niveau antérieur à l'épisode aigu. Pour les auteurs, cette technique représente un bon moyen d'épuration en cas d'insuffisance hépato-rénale. Cependant, il ne s'agit pour eux que d'un traitement des affections aiguës, aidant l'organisme à atteindre la phase d'amélioration hépatique, et qui ne saurait être poursuivi pendant longtemps.

Récapitulation

Dans les années 1970, la dialyse péritonéale dans le cadre de l'insuffisance rénale associée à une hépatopathie, notamment chez le cirrhotique ascitique, a surtout été un remarquable échec, au moins sur le plan clinique et de l'amélioration du pronostic vital. En effet, la durée de survie des patients traités par cette technique, loin d'être allongée, était plutôt abrégée du fait de nombreux effets indésirables fatals à ces patients fragiles, même si sur le plan biologique on notait un relatif succès et une amélioration des paramètres biologiques. Par contre les séries les plus récentes semblent nettement plus encourageantes. Même si le petit nombre de patients concernés ne permet pas vraiment de conclure, la dialyse péritonéale, appliquée à des patients non moribonds, semble devoir mériter au moins une nouvelle évaluation de son efficacité et de son intérêt dans cette indication.

L'hémodialyse peut être indiquée chez des patients en insuffisance hépatique aiguë potentiellement réversible avec coma hépatique ou syndrome hétérorénal et chez les patients porteurs d'hépatopathies sévères en attente de greffe hépatique. Il faut toutefois accorder une attention toute particulière à la prescription de la dialyse et à ses modalités ainsi qu'à l'utilisation des médicaments chez ces patients particulièrement fragiles.

Le shunt péritonéo-veineux de Le Veen montre également une bonne capacité de restauration d'une fonction rénale normale en cas d'insuffisance rénale liée à une hypovolémie efficace, et reste donc une bonne indication chez des patients dûment sélectionnés.

D'une façon plus générale, il semble jusqu'à présent que le facteur essentiel de la survie soit l'état hépatique sous-jacent. Les séries prenant en compte des patients en insuffisance hépatique terminale et quasi moribonds ne montrent pas d'efficacité de la technique employée, quelle qu'elle soit, principalement en raison de l'état désespéré des patients sur lesquels on est amené à intervenir.

Par contre, quand l'hépatopathie sous-jacente est à même de s'amender, ou tout au moins de se stabiliser, au moins à court terme, la thérapeutique rénale substitutive prend alors toute sa valeur en permettant une amélioration nette du pronostic vital. Elle peut en particulier permettre d'améliorer un patient en attente de greffe hépatique, seul traitement véritablement efficace à très long terme, et lui assurer un confort de vie suffisant.

Jusqu'à présent, aucune des techniques substitutives en présence n'avait, dans les séries relevées dans la littérature, vraiment fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres, mais les séries les plus récentes publiées sur

l'emploi de la dialyse péritonéale semblent nettement faire pencher la balance en faveur de cette technique. Sur un plan plus définitif, la greffe hépatique, quand elle est techniquement possible, reste la solution de référence. Le traitement par misoprostol, même s'il a donné lieu à quelques résultats encourageants, réclame une évaluation plus complète avant de pouvoir donner un jugement correct sur sa valeur.

Rappels sur la dialyse péritonéale

Généralités

Principe

Au cours de l'insuffisance rénale, toutes les fonctions rénales sont atteintes à des degrés divers. En cas d'insuffisance rénale évoluée, le remplacement de ces fonctions défaillantes devient nécessaire à la survie même du patient. La dialyse péritonéale réalise des échanges d'eau et de substances dissoutes entre le plasma et le liquide de dialyse introduit dans l'abdomen, en utilisant le péritoine comme une membrane semi-perméable naturelle imparfaite. La perte d'eau ou ultrafiltration est obtenue grâce à la création d'un gradient de pression osmotique entre les deux milieux. L'épuration des substances se fait essentiellement par diffusion passive à partir du sang circulant dans les capillaires péritonéaux [48].

La dialyse péritonéale permet l'évacuation des déchets du métabolisme tels que l'urée, la créatinine, les phosphates, le potassium, l'eau, etc.... ainsi que la correction de l'acidose métabolique en apportant du lactate se transformant en bicarbonate au niveau hépatique [81].

La première utilisation clinique du péritoine remonte à 1923. Ses faibles performances imposent des séances de 12 heures répétées trois fois par semaine [48]. En 1975, la réflexion sur la "dialyse idéale" amène Popovich et Moncrief à définir le concept de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : dialyse continue, sans machine, efficace et réalisable à domicile [48,116,155]. En raison des troubles engendrés par les traitements intermittents, ils envisagent une dialyse "à l'équilibre" dont les faibles performances intrinsèques sont compensées par le caractère continu des échanges, ce qui en ferait une méthode efficace et mieux tolérée.

Physiologie

Ultrastructure du péritoine

La cavité péritonéale est bordée par une membrane séreuse continue formée d'une unique couche mésothéliale soutenue par du tissu conjonctif. Il existe de façon physiologique une petite quantité de liquide dans la cavité péritonéale (moins de 100 ml), ce qui, associé au surfactant sécrété par les cellules mésothéliales, permet la lubrification de la cavité péritonéale, dans laquelle les organes internes peuvent bouger. Le péritoine viscéral recouvre les organes viscéraux et le péritoine pariétal borde la surface interne de la paroi abdominale. Les cellules mésothéliales sont des cellules aplaties et allongées de

0,6 à 2 μm d'épaisseur. De leur face endoluminale partent de nombreuses extensions cytoplasmiques de 2 à 3 μm de longueur, les microvilli [34,65,80,81,155], ce qui augmente la surface de 1,70 m^2 de surface basale jusqu'à 40 m^2 de surface totale [65,80,81,155]. Cependant la surface effective participant à la dialyse péritonéale serait inférieure à 1 m^2 , 20 % des capillaires péritonéaux seulement étant perfusés à l'état normal [154,166]. On observe des vésicules de pinocytose abondantes et souvent confluentes qui occupent la plus grande partie du cytoplasme tout en prédominant au niveau de la base des microvillosités, et s'ouvrent soit vers la cavité péritonéale, soit vers le pôle basal de la cellule [5,34].

Il existe sous la couche cellulaire mésothéliale une membrane basale. Comme partout dans l'organisme, l'interstitium est composé de faisceaux de fibres collagène et de filaments de protéoglycanes dans une matrice gélatineuse. Ces filaments forment un réseau très fin remplissant les espaces entre les fibres collagène. Le liquide interstitiel est piégé dans les espaces minuscules entre les filaments de protéoglycanes. Les liquides peuvent traverser la matrice de l'interstitium par diffusion ou convection, en entraînant avec eux des molécules d'électrolytes, d'oxygène, d'oxyde de carbone et de nutriments [80].

La dialyse péritonéale entraîne des modifications sur le péritoine. Dobbie et al. ont mis en évidence des lésions de dégénérescence cellulaire mésothéliale et d'œdème cellulaire [34]. Il existe également une relative prolifération cellulaire mésothéliale plus ou moins anarchique et une diminution des microvilli [81], une désorganisation du tissu interstitiel et des fibres collagènes, des solutions de continuité au niveau du mésothélium [154].

Chez le sujet insuffisant rénal non encore dialysé, on retrouve également des modifications de la structure du péritoine. Il existe habituellement une polysérite et l'on retrouve fréquemment une lame d'ascite lors de la pose du cathéter de dialyse. A la biopsie, on constate qu'il existe un certain degré d'hypervascularisation et une augmentation de l'épaisseur de l'interstitium due en grande partie à un œdème interstitiel [154].

Vascularisation

La vascularisation du péritoine viscéral se fait par l'intermédiaire des branches de division des artères mésentériques et coeliaque. Le retour veineux est assuré par le système porte. Le péritoine pariétal est vascularisé par les branches des artères circonflexes, iliaques, lombaires, intercostales et épigastriques. Le drainage veineux est dirigé vers la veine cave, ce qui explique que les traitements intrapéritonéaux ne sont soumis qu'en partie au phénomène de premier passage hépatique. Les capillaires pariétaux et viscéraux se

ramifient de façon très complexe. Les capillaires péritonéaux ont une couche endothéliale et une membrane basale continues ne comportant que quelques rares fenestrations [65, 80].

Drainage lymphatique

Il est sous la dépendance de vaisseaux lymphatiques spécialisés localisés dans le péritoine sous-diaphragmatique. A ce niveau la membrane basale et le treillis de tissu conjonctif sous-jacent deviennent fenestrés et permettent ainsi aux cellules mésothéliales et endothéliales de former un canal de la cavité péritonéale vers les lacunes lymphatiques. Le drainage lymphatique se fait ensuite vers le canal lymphatique droit et le canal thoracique. Il agit comme un système à sens unique permettant le retour du liquide et des protéines en excès dans la cavité abdominale vers la circulation systémique [80].

Bien que les lymphatiques drainant les fluides et les électrolytes en provenance de la muqueuse intestinale traversent le mésentère avant de se jeter dans le canal thoracique, ils ne contribuent pas significativement à l'absorption liquidienne en provenance de la cavité péritonéale [123].

Le liquide intra-péritonéal est absorbé dans les lymphatiques subdiaphragmatiques par convection et ce phénomène est virtuellement la seule voie permettant l'absorption des macromolécules (masse supérieure à 20 000 Daltons), des particules biologiquement inertes, des cellules, et la voie principale d'absorption des liquides iso-osmotiques iso-oncotiques présents dans la cavité péritonéale [2,52,80,95,97,144].

Cette notion est à la base des évaluations de l'absorption lymphatique qui représente environ 1 ml/mn (de 0,5 à 1,5 ml/mn) [95,97].

Echanges transpéritonéaux

Le péritoine mésentérique représente la part la plus importante du péritoine concerné par les échanges transpéritonéaux [155]. Ceux-ci se produisent soit par diffusion, soit par convection. Le transport des petites molécules entre la microcirculation péritonéale et la cavité péritonéale se produit surtout par diffusion.

La diffusion nette d'une substance est directement proportionnelle au gradient de concentration de cette substance et inversement proportionnelle à la racine carrée de sa masse moléculaire. L'oxygène, l'oxyde de carbone, l'alcool et les acides gras, qui sont à la fois hydro- et liposolubles, peuvent diffuser à travers la portion lipidique des membranes biologiques. Les chiffres de leur transport transmembranaire sont deux fois plus élevés que ceux de l'eau. L'eau

et les substances hydrosolubles doivent emprunter des passages transcellulaires mal connus ou des fissures intercellulaires. En effet les jonctions cellulaires ne sont pas occlusives, mais discontinues, ménageant entre deux cellules contiguës un espace d'environ 40 angströms dont les dimensions varient en fonction des conditions physiologiques (et en particulier de la respiration en ce qui concerne le péritoine diaphragmatique) ou pathologiques (péritonite, ascite, réaction inflammatoire) [5].

On trouve de nombreuses charges électriques négatives à la surface de l'endothélium capillaire et des cellules mésothéliales, ainsi que dans l'interstitium [66]. Les charges électriques portées par les solutés peuvent donc modifier leur capacité à emprunter des passages intracellulaires.

Le transport de masse ou phénomène de convection est un mécanisme de transport important pendant les échanges en dialyse péritonéale utilisant des solutions qui contiennent des agents osmotiques. Que le transport de masse soit induit par un gradient de pression osmotique ou hydrostatique, les mouvements hydriques et de nombreuses molécules sont plus importants que ce qu'on attendrait du phénomène de simple diffusion. Les substances de masse moléculaire trop élevée pour pouvoir passer facilement à travers les 'pores' des membranes créent un gradient de pression osmotique, ce qui entraîne des mouvements de convection de l'eau à travers les pores de la membrane. Pendant le phénomène de convection, les concentrations du sodium et du potassium par litre d'ultrafiltrat sont habituellement très inférieures à leurs concentrations respectives dans le liquide extra-cellulaire, ce qui révèle un phénomène de tamisage par la membrane. Un tel effet de tamisage pourrait relever soit des interactions entre les charges des électrolytes et celles présentes à la surface au niveau des liaisons intercellulaires et de la matrice interstitielle, soit d'un phénomène d'ultrafiltration à travers de très petits passages, peut-être au niveau des capillaires proximaux [108].

Les mécanismes de diffusion et de convection sont indépendants l'un de l'autre. Cependant, le phénomène de tamisage qui intervient pendant l'ultrafiltration crée un gradient de concentration pour les électrolytes, ce qui entraîne une augmentation de leur transport par diffusion. Par contre, la diffusion limite l'ultrafiltration en raison de l'absorption progressive du glucose et donc de la disparition du gradient de concentration en glucose et de la pression osmotique résultante [80].

Le transport pinocytotique des solutés à travers les cellules est un mécanisme important pour le transport des macromolécules. De petites quantités de protéines plasmatiques fuient depuis les veinules vers la cavité péritonéale. Toutefois, il n'existe pas de preuve d'un possible retour des

macromolécules vers le sang à travers la paroi capillaire. La principale voie pour l'absorption des macromolécules en provenance de la cavité péritonéale semble être le réseau lymphatique subdiaphragmatique [2,52,80,95,97,144].

Maximum des clairances de l'urée

En dialyse péritonéale chez l'adulte, les clairances sont proportionnelles au débit de dialysat. Cependant les clairances maximales de l'urée ne dépassent pas en pratique 30 ml/mn, même avec des cycles très rapides [148]. Les clairances hebdomadaires de l'urée sont en pratique à peu près égales au débit de dialysat. Popovich et al. les évaluent ainsi à 84 litres par semaine chez les patients ayant 5 échanges journaliers et 2 litres d'ultrafiltration, et à 70 litres par semaine chez les patients ayant 4 échanges journaliers [116].

Quoiqu'il ait été suggéré que les clairances de l'urée sont limitées par le flux sanguin péritonéal effectif, certains arguments indirects indiquent que ce n'est pas le cas [108]. En effet, le débit sanguin splanchnique est compris entre 1200 et 1700 ml/mn. Cependant, il faut déduire la perfusion du foie, de la rate et des organes sans contact avec le dialysat. La quantité de sang perfusant réellement la cavité péritonéale n'est que de 100 à 150 ml/mn. Les échanges au cours de la dialyse concernant principalement le réseau capillaire, la quantité de sang qui participe réellement à la dialyse se trouve dans la zone de 50 à 80 ml/mn [154]. Ce faible débit sanguin peut être responsable des faibles clairances observées en dialyse péritonéale intermittente; cependant, en dialyse péritonéale continue ambulatoire, où par définition les temps de contact sont longs et la dialyse "à l'équilibre", le flux sanguin n'a probablement qu'une importance faible sur la qualité d'épuration, du moins en l'absence d'insuffisance cardiaque majeure [154,158].

Par contre, l'absorption lymphatique continue pendant les échanges diminue les clairances de petites molécules d'environ 17 % [98]

Phénomène d'équilibration

Quand une solution est placée dans la cavité péritonéale, les substances en solution dans le sang et dans le liquide de dialyse s'équilibrent lentement. La vitesse d'équilibration pour une substance donnée est fonction de sa taille. Il existe aussi des différences individuelles entre les patients qui peuvent avoir des vitesses d'équilibration différentes pour une même substance et donc des clairances différentes. Le coefficient de transfert de masse par unité de surface représente le meilleur reflet de la perméabilité péritonéale. En pratique cependant, cette mesure est difficilement réalisable [80,154,158] Afin d'évaluer le fonctionnement de la membrane péritonéale, Twardowski et al. [152] ont

proposé l'utilisation des rapports de la concentration dans le Dialysat par rapport à la concentration dans le Plasma (D/P) d'une substance donnée, obtenus lors d'un test d'équilibration péritonéale, ainsi que le rapport de la concentration au temps t par rapport à la concentration initiale du glucose (D/D₀). Après un temps de contact de quatre heures avec un soluté de dialyse concentré à 2,5% de dextrose, les rapports moyens d'équilibration pour l'urée, la créatinine, le sodium, le potassium et les protéines s'établissent respectivement à 0,90, 0,70, 0,85, 0,70, et 0,001. Le rapport de la concentration finale en glucose par rapport à la concentration initiale est de 0,40 quand on utilise une solution à 2,5% de dextrose [151].

Le test d'équilibration permet de caractériser les patients en hauts, moyens et faibles transporteurs péritonéaux en fonction de leur D/P respectifs [151].

Les patients ayant des perméabilités péritonéales élevées (D/P supérieur à la moyenne + 1 déviation standard) absorbent rapidement le glucose et donc réduisent également plus rapidement le gradient de pression osmotique. Ils sont dits "hyperperméables". De ce fait, ils ne produisent qu'une faible ultrafiltration en dialyse péritonéale continue ambulatoire standard, parfois même en utilisant des solutés hypertoniques. En raison de leur capacité à transporter rapidement les substances du sang vers le liquide de dialyse, ces patients, même quand ils ont perdu toute fonction rénale résiduelle, sont correctement dialysés avec moins de 24 heures de dialyse par jour. La meilleure solution est de pratiquer des échanges courts et fréquents de façon à conserver une ultrafiltration adéquate. La technique la plus efficace est d'utiliser un régime de dialyse péritonéale intermittente nocturne par cycleur. En effet, les courbes d'équilibrations de ces patients mettent en évidence des D/P pour les petites molécules à 1 ou 2 heures supérieurs à ceux obtenus après 4 heures de dialyse par les patients ayant des perméabilités moyennes ou basses. On peut donc atteindre les mêmes clairances avec des temps de contact péritonéal 50 à 75 % plus courts, tout en limitant les phénomènes de réabsorption lymphatique et d'absorption glucidique à l'origine de la baisse de l'ultrafiltration [80,152].

Les patients dont les D/P sont compris entre la moyenne et la moyenne + 1 déviation standard ont une perméabilité moyenne-haute. La dialyse péritonéale continue ambulatoire standard utilisant 8 à 9 litres de dialysat par jour est pour eux la meilleure prise en charge. En utilisant des solutés moyennement concentrés à 2,5% de dextrose, ils peuvent avoir à la fois une bonne qualité d'ultrafiltration et de dialyse [80,152].

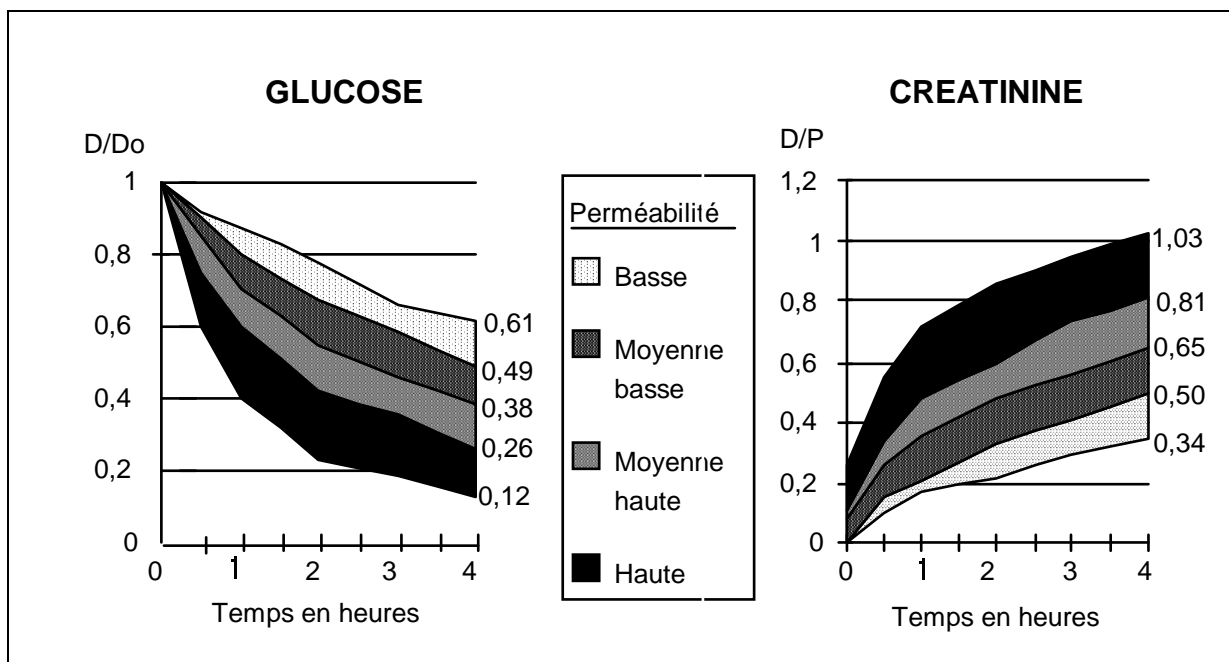


Figure 2. Test d'équilibration dans une population témoin. Les aires colorées par différents motifs représentent les intervalles correspondant aux courbes d'équilibration des différentes catégories de patients. Les lignes les délimitant correspondent aux courbes de transport maximal, moyen + 1 déviation standard (ds), moyen, moyen - 1 ds, minimal. Le transport est d'autant plus important que le rapport D/P de la créatinine est plus élevé et que le rapport D/D₀ du glucose est plus bas.

D'après Twardowski et al. [150,151,152]

De nombreux patients avec une perméabilité moyenne-basse (D/P entre la moyenne et la moyenne - 1 déviation standard) et une fonction rénale résiduelle négligeable peuvent également être pris en charge en dialyse péritonéale continue ambulatoire mais nécessitent plus de 8 à 9 litres par jour. D'un autre côté, ces patients sont capables de générer de gros volumes d'ultrafiltration avec des solutés faiblement concentrés en glucose [80,152].

Enfin les patients hypoperméables (D/P inférieur à la moyenne - 1 déviation standard) sont habituellement sous-dialysés même s'ils peuvent facilement équilibrer leur balance hydrique. Quand ils n'ont plus aucune fonction rénale, ils éprouvent souvent des difficultés à atteindre une qualité de dialyse correcte. Il peut s'avérer inévitable de transférer ces patients vers l'hémodialyse [80,152].

A la fin des années 1980, l'équipe de Verger a mis au point une autre technique d'exploration de l'efficacité de la dialyse chez un patient. Cette méthode, actuellement très employée, consiste à calculer le moment où les courbes d'équilibration du glucose et de l'urée se croisent (temps APEX). L'utilisation d'une échelle semi-logarithmique pour le temps permet de transformer les courbes d'équilibration en droites dont il est facile de calculer les équations par régression linéaire. Cette méthode permet de ne faire que quatre dosages en deux heures, pourvu que les temps de prélèvement soient notés de façon très précise. Les valeurs de référence ont été établies avec des

volumes de 2 litres de dialysat Baxter-Dianéal® hypertonique à 3,86 % de glucose. Un temps APEX compris entre 49 et 89 minutes correspond à une fonction péritonéale normale; un temps APEX court est le reflet d'un péritoine hyperperméable; un temps APEX allongé correspond à un péritoine hypoperméable. Conjointement on dose les variations du sodium du dialysat qui doit normalement baisser d'au moins 5 mEq/l en deux heures, car l'ultrafiltration est composée pour moitié d'eau libre [157,158]. Un temps APEX très élevé, ou normal mais associé à une ultrafiltration basse sans variation de sodium doit faire suspecter une perte de surface péritonéale ou faire rechercher une cause hémodynamique. Un temps APEX normal ou modérément élevé avec une variation normale du sodium et une ultrafiltration basse doit faire suspecter une fuite de dialysat dans la paroi, une malposition du cathéter ou une réabsorption lymphatique accrue [157,158].

Forces en jeu

Dans les conditions physiologiques, il existe une fuite permanente d'ultrafiltrat vers la cavité péritonéale (cf figure 3).

Les mouvements liquidiens à travers le péritoine sont gouvernés par les gradients de pression hydrostatique et oncotique entre les capillaires et l'interstitium [68]. La pression hydrostatique intracapillaire tend à faire passer le plasma et les substances dissoutes à travers les pores de la paroi vers l'espace péritonéal, surtout au niveau des capillaires proximaux. Ce phénomène est accentué par la pression colloïdale et par le niveau relativement bas de la pression hydrostatique dans l'espace interstitiel. Dans les conditions physiologiques, au niveau des tissus autour de la cavité péritonéale, la pression hydrostatique nette contre la paroi capillaire est plus importante que la pression oncotique du plasma et des protéines interstitielles, entraînant un gradient de pression légèrement positif entre la lumière capillaire et les tissus environnants. Ceci entraîne une fuite permanente d'ultrafiltrat en-dehors des capillaires. C'est cet ultrafiltrat qui devient le liquide interstitiel libre dont dérive ensuite la lymphe. La proportion exacte de ce liquide réabsorbée dans les veinules et les capillaires distaux est inconnue. De petites quantités de ce liquide pénètrent constamment dans la cavité péritonéale pour lubrifier la surface des organes intrapéritonéaux. Le turn-over est assuré par une absorption continue de ce liquide par les lymphatiques subdiaphragmatiques [80].

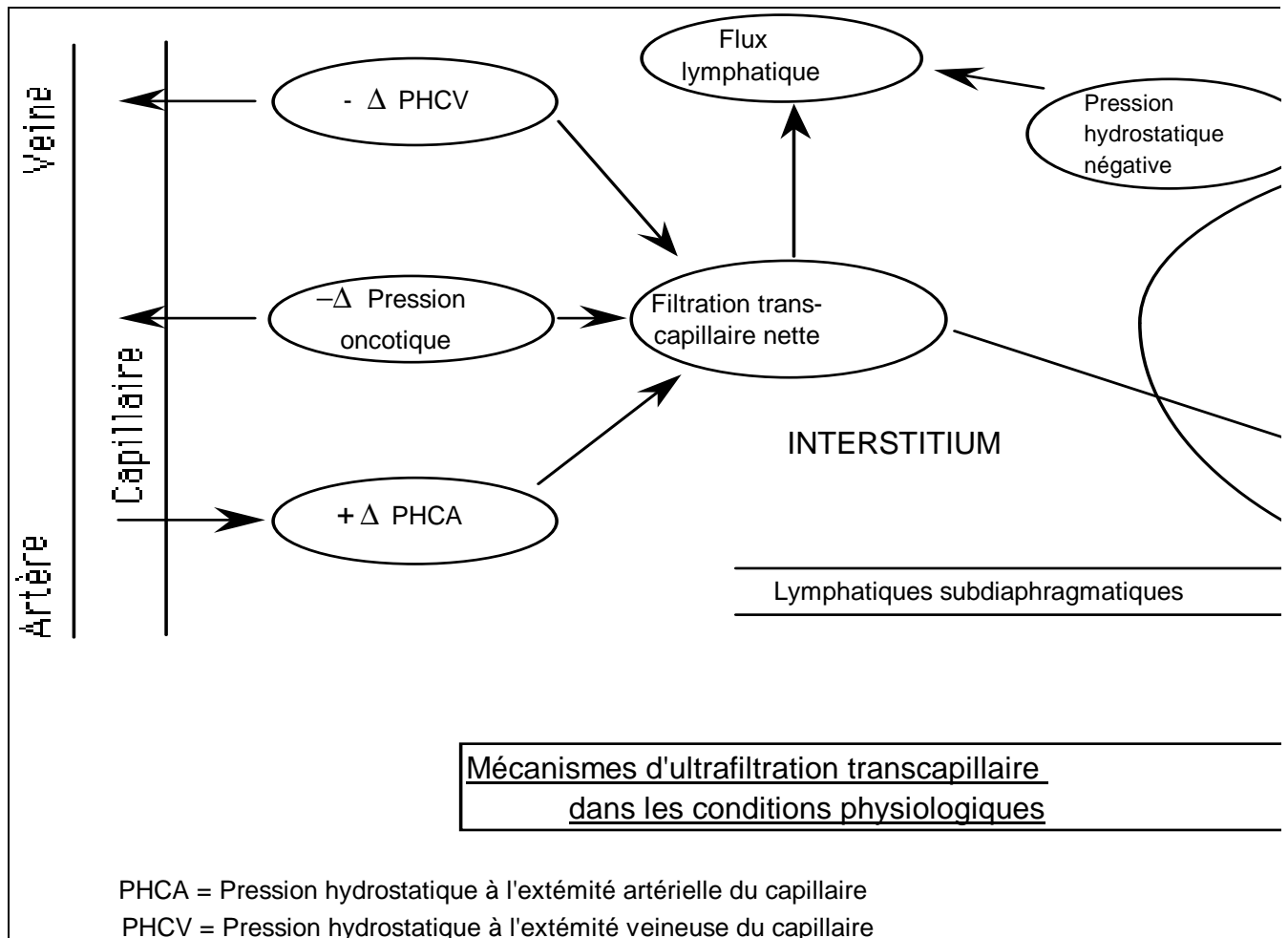


Figure 3. La somme des gradients de pression hydrostatique et oncotique de chaque côté de la paroi capillaire favorise un transfert de liquide du capillaire vers l'interstitium et la cavité péritonéale. D'après Khanna et Nolph [80].

Production lymphatique

Le liquide qui pénètre dans le système lymphatique est identique au liquide interstitiel. Sa concentration en protéines est en moyenne de 20 g/l bien que la concentration protéique moyenne dans l'ultrafiltrat provenant de l'extrémité artérielle des capillaires ne soit que de 2 g/l [68]. La raison en est qu'une grande partie de l'eau et des ions est réabsorbée au niveau de l'extrémité veineuse des capillaires, mais pas les protéines, ce qui entraîne un phénomène de concentration d'un facteur 10 [80].

Les pressions intrapéritonéale et interstitielle sont normalement légèrement négatives. Tout facteur qui augmente la pression interstitielle augmente aussi le flux lymphatique provenant de l'interstitium. Les facteurs concernés sont l'augmentation de pression capillaire, la diminution de la pression oncotique plasmatique, l'augmentation de la concentration interstitielle en protéines, l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'augmentation de pression intrapéritonéale [68]. L'activité de la "pompe lymphatique" constituée par la contraction musculaire, les mouvements, les pulsations artérielles et les compressions externes est un autre facteur en jeu

[68]. Des observations ont montré que le flux lymphatique très faible à la pression interstitielle normale de -6 mmHg est multiplié par 20 quand la pression du liquide interstitiel devient légèrement positive. Au-delà, le flux lymphatique n'augmente plus, ce qui suggère l'existence d'une limite maximale au flux lymphatique [147].

Dans les conditions normales, Guyton [68] propose les mécanismes suivants pour expliquer la régulation du flux lymphatique interstitiel transmembranaire : la réabsorption à l'extrémité veineuse du capillaire de l'ultrafiltrat entraîne une accumulation graduelle de protéines dans l'espace interstitiel, donc une augmentation de la pression oncotique tissulaire, qui diminue la réabsorption capillaire de liquide. Il y a donc une augmentation de la pression tissulaire et la pression interstitielle devient moins négative, ce qui entraîne une augmentation du flux lymphatique et un phénomène de "wash-out" des protéines interstitielles, dont la concentration retourne à la normale. Ces mécanismes forment un "système de sécurité", prévenant ainsi la formation d'œdème au niveau des tissus.

Changements introduits par la dialyse dans les forces physiques

Les altérations de pression qui interviennent pendant le séjour d'un liquide iso-osmotique et iso-oncotique dans la cavité péritonéale sont les suivants: l'augmentation de pression intrapéritonéale conduit à une augmentation de l'absorption liquidienne par les lymphatiques subdiaphragmatiques et ainsi réduit le volume intrapéritonéal. Pour les cirrhotiques chez lesquels on retrouve des pressions intrapéritonéales très élevées, l'augmentation de l'absorption lymphatique péritonéale observée a été supérieure à 223 ml/heure [110]. L'augmentation de pression intrapéritonéale entraîne également une augmentation transitoire des volume et pression de liquide interstitiel libre. Théoriquement, toute augmentation du volume intrapéritonéal non compensée par une augmentation comparable du flux lymphatique entraîne une augmentation de la pression hydrostatique de liquide interstitiel libre par la transmission directe de la pression à travers le péritoine et/ou par l'augmentation (transitoire) du volume de liquide interstitiel due à des apports (présupposés petits) de liquide directement absorbé à travers le mésothélium. L'amplitude de l'augmentation de pression dépend de la compliance des tissus et de la réponse du flux lymphatique [80].

La somme des phénomènes observés permet de maintenir un gradient de pression permettant la filtration en-dehors du capillaire, mais à un niveau inférieur au niveau normal. Le fait qu'on n'observe pas d'œdème de la paroi abdominale chez les patients en dialyse péritonéale laisse penser que le "système de sécurité" n'est pas débordé par ces phénomènes [80].

Cinétique de la dialyse

Pendant la dialyse le glucose est utilisé comme un agent osmotique afin d'accroître l'ultrafiltration. En effet, en raison de son coefficient de réflexion élevé, le glucose génère une pression osmotique élevée qui induit une ultrafiltration sanguine. Quand on introduit 2 litres de solution de dialyse dans le péritoine pendant une séance de dialyse, les forces qui rentrent habituellement en ligne de compte au travers du capillaire sont modifiées en faveur d'un accroissement de l'ultrafiltration (cf figure 4) [80].

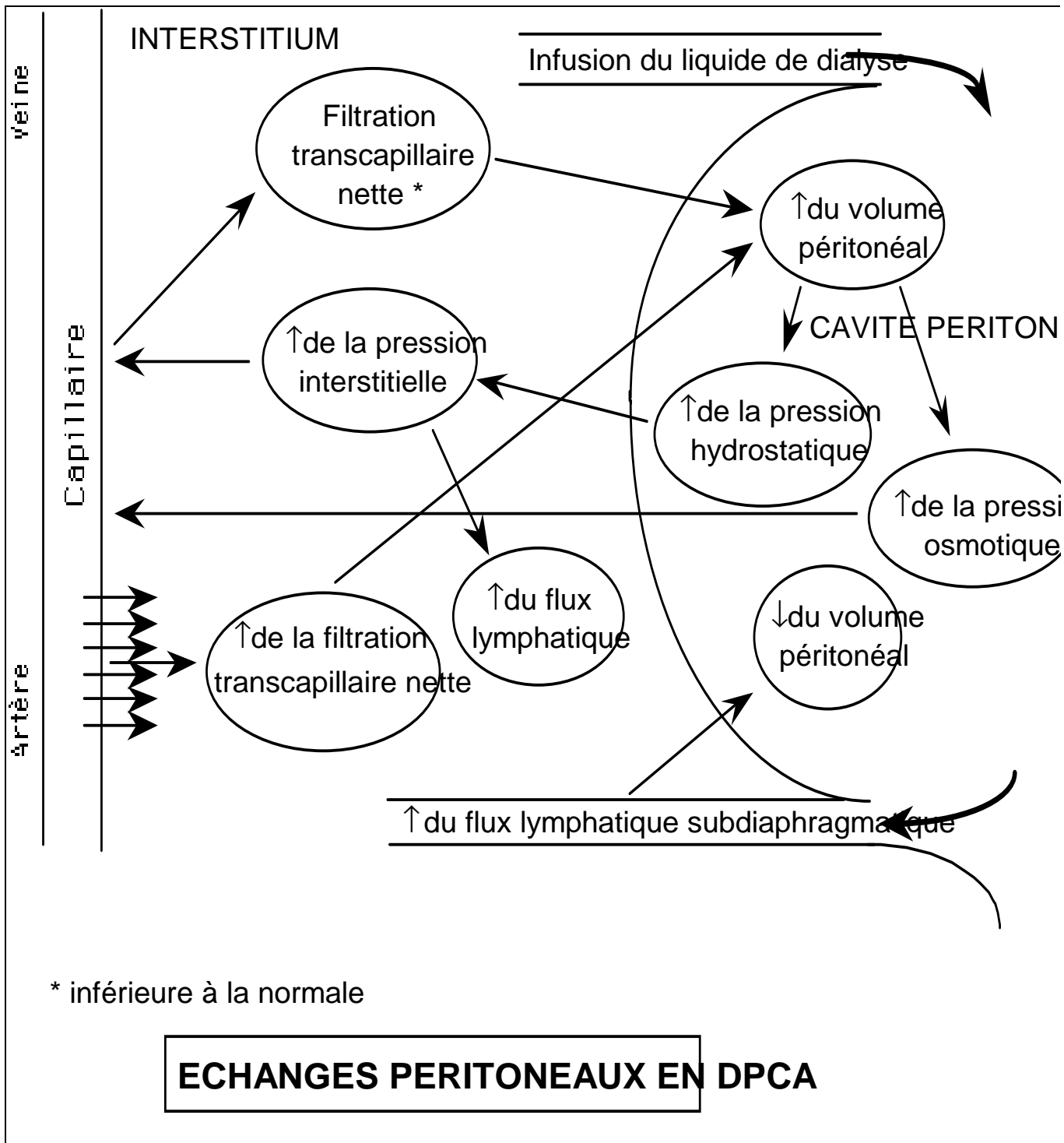


Figure 4. Effets de l'augmentation des pressions hydrostatique intrapéritonéale et osmotique sur l'ultrafiltration : une ultrafiltration nette importante est générée par le gradient de concentration en glucose et la filtration nette due à la somme des pressions hydrostatique et osmotique entraîne une augmentation du volume intrapéritonéal. Ce volume diminue secondairement à cause de la réabsorption continue par les lymphatiques subdiaphragmatiques et interstitiels. D'après Khanna et Nolph [80].

Un temps de contact en dialyse péritonéale de 4 heures avec un soluté moyennement hypertonique (à 2,27 %) entraîne une ultrafiltration transcapillaire de 500 à 800 ml [98]. Pendant ce même laps de temps, la résorption lymphatique cumulée peut atteindre 350 ml. L'ultrafiltration nette mesurable est donc ramenée à un volume de 150 à 450 ml. Le pic de volume intrapéritonéal est observé après environ 2 heures de dialyse, quand le flux

lymphatique égale l'ultrafiltration transcapillaire à ce moment. Ensuite le volume intrapéritonéal décroît car le flux lymphatique (qui est à-peu-près constant) dépasse alors l'ultrafiltration transcapillaire (qui diminue avec la diminution du gradient de pression osmotique en raison de l'absorption du glucose par le péritoine et de la dilution par l'ultrafiltrat) (cf figure 5) [81,97].

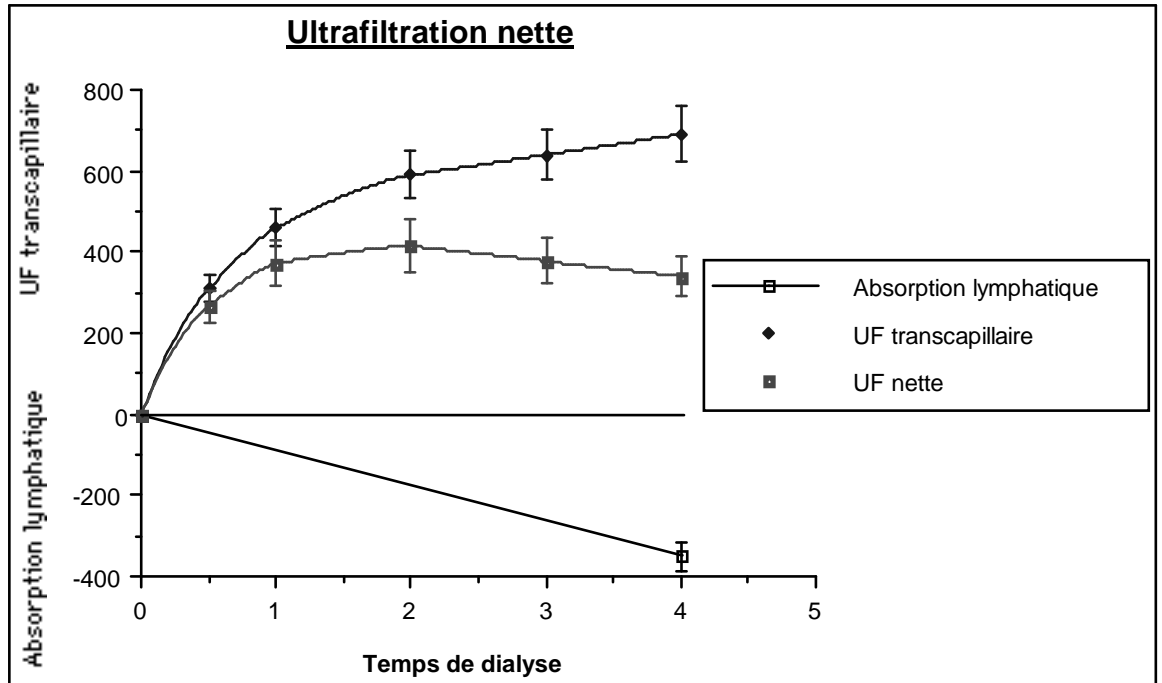


Figure 5. L'absorption lymphatique s'oppose à l'ultrafiltration (UF) transcapillaire pour aboutir à une ultrafiltration (UF) nette observée qui est la somme des deux phénomènes. Les traits verticaux représentent les moyennes des mesures ± 1 déviation standard. D'après Mactier et Khanna [97]

Le point d'équilibration pour le glucose n'est atteint que bien plus tard, entre la 6ème et la 8ème heure. L'ultrafiltration, bien qu'à un très faible niveau, continue jusqu'à atteindre l'équilibre osmolaire. Il y a deux raisons à cette persistance de l'ultrafiltration : le déséquilibre en glucose et la somme des effets des forces de Starling [80].

Chez les patients ayant des perméabilités élevées, l'absorption lymphatique est comparable à celle observée chez les patients avec des perméabilités moyennes. Cependant son action est majorée proportionnellement, du fait de la rapidité d'absorption glucidique à l'origine d'une disparition plus précoce du gradient de pression osmotique et donc d'une ultrafiltration transcapillaire cumulée moindre. Chez ces patients, la prolongation de la durée des échanges peut aboutir à une ultrafiltration mesurée négative [95]. L'importance du phénomène peut aboutir à l'impossibilité de dialyser correctement un patient en dialyse péritonéale et entraîner un passage en hémodialyse [99].

D'un autre point de vue, Kagan [76] a étudié les échanges protidiques se produisant lors de la dialyse péritonéale. Comme nous l'avons déjà dit, les clairances de tous les solutés sont inversement proportionnelles à leur masse moléculaire. Mais contrairement à ce qui se passe pour les petites molécules (masse inférieure à 200 Daltons) dont les clairances diminuent progressivement après la première heure d'un cycle dialytique sur huit heures, les clairances des grosses molécules (masse supérieure à 68 000 Daltons) restent constantes tout au long de la dialyse. Les protéines de faible taille (masse inférieure à 15 000 Daltons) se comportent de la même façon que les petites molécules. Ceci indique que les cycles de dialyse prolongés, de 6 à 8 heures, n'apportent qu'un gain négligeable du point de vue de la dialyse des petites molécules et des protéines de faible masse lors des dernières heures du cycle, alors même qu'il existe toujours à ce moment une fuite des grosses protéines telles que l'albumine et les immunoglobulines. L'auteur préconise donc les échanges de courte durée, voire la dialyse péritonéale intermittente à l'aide d'une machine de dialyse, afin de protéger les patients à risque contre une déperdition protidique excessive.

Pertes d'ultrafiltration

Les modifications du transport péritonéal expliquent la perte d'ultrafiltration chez certains patients en dialyse péritonéale. Les études au moyen des tests d'équilibration permettent le plus souvent d'identifier ces changements, ou éventuellement d'autres causes [80]. On retrouve :

- l'hyperperméabilité péritonéale entraînant une diminution rapide du gradient glucidique, qu'on peut également observer de façon transitoire pendant un épisode de péritonite;
- la perte d'une importante surface de péritoine au décours d'une péritonite sévère avec formation d'adhérences;
- les pertes d'ultrafiltration, quand l'absorption lymphatique quotidienne cumulée dépasse l'ultrafiltration transcapillaire journalière [99];
- la persistance d'un volume résiduel intrapéritonéal important après un drainage théoriquement complet, ce qui entraîne lors de l'infusion suivante une dilution du glucose.

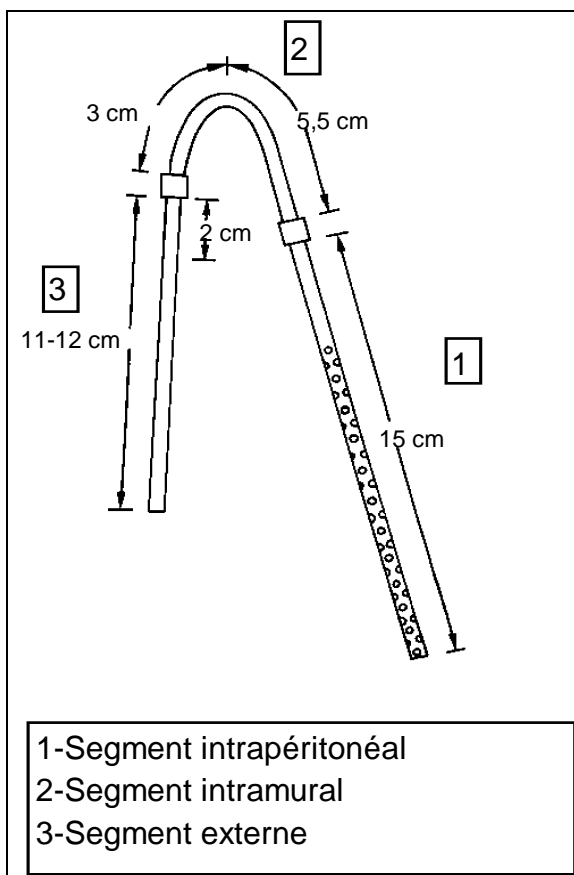
Une perte initiale d'ultrafiltration due à un haut pouvoir d'absorption glucidique et à des niveaux élevés de transfert de substances suivie par une diminution de la surface péritonéale fonctionnelle est typique d'une péritonite sclérosante et encapsulante progressive [80].

Technique

Accès péritonéal

L'accès à la cavité péritonéale est un point fondamental de la dialyse péritonéale.

Il peut se faire même au lit du malade en cas de nécessité urgente de la dialyse (insuffisance rénale aiguë), par l'insertion à l'aide d'un trocart d'un cathéter rigide avec de nombreuses perforations latérales. Toutefois ce type de cathéter nécessite de fréquentes manipulations et il est illusoire de vouloir le maintenir en place plus de 72 heures, sous peine d'augmenter considérablement les risques de péritonite [81].



Le cathéter de Tenckhoff (figure 6) est celui dont l'usage est le plus répandu pour l'utilisation à long terme en dialyse péritonéale chronique. Ce cathéter et ses dérivés sont faits de silicone. Il s'agit d'un tube de 35 cm de longueur, de 2,6 mm de diamètre interne et de 5 mm de diamètre externe, qui possède une ou deux collerettes de velours de Dacron qui limitent la portion intramurale et permettent ainsi une stabilisation efficace du cathéter en même temps qu'ils représentent une barrière bactériologique.

L'implantation chirurgicale en position para-ombilicale droite ou gauche est réalisée le plus souvent sous anesthésie générale et antibioprophylaxie [155].

Figure 6: Le cathéter de Tenckhoff. D'après Faller [48].

Dans le cadre d'une dialyse chronique, il faut différer la mise en route de la dialyse péritonéale de huit à dix jours: ce délai permet la cicatrisation de la brèche péritonéale, et évite toute mobilisation précoce du cathéter [48]. En cas d'urgence métabolique, il est préférable d'utiliser provisoirement l'hémodialyse.

Certaines conditions pathologiques comme le diabète, l'obésité, la dénutrition, les traitements par les corticoïdes, sont souvent associées à de

mauvaises conditions locales de paroi et prédisposent à des fuites si la dialyse péritonéale est débutée directement avec des volumes standards. Il faut dans ce cas initier la dialyse péritonéale avec des volumes d'échange minimaux, soit 500 à 1000 ml par échange [81].

Le dialysat

Les poches de solutions de dialyse péritonéale existent en plusieurs concentrations de glucose (0,5 g%, 1,5 g%, 2,5 g% et 4,25 g% de dextrose monohydrate) et en plusieurs volumes (0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 2,5 et 3 litres) emballés dans des sacs en plastique transparent d'un volume potentiel au moins supérieur de 50% à celui de la solution. Les concentrations en électrolytes des différentes solutions sont proches des valeurs plasmatiques normales. En raison des difficultés techniques inhérentes à l'emploi du bicarbonate, le tampon employé est du lactate [81]. L'acétate pour sa part n'est plus employé en raison d'un risque accru de péritonite encapsulante [155].

Compositions des solutions de dialyse péritonéale

| | mmol/l | Dextrose (g/l) | Osmolalité (mOsmol/l) |
|-----------|--------|----------------|-----------------------|
| Sodium | 132 | | |
| Magnésium | 0,75 | 15 | 347 |
| Chlore | 102 | 25 | 398 |
| Calcium | 1,75 | 42,5 | 486 |
| Lactate | 35 | | |
| pH | 5,5 | | |

Tableau 4: Composition des solutions de dialyse péritonéale. D'après Faller [48]

Il est à noter que la masse moléculaire du monohydrate D-glucose est environ 10% supérieure à celle du glucose. Les concentrations réelles exprimées en glucose sont donc de 13,6, 22,7 et 38,6 g/l [81]. La solution à 13,6 g/l de glucose est habituellement dite isotonique, quoique l'osmolarité normale plasmatique soit de 310 mOsmol/l.

On trouve également actuellement sur le marché des solutés à 1,25 mmol/l de calcium plus proches de la fraction ionisée de la calcémie physiologique et des solutés dans lesquels des acides aminés jouent le rôle d'agent osmotique à la place du glucose.

Le pH à 5,5 est une contingence technique destinée à éviter la caramélisation du dialysat lors de la stérilisation [48].

Matériel et technique opératoire

Les solutions de dialyse sont infusées depuis la poche plastique vers la cavité péritonéale par un cathéter déconnectable. Le set de transfert assure la connection de la poche de dialysat au cathéter. Il peut s'agir d'un connecteur rectiligne ou en Y. A l'une des extrémités du connecteur rectiligne on trouve une prise pour la connection à la prise de la poche et à l'autre extrémité un connecteur "luer-lock" pour la connection au cathéter. On obtient une protection antiseptique supplémentaire en protégeant les sites de liaison avec une éponge imprégnée de polyvidone iodée [81].

Pendant la procédure la solution de dialyse est drainée depuis la cavité péritonéale et jetée, et une nouvelle poche est infusée par gravité dans l'abdomen. Cette manipulation doit être faite dans des conditions d'asepsie rigoureuse et de façon stéréotypée, pour limiter le plus possible le risque d'infection. Il est recommandé d'utiliser la technique du "flush" qui permet d'éliminer les bactéries ayant pu contaminer la connection pendant la manipulation [81]. Les études in vitro [159] montrent qu'un effet de flush de 100 ml est suffisant pour stériliser à 100 % les lignes contaminées par un Staphylocoque Epidermidis, même après 10 heures de contact. Cette efficacité n'est plus que de 60 et 30 % respectivement en cas de contamination par un Staphylocoque Aureus ou un Pseudomonas Aeruginosa, et tombe à 0 % en cas de contact prolongé 10 heures. Cependant ces germes sont nettement moins en cause pour les contaminations manuportées que le Staphylocoque Epidermidis. La technique du flush avec le liquide de drainage est efficace à 90 % pour stériliser les lignes contaminées par un Staphylocoque Epidermidis [159]. L'efficacité de la procédure a été également confirmée en clinique, avec une réduction significative des péritonites quand cette technique est employée [132].

Machines de dialyse

Ces appareils, également appelés cycleurs, permettent une modulation très précise à la fois des volumes infusés et de la durée des cycles, ainsi que de ces différentes composantes: infusion, stagnation, drainage. Ils permettent en particulier un meilleur confort du patient en le libérant de toute manipulation pendant la journée (cas de la dialyse péritonéale continue cyclique nocturne ou de la dialyse péritonéale intermittente nocturne), et surtout une optimisation du traitement dialytique [155].

Indications

Généralités

De nombreuses équipes considèrent la dialyse péritonéale continue ambulatoire comme la thérapeutique de choix en cas d'insuffisance rénale chronique et la proposent à tous leurs patients : jeunes, âgés ou diabétiques. Pour les patients jeunes en attente de transplantation, l'hospitalisation courte pour la mise en route du traitement permet la réinsertion socioprofessionnelle la plus rapide. Pour les patients diabétiques, au stade terminal de la néphropathie, la dialyse péritonéale continue ambulatoire, outre l'épuration, représente une voie idéale d'administration de l'insuline : la voie intrapéritonéale. Enfin, dans certaines équipes, la dialyse péritonéale continue ambulatoire a longtemps été réservée aux personnes âgées. Elles représentent une population à risques car à l'insuffisance rénale chronique s'associent souvent deux ou trois pathologies. Chez ces patients, le suivi est intensifié pour dépister précocement les complications. La dialyse péritonéale continue ambulatoire représente néanmoins un excellent mode de traitement pour les vieillards grâce au maintien prolongé de la fonction rénale résiduelle et à la bonne tolérance. Elle est souvent la seule méthode qui permette le traitement à domicile des sujets âgés [48].

L'attitude actuelle consiste plutôt à déterminer quels patients ne peuvent pas bénéficier de la dialyse péritonéale continue ambulatoire car ils présentent des contre-indications formelles. Ce sont en pratique les patients ayant des réductions de la surface péritonéale, soit par ablation chirurgicale d'une partie du péritoine lors d'interventions abdominales, soit par adhérences péritonéales à la suite de péritonites ou d'interventions chirurgicales; les patients présentant des faiblesses trop importantes de la paroi abdominale pour supporter l'infusion de plusieurs litres de liquide dans l'abdomen (patients porteurs de hernie ou d'événement); les patients à haut risque septique en raison d'une immunodépression, d'une affection cutanée pouvant entraîner des contaminations de l'émergence, de conditions d'hygiène insuffisante; les stomisés, qui cumulent les antécédents chirurgicaux, les problèmes de sangle abdominale et les risques septiques; les patients enfin ne pouvant assumer la technique dans des conditions acceptables sur le plan psychologique, intellectuel ou matériel, et ne pouvant pas être pris en charge par leur entourage ou une équipe infirmière à domicile.

La prescription de dialyse péritonéale doit de toute façon s'inscrire dans le cadre plus global d'un projet thérapeutique auquel le patient doit adhérer et dont les modalités de dialyse ne sont qu'un aspect. La dialyse péritonéale et l'hémodialyse doivent être considérée comme deux techniques complémentaires

et non antagonistes, les patients pouvant d'ailleurs passer d'une modalité thérapeutique à l'autre en fonction de leur situation clinique.

Modalités techniques

Dialyse péritonéale intermittente

La dialyse péritonéale intermittente est une technique caractérisée par une alternance de périodes de dialyse et de périodes pendant lesquelles l'abdomen est vide. C'est la plus ancienne des méthodes de dialyse. Elle n'est actuellement plus utilisée que pour certains patients ayant une fonction rénale résiduelle significative et/ou une hyperperméabilité péritonéale. Différentes modalités existent: dialyse ambulatoire diurne et péritoine vide la nuit, dialyse péritonéale intermittente à raison de deux à trois séances hebdomadaires de 24 heures à l'aide d'un cycleur, dialyse péritonéale nocturne avec un cycleur et abdomen vide le jour [81].

Dialyse péritonéale continue

En dialyse péritonéale continue le dialysat est présent en permanence dans l'abdomen et la dialyse a donc lieu 24 heures sur 24. La dialyse péritonéale continue ambulatoire consiste habituellement en trois échanges diurnes et un échange nocturne. La dialyse péritonéale continue cyclique est réalisée la nuit à l'aide d'un cycleur, et un échange de longue durée est réalisé pendant la journée [81].

Adaptation des modalités de dialyse

Nous avons déjà largement abordé ce sujet dans le chapitre consacré à l'exploration de la perméabilité péritonéale. Rappelons juste que ces explorations permettent d'optimiser les prescriptions de dialyse (nombre et durée des cycles, solutions de dialyse à utiliser, dialyse continue ou intermittente, etc...). Il est important de garder à l'esprit que les modalités de dialyse ne sont pas fixées une fois pour toute chez un patient donné, mais qu'elles doivent évoluer en même temps que le patient en fonction de sa diurèse et de sa fonction rénale résiduelles, de l'adéquation de la dialyse, de son état clinique général, de ses résultats biologiques...

Complications

Elles sont en relation avec les conditions d'accès péritonéal, les solutions de dialyse, l'augmentation de la pression intra-abdominale.

Les complications liées au cathéter

La technique d'implantation chirurgicale des cathéters a réduit les complications telles que les déplacements intra-abdominaux, les fuites de dialysat et les éventrations. Le délai entre l'implantation du cathéter et la mise en œuvre de la dialyse péritonéale réduit les risques d'infection périluminale du cathéter [48].

Les complications liées à la membrane péritonéale

La dialyse péritonéale continue ambulatoire ainsi que les péritonites sévères induisent, à un degré variable, des modifications morphologiques du péritoine qui retentissent sur sa perméabilité.

Lorsque celle-ci augmente, les clairances péritonéales sont maintenues ou augmentées mais l'ultrafiltration diminue car l'agent osmotique disparaît rapidement du dialysat. L'hyperperméabilité est liée à une abrasion plus ou moins large et réversible du mésothélium. La perte d'ultrafiltration représente environ 10 % d'échec de la dialyse péritonéale continue ambulatoire [48].

L'hypoperméabilité correspond à un épaissement fibreux du péritoine. Dans sa forme ultime, ce phénomène peut aboutir à une sclérose encapsulante. Il s'agit de l'encapsulation des viscères abdominaux par une membrane néoformée progressivement compressive, aboutissant au stade ultime à un tableau d'occlusion intestinale [48].

Péritonites

Les péritonites sont secondaires à l'introduction accidentelle de germes dans le dialysat et sont favorisées par les faibles défenses immunologiques locales. Leur tableau clinique et l'évolution sont généralement bénins et ne revêtent habituellement pas l'aspect gravissime du même diagnostic porté au cours des syndromes chirurgicaux.

Le diagnostic est facile: douleurs abdominales, liquide péritonéal trouble contenant plus de 100 globules blancs par mm^3 dont au moins 50% de polynucléaires neutrophiles. La fièvre et l'isolement du germe ne font pas partie des critères obligatoires du diagnostic [62].

Le mode de contamination est habituellement manuporté ou dû à une infection de l'émergence du cathéter. Une contamination transmurale à partir du tube digestif est également possible [48].

L'incidence de ce type de complication a longtemps entravé le développement de la dialyse péritonéale. Au début de l'emploi de la dialyse

péritonéale continue ambulatoire, cette incidence atteignait 1 épisode pour 10 semaines-patients [116]. Une étude multicentrique conduite en 1985 montre que les péritonites sont responsables de 23 % des décès en dialyse péritonéale et de 50 % des échecs de la technique [156]. Actuellement, avec les systèmes simples de connection, l'incidence est d'un épisode tous les 16 mois à 20 mois [48,62]; avec les systèmes déconnectables, cette incidence tombe à un épisode tous les 32 mois à 37 mois [48,62]. Il est donc souhaitable de favoriser ce type de systèmes et d'insister auprès des patients et du personnel soignant sur l'hygiène des mains et la qualité nécessaire des soins de l'émergence cutanée du cathéter dès son implantation, ainsi que sur la nécessité de procédures standardisées et le plus aseptiques possibles pour les manipulations [48]. En effet, bien qu'elles soient généralement faciles à traiter, les infections péritonéales représentent incontestablement un facteur de risque important car leur répétition, finissant par créer une réaction fibreuse du péritoine, est souvent à l'origine d'adhérences multiples pouvant aboutir à terme à une importante diminution de la surface d'échange [154,155]. La technique du flush, que nous avons déjà évoquée [132], doit être enseignée aux patients ou à leur entourage.

D'autre part, sur le plan nutritionnel, toute péritonite s'accompagne d'une fuite protéique importante atteignant 15 à 20 g par jour [155].

Complications dues à la pression

La présence en continu d'un important volume de solution de dialyse augmente la pression intra-abdominale, ce qui prédispose aux hernies abdominales (qu'elles soient inguinales, diaphragmatiques, ombilicales, ou qu'elles suivent le trajet des incisions chirurgicales) et aux fuites de dialysat, entraînant des œdèmes du pénis, du scrotum ou des grandes lèvres [81].

Une autre complication de ce type, plus rare cependant (1,6 % des patients en dialyse péritonéale dans une étude multi-centrique), est la survenue d'épanchements pleuraux par fuite du dialysat à travers le diaphragme [109].

Complications nutritionnelles et métaboliques

Le patient peut présenter un état nutritionnel altéré avant même l'instauration de la dialyse. L'anorexie, l'âge avancé et les éventuelles pathologies associées à l'insuffisance rénale expliquent cette situation.

La dialyse péritonéale comporte en outre des risques nutritionnels propres, secondaires à l'absorption de 60 à 80% du glucose infusé (soit 125 à 500 kCal par jour) et à la fuite péritonéale quotidienne de 2 à 10 g de protéines et de 1 à 2 g d'acides aminés [48,155]. Certains auteurs avancent même le chiffre de 8 à 18 g de pertes protéiques quotidiennes [81]. La plupart des patients en dialyse

péritonéale ont logiquement une protidémie et une albuminémie légèrement inférieure à la normale [81]. L'apport glucidique entraîne un hyperinsulinisme et une hypertriglycéridémie [81]. L'obésité n'est observée que chez les patients déjà en surcharge pondérale lors de la prise en charge, mais il existe habituellement une prise de poids de 3 à 7 Kg la première année [155]. Ces effets indésirables peuvent être combattus par une surveillance nutritionnelle stricte. La collaboration d'une diététicienne est indispensable pour améliorer l'adhésion de patients souvent peu respectueux des règles diététiques [48].

Il est conseillé de respecter un apport énergétique de 30 KCal/Kg/jour, un apport protidique de 1,2 g/Kg/jour et de limiter les apports hydrosodés de façon à ne pas excéder les possibilités d'élimination. Pour compenser la fuite des acides aminés, des équipes ont proposé d'utiliser une fois par jour un dialysat à 1% d'acides aminés qui jouent par ailleurs le rôle d'agent osmotique [48]. Dans la mesure du possible, il faut essayer de limiter l'emploi des solutions hypertoniques au minimum requis pour obtenir une bonne épuration [155].

Par contre il faut noter que l'anémie, classique en cas d'insuffisance rénale chronique, est habituellement moins marquée chez les patients pris en charge en dialyse péritonéale que chez ceux traités par hémodialyse. L'amélioration de ce paramètre intervient dès la mise en dialyse et les taux d'hémoglobine peuvent alors revenir à la normale [81].

Particularités chez le cirrhotique

En cas d'ascite, les propriétés de la membrane péritonéale permettent des échanges entre le liquide ascitique et le plasma à travers les capillaires péritonéaux, de sorte qu'il existe un véritable équilibre entre l'ascite et l'espace intravasculaire [11].

Dadone [29] a étudié les différences de transport transpéritonéaux entre dix malades souffrant d'hépatopathie chronique et trente-quatre patients sans problème hépatique. Tous les patients ont subi un test d'équilibration péritonéale. Dans le but d'annuler l'influence du volume abdominal résiduel, les dosages à T0 n'étaient pas pris en compte; seuls les dosages à 1, 2, 3 et 4 heures servaient à l'étude. Dadone modifie également la présentation habituelle des résultats en utilisant une échelle semi-logarithmique pour reporter les rapports D/D_0 des concentrations du glucose et D/P des concentrations des substances dialysables, et une échelle normale pour le temps. Les résultats s'inscrivent sous forme d'une droite dont on peut facilement calculer les paramètres. Il observe chez les patients porteurs d'une hépatopathie une augmentation de l'ultrafiltration et du transport de tous les solutés. L'ultrafiltration est de 570 ± 177 ml chez les cirrhotiques contre 382 ± 227 ml ($p=0,014$) chez les autres

patients. Pour le transport des solutés, la différence n'est statistiquement significative que pour la créatinine ($p=0,02$) et les protides totaux ($p=0,008$).

Chez les sujets à la fonction hépatique normale, il existe une relation entre l'ultrafiltration et l'absorption du glucose et entre l'ultrafiltration et la concentration du dialysat en sodium, mais ces relations ne sont pas retrouvées chez les patients porteurs d'une hépatopathie. Chez les sujets à la fonction hépatique normale, il existe également une relation entre l'ultrafiltration et la pente de la courbe du transport du glucose, qu'on ne retrouve pas chez les patients porteurs d'une hépatopathie.

Dadone conclut que les patients porteurs d'une hépatopathie ont une capacité accrue de transport de l'eau et des solutés et qu'ils peuvent être pris en charge aussi bien en dialyse péritonéale continue ambulatoire qu'avec des échanges courts et fréquents en continu la nuit. Il attribue l'absence de corrélation entre l'ultrafiltration et l'absorption du glucose et la concentration du dialysat en sodium ainsi que l'augmentation de la capacité de transport aux mécanismes de production de l'ascite et à la réabsorption lymphatique augmentée. Il propose d'évaluer la production d'ascite par la différence observée entre l'ultrafiltration obtenue et celle qu'on obtiendrait en théorie d'après les courbes d'équilibration si la fonction hépatique du patient était normale.

Physiopathologie du péritoine chez le cirrhotique

Cirrhoses

Anatomie pathologique

Le terme de ‘cirrhose’ est attribué aux scléroses hépatiques annulaires mutilantes qui désorganisent toute la glande. C’est le stade évolutif, en principe irréversible, de maladies chroniques diffuses du foie et dont les étiologies sont diverses.

Il s’agit d’un syndrome lésionnel qui correspond à un bouleversement macroscopique et histologique profond de la structure parenchymateuse et vasculaire du foie et dont le diagnostic repose en partie sur l’étude anatomo-pathologique.

Le foie apparaît, sur une coupe histologique, comme un tissu homogène très richement vascularisé, au sein duquel se répartissent régulièrement les espaces vasculaires. Le parenchyme hépatique est constitué pour 90 % par des travées unicellulaires d’hépatocytes, séparées les unes des autres par des capillaires sinusoides. Ceux-ci, se distribuant entre les vaisseaux d’apport des espaces portes et les vaisseaux de drainage, forment un important réseau vasculaire, zone d’échange primordiale entre le sang circulant et les hépatocytes [20].

Pour comprendre le mode de constitution et la topographie de la fibrose des nodules, il est indispensable de rappeler l’importance du concept de l’acinus de Rappaport [121,122], qui schématise l’interdépendance des systèmes porte et hépatique d’un point de vue fonctionnel, avec la division en trois zones des acini simples et complexes :

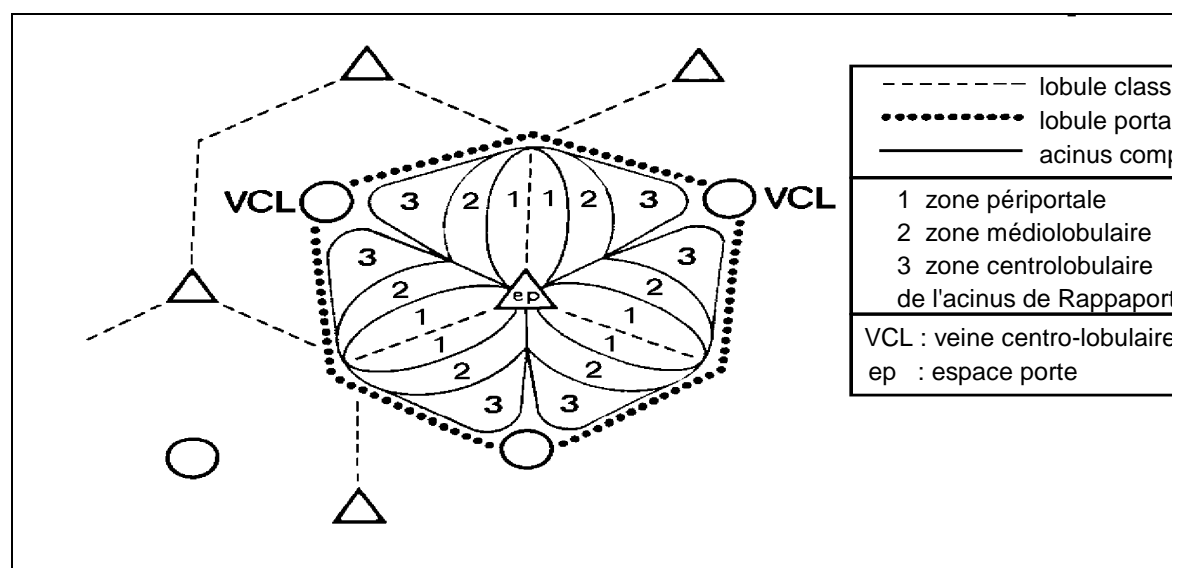


Figure 7 L'acinus de Rappaport. D'après Martin [103] et Rappaport [121]

Cette entité morphologique et fonctionnelle correspond à l'unité microvasculaire du foie, définie comme une petite zone losangique de parenchyme, située de part et d'autre d'une petite ramification septale d'espace porte entre deux veines. Chaque acinus est donc à cheval sur deux lobules anatomiques; son irrigation dépend des branches terminales des vaisseaux portes (veinules de diamètre inférieur à 40 μm et artérioles) qui cheminent dans l'axe septal, associés à un lymphatique, un ductule biliaire et des filets nerveux. Le sang est ensuite drainé dans des sinusoides partant à angle droit et se jetant dans deux veines centrolobulaires (diamètre inférieur à 65 μm) à la périphérie de l'acinus. La perfusion des hépatocytes le long des sinusoides est un processus séquentiel, responsable d'une hétérogénéité fonctionnelle : les hépatocytes périportaux sont perfusés les premiers; les hépatocytes centrolobulaires sont irrigués en dernier. L'acinus est ainsi divisé arbitrairement en trois zones arciformes, disposées en "bulbe d'oignon" autour des branches septales : zone 1 : périportale ou afférente; zone 2 : médiolobulaire ou intermédiaire; zone 3 : centrolobulaire ou efférente. La réunion des zones 3 de plusieurs acini contigus autour d'une même veine centrolobulaire définit une importante surface parenchymateuse de forme étoilée, particulièrement vulnérable, du fait de sa faible oxygénation, en particulier lors des processus ischémiques [20].

Au niveau du foie, comme de tout autre organe, des lésions nécrosantes, inflammatoires, dystrophiques, vasculaires, etc. peuvent, soit régresser totalement, soit laisser des séquelles, soit être le prélude de lésions qui évoluent progressivement vers des scléroses plus ou moins extensives.

Certaines lésions aiguës localisées (abcès, infarctus, traumatismes etc.) peuvent provoquer des fibroses cicatricielles localisées non évolutives qui ne sont pas des cirrhoses.

La cirrhose par contre est le terme évolutif possible de maladies chroniques de la glande hépatique. Ces maladies atteignent au départ de leur évolution, soit essentiellement le parenchyme lobulaire (hépatite virale, toxique etc...), soit le mésenchyme portal (hépatite chronique, cirrhose biliaire primitive etc...), et très souvent simultanément les deux constituants du foie. A leur début ces maladies ont donc des topographies lésionnelles particulières liées à l'étiologie. Mais au terme de leur évolution, elles aboutissent à des mutilations nodulaires réunies par plusieurs caractères morphologiques communs. Même s'il subsiste parfois quelques nuances morphologiques particulières à certaines de ces étiologies, il est parfaitement admis actuellement que la cirrhose correspond à un syndrome lésionnel unique, stade évolutif tardif commun de plusieurs maladies hépatiques diffuses. Les caractères anatomiques peuvent donc être décrits indépendamment de toute notion étiologique [103].

Quelle que soit l'étiologie en cause une cirrhose ne peut se constituer que s'il y a association de trois facteurs obligatoirement liés:

- une destruction plus ou moins rapide et étendue du parenchyme par des altérations hépatocytaires nécrosantes,
- des réactions mésenchymateuses inflammatoires et sclérosantes,
- un processus de régénération visant à compenser la destruction.

Ces trois processus doivent, pour aboutir à la cirrhose, être entretenus pendant longtemps par la persistance de l'agression causale [103].

La cirrhose entraîne des modifications importantes notamment du régime circulatoire intra-hépatique, que ce soit au niveau lésionnel ou au niveau fonctionnel. Le développement de la fibrose et des nodules de régénération efface ou comprime les veines centrolobulaires de drainage, avec une diminution du nombre ou une asymétrie de position des veines sus-hépatiques à l'intérieur des nodules, voire leur totale disparition. On constate fréquemment une capillarisation des sinusoides qui diminue les échanges métaboliques avec les hépatocytes [134]. Au niveau des espaces portes, les veines sont englobées dans la sclérose et ont une paroi souvent épaissie, et une lumière parfois collabée [103]. Il y a blocage de l'expansion du lit vasculaire portal. Les conséquences de ces modifications sont une augmentation de la pression sinusoidale avec une augmentation du flux lymphatique, l'apparition de l'hypertension portale et le développement d'anastomoses porto-systémiques privant le foie d'une partie du sang portal, entraînant de ce fait une insuffisance permanente de la vascularisation des nodules qui aggrave l'insuffisance fonctionnelle liée à la réduction de la masse parenchymateuse [117]. La compensation est assurée par une augmentation du flux artériel hépatique [103]

Classification

Classification macroscopique

En 1974, la conférence internationale pour la standardisation de la nomenclature des maladies du foie [33] a proposé l'adoption d'une classification macroscopique basée sur l'aspect des nodules. Cette classification a été reprise en 1978 à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé par un groupe international de chercheurs [4]:

Les cirrhoses sont :

- micronodulaires (nodules de moins de 0,5 mm à 3 mm) ou macronodulaires (nodules de plus de 3 mm, jusqu'à 5 cm de diamètre),
- mixtes, à la fois micro- et macronodulaires,

- multilobulaires, avec de larges travées fibreuses mutilant irrégulièrement le parenchyme.

Classification selon l'évolutivité histologique

En 1975, Baggenstoss [12] classe les cirrhoses en trois stades ou grades : stade 1 comportant peu de nodules de régénération, stade 2 avec environ 50% de nodules de régénération, stade 3 où le foie est entièrement constitué de nodules de régénération.

Classification clinique

Différents auteurs ont tenté d'attribuer une valeur pronostique à certains signes ou groupes de signes cliniques et biologiques [23]. Une des classifications les plus utilisée fait appel aux critères de Child et Turcotte [24].

| Groupe | Classe A | Classe B | Classe C |
|---------------------------------|-----------|-----------------------------|---------------|
| Bilirubinémie $\mu\text{mol/l}$ | < 35 | 35 - 50 | > 50 |
| Albuminémie g/l | > 35 | 30 - 35 | < 30 |
| Ascite | nulle | bonne réponse au traitement | mal contrôlée |
| Encéphalopathie | nulle | discrète | sévère (coma) |
| Etat nutritionnel | excellent | bon | mauvais |

Tableau 5: Classification de Child-Turcotte [24]

Cependant le classement de certains malades n'ayant qu'une partie des critères d'une classe est impossible. On peut surmonter cette difficulté en attribuant 1, 2, ou 3 points à chacun des critères des classes A, B, ou C. Pour chaque malade on obtient ainsi un score de 5 à 15 points. On peut alors redéfinir la classe A (5 à 8 points), la classe B (9 à 11 points) et la classe C (12 à 15 points). Cette redéfinition des classes à partir d'un score n'a pas fait l'objet d'un accord unanime [15].

Cette classification a été reprise et modifiée par Pugh [120] qui propose lui aussi d'attribuer aux patients des points en fonction de cinq éléments cliniques et biologiques simples, pour ainsi leur attribuer un score global facilitant leur classification. Les patients ont un score de 5 à 15 points. Ceux qui ont 5 ou 6 points sont regroupés dans le groupe A, ceux qui ont de 7 à 9 points dans le groupe B et ceux qui ont de 10 à 15 points dans le groupe C (cf tableau 6).

Ces critères sont les suivants:

| | 1 point | 2 points | 3 points |
|--|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Bilirubinémie $\mu\text{mol/l}$ (sauf en cas de CBP) | < 35 (< 70) | 35 - 50 (70 - 170) | > 50 (> 170) |
| Albuminémie g/l | > 35 | 28 - 35 | < 28 |
| Ascite | nulle | modérée | importante |
| Encéphalopathie (grade) | 0 | 1 ou 2 | 3 ou 4 |
| Allongement du Temps de Quick (en secondes) | < 4 s (ou TP > 50 %) | 4 - 6 s (ou TP 40-50 %) | > 6 s (ou TP < 40 %) |

CBP : Cirrhose biliaire primitive TP : Taux de prothrombine

Tableau 6: Classification de Pugh [120]

La validité de ces classifications a été évaluée récemment. Le score de Pugh a une sensibilité et une spécificité de 80 % en moyenne pour déterminer le pronostic vital d'un patient. Sa simplicité et sa fiabilité en font donc le critère de choix pour déterminer les chances de survie d'un patient et les priorités en cas de demande de greffe [72].

Dans le cas particulier de la cirrhose éthylique, un facteur majeur d'aggravation est représenté par une hépatite alcoolique surajoutée, en rapport avec la persistance ou la reprise de l'intoxication éthylique. Chez les sujets atteints de cirrhose alcoolique qui continuent de boire, la survie à un et cinq ans est respectivement de 65 et 35 % en cas d'ictère, de 65 et 30 % en cas d'ascite, de 60 et 20 % en cas d'hémorragie digestive. Chez les sujets abstinents, la survie est alors respectivement de 70 et 60 %, de 65 et 50 % et de 50 et 35 % [15].

La fièvre, les antécédents d'ictère, l'érythrose palmaire, l'hépatomégalie, les œdèmes ne semblent par contre pas avoir de signification pronostique particulière, et l'ancienneté de la maladie semble être de bon pronostic [23].

Anatomopathologie du péritoine du cirrhotique

Le péritoine du sujet cirrhotique décompensé subit également des changements. Les études nécropsiques ont montré que le péritoine viscéral est six fois plus épais comparativement au sujet normal ($159,9 \pm 96,4 \mu\text{m}$ contre $24,5 \pm 10,6 \mu\text{m}$). Cet épaissement ne concerne pas la couche mésothéliale mais uniquement la couche de tissu conjonctif. Il s'agit d'un œdème de la paroi et d'un phénomène de fibrose diffuse. Il existe également une infiltration par des cellules mononucléées. Le péritoine du sujet cirrhotique contient un plus grand nombre de vaisseaux sanguins, souvent dilatés. On retrouve également

de façon constante un phénomène marqué de lymphangiectasies, fréquemment localisées dans les espaces situés entre les faisceaux adjacents de fibres musculaires de la couche musculaire longitudinale. Toutes ces modifications représentent une inflammation chronique non spécifique [22].

L'épaississement de la membrane péritonéale pourrait jouer un rôle retardateur dans les mouvements transpéritonéaux de l'ascite vers l'espace vasculaire.

Physiopathologie de la formation de l'ascite

L'ascite représente l'une des manifestations les plus courantes des pathologies hépatiques graves et est souvent rencontrée en association avec la cirrhose alcoolique. Il s'agit d'une collection liquidienne formée dans l'espace péritonéal. Le pronostic en est souvent grave, puisque la mortalité de la cirrhose compliquée d'ascite dépasse 50% à trois ans [11].

Quand on considère la physiopathologie de l'ascite, il est important de garder à l'esprit qu'à ce stade évolutif de la maladie la cirrhose est souvent constituée depuis des années, parfois des décennies, et qu'avant cela un ensemble complexe de perturbations hormonales, neuroendocrinologiques, hémodynamiques, nutritionnelles et biochimiques peuvent être déjà présentes. Ainsi, une large variété de pathologies peut influencer les facteurs physiologiques habituels gouvernant les échanges liquidiens et le comportement rénal à propos de l'eau et du sel.

Les facteurs les plus importants qui interviennent dans la formation de l'ascite sont l'hypertension portale et lymphatique, ainsi que les troubles du métabolisme de l'eau, du sodium et de la fonction rénale [11].

Malgré le fait que de nombreux facteurs interviennent sur la rétention rénale du sodium au cours de la cirrhose hépatique évoluée, il existe clairement un ensemble de perturbations hémodynamiques qui dirige préférentiellement les liquides en dehors de la circulation hépatosplanchnique vers l'espace péritonéal sous forme d'ascite. Cependant la physiopathologie de l'ascite est loin d'être univoque, et des mécanismes différents peuvent éventuellement produire les mêmes effets cliniques.

Nature du sinusoiide hépatique

Le sinusoiide hépatique joue un rôle de tout premier plan dans la formation de l'ascite.

Les sinusoides hépatiques sont des capillaires spéciaux de 6 à 10 μm de diamètre et dont la fonction fondamentale consiste à ménager un contact intime entre le sang portal et les hépatocytes afin de permettre au foie de réaliser ses fonctions de synthèse et d'excrétion. Pour faciliter cet objectif, les parois des sinusoides hépatiques sont formées d'une couche unicellulaire fenestrée [20] et sont presque totalement perméables à des substances ayant un poids moléculaire élevé, y compris l'albumine, si bien que la concentration en protéines de la lymphe hépatique est de l'ordre de 95% de la concentration plasmatique [11,88,165,166]. Ils forment un réseau interconnecté de canaux sanguins séparés uniquement par une couche de cellules parenchymateuses, et dont la perfusion est très importante.

Contrairement à ce qui se passe dans d'autres territoires capillaires - où la pression oncotique joue un rôle très important dans la dynamique des fluides à travers la paroi capillaire - dans le foie, l'échange de liquide entre la lumière sinusoidale et l'espace interstitiel est exclusivement réglé par les différences de pression hydrostatique entre les deux compartiments, la perméabilité aux protéines étant telle que le gradient de pression oncotique transsinusoidale est virtuellement nul [88]. L'élévation de la pression hydrostatique sinusoidale est accompagnée d'une élévation parallèle de la sortie de liquide lymphatique riche en protéines vers l'espace interstitiel hépatique [11].

En conséquence, les variations de la protidémie, et donc celles de la pression oncotique qui en découlent, n'ont pas d'action sur le débit lymphatique hépatique. On pourrait donc penser que chez le cirrhotique les fluctuations de la protidémie ne contribuent à la séquestration d'ascite qu'en agissant sur une autre cible que le sinusoides hépatique, i.e. sur le capillaire splanchnique [88]. Cependant des études ont montré que la perméabilité aux protéines du sinusoides hépatique n'est pas constante au fur et à mesure de l'évolution de la cirrhose. Schaffner et Popper [134] ont étudié les modifications des sinusoides au cours des hépatopathies. Ces pathologies entraînent un élargissement de l'espace de Disse en raison de la rétraction des hépatocytes altérés et de l'accumulation de cellules (lymphocytes et macrophages), de débris amorphes et de collagène. Pendant les hépatopathies aiguës, la paroi cellulaire des sinusoides s'épaissit et peut compter jusqu'à 6 cellules d'épaisseur, entrelacées de fibres collagènes. Dans la cirrhose évoluée une substance semblable à la membrane basale se dépose sur les sinusoides (surtout sur ceux dont la paroi a plus d'une cellule d'épaisseur) du côté de la lumière sinusoidale, ce qui leur donne la même structure fonctionnelle que des capillaires et diminue nettement leur perméabilité aux protéines. La transformation d'une circulation de type "ouvert" en une circulation de type "fermé" diminue l'efficacité de la circulation hépatique et aggrave l'insuffisance hépato-cellulaire [134].

En résumé, au début de l'évolution de la maladie hépatique, l'extrême perméabilité du sinusoiide ne permet pas l'installation d'un gradient de pression oncotique transsinusoïdal. Par contre, plus tard dans l'évolution de la maladie, alors que la fonction hépatique est déjà altérée, l'apparition d'une barrière s'opposant à la diffusion des protéines peut accélérer la production d'une lymphe hépatique moins riche en protéines, en même temps que l'albuminémie diminue [88]. De fait, chez le sujet normal, la concentration en protéines de la lymphe hépatique dans le canal thoracique représente environ 90 % de la valeur de la protidémie. Chez le cirrhotique ascitique au contraire, cette valeur diminue jusqu'à ne plus représenter que 50 à 55 % de la protidémie [164,166].

Origine de l'ascite

L'ascite provient du compartiment vasculaire desservant les viscères hépatosplanchniques. L'ascite pourrait donc provenir soit du foie, soit de la circulation intestinale, soit des deux.

Arguments cliniques et expérimentaux en faveur de l'origine hépatique de l'ascite dans la cirrhose

Si le capillaire splanchnique était la principale source de l'ascite, on pourrait s'attendre à la présence de liquide d'ascite en cas d'obstruction portale extra-hépatique. Pourtant, dans la plupart des cas, il n'en est rien [124]. Même s'ils développent une hypertension portale équivalente en valeur à celle qu'on retrouve lors d'une cirrhose alcoolique, avec les conséquences habituelles que cela entraîne, c'est-à-dire la présence de varices œsophagiennes, ces patients ne présentent pas d'ascite tant qu'une lésion hépatique ou une hypoalbuminémie importante ne se surajoute pas à la lésion initiale [124]. Le volume plasmatique est souvent augmenté, mais on pourrait penser que cela se produira tant que l'hypertension portale veineuse s'associe à une capacité accrue du système veineux mésentérique. Une rétention hydrosodée transitoire peut apparaître pour rétablir un volume plasmatique suffisant pour remplir l'espace vasculaire si le retour veineux et le débit cardiaque sont maintenus. Certains patients développent alors une ascite, mais le plus souvent de façon transitoire.

Dans certaines pathologies telles que la schistosomiase hépatique, la lésion hépatique s'associe à un bloc présinusoiidal et une hypertension portale importante se développe, entraînant varices œsophagiennes et hémorragies digestives. Cependant il est très rare que l'on observe une ascite au cours de cette pathologie [142,164].

A l'inverse, dans les situations où le bloc est post-sinusoïdal, comme l'insuffisance cardiaque congestive, l'ascite est habituellement au premier plan des manifestations cliniques.

Dans le même ordre d'idée, les chirurgiens ont observé, lors de la réalisation de dérivations porto-cave chez des patients porteurs de cirrhoses évoluées, que le champ opératoire est constamment humecté par une "effusion liquidienne" provenant de la surface hépatique, alors que les autres organes restaient "secs" [102].

Plusieurs chercheurs, et en particulier Freeman [53] et Mallet-Guy [100], ont réalisé des études dans lesquelles le foie était repositionné en situation sus-diaphragmatique après ligature de la veine cave inférieure. L'ascite ne se forme dans ce cas que dans la cavité thoracique. Si le foie est enveloppé dans un sac de cellophane, l'ascite n'est retrouvée qu'à l'intérieur de ce sac.

En cas de sténose partielle ou même complète de la veine porte chez le chien, l'ascite n'apparaît que lorsqu'il existe également une hypoprotéïnémie. Même dans ce cas, l'ascite est peu abondante et pauvre en protéines [142].

Gibson et Smith [57] ont provoqué des cirrhoses chez le rat et ont noté que le suintement liquidien provenant du foie excédait de beaucoup celui provenant de l'intestin. De plus, ainsi que Morris l'a montré [105], en réponse à un bloc sus-diaphragmatique aigu chez le chien, on observe une augmentation importante du flux lymphatique provenant du foie, et d'importance nettement moindre du réseau lymphatique intestinal.

Lévy et al. ont provoqué des cirrhoses chez des chiens ayant préalablement subi une fistule porto-cave termino-latérale, si bien que la pression sinusoïdale intrahépatique était élevée et la pression capillaire intrasplanchnique normale. Ils ont pourtant observé la formation d'ascite dans les délais habituels [89].

Cependant tous ces éléments concordent à démontrer que le foie est la principale source d'ascite, mais ne suffisent pas à montrer que l'ascite ne peut pas provenir de l'intestin. De fait, certains chirurgiens ont noté que les viscères abdominaux sont "humides" quand on opère un cirrhotique [71]. Il est probable que le liquide d'ascite provient de la circulation splanchnique plus en réponse à l'hypoalbuminémie qu'à l'hypertension portale. Plusieurs indices renforcent cette idée. Les patients souffrant de syndrome néphrotique présentent souvent une ascite dans leur tableau d'anasarque. Puisque le sinusoiide hépatique est très perméable aux protéines, la chute du taux d'albumine n'est pas en mesure d'augmenter la formation de lymphes en provenance du foie. Puisqu'il n'existe habituellement pas d'insuffisance cardiaque congestive ou d'hépatopathie, il n'y a pas de force mécanique faisant dériver l'ascite du foie en diminuant le débit

veineux. Par élimination, il s'ensuit que l'ascite provient dans ce cas des capillaires splanchniques [88]. Cette déduction physiologique est démontrée par l'expérience. Morris [105] a comparé les effets de l'hypertension portale et des perfusions salines sur les débits lymphatiques hépatique et intestinal chez le chien. La réalisation d'un bloc veineux hépatique entraîne une augmentation importante du débit lymphatique hépatique et seulement des changements minimes dans le débit lymphatique intestinal, alors qu'une perfusion rapide de sérum physiologique (entraînant une diminution de la pression oncotique par dilution) entraîne des modifications rapides et marquées du flux lymphatique intestinal mais n'a pratiquement aucun effet sur le flux lymphatique hépatique.

Facteurs contribuant à la formation de l'ascite

Hypertension portale

C'est un facteur quasiment indispensable à l'apparition et à la pérennisation de l'ascite, au moins en ce qui concerne l'ascite accompagnant les hépatopathies

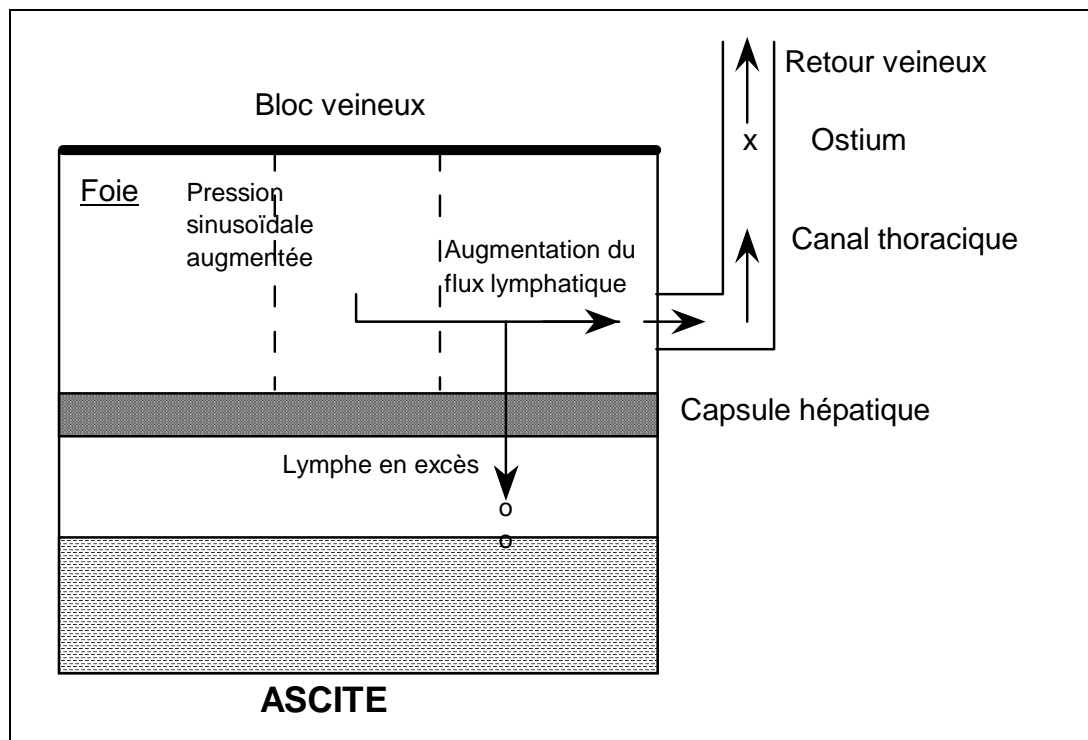


Figure 8. Circulation de la lymphe hépatique en cas de bloc intrahépatique. L'interstitium hépatique communique directement avec les lymphatiques régionaux et le compartiment péritonéal. D'après Lévy [88]

Dans des conditions expérimentales, l'élévation de la pression sinusoidale est accompagnée d'une augmentation considérable du poids et du volume hépatiques, augmentation due au passage de la lymphe de la lumière

sinusoïdale vers l'espace interstitiel. Ce processus est si sensible que pour chaque millimètre de mercure d'élévation de la pression sinusoïdale, la mesure de la production hépatique de lymphes augmente de 63% [88]. Les conséquences de l'hypertension sinusoïdale sur le foie seraient encore plus importantes si celui-ci ne disposait pas de mécanismes efficaces pour contrôler le volume du liquide interstitiel. L'hypertension sinusoïdale expérimentale est constamment accompagnée d'une augmentation du flux lymphatique à travers le canal thoracique. Celui-ci est assimilé à une soupape d'échappement par laquelle une quantité considérable du liquide extravasé des sinusoides est réintégrée à la circulation systémique. La seconde soupape d'échappement est constituée par le passage de la lymphe directement de la surface du foie vers la cavité péritonéale. L'ascite serait donc simplement la conséquence de cet échappement de liquide du foie vers le péritoine (cf figure 8) [88].

En plus de l'obstacle au flux du sang portal, il existe une vasodilatation splanchnique qui mène à une augmentation de l'afflux de sang à la zone portale. L'augmentation du débit sanguin portal pourrait expliquer la persistance de l'élévation de la pression portale, malgré l'apparition d'une circulation collatérale souvent importante [11].

Troubles de la fonction rénale

Le principal trouble de la fonction rénale des patients cirrhotiques ascitiques est la rétention de sodium. Cette altération joue un rôle très important dans la physiopathologie de l'ascite. La preuve la plus importante en est que l'on peut obtenir la disparition de l'ascite chez les malades cirrhotiques moyennant l'administration de diurétiques, bien que les troubles hémodynamiques splanchniques restent les mêmes. D'autre part, la suppression de ces diurétiques et l'instauration d'un régime riche en sel provoquent la réapparition de l'ascite. L'intensité de la rétention rénale de sodium varie considérablement d'un individu à l'autre. Chez certains malades l'excrétion de sodium est pratiquement nulle et chez d'autres elle est relativement élevée. Chez ces derniers, la réduction des apports sodés peut suffire pour que s'établisse un bilan négatif de sodium et pour que l'ascite disparaisse [42].

Les patients cirrhotiques atteints d'ascite présentent une altération de la capacité rénale d'excréter l'eau libre, mais la plupart des cirrhotiques excrètent tout de même une urine diluée (inférieure à 100 mOsmol par kilogramme d'eau) en réponse à la charge en eau [153]. 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 décelée qu'après des épreuves de surcharge hydrique, et que chez d'autres le trouble est

si important qu'il provoque une impossibilité d'excréter l'excès d'eau ingérée. Cependant c'est uniquement chez le cirrhotique en insuffisance rénale que l'on observe ainsi une déficience totale de cette importante fonction homéostatique, et il existe une forte corrélation entre la sévérité de l'état clinique du patient et la diminution de sa capacité de dilution rénale [153]. L'eau demeure donc retenue dans l'organisme, diluant le milieu interne et entraînant une hyponatrémie et une hypo-osmolarité plasmatique. Des études isotopiques ont montré que la quantité totale de sodium des patients ascitiques est très élevée, ce qui confirme que le mécanisme de l'hyponatrémie ne peut être que la dilution de ce sodium dans une quantité proportionnellement encore plus grande d'eau. De nombreuses études impliquent une augmentation de l'hormone anti-diurétique en tant que facteur pathologique dominant [19,153]. Plus récemment, on a également suggéré que le Thromboxane A₂ pourrait également affecter l'excrétion rénale de l'eau chez les cirrhotiques ascitiques [153,169].

La troisième altération de la fonction rénale est l'insuffisance rénale fonctionnelle. Ce chapitre a déjà été développé précédemment. Rappelons donc seulement qu'elle est très fréquente et qu'on ne retrouve pas d'anomalie anatomique rénale dans ce cadre. De plus, après transplantation à des insuffisants rénaux chroniques de reins provenant de patients cirrhotiques ascitiques ayant un syndrome hépatorénal, ces organes retrouvent un fonctionnement tout à fait normal [82] et l'insuffisance rénale peut disparaître avec l'expansion du volume plasmatique obtenue par l'établissement d'une communication péritonéo-veineuse de LeVeen [160] ou après transplantation d'un foie sain [74].

Influence du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Il est habituellement admis que la cirrhose est un état dans lesquels on retrouve des taux élevés de rénine et d'aldostérone. Cependant cela n'a pas été confirmé expérimentalement puisque dans les séries étudiées seulement 35 à 50% des patients ascitiques présentent de tels taux élevés [42,161]. Etant donné les valeurs normales de l'aldostéronémie chez de nombreux patients qui retiennent pourtant activement du sodium, l'importance de l'aldostérone a été remise en question dans la pathogénie de l'ascite. Cependant il existe des éléments en sa faveur [161]:

- l'excrétion rénale du sodium est étroitement liée à la concentration plasmatique et à l'excrétion rénale de l'aldostérone, quel que soit l'état de la balance du sodium;
- le volume sanguin, en tant qu'expression de la rétention rénale du sodium, est bien corrélé avec la concentration plasmatique de l'aldostérone;

- les antagonistes de l'aldostérone tels que la spironolactone, ou la surrénalectomie, inversent invariablement la rétention sodée, pourvu qu'il n'y ait pas encore d'insuffisance rénale;
- pendant les expériences de blocage β -adrénergique, il a été observé que l'excrétion rénale du sodium augmente ou diminue exactement comme le voudraient les variations de l'aldostérone.

Pourtant les troubles circulatoires de la cirrhose sont de nature complexe. Classiquement, on avait suggéré que l'hypersécrétion de rénine de la cirrhose était due à une activation des barorécepteurs rénaux causée par la diminution de la perfusion rénale que présentent ces malades. Cependant, des études ultérieures ont montré que le système rénine-angiotensine-aldostérone peut être franchement activé chez les cirrhotiques atteints d'ascite présentant un flux sanguin rénal normal [7,11] et que l'expansion du volume plasmatique entraîne chez ces malades la suppression de l'activité rénine plasmatique, indépendamment de changements hémodynamiques rénaux [11,39]. Enfin, même en cas de suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, une rétention sodée urinaire peut survenir chez le cirrhotique [18]. Ceci montre clairement que l'hypersécrétion de rénine dans la cirrhose est liée à un trouble hémodynamique systémique et non à une diminution isolée de la perfusion rénale [11].

Facteur atrial natriurétique

Il s'agit d'un peptide de 28 acides aminés sécrété par la paroi musculaire atriale. Il joue un rôle majeur dans la régulation de l'excrétion sodée. Il est sécrété en réponse à l'augmentation du volume sanguin central. Dans le cadre de la théorie de la diminution du volume circulant efficace, on pourrait s'attendre à une diminution des taux circulants du facteur atrial natriurétique en réponse à une diminution de la pression intracardiaque. Or les concentrations du facteur atrial natriurétique dans le cadre de l'ascite sont variables, mais la plupart des études ont montré des valeurs augmentées ou normales [136]. De plus, contrairement à ce qui se passe pour l'aldostérone, il existe au cours de la cirrhose une diminution de la sensibilité rénale à l'effet natriurétique du facteur atrial natriurétique. Qu'il s'agisse d'une insensibilité vraie ou d'une régulation déplacée vers le bas de la sensibilité des récepteurs, cela reste à déterminer [161].

Activité sympathique

L'augmentation de l'activité sympathique rénale entraîne une augmentation de la réabsorption sodée. En effet les concentrations plasmatiques de noradrénaline (considérée en tant qu'index indirect de l'activité

sympathique) sont augmentées dans les cirrhoses ascitiques et sont inversement corrélées à l'excrétion sodée [18,161], alors qu'il existe un rapport direct entre l'activité rénine plasmatique et le taux de norépinéphrine, ce qui fait penser que les deux systèmes sont activés par la même cause [10,18]. On a également noté une corrélation significative entre les taux d'arginine-vasopressine et les taux de norépinéphrine [18]. La noradrénaline plasmatique élevée est donc le témoin d'une augmentation de l'activité nerveuse rénale sympathique qui pourrait stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone et accroître ainsi la réabsorption distale du sodium. L'excès de noradrénaline circulante pourrait expliquer la diminution du débit sanguin rénal et donc de la filtration glomérulaire [128]. De façon consécutive et proportionnelle à la diminution du volume circulant efficace, on assisterait donc à une augmentation de la noradrénaline plasmatique qui serait le témoin de cette activité sympathique accrue [18,104].

Altération du fonctionnement hépatique: diminution de la synthèse de l'albumine

L'insuffisance hépatique entraîne une diminution de la synthèse de l'albumine et des changements dans la manière dont de nombreuses substances hormonales sont métabolisées.

Normalement le foie synthétise de 11 à 15 grammes d'albumine par jour, mais en cas de cirrhose évoluée on observe une diminution de 60 à 80% de cette production. De plus la rétention hydrosodée entraîne un phénomène de dilution et une proportion non négligeable de l'albumine de l'organisme se retrouve séquestrée au niveau de l'ascite, ce qui aggrave encore l'hypoalbuminémie. Au premier stade de la cirrhose, l'hypoalbuminémie, du fait de la nature spéciale du sinusoiide hépatique, ne doit jouer qu'un rôle mineur dans la formation de l'ascite au niveau splanchnique. Cependant, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, ce rôle est probablement plus important. En effet, l'hypoalbuminémie est de plus en plus marquée et se conjugue avec le phénomène de capillarisation progressive des sinusoides hépatiques pour créer un gradient de pression oncotique transsinusoïdal. Il faut aussi rappeler que dans certains cas extrêmes comme le syndrome néphrotique l'hypoalbuminémie peut parfois suffire à induire une ascite même en l'absence de toute hypertension portale [88]. Cependant, dans le cas des cirrhotiques, les tentatives de mobilisation de l'ascite par perfusion d'albumine ne sont pas suivies de succès, ce qui indique que le rôle de l'hypoalbuminémie n'est qu'accessoire chez ces patients [88].

L'hypoalbuminémie combinée à l'augmentation de la pression hydrostatique contribue plus à la séquestration liquidienne sous forme

d'œdèmes des membres inférieurs, participant ainsi à la création d'une diminution du volume sanguin circulant efficace [87].

Fonction myocardique

Quand les cirrhotiques sont décompensés avec l'apparition d'une ascite importante ou d'une insuffisance rénale, la fonction du ventricule gauche est souvent altérée. Le fait que le débit cardiaque soit souvent augmenté chez les cirrhotiques ne doit pas masquer cette altération de la fonction myocardique. En effet, l'augmentation du débit cardiaque n'est rendue possible que par les faibles résistances vasculaires périphériques, en relation entre autres avec l'existence de nombreuses fistules artério-veineuses. Si la post-charge myocardique revient à un niveau normal, le cœur ne peut pas s'adapter et l'insuffisance cardiaque congestive apparaît aussitôt. La dépression de la fonction myocardique peut être un facteur de l'hypotension si fréquente chez les patients cirrhotiques. La myocardiopathie alcoolique, la malnutrition et les anomalies électrolytiques variées (Ca^{++} , Mg^{++} , PO_4^{--} , K^+) peuvent interférer avec la fonction ventriculaire et aggraver l'hypertension portale, et ainsi retentir sur la formation de l'ascite [88].

Facteurs hormonaux et humoraux

De nombreux facteurs hormonaux peuvent intervenir dans la formation de l'ascite, plus par leur influence sur le comportement rénal du sodium que par une action directe sur la séquestration liquidienne de l'ascite.

Le rôle de l'hormone antidiurétique (ADH ou arginine-vasopressine) est important en pratique, puisqu'il conditionne l'hyponatrémie habituelle chez ces patients, qui ne correspond pas à un déficit en sodium, mais indique que la rétention d'eau est supérieure à celle du sodium. Cette anomalie de l'excrétion de l'eau libre semble due à une augmentation de l'arginine-vasopressine, liée à une stimulation non osmotique qui se ferait par l'intermédiaire d'une diminution du volume circulant efficace. Les manœuvres qui augmentent le volume circulant efficace, telles que l'immersion en piscine des cirrhotiques avec ascite, réduisent l'arginine-vasopressine et augmentent l'excrétion de l'eau [19,104].

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, la noradrénaline plasmatique élevée est le témoin d'une augmentation de l'activité nerveuse rénale sympathique [18,104].

D'autres anomalies humorales (prostaglandines, facteurs natriurétiques) existent au cours de la cirrhose avec ascite; leur rôle n'est pas encore bien compris aujourd'hui. Mais il a été démontré que l'administration d'inhibiteurs

de la synthèse des prostaglandines chez des cirrhotiques avec ascite peut diminuer le débit sanguin rénal (cf supra), la filtration glomérulaire, l'excrétion sodée et peut même mener à l'insuffisance rénale fonctionnelle simulant en tout point le syndrome hépatorénal [10,136]. La production intrarénale de prostaglandines E pourrait en effet constituer un mécanisme protecteur contre les mécanismes vasoconstricteurs habituels au cours de la cirrhose [18,104].

Le rôle d'autres facteurs tels que le système kallikréine-kinine dans la rétention hydrosodée du cirrhotique n'est encore qu'hypothétique [104]. Il semblerait qu'il préserve également le rein contre une vasoconstriction excessive [136].

Physiopathologie du péritoine

Nous avons déjà examiné la physiologie péritonéale à l'occasion du chapitre consacré à la dialyse péritonéale. Cependant il est bon de préciser quelques points concernant la physiopathologie du péritoine du sujet cirrhotique et ascitique.

Circulation de la lymphe

Quand la pression intrasinusoïdale monte, la quantité de lymphe produite augmente considérablement. Cette lymphe rejoint ensuite l'espace vasculaire par les lymphatiques hépatiques et le canal thoracique. tant que ce retour peut "éponger" le surplus de formation de lymphe, il n'y a pas d'accumulation d'ascite ni d'effet général hémodynamique ni de retentissement rénal. Il existe cependant une limite au débit du canal thoracique, probablement due à la résistance due à l'ostium fibreux. Normalement, le débit est de 800 à 1000 ml par jour. Chez le cirrhotique ascitique, des débits de 8 à 10 litres par jour ne sont pas rares, et des valeurs jusqu'à 20 litres par jour ont déjà été retrouvées [163]. Quand la capacité du retour lymphatique est dépassée, il y a accumulation dans la cavité péritonéale (cf figure 8 page 79).

L'accumulation de lymphe sous forme d'ascite pourrait jouer un rôle d'autorégulation de la formation de lymphe hépatique par l'augmentation de la pression intra-abdominale ainsi créée, diminuant d'autant le gradient de pression sinusoïdale. Cependant le volume potentiel abdominal est si important qu'il faut l'accumulation de 700 ml de liquide pour obtenir une augmentation de pression de 1 mm Hg, si bien que ce mécanisme ne joue qu'un rôle tout à fait accessoire [67].

Réabsorption liquidienne par le péritoine

Le liquide accumulé dans l'espace péritonéal peut également être réabsorbé par les capillaires splanchniques. Il existe en effet des échanges entre le compartiment péritonéal et le compartiment vasculaire splanchnique. Cependant ils sont limités et l'altération de forces de Starling rendent cette réabsorption difficile. Dans les faits, le maximum de liquide ainsi réabsorbé atteint seulement 900 ml par jour [140]. Cette réabsorption est directement proportionnelle à la pression intrapéritonéale. La richesse ou la pauvreté en protéines du liquide d'ascite ne joue aucun rôle dans ce phénomène [88].

Hémodynamique splanchnique

L'altération de l'hémodynamique splanchnique pourrait influencer la formation de l'ascite de différentes façons.

Tout d'abord, on peut observer une augmentation non négligeable des flux sanguins hépatique ou splanchnique. Comme la micro vascularisation hépatique et intestinale est confrontée aux problèmes de l'augmentation de la pression hydrostatique et de la diminution de la pression oncotique plasmatique, l'augmentation de l'afflux sanguin peut aboutir à l'augmentation de la production lymphatique.

Enfin, le développement d'anastomoses artério-veineuses au cœur de la circulation splanchnique pourrait entraîner une importante augmentation de la pression veineuse portale, ce qui aggraverait la formation d'ascite [88].

Physiopathologie de la formation de l'ascite

Ainsi que nous venons de le voir, de nombreux facteurs interviennent dans la formation de l'ascite. Ces facteurs sont intimement liés chez le cirrhotique [11] et la physiopathologie exacte de la formation de l'ascite est encore à ce jour discutée.

Quelque soit la situation clinique, pour qu'on retrouve une accumulation liquidienne, il faut que le bilan sodé soit négatif [161].

Théorie classique : rôle de l'hypertension portale et de l'hyperproduction lymphatique

La théorie classique sur la physiopathologie de la formation de l'ascite considérait qu'elle était la conséquence de la rupture de l'équilibre de Starling dans la circulation splanchnique, rupture causée par l'hypertension portale. Celle-ci favoriserait le passage de l'ascite du compartiment intravasculaire vers

la cavité péritonéale, et l'hypoalbuminémie accentuerait le phénomène. De même, le blocage post-sinusoïdal de la circulation sanguine provoquerait une augmentation de la production hépatique de lymphes. Lorsque l'hypertension portale est importante, cette production lymphatique surpasserait la capacité de drainage du canal thoracique, ce qui provoquerait une hypertension lymphatique et le passage de la lymphe de la surface du foie vers la cavité abdominale. Finalement l'hypertension portale produirait une dilatation du territoire veineux splanchnique et une accumulation de sang dans cette zone vasculaire. Toutes ces altérations entraîneraient donc une réduction du volume sanguin circulant, provoquant une rétention d'eau et de sodium. Mais l'eau et le sodium retenus par le rein ne seraient pas capables de normaliser le trouble circulatoire car ils s'accumuleraient dans la cavité péritonéale et augmenteraient l'ascite, ce qui perpétuerait le trouble. L'insuffisance rénale fonctionnelle constituerait la manifestation extrême de l'hypovolémie circulante [56,88]. Le déroulement chronologique de ces phénomènes est résumé figure 9.

Cette hypothèse était soutenue par des études effectuées entre les années 1950 et 1970, concernant la production hépatique de lymphes chez les sujets cirrhotiques. Ainsi que nous l'avons vu, chez le sujet normal le flux lymphatique à travers le conduit thoracique est de 800 à 1000 ml par jour. Cependant, chez les malades cirrhotiques ascitiques, ce flux peut atteindre 8, 10 ou même 20 litres par jour [165]. Etant donné que le drainage du canal thoracique est limité par la nature fibreuse de l'ostium de désengorgement ainsi que par l'existence de ses valvules, il est naturel que l'on trouve une hypertension lymphatique chez ces malades [11], ce qui mène vers

un "débordement" du système et au passage de la lymphe excédentaire vers le péritoine. Dans cette hypothèse, la rétention sodée urinaire est secondaire à la formation de l'ascite et à la contraction volémique qui en résulte [88].

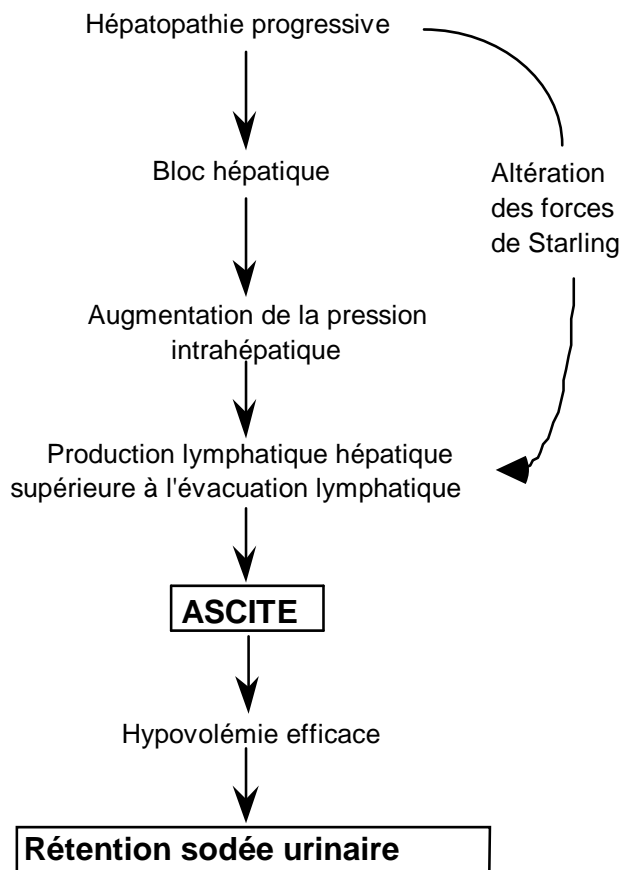


Figure 9. Relations temporelles entre la rétention sodée urinaire, le volume plasmatique et la formation de l'ascite selon la théorie classique. D'après Bichet [18] et Lévy [88]

La vasodilatation artériolaire splanchnique comme fait initial

Les travaux effectués plus récemment montrent clairement que la rétention rénale de sodium précède toujours l'apparition de l'ascite. Par conséquent ces résultats sont contraires à la théorie classique de la physiopathologie de l'ascite, telle qu'elle est exposée ci-dessus. En outre, les mesures hémodynamiques montrent constamment que les malades cirrhotiques présentent un index cardiaque et un volume plasmatique nettement élevés, ce qui indique que, contrairement à ce que suggère la théorie classique, il existe dans la cirrhose une augmentation du volume sanguin total [90,91,92]. Comme les résistances périphériques sont faibles, la baisse de la tension artérielle est probablement liée à une vasodilatation artériolaire, ainsi qu'à l'ouverture des multiples shunts artério-veineux consécutifs à l'hypertension portale [87]. La localisation de cette vasodilatation artériolaire est probablement le territoire splanchnique ou les territoires musculo-cutanés [136]. L'hypertension portale entraîne donc une vasodilatation splanchnique et une baisse de la pression artérielle systémique et une diminution du volume circulant efficace malgré un volume sanguin total augmenté [18]. Les barorécepteurs et les récepteurs volumiques sont alors mis en œuvre et activent le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. Par leur entremise, on observe alors d'une part une augmentation de la pression artérielle systémique, et d'autre part une rétention hydrosodée rénale tendant à augmenter le contenu intravasculaire et ainsi également à augmenter la pression artérielle systémique. En cas d'hypertension portale peu importante, ce processus aboutit à une normalisation du rapport entre le contenu et le contenant vasculaires, donc à la disparition de l'activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le patient est en état d'équilibre, au prix d'une augmentation du volume sanguin total, d'une augmentation du débit cardiaque et d'une vasodilatation artérielle périphérique [136].

Par contre, en cas d'hypertension portale importante, la rétention hydrosodée ne parvient pas à normaliser la situation car la vasodilatation artériolaire est trop importante et l'hypertension portale entraîne une extravasation du liquide retenu par le rein vers la cavité péritonéale et aboutit donc à la formation d'ascite. Le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone restent donc activés pour essayer de maintenir la pression artérielle, provoquant une vasoconstriction rénale par l'intermédiaire de l'angiotensine II. En même temps, pour combattre cet effet vasoconstricteur de l'angiotensine II, le rein du malade cirrhotique augmente sa production de prostaglandines et de kallikréine pour maintenir le débit sanguin rénal [11,136,161]. Cette hypothèse est résumée par la figure 10.

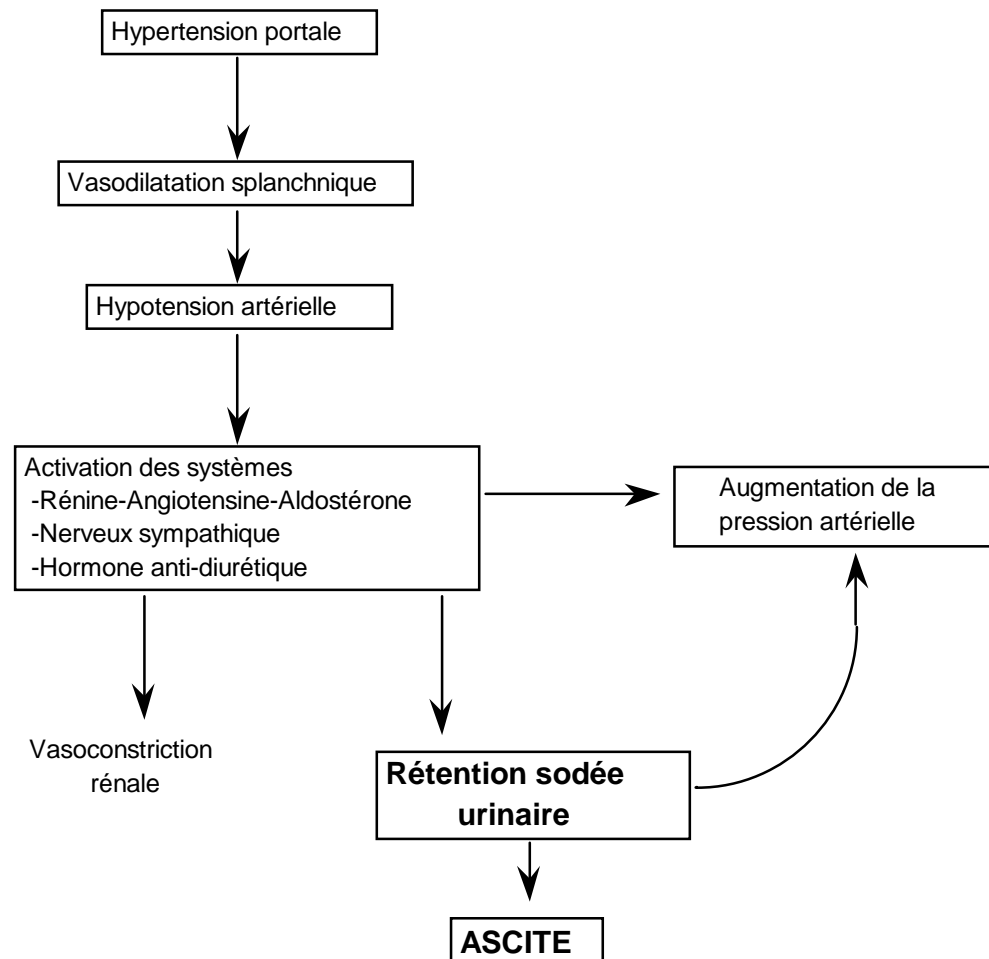


Figure 10. Relations temporelles entre la rétention sodée urinaire, le volume plasmatique et la formation de l'ascite suivant la théorie de la vasodilatation initiale. D'après Arroyo [11].

Cette théorie correspond donc aussi à un modèle de diminution du volume circulant efficace, mais dans ce cas cette dernière est considérée comme étant la cause de la formation de l'ascite et non sa conséquence. Si cette théorie peut être vraie chez le tiers des patients qui ont une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, elle n'est pas satisfaisante pour les patients chez lesquels on trouve des valeurs normales d'aldostéronémie et des taux augmentés de facteur atrial natriurétique [11].

Pour expliquer les mécanismes impliqués chez ces patients tout en restant cohérent avec la diminution du volume circulant efficace, il faut supposer un certain nombre d'éléments, dont l'inactivation du système rénine-angiotensine-aldostérone avant l'existence clinique d'une rétention liquidienne, et la possible altération de la sensibilité du tubule rénal à l'aldostérone et au facteur atrial natriurétique [136,161]. Schrier et al. postulent également, pour expliquer ces taux élevés de facteur atrial natriurétique, que la vasodilatation artériolaire entraîne une production accrue de vasopressine, d'angiotensine et de norépinéphrine suffisant à maintenir la précharge cardiaque par leur action de

vasoconstriction, et que donc la pression atriale reste normale, voire augmentée [136].

L'étude des patients avant qu'ils ne développent une ascite peut aider l'interprétation. Quelle qu'en soit la cause, la relation entre l'aldostérone et l'excrétion sodée est anormale à ce stade de la maladie. Probablement, au cours du développement de l'anomalie, les taux précédemment normaux d'aldostérone entraînent un certain degré de rétention liquidienne qui rend compte de l'expansion plasmatique observé à ce stade de la maladie. Il existerait chez ces patients une hypersensibilité du tubule rénal à l'aldostérone. En effet, on a remarqué que 25 % des cirrhotiques ascitiques qui ont une aldostéronémie plasmatique normale répondent tout de même à l'action des anti-aldostérone telle que la spironolactone [136]. Si ce liquide reste à l'intérieur du compartiment constituant la volémie dite "efficace", cela peut expliquer la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, donc un retour de la balance du sodium vers une augmentation de la quantité totale du sodium de l'organisme. Ce processus pourrait être accentué par une diminution de la sensibilité rénale au facteur natriurétique atrial [161].

Théorie alternative: la surcharge volémique

Une alternative au concept traditionnel de la physiopathologie de la formation de l'ascite est la théorie de l' "overflow" ou surcharge volémique [90]. La rétention hydrosodée au niveau rénal est considérée comme le fait pathologique initial avec la localisation de cet excès de liquide extra-cellulaire au niveau de la cavité péritonéale quand des facteurs tels qu'une hypertension portale et une réduction de la pression oncotique plasmatique favorisent la formation de l'ascite. Cette théorie convient particulièrement aux 35% de patients chez lesquels le système rénine-angiotensine-aldostérone n'est pas stimulé et chez qui l'on retrouve des taux élevés d'hormone natriurétique [161].

Cette théorie a été développée par Lieberman, Reynolds et leurs collaborateurs il y a 20 ans [90,91,92] en se fondant sur une série d'observations de patients cirrhotiques. Ils avaient remarqué chez ces patients que :

- le volume plasmatique était invariablement augmenté;
- les patients cliniquement équilibrés auxquels on donnait de fortes doses d'hormone retenant le sel (telles que l'acétate de désoxycorticostérone) commençaient à séquestrer de l'ascite;
- la ponction d'ascite ne s'accompagnait pas d'une reformation immédiate d'ascite dans la période de 4 heures qui suivait cette ponction;
- le volume plasmatique extra-splanchnique ne se réduisait pas pendant la formation de l'ascite.

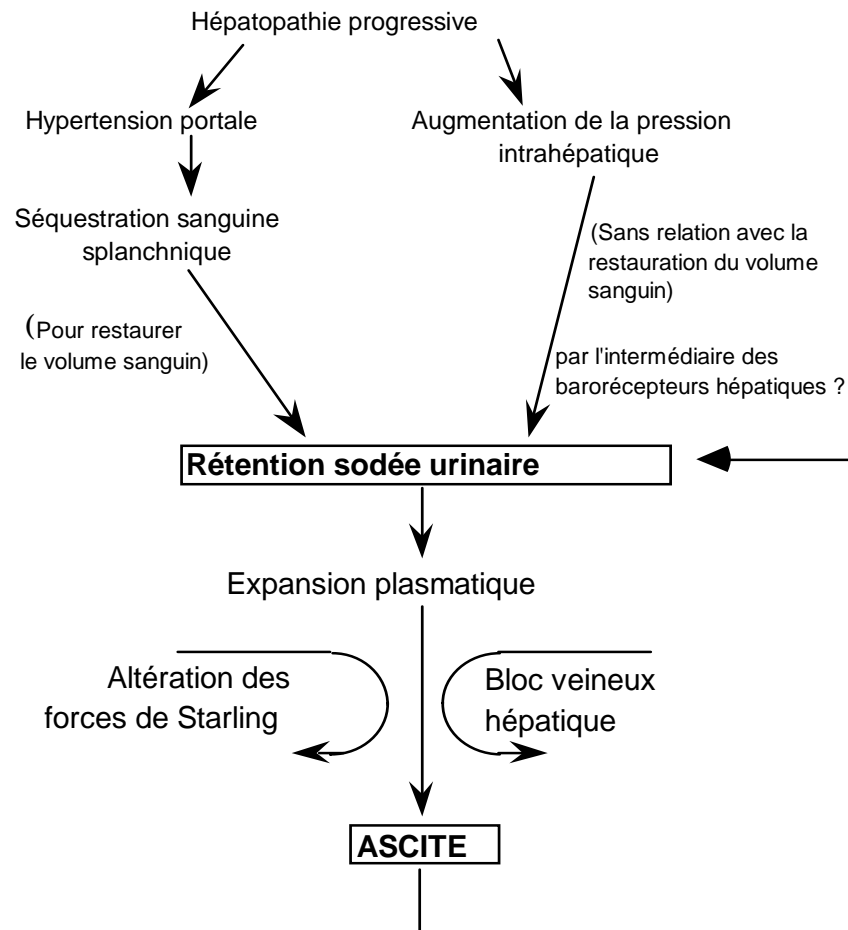


Figure 11. Relations temporelles entre la rétention sodée urinaire, le volume plasmatique et la formation de l'ascite suivant la théorie de la surcharge volémique. D'après Bichet [18] et Lévy [88]

Ils ont donc suggéré que la cirrhose hépatique évoluée est associée à un signal de rétention sodée pour le tubule rénal. Le mécanisme exact de ce signal reste hypothétique. On a postulé l'existence d'un "réflexe hépatorénal" par l'intermédiaire de barorécepteurs hépatiques [90,136]. Au fur et à mesure de la rétention hydrosodée et de l'expansion plasmatique, la conjonction des anomalies des forces de Starling, de cette expansion plasmatique et de l'hypertension portale entraîne une accumulation d'ascite. Ainsi formulée, l'ascite est secondaire à la rétention hydrosodée et donc correspond à une surcharge volémique vasculaire, et jouerait le rôle d'une soupape de sécurité permettant de résorber l'excédent de volume plasmatique [90]. La figure 11 résume le déroulement chronologique de ces phénomènes.

Cette hypothèse a été expérimentalement confirmée chez l'animal [11,18,88,89,136,161] mais pas chez l'homme. Les études de Lieberman et al. sont cependant critiquées, car ces auteurs considèrent que le volume circulant efficace et le volume plasmatique mesuré sont égaux, ce qui ne fait pas l'unanimité [18].

Relations entre les différentes théories

Le tableau suivant résume ce qui se passe en fonction de l'une ou de l'autre théorie et donc ce qui les différencie principalement:

Tableau 7 (d'après Lévy [88])

| en cas de : | Diminution du VCE* | Surcharge volémique |
|--|---------------------------------------|--|
| Rétention sodée urinaire | Secondaire à la formation d'ascite | Précède la formation d'ascite |
| Volume plasmatique splanchnique | Augmenté | Augmenté |
| Volume plasmatique extra-splanchnique | Diminué | Augmenté |
| Mobilisation de l'ascite (shunt de LeVeen) | La rétention sodée urinaire disparaît | La rétention sodée urinaire persiste |
| Ponction d'ascite | Réapparition partielle de l'ascite | Pas de réapparition de l'ascite (sauf ingestion sodée) |

* Volume circulant efficace

On retrouve fréquemment chez les patients alcooliques avec une cirrhose évoluée et de l'ascite une déplétion vasculaire. Ceci semblerait militer contre l'hypothèse de la surcharge volumique. Cependant plusieurs points méritent d'être considérés plus avant. Cette hypothèse ne concerne, stricto sensu, que la relation temporelle entre le début de la rétention sodée et l'apparition de l'ascite. Une fois l'ascite établie, en présence d'une hépatopathie évoluée, des phénomènes secondaires peuvent survenir, permettant le sous-remplissage vasculaire et diminuant la dépendance de la formation de l'ascite par rapport à la rétention sodée urinaire. C'est ainsi que les apports sodés inadaptés, les pertes liquidiennes d'origine digestive (vomissements ou diarrhée), les hémorragies, l'abus de diurétiques et les œdèmes des membres inférieurs vont agir dans le sens d'une déplétion du volume sanguin artériel. Le remplissage à partir de la masse d'ascite ne pourrait se faire qu'à partir d'une réabsorption liquidiennne par les capillaires splanchniques, les lymphatiques régionaux étant déjà largement saturés. Or, au niveau de ces capillaires, les forces de Starling (du fait de l'hypertension portale et de la réduction de la pression oncotique) ne favorisent pas la réabsorption, mais au contraire la fuite de liquide vers l'espace péritonéal [88]. Ainsi on a pu calculer [140] que le transfert transpéritonéal d'ascite maximal chez de tels patients ne dépassait pas 900 ml par jour. En conséquence, toute différence entre la déplétion et la réplétion vasculaires ou le

remplissage extrinsèque va entraîner le patient vers un modèle d'hypovolémie efficace.

Better et Schrier [17] ont proposé une théorie uniciste qui admet une diminution du volume circulant efficace central avec en conséquence une rétention sodée; et aussi une rétention sodée rénale "primaire" liée à une augmentation des pressions intrahépatiques. Dans ce cadre global, la rétention rénale d'eau et de sodium apparaît liée à une diminution de la filtration glomérulaire et à une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de l'eau

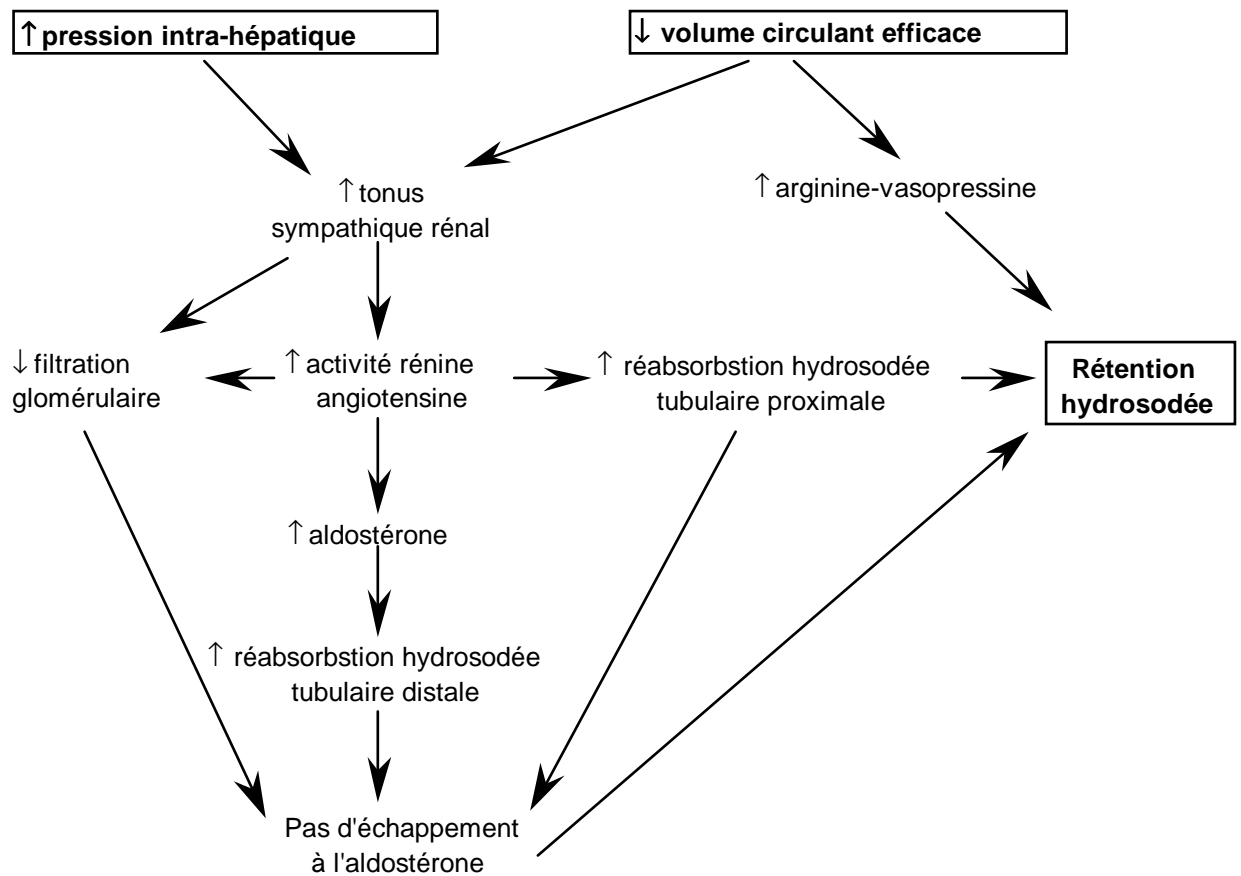


Figure 12. Théorie uniciste de la rétention hydrosodée en cas de cirrhose. D'après Bichet [18]

et du sodium aussi bien au niveau proximal qu'au niveau distal. La diminution du volume circulant efficace entraîne une hypersécrétion d'arginine vasopressine responsable de la réabsorption tubulaire distale excessive d'eau et une augmentation du tonus sympathique rénal qui est responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire; il en résulte donc une hypersécrétion de rénine-angiotensine et donc d'aldostérone, sans phénomène possible d'échappement à cette hormone. De plus, l'hypersécrétion de rénine-angiotensine diminue la filtration glomérulaire et augmente la réabsorption tubulaire proximale de sodium et d'eau. Selon la théorie de la surcharge

volémique, l'accroissement de la pression intrahépatique entraînerait, par des médiateurs qui restent à préciser, une augmentation du tonus sympathique rénal avec les mêmes conséquences qui viennent d'être décrites précédemment [104]. La figure 12 résume le déroulement de la rétention hydrosodée suivant cette théorie

Il ne faut donc pas chercher à simplifier à l'outrance un ensemble de phénomènes complexes et plus ou moins intriqués. Une description complète de la physiopathologie de la formation de l'ascite doit inclure les deux théories de la diminution du volume circulant efficace et de la surcharge volémique qui peuvent coexister lors de l'évolution d'une cirrhose. En effet, il est important de se souvenir que les études effectuées chez les malades cirrhotiques le sont soit avant l'apparition de l'ascite, soit lorsque l'ascite est installée. On mesure donc ponctuellement et de façon statique des états différents (cirrhose sans ascite et cirrhose ascitique) correspondant à un certain état "d'équilibre". Le problème est de réaliser des mesures dynamiques au cours du déséquilibre métabolique qui accompagne l'installation de l'ascite [11,136,161].

Au-delà de ces théories, il reste en pratique la réalité d'un profond déséquilibre du métabolisme hydrosodé au profit des entrées et aux dépens des sorties, ce qui justifie le régime désodé et le traitement diurétique comme traitement fondamental de l'ascite des cirrhoses [104].

Place actuelle de la dialyse péritonéale

Observations

Elles concernent huit patients au total du service de néphrologie et de dialyse du Centre Hospitalier Louis Pasteur de Cherbourg et de l'Association Lorraine pour le Traitement de l'Insuffisance Rénale (ALTIR) de Nancy. Les résultats que nous rapportons ont fait en partie l'objet de publications préliminaires [36,54].

Observation n° 1

La première observation concerne une femme âgée de 60 ans qui présente une cirrhose éthylique de type B dans la classification de Child (hypertension portale clinique patente et insuffisance hépato-cellulaire sévère, score de Pugh à 10). Cliniquement on notait la présence de varices œsophagiennes de stade II, d'une splénomégalie et d'une circulation abdominale collatérale. Le facteur V était à 25 %, le taux de prothrombine à 50 % et l'albuminémie à 20 g/l.

Elle a été hospitalisée en raison d'une insuffisance rénale aiguë anurique avec un syndrome néphritique aigu hypocomplémentaire dont l'étiologie est une glomérulonéphrite aiguë survenant lors de l'évolution d'un érysipèle. La phase anurique initiale est rapidement réversible après une semaine de dialyse péritonéale réalisée par l'intermédiaire d'un cathéter de Tenckhoff à un manchon mis en place par voie per-cutanée.

Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

| Durée de traitement | 1 ^{ère} semaine |
|---|--------------------------|
| D/P Créatinine (4 h) | 0,92 |
| D/P Urée (4 h) | 0,93 |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /sem) | 62 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /sem) | 70 |
| KT/V urée (par semaine) | 2,19 |
| Ultrafiltration (l pour un 1,36% sur 4 h) | 0,400 |
| Ultrafiltration (l pour un 3,86% sur 4 h) | 1,000 |

Cette observation, quoiqu'incomplètement documentée, montre cependant chez cette patiente un profil d'hyperperméabilité péritonéale alors que l'ultrafiltration reste élevée. Les clairances sont également parfaitement correctes

Cette patiente a malheureusement été perdue de vue dans les suites de cet épisode et son évolution à long terme est inconnue.

Observation n° 2

Cette observation concerne un homme de 55 ans éthylique présentant également une cirrhose éthylique de type B dans la classification de Child, caractérisée par une hypertension portale clinique avec une hématomèse en relation avec une gastropathie érosive et d'une évolution favorable malgré la sévérité de l'insuffisance hépato-cellulaire aggravée par un épisode d'hépatite alcoolique aiguë récent (score de Pugh à 10). Cliniquement on notait la présence de varices œsophagiennes de stade I, d'une splénomégalie, d'une circulation abdominale collatérale et d'angiomes stellaires nombreux. Le facteur V était à 34 %, le taux de prothrombine à 43 % et l'albuminémie à 18 g/l.

Ce patient a été hospitalisé en raison d'une insuffisance rénale aiguë anurique. Ici encore il s'agit d'un syndrome néphritique aigu hypocomplémentaire ayant succédé à un épisode de bronchopathie fébrile survenu quelques semaines auparavant. La ponction-biopsie rénale effectuée devant une anurie complète et prolongée établit l'existence d'une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse.

Ce patient connaîtra une période d'anurie de trois mois dont la résolution tardive s'accompagnera de la normalisation du profil complémentaire.

Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

| Durée de traitement | 5 ^{ème} semaine | 12 ^{ème} semaine |
|---|--------------------------|---------------------------|
| D/P Créatinine (4 h) | 0,86 | 0,81 |
| D/D ₀ Glucose (4 h) | 0,17 | 0,28 |
| D/P Urée (4 h) | 0,95 | 0,92 |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /sem) | 66 | 61 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /sem) | 74 | 62 |
| Ultrafiltration (l pour un 1,36% sur 4 h) | 0,660 | 0,600 |
| Ultrafiltration (l pour un 3,86% sur 4 h) | 1,280 | 1,150 |
| KT/V urée (par semaine) | 1,74 | 1,63 |
| Protéines du dialysat (g/24 h) | 5,5 | 5,7 |

L'exploration péritonéale montre encore un profil d'hyperperméabilité avec des saturations en urée et créatinine du dialysat très élevées et un coefficient d'absorption glucidique également élevé, alors que l'ultrafiltration reste paradoxalement à un niveau supérieur à la normale. On peut également remarquer que les pertes protéiques restent tout-à-fait acceptables et plutôt inférieures à celles habituellement observées en dialyse péritonéale. D'ailleurs l'albuminémie va évoluer favorablement de 18 g/l à l'hospitalisation à 24 g/l à la

sortie du patient. Les clairances permettent une dialyse d'excellente qualité avec seulement trois échanges quotidiens de 2 litres de solution isotonique.

Le sevrage éthylique a été obtenu chez ce patient et a pu être maintenu après la sortie du patient qui va actuellement bien, sa fonction rénale étant normalisée.

Observation n° 3

Il s'agit d'une femme de 43 ans éthylique chronique hospitalisée en Avril 1991 à l'occasion d'une deuxième décompensation ictéro-ascitique d'une hépatopathie éthylique et traitée pour une insuffisance rénale aiguë.

Elle présentait cliniquement un ictère cutanéomuqueux intense et une ascite volumineuse ainsi qu'une oligo-anurie inférieure à 300 ml par jour. On notait également une circulation collatérale abdominale et des angiomes stellaires. L'haleine était fétide mais il n'y avait pas d'encéphalopathie à l'entrée. La patiente ne présentait pas de signes clinique de déshydratation et sa situation hémodynamique était stable (pression artérielle à 120/60 mmHg et pression veineuse centrale entre 5 et 12 cm d'eau).

Il n'y avait pas de varices œsophagiennes, mais l'échographie retrouvait des stigmates nets d'hypertension portale et une splénomégalie.

Biologiquement il existait une hyperbilirubinémie à 564 $\mu\text{mol/l}$, des $\gamma\text{-GT}$ à 101 UI/l et une ammoniémie à 83 $\mu\text{mol/l}$. Il existait une légère cytolyse et les sérologies virales de même que le dosage de l' $\alpha\text{-FP}$ étaient normaux. Le TP était à 55 %, le facteur V à 50 %, l'albuminémie à 31 g/l. Le taux de protéines dans le liquide d'ascite était de 10 g/l. Ce tableau correspond à un score de 10 sur l'échelle de Pugh (classe B de Child et Turcotte).

Sur le plan de la fonction rénale la créatininémie était à 861 $\mu\text{mol/l}$ avec une urée sanguine à 25,7 mmol/l. La natriurèse sur échantillon était indosable et le sédiment urinaire ne montrait pas d'anomalie en dehors d'une protéinurie minime de 0,44 g/l. Il n'y a pas eu de ponction-biopsie rénale.

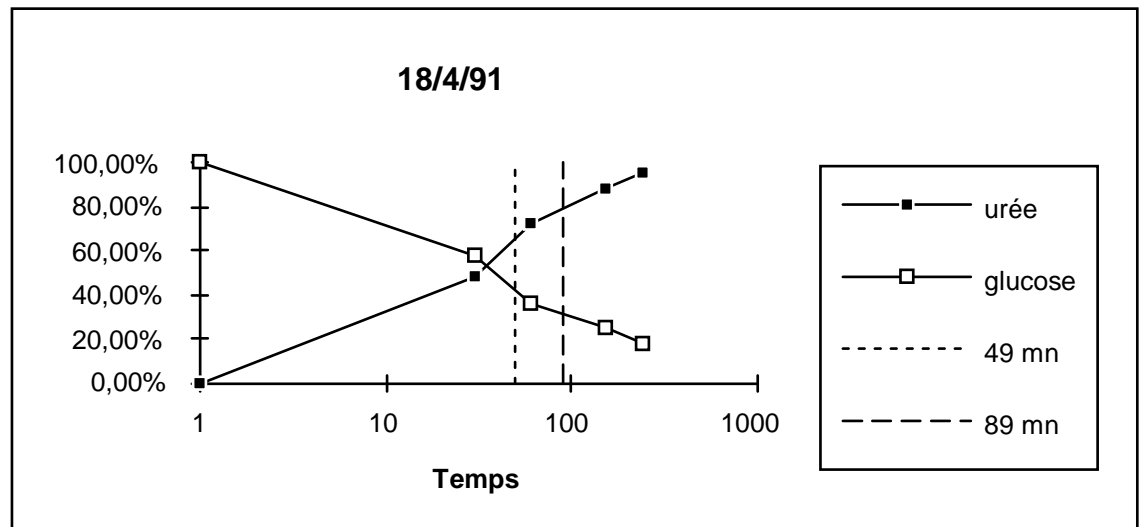
Le diagnostic retenu a été celui d'un syndrome hépatorénal venant compliquer une hépatite alcoolique aiguë.

Elle a été traitée par dialyse péritonéale (le cathéter étant implanté au lit de la malade sous couvert d'une transfusion de PPSB et antibioprophylaxie) et perfusion de dopamine à la dose de 3 $\mu\text{g/Kg.mn}$, de 360 mg de furosémide par jour et d'albumine, ce qui a permis de relancer la diurèse et d'aboutir à une fonction rénale subnormale (créatininémie à 113 $\mu\text{mol/l}$ au 13^{ème} jour) pendant que, dans le même temps, la fonction hépatique revenait à la normale. La dialyse a été arrêtée après 13 jours de traitement, le cathéter étant laissé en place pendant encore une semaine de façon à obtenir un assèchement de l'ascite.

Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

| Durée de traitement | 3ème jour | 10ème jour |
|---|-----------|------------|
| D/P Créatinine (4 h) | 1,00 | 0,99 |
| D/P Urée (4 h) | 0,98 | 1,00 |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /sem) | 51 | 51 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /sem) | 51 | 51 |
| KT/V urée (par semaine) | 1,45 | 1,45 |
| Ultrafiltration (l pour un 13,6% sur 4 h) | 0,400 | 0,450 |
| Ultrafiltration (l pour un 3,86% sur 4 h) | 1,485 | |
| Protéines du dialysat (g/24 h) | 23,7 | 18,4 |

Un test d'équilibration a été effectué au troisième jour d'évolution et donne le temps APEX de 23 mn, correspondant à une hyperperméabilité très importante, qui reste encore dans ce cas paradoxalement compatible avec une bonne ultrafiltration (malgré la restauration par ailleurs d'une diurèse quotidienne d'un litre à un litre et demi), mais chez cette patiente les fuites protidiques dans le dialysat sont élevées et imposent une supplémentation en albumine pendant toute la durée du traitement.



Avec deux ans de recul, cette patiente, actuellement sevrée de son intoxication alcoolique, va parfaitement bien et n'a pas de séquelles de cet épisode.

Observation n° 4

Il s'agit d'un patient de 41 ans, cirrhotique (score de 9 sur l'échelle de Pugh, classe B de Child et Turcotte) et éthylique, suivi depuis deux ans pour une hématurie microscopique et un syndrome néphrotique impur avec à la biopsie rénale une glomérulonéphrite membrano-proliférative à dépôts d'IgA.

Il a été mis en dialyse en octobre 1991 à l'occasion d'une poussée évolutive aiguë de son insuffisance rénale avec anurie et décompensation œdémato-ascitique ayant entraîné une prise de poids de 25 Kg. Le cathéter initialement mis en place au lit du malade a été repositionné chirurgicalement en novembre 1991 à l'occasion d'une cure de hernie inguinale.

Le suivi en dialyse péritonéale s'est fait alors sans difficulté technique majeure en dehors d'une péritonite à *Escherichia Coli* en janvier 1992.

Ce patient a dû être transféré en hémodialyse en février 1992 après 3 mois de traitement en raison d'une tentative de suicide par arme blanche avec plaie abdominale et section du cathéter de dialyse traduisant probablement un rejet total de la technique.

Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

| Durée de traitement | 6 ^{ème} semaine | 10 ^{ème} semaine |
|---|--------------------------|---------------------------|
| D/P Créatinine (4 h) | 0,97 | 0,97 |
| D/D ₀ Glucose (4 h) | 0,17 | |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /sem) | 51,6 | 53 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /sem) | 52 | 54 |
| KT/V urée (par semaine) | 1 | 1,02 |
| Ultrafiltration (l pour un 1,36% sur 4 h) | 0,500 | 0,600 |
| Ultrafiltration (l pour un 3,86% sur 4 h) | 1,290 | 1,850 |
| Protéines du dialysat (g/24 h) | 7,46 | |

On retrouve dans cette observation une hyperperméabilité péritonéale avec une capacité d'ultrafiltration plus que conservée et des pertes protidiques acceptables permettant la poursuite de la technique malgré une albuminémie initiale de 22 g/l. L'équilibre dialytique a d'ailleurs été obtenu chez ce patient avec seulement trois échanges quotidiens de 2 litres de solution isotonique.

Cette observation permet d'attirer l'attention sur le fait que la prise en charge en dialyse d'un patient est un acte qui doit considérer l'individu-patient dans sa globalité et non seulement sa situation biologique au sens technique du terme. La survie au prix d'un coût affectif excessif en raison d'une technique

inadaptée ou trop lourde n'est pas forcément souhaitable et le choix de la stratégie thérapeutique doit en tenir compte. De plus, chez ce patient, le sevrage éthylique, imposé par l'équipe médicale, n'a pas pu être maintenu plus de quelques semaines.

Observation n° 5

Il s'agit d'une patiente de 49 ans, porteuse d'une cirrhose éthylique de type B prouvée histologiquement, ayant fait deux épisodes de décompensation œdémato-ascitique en 1986 et 1988 et sevrée de son intoxication éthylique depuis 1988.

Sur le plan néphrologique, elle souffre d'une hypertension artérielle sévère ancienne avec une insuffisance rénale longtemps modérée. La ponction-biopsie rénale montre des lésions de glomérulonéphrite chronique avec des dépôts mésangiaux d'IgA sur tous les glomérules et des dépôts de C1q, de C3 et de C4.

En juillet 1990 intervient une décompensation aiguë de l'insuffisance rénale avec œdèmes des membres inférieurs et œdème aigu du poumon avec une créatininémie à 424 $\mu\text{mol/l}$. La patiente est alors prise en charge par le service de néphrologie de l'hôpital de Nancy et la mise en dialyse intervient en novembre 1990 avec l'insertion d'un cathéter de Tenckhoff.

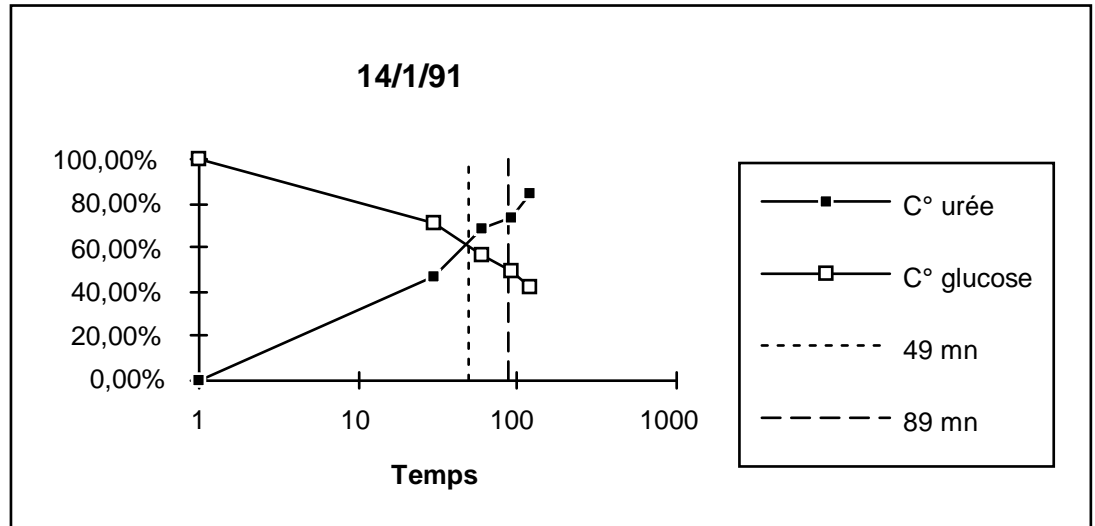
Il n'y a pas eu de difficulté technique majeure et en particulier aucune complication infectieuse depuis la prise en charge en dialyse.

Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

| | | |
|----------------------------|------------------------------|--------|
| Durée de traitement | | 2 mois |
| D/D ₀ Glucose | (2 h) | 0,38 |
| D/P Urée | (2 h) | 0,84 |
| Clairance de la créatinine | (l/1,73 m ² /sem) | 49 |
| Clairance de l'urée | (l/1,73 m ² /sem) | 70 |
| KT/V urée (par semaine) | | 2,05 |
| Ultrafiltration | (l pour un 3,86% sur 4 h) | 1,300 |
| Protéines du dialysat | (g/24 h) | 7,2 |

Chez cette patiente ayant une diurèse résiduelle de 700 ml par jour, les clairances totales de la créatinine et de l'urée sont respectivement de 9,2 ml/mn/1,73 m² (soit 92 l/semaine) et de 9,4 ml/mn/1,73 m² (soit 94 l/semaine). Trois échanges quotidiens seulement suffisent à obtenir ces résultats.

Le temps APEX calculé est de 47 mn, ce qui correspond à un profil d'hyperperméabilité sans perte d'ultrafiltration, avec des pertes protidiques restant dans la moyenne de celles habituellement observées en dialyse péritonéale. La variation du sodium est normale (baisse de 133 à 116 mEq/l).



Observation n° 6

Il s'agit d'un patient de 46 ans à la mise en dialyse péritonéale, suivi depuis 1955 pour une glomérulonéphrite chronique découverte à l'âge de 20 ans lors du service national en raison d'une protéinurie. L'insuffisance rénale apparaît en 1965 et le patient est hémodialysé de 1969 à 1971, date à laquelle il bénéficie d'une greffe rénale. En 1979, à 44 ans, une ascite nécessitant des ponctions itératives apparaît, accompagnée de varices œsophagiennes de grade III, d'une hypertension portale et d'une splénomégalie, correspondant cliniquement à une cirrhose hépatique de type B. La biopsie hépatique (en 1979) montre des signes de stéatose touchant environ 50 % des cellules visibles. Une seconde biopsie hépatique est tentée en 1988 par voie transjugulaire mais le prélèvement est techniquement trop insuffisant (cinq fragments de très petite taille et très dissociés) pour que l'anatomo-pathologiste puisse donner un diagnostic certain. Biologiquement on note un taux de prothrombine entre 75 et 80 %. En août 1980 la créatininémie est à 200 $\mu\text{mol/l}$. L'aggravation de l'insuffisance rénale impose la mise en dialyse péritonéale en octobre 1981.

L'évolution en dialyse est marquée par la survenue d'une dizaine de péritonites en 12 ans. Il faut cependant remarquer que sept de ces péritonites interviennent dans les quatre premières années. Il s'agit de trois péritonites à Staphylocoque (dont une à Staphylocoque Aureus et deux à Staphylocoque Epidermidis) et d'une péritonite à Serratia, le germe n'étant pas retrouvé dans les trois autres cas. Avec l'adoption de systèmes déconnectables, on ne retrouve que trois épisodes de péritonites en huit ans, dont deux péritonites à Staphylocoque Aureus secondaires à une infection du tunnel et ayant nécessité à deux reprises le changement de cathéter et une péritonite à corynébactérie.

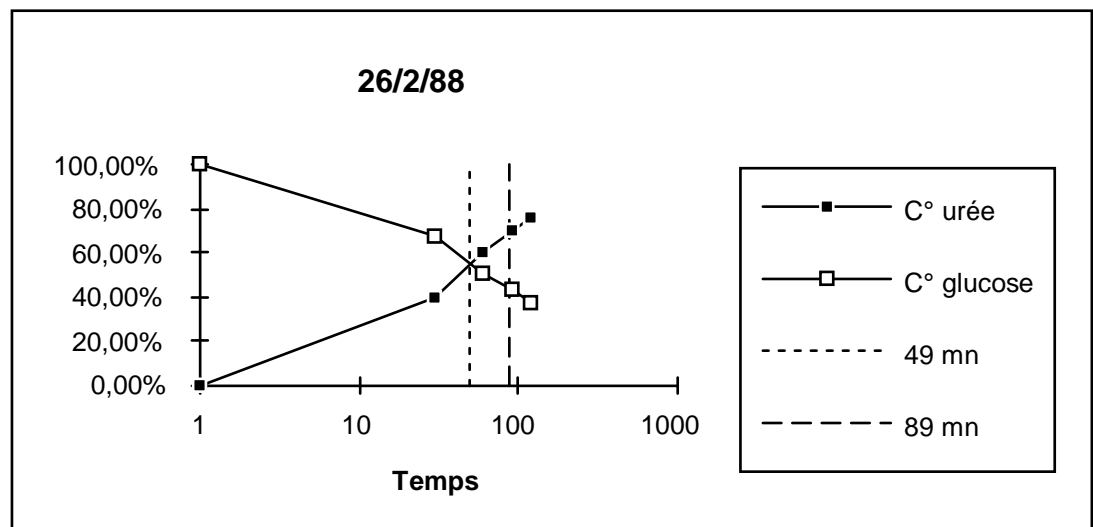
En 1987, soit après 6 ans de dialyse péritonéale, l'aggravation d'une hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale, devenue incontrôlable par le traitement médical, a nécessité une parathyroïdectomie.

Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

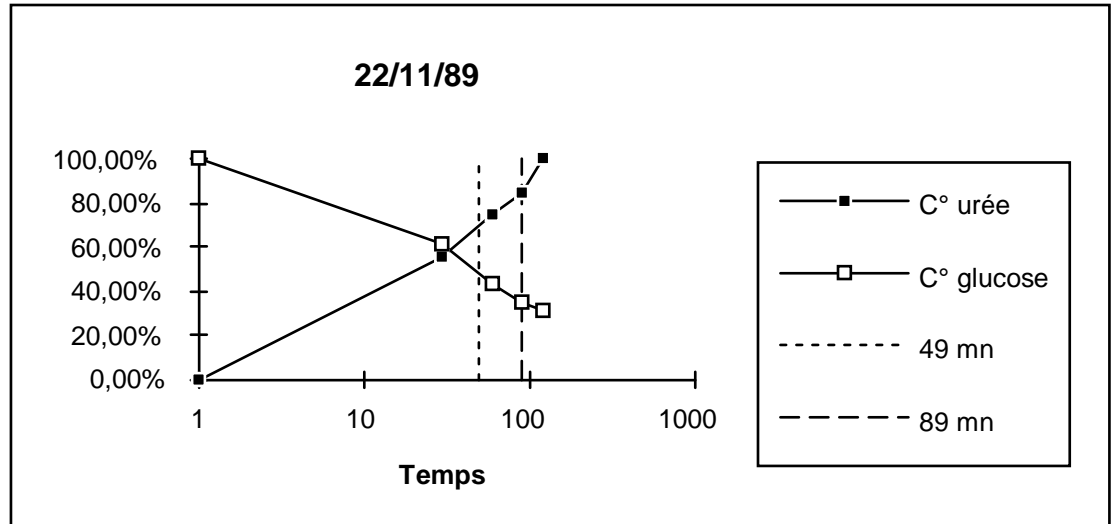
| Durée de traitement | 6 ans | 8 ans | 9 ans |
|---|-------|-------|------------|
| D/D ₀ Glucose (4 h) | 0,26 | 0,21 | 0,32 (2 h) |
| D/P Urée (4 h) | 0,89 | 1,00 | 0,83 (2 h) |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /sem) | | | 64 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /sem) | | | 66 |
| KT/V urée (par semaine) | | | 2,09 |
| Ultrafiltration (l pour un 3,86% sur 4 h) | 0,920 | 0,800 | 0,300 |
| Protéines du dialysat (g/24 h) | | | 4,7 |

A plusieurs reprises les courbes d'équilibration mettent en évidence une perméabilité normale, puis une hyperperméabilité nette :

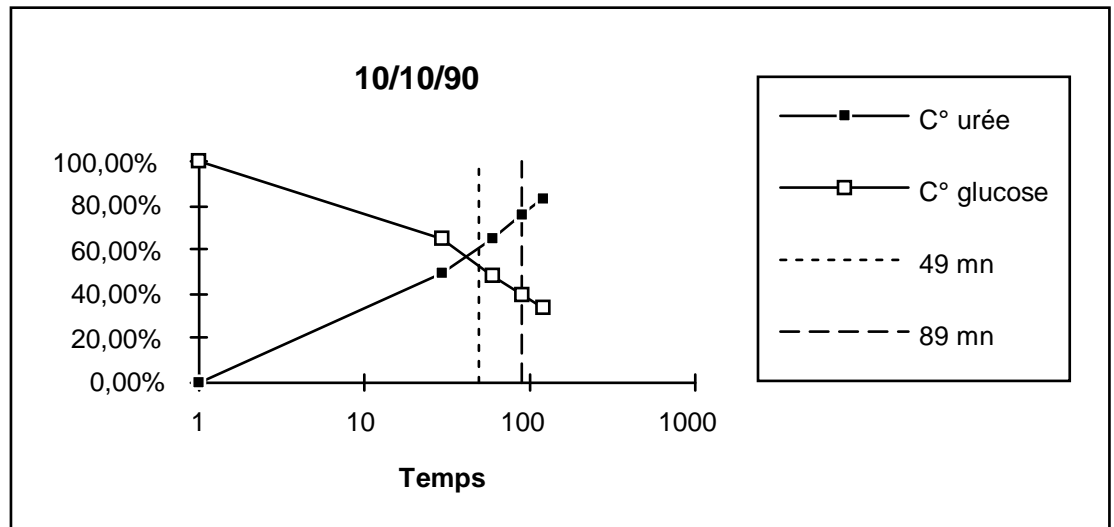
- 11/86 Perméabilité normale. Ultrafiltration 1060 ml.
- 02/88: Perméabilité normale. Ultrafiltration 920 ml.
APEX 51 mn. Variation du sodium normale
(de 130 à 125 mEq/l)



- 11/89: Hyperperméabilité. Ultrafiltration 800 ml.
APEX 34 mn. Variation du sodium anormale
(de 133 à 133 mEq/l)



- 10/90: Hyperperméabilité. Ultrafiltration 300 ml.
APEX 42 mn. Variation du sodium anormale
(de 132 à 134 mEq/l)



Là encore on assiste à la coexistence d'une hyperperméabilité permettant une excellente qualité de dialyse et d'une ultrafiltration paradoxalement élevée.

Les pertes protéiques restent tout-à-fait dans les limites habituelles en dialyse péritonéale.

Observation n° 7

Il s'agit d'un patient de 53 ans à la mise en dialyse péritonéale, souffrant d'une cirrhose post-hépatitique depuis 1969 et présentant également un délire psychotique depuis une vingtaine d'année.

L'insuffisance rénale est découverte à la suite d'une infection urinaire en 1984; on met alors en évidence une protéinurie et une hématurie microscopique. La biopsie rénale est effectuée en mars 1985 devant un syndrome néphrotique impur avec insuffisance rénale modérée et met en évidence une glomérulonéphrite membrano-proliférative à dépôts d'IgA. La cirrhose s'accompagne de varices œsophagiennes de grade II et d'un hypersplénisme (cirrhose de type B). La mise en dialyse péritonéale intervient en 1986 devant l'aggravation rapide de l'insuffisance rénale sans facteur déclenchant évident. La dialyse péritonéale est choisie en raison de l'état hépatique du patient.

L'évolution en dialyse péritonéale se fait sans incident notable en dehors d'une péritonite à Staphylocoque coagulase-négatif à la suite d'une erreur de manipulation en août 1991.

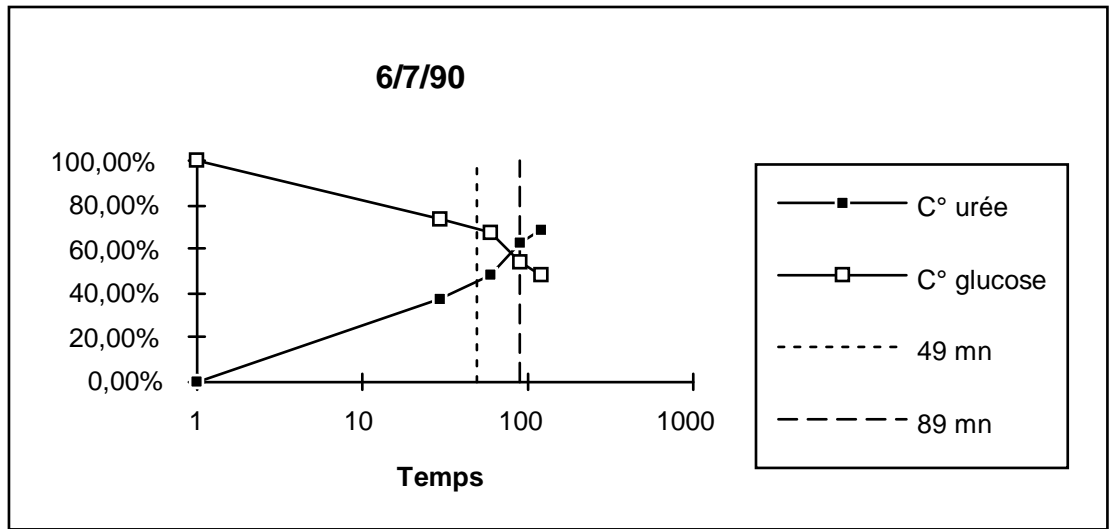
Les paramètres biologiques de la dialyse étaient les suivants:

| Durée de traitement | 4 ans | 5 ans |
|---|-------|-------|
| D/D ₀ Glucose (2 h) | 0,48 | 0,38 |
| D/P Urée (2 h) | 0,68 | 0,85 |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /sem) | 60 | 54 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /sem) | 56 | 63 |
| KT/V urée (par semaine) | 1,38 | 1,56 |
| Ultrafiltration (l pour un 3,86% sur 4 h) | 0,560 | 0,680 |
| Protéines du dialysat (g/24 h) | 10,1 | 11,8 |

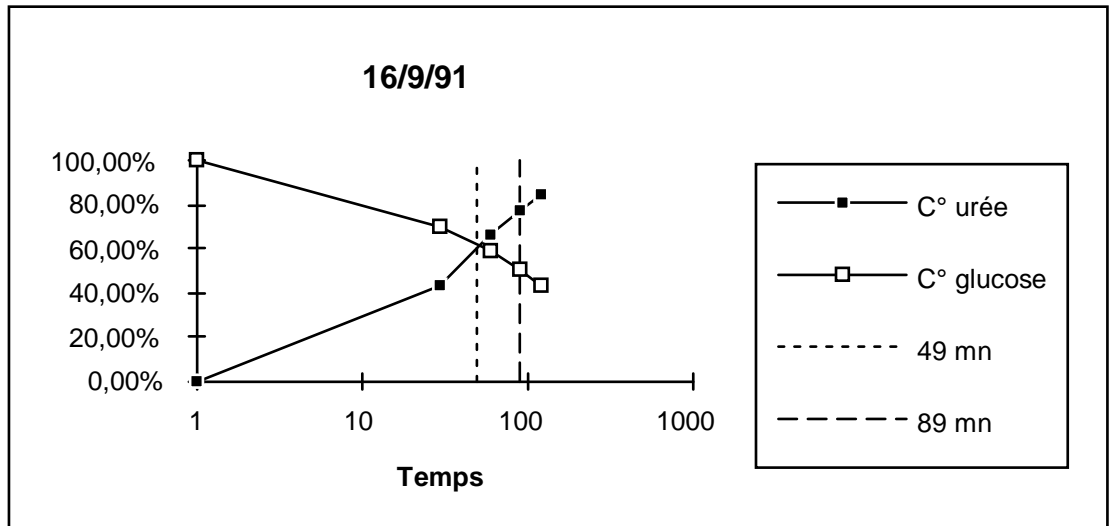
Les pertes protidiques sont ici à la limite supérieure de ce qui est retrouvé habituellement en dialyse péritonéale, sans que la protidémie du patient en soit affectée ainsi que nous le verrons plus loin.

Les explorations de la perméabilité péritonéale mettent en évidence chez ce patient une fonction péritonéale normale:

- 07/90: Perméabilité normale. Ultrafiltration 560 ml.
 APEX 78 mn. Variation du sodium normale
 (de 127 à 120 mEq/l)



- 09/91: Perméabilité normale. Ultrafiltration 680 ml.
 APEX 50 mn. Variation du sodium normale
 (de 130 à 124 mEq/l)



Observation n° 8

Il s'agit d'un patient de 55 ans, souffrant d'une cirrhose éthylique de type B ayant entraîné à l'âge de 49 ans une première décompensation avec une hémorragie digestive par varices œsophagiennes, un coma avec complications pulmonaires et neurologiques graves et en particulier deux arrêts cardiaques. Le sevrage alcoolique est obtenu à 52 ans, soit trois ans avant la mise en dialyse péritonéale. Il existe également un diabète non-insulino-dépendant traité par régime et une hypertension artérielle.

Sur le plan néphrologique on note un épisode d'hématurie en 1981 à l'âge de 51 ans. Une insuffisance rénale modérée avec une hématurie microscopique et une protéinurie à 1,46 g/24 h est découverte en 1982. Le diagnostic étiologique de cette insuffisance rénale reste hypothétique en l'absence de biopsie rénale (néphroangiosclérose ou néphropathie à dépôts d'IgA). La mise en dialyse est décidée en 1985 en raison de l'aggravation progressive de l'insuffisance rénale, avec l'apport d'insuline, le régime ne suffisant plus à équilibrer le diabète.

La dialyse péritonéale est poursuivie sans incident jusqu'en 1988 en dehors d'un épisode de péritonite sans germe identifié en mars 1988.

Le patient décède en mai 1988 en raison d'un arrêt cardiaque en relation avec un adénocarcinome hépatique.

Pendant les quatre ans de la dialyse, la technique a été bien supportée et le patient a pu se prendre en charge à domicile.

Les explorations fonctionnelles péritonéales n'ont pas été effectuées chez ce patient dont le dossier a été repris rétrospectivement pour cette étude.

Récapitulation

Les paramètres biologiques de la dialyse des 7 patients ayant bénéficié d'une exploration de la qualité de leur dialyse sont rappelés dans le tableau suivant:

| Patient n° | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|------|------|------|------|----------|----------|----------|
| D/P Créatinine (4 h) | 0,92 | 0,86 | 1,00 | 0,97 | | | |
| D/D ₀ Glucose (4 h) | | 0,17 | | 0,17 | 0,38(2h) | 0,32(2h) | 0,38(2h) |
| D/P Urée (4 h) | 0,93 | 0,95 | 0,98 | | 0,84(2h) | 0,83(2h) | 0,85(2h) |
| Clairance de la créatinine (l/1,73 m ² /semaine) | 62 | 66 | 51 | 51,6 | 49 (92) | 64 | 54 |
| Clairance de l'urée (l/1,73 m ² /semaine) | 70 | 74 | 51 | 54 | 70 (94) | 66 | 63 |
| KT/V urée (par semaine) | 2,19 | 1,74 | 1,45 | 1,02 | 2,05 | 2,09 | 1,56 |
| Ultrafiltration (ml pour un 1,36%) | 400 | 660 | 400 | 500 | | | |
| Ultrafiltration (ml pour un 3,86%) | 1000 | 1280 | 1485 | 1290 | 1300 | 300 | 680 |
| Protéines du dialysat (g/24 h) | | 5,5 | 23,7 | 7,46 | 7,2 | 4,7 | 11,8 |

Les chiffres de clairance entre parenthèses correspondent aux clairances totales dialytique et rénale pour les patients ayant une diurèse résiduelle.

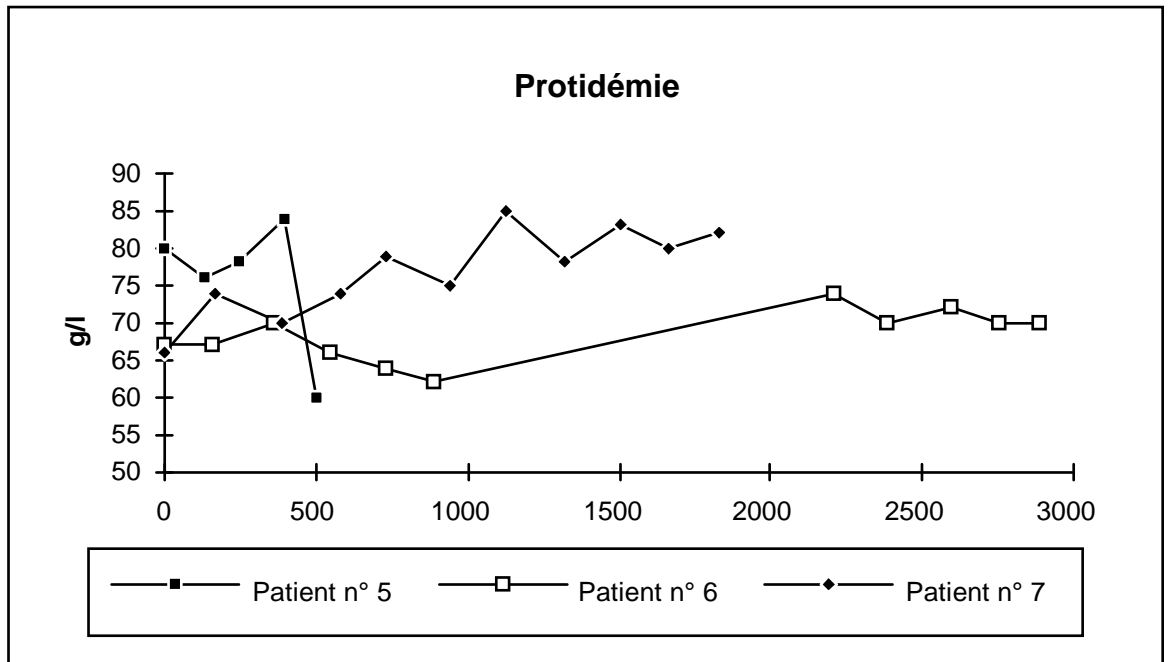
On peut noter que les pertes protidiques dans le dialysat, à l'exception de la patiente n° 3, restent dans la moyenne de celles relevées habituellement en dialyse péritonéale.

La qualité de la dialyse chez nos patients est également comparable à celle retrouvée habituellement en dialyse péritonéale chez des patients ne souffrant pas d'hépatopathie. Les clairances restent équivalentes à celles habituellement observées en dialyse péritonéale continue ambulatoire [116]. On peut observer que les clairances de l'urée et de la créatininémie sont quasiment superposables, sans que la raison précise puisse en être déterminée. Les clairances basses du patient n° 4 sont principalement dues au fait que ce patient était équilibré avec trois échanges quotidiens seulement.

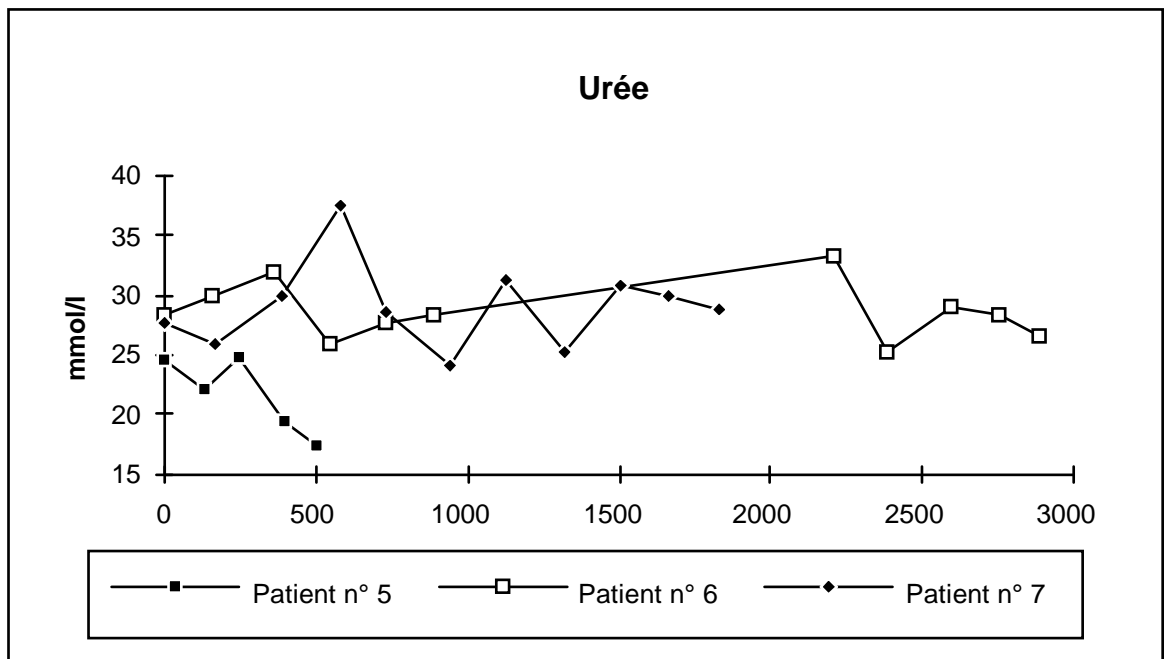
Nous avons également calculé les KT/V hebdomadaires de l'urée, ce qui revient à ramener les clairances hebdomadaires au volume de distribution de l'urée de façon à obtenir un index de qualité de dialyse permettant les comparaisons entre patients. La moyenne s'établit à $1,73 \pm 0,42$, ce qui est comparable aux résultats habituellement retrouvés chez nos patients. Les variations individuelles sont cependant relativement importantes, et recouvrent probablement deux faits : d'une part certains patients n'effectuent que trois échanges quotidiens, et d'autre part le volume de distribution de l'urée est

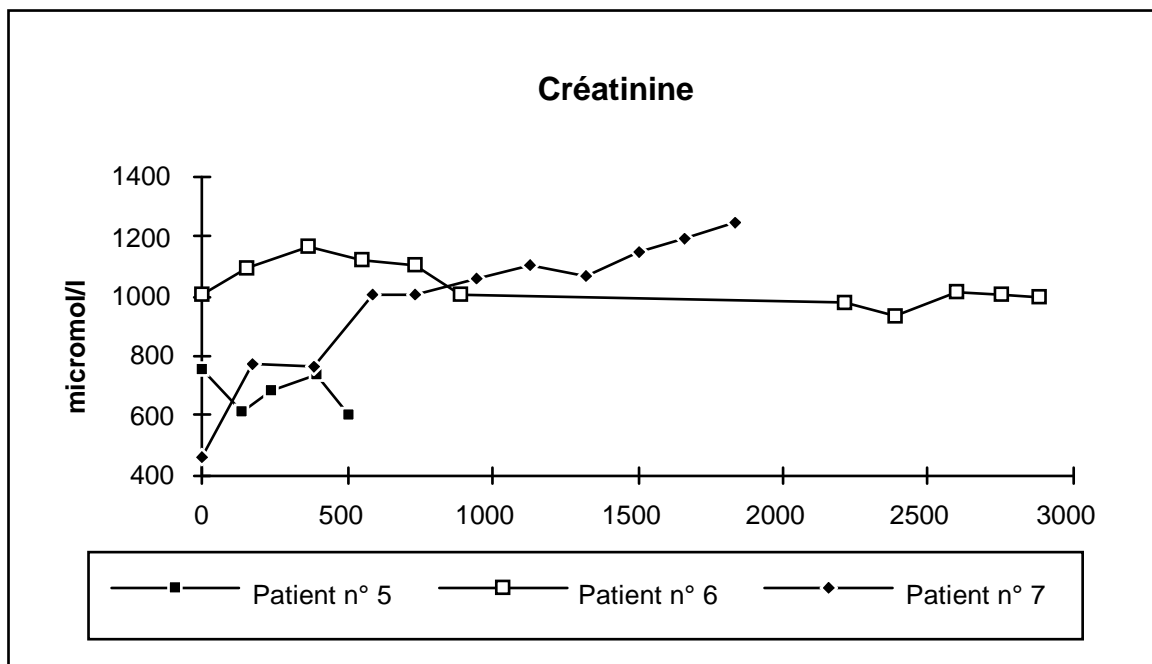
particulièrement difficile à estimer chez des patients en situation d'inflation hydrique du fait de l'ascite et parfois d'œdèmes des membres inférieurs. Pour le calcul, nous avons calculé ce volume de distribution en l'estimant à 58 % du poids une fois obtenu l'assèchement de l'ascite.

Le recul important dont on dispose à propos des patients n° 5, 6 et 7 permet de vérifier l'excellente tolérance de la dialyse sur le plan biologique et le peu d'influence des pertes protidiques du dialysat sur la protidémie des patients:



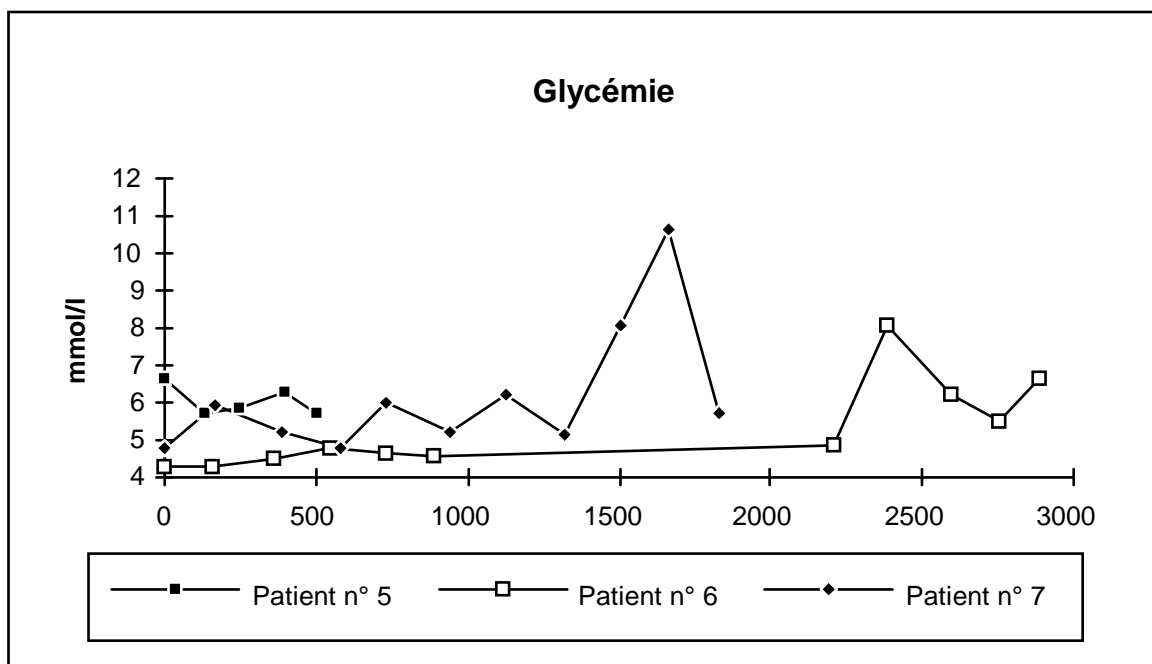
L'efficacité à long terme de la dialyse est attestée par les courbes d'urée sanguine et de créatininémie des patients qui restent à-peu-près stables au cours du temps:





Chez le patient n° 7, l'élévation initiale de la créatininémie correspond à la diminution de la fonction rénale résiduelle et de la diurèse, puis à l'installation de l'anurie.

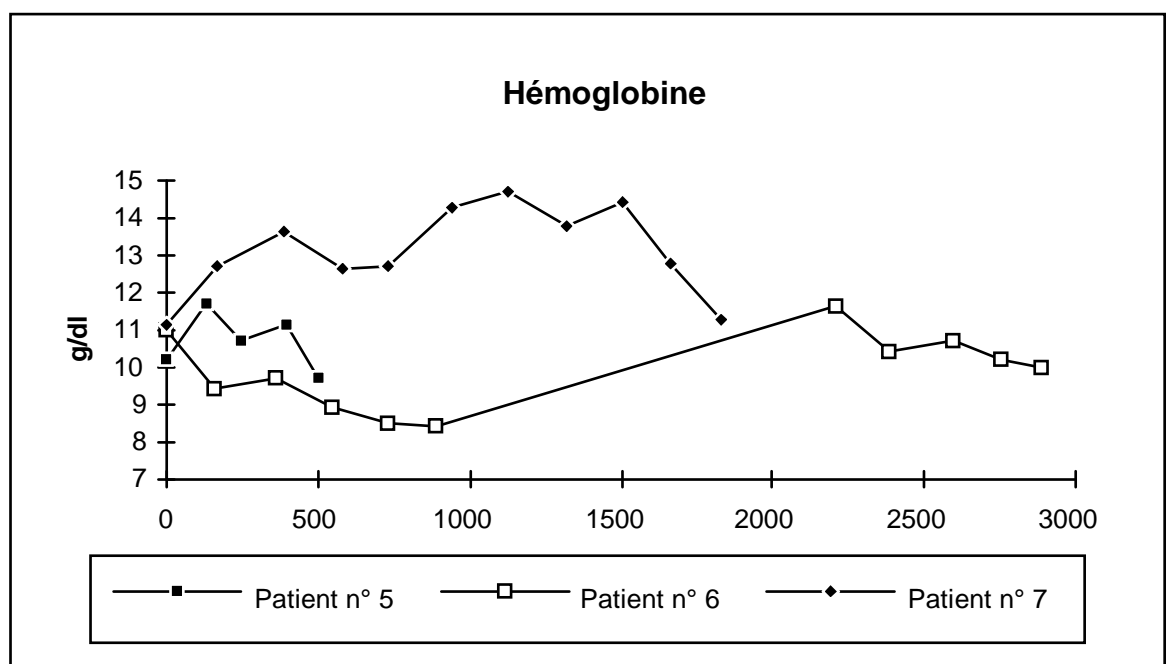
Du point de vue de la tolérance à long terme au traitement, on peut noter que les taux de glycémie restent parfaitement raisonnable, en dehors d' "accidents" plus ou moins inévitables. La technique a d'ailleurs parfaitement été supportée par le patient n° 8 qui était diabétique, même s'il a fallu recourir à l'insulinothérapie, le régime seul ne pouvant évidemment suffire à équilibrer le diabète du fait des apports glucidiques importants de la dialyse.



L'hémoglobine glycosylée a été surveillée de façon itérative chez les patients n° 6 et 7. Les taux retrouvés sont de $5,7 \pm 0,49$ % chez le patient n° 6 et

de $5,7 \pm 0,65$ % chez le patient n° 7 pour une normale de 4 à 5,6 %, soit des taux honorables étant donné les apports glucidiques. Cependant le phénomène de carbamylation de l'hémoglobine et l'anémie rencontrés au cours de l'insuffisance rénale chronique ont été mis en cause comme rendant délicat le dosage de l'hémoglobine glycosylée chez les patients insuffisants rénaux. La fructosamine serait pour ces patients un témoin plus fiable de l'équilibre glycémique [35]. La fructosamine a été également surveillée chez ces deux patients. Les taux retrouvés sont de $3,32 \pm 0,18$ mmol/l chez le patient n° 6 et de $2,72 \pm 0,2$ mmol/l chez le patient n° 7 pour une normale de 2,4 à 3,4 mmol/l.

Un autre critère de bonne qualité de dialyse et de vie est le taux d'hémoglobine, qui reste également tout-à-fait stable chez nos trois patients:



Ces résultats confirment le fait que la dialyse péritonéale est la méthode qui permet le mieux de contrôler l'anémie de l'insuffisance rénale. Les taux d'hémoglobine relevés dans les séries des patients en dialyse péritonéale sont en moyenne supérieurs d'un quart à ceux des patients en hémodialyse [155].

Résultats cliniques

Les résultats de survie de nos malades sont particulièrement impressionnants puisque nous avons 100 % de survie actuellement, le décès après 3 ans de dialyse du patient n° 8 ne pouvant pas être attribué à la technique. Que la dialyse soit instituée pour une courte période ou au contraire qu'il s'agisse de dialyse chronique, nous enregistrons d'excellents résultats. Nous allons reprendre les résultats des différentes séries que nous avons déjà recensées depuis 1979 en distinguant dialyse aiguë et dialyse chronique.

Résultats en dialyse aiguë

| Série | Hépatopathie | Néphro- pathie | Durée de dialyse | Devenir |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|---|
| Clark [26] | Cirrhose | SHR | 10 jours | Récupération |
| Mactier [96] | Hépatite aiguë | ? | 2 jours | Récupération |
| | Hépatite aiguë | ? | 20 jours | Récupération |
| | Hépatite aiguë | ? | 4 jours | Récupération |
| | Hépatite aiguë | ? | 14 jours | Décès (nécrose hépatique) |
| Poulos [118] | Cirrhose éthylique | SHR | 5 semaines | Récupération initiale, puis syndrome néphrotique |
| | Hépatite aiguë | SHR | 3 semaines | Récupération |
| Cas personnels (Freida [54]) | Cirrhose éthylique | GNA | 1 semaine | Récupération |
| | Cirrhose éthylique | GNA | 3 mois | Récupération |
| | Hépatopathie éthylique | SHR | 13 jours | Récupération |

SHR: Syndrome hépatorénal GNA: Glomérulonéphrite aiguë

Nous retrouvons 10 patients au total, dont 9 excellents résultats: 90 % de survivants et récupération d'une fonction rénale normale dans tous ces cas, avec cependant l'apparition chez une des patientes de Poulos [118] d'un syndrome néphrotique avec une insuffisance rénale modérée mais stable dans les trois années qui ont suivi l'épisode aigu initial, sans qu'il soit précisé dans l'article si les deux pathologies sont liées. L'un des patients de Mactier [96], souffrant d'une hépatite virale fulminante, est décédé d'une nécrose hépatique massive.

Résultats en dialyse chronique

| Série | Hépatopathie | Néphropathie | Recul en dialyse | Devenir |
|---|------------------------|-------------------------|------------------|--|
| Segaert [139] | Cirrhose post-HB | GNC | 20 mois | Décès (encéphalopathie) |
| Marcus [101] | Hépatopathie éthylique | Petits reins | 4 ans | Décès (empyème) |
| | Cirrhose | PKR | 8 ans | HD (péritonite sclérosante) |
| | Cirrhose | PKR | 18 mois | DPCA |
| | Hépatopathie éthylique | Sclérose glomérulaire | 2 ans | DPCA |
| | Hépatopathie éthylique | SHR ? | 2 ans | DPCA |
| | Hépatite chronique | Petits reins | 2 mois | Décès |
| | Hépatopathie éthylique | Néphropathie diabétique | 9 mois | HD (incapacité à se prendre en charge) |
| Cas personnels (Freida [54] et Durand [36]) | Amylose primitive | Amylose | 4 mois | Décès (arrêt cardiaque) |
| | Cirrhose éthylique | SHR | 3 mois | Décès (encéphalopathie) |
| Cas personnels (Freida [54] et Durand [36]) | Cirrhose éthylique | GNC | 3 mois | HD (autolyse) |
| | Cirrhose éthylique | GNC | 3 ans | DPCA |
| | Cirrhose | GNC | 12 ans | DPCA |
| | Cirrhose post-HB | GNC | 7 ans | DPCA |
| | Cirrhose éthylique | GNC ou néphroangio- | 3 ans | Décès (adénocarcinome hépatique) |

HD: hémodialyse

GNC: Glomérulonéphrite chronique

PKR: Polykystose rénale

DPCA: dialyse péritonéale continue ambulatoire

HB: Hépatite B

SHR: Syndrome hépatorénal

En dialyse chronique, les résultats peuvent sembler moins probants. Nous retrouvons au total 15 patients qui ont tous survécu au moins 2 mois à la mise en dialyse (survie moyenne de 37 mois en dialyse péritonéale), soit au total 46 années-patients d'application de la technique. 6 sont actuellement décédés, après en moyenne 19 mois de dialyse. 3 ont dû être transférés en hémodialyse pour diverses raisons. 6 sont encore dialysés en dialyse péritonéale. La coexistence d'une insuffisance rénale et d'une hépatopathie sévère est habituellement grevée d'une mortalité très importante à court terme et ces résultats restent donc très bons.

La qualité de vie en dialyse péritonéale est également considérée habituellement comme très acceptable. Il faut néanmoins garder à l'esprit que nous avons souvent affaire à des patients psychologiquement fragiles, ainsi que le soulignent la tentative d'autolyse du patient n° 4, manifestement dirigée dans ses modalités contre la dialyse péritonéale, et l'incapacité manifeste d'une des patientes de Marcus à se prendre en charge, imposant son transfert en hémodialyse après 9 mois de dialyse. Les bons résultats cliniques de notre série n'ont été obtenus à long terme que chez les patients dont nous avons pu obtenir le sevrage éthylique.

Discussion

Nous allons d'abord reprendre point par point les difficultés mises en avant dans les séries les plus anciennes et ayant entraîné jusqu'à ces dernières années le quasi-abandon de la dialyse péritonéale chez les patients souffrant d'hépatopathie grave, en les comparant à nos données personnelles et à celles publiées récemment dans la littérature.

Abord péritonéal

L'accès péritonéal n'a jamais constitué une véritable préoccupation chez nos patients et les troubles de la coagulation, certes présents chez eux, n'ont pas entraîné de complications hémorragiques. Il n'y a pas eu non plus de plaie intestinale.

Dans la série de Marcus [101], les neuf cathéters ont tous été placés par voie percutanée en position paramédiane par l'équipe médicale. Avant 1985, Marcus utilisait un trocart en acier, et après 1985, un guide métallique avec une gaine amovible. Il n'a rencontré aucune complication hémorragique sérieuse et il n'y a eu aucune plaie intestinale.

Le recours à une technique percutanée nous paraît parfaitement réalisable dès lors que l'on utilise une procédure limitant au maximum l'effraction pariétale, dans la mesure où les pathologies en cause sont susceptibles d'être réversibles à brève échéance, la technique chirurgicale restant évidemment préférable en cas de mise en dialyse chronique. Cette technique est d'ailleurs préconisée par de nombreux auteurs en ce qui concerne la mise en place d'un cathéter péritonéal chez les cirrhotiques dans le cadre du traitement de l'ascite réfractaire par filtration et réinfusion de l'ascite [101]. Nous avons habituellement recours à la ponction de la cavité péritonéale à l'aide d'un trocart de petit calibre destiné à la mise en place d'un guide métallique. L'effraction pariétale est ainsi minimisée par rapport au risque de blessures des veines collatérales susceptibles d'être causées par le trocart de Tenckhoff, et

autorise après dilatation du trajet transpariétal la mise en place non traumatique d'un cathéter à deux manchons. Il faut toutefois souligner que l'expérience de l'opérateur est le facteur primordial de la réussite de la mise en place sans incident du cathéter de dialyse par cette méthode. Une antibioprofylaxie est recommandée pour éviter les complications infectieuses au niveau du tunnel.

Complications septiques

Dans notre série, l'incidence des péritonites s'établit à 13 épisodes pour 168 mois-patients, soit un épisode tous les 13 mois-patients en moyenne. Cependant ce chiffre doit être pondéré en raison de l'apparition des dispositifs déconnectables à usage unique. On n'observe plus alors que 6 épisodes pour 120 mois-patients, soit 1 épisode tous les 20 mois-patients, chiffre superposable à celui des infections péritonéales observées habituellement en dialyse péritonéale. La plupart de ces péritonites, quand un germe a pu être mis en évidence, sont des péritonites à Staphylocoque (3 à Staphylocoque coagulase-positif et 3 à Staphylocoque coagulase-négatif), en relation le plus souvent avec une infection du tunnel ou une faute de manipulation. Il a été noté un épisode de péritonite à *Escherichia Coli* chez le patient n° 4 et un épisode de péritonite à *Serratia* chez le patient n° 6, pouvant être éventuellement d'origine porto-cave.

Dans la série publiée par Marcus [101], l'incidence de péritonite est de 1 épisode tous les 15 mois-patients en moyenne. Dans cette série, on retrouve 7 péritonites à Staphylocoque coagulase-négatif, 1 péritonite à Staphylocoque coagulase-positif, 4 péritonites à *Escherichia Coli* et 1 péritonite à un germe gram-négatif non identifié. Dans deux cas, il n'a pas été retrouvé de germe. Toutes ces péritonites ont pu être traitées avec succès par une antibiothérapie locale sans nécessiter de changement de cathéter.

La patiente de Segaert [139] a par contre connu un nombre anormalement élevé de péritonites, toutes à Staphylocoque. Cependant elle était prise en charge chez elle par son mari, âgé de 70 ans, et il semble que ces péritonites soient toutes dues à des fautes de manipulation.

Dans la série de Mactier en 1986 [96], on retrouve une péritonite à Staphylocoque coagulase-négatif, traitée par ablation du cathéter et traitement antibiotique intraveineux.

Les complications infectieuses les plus graves se retrouvent dans l'observation plus ancienne (1979) de Clark et O'Leary [26] puisque dans ce cas on observe une péritonite récidivant 4 semaines plus tard et compliquée d'une

pleurésie purulente droite. Il faut souligner qu'à cette date les modalités modernes de la dialyse péritonéale (et en particulier les dispositifs déconnectables) n'étaient pas encore employées.

Nous avons déjà signalé l'importance de l'hygiène des mains et des soins de l'émergence du cathéter en dialyse péritonéale, ainsi que sur la nécessité de toujours respecter un protocole très strict pour les échanges. Le cathéter de dialyse est une porte ouverte sur l'extérieur, et la moindre faute de manipulation est immédiatement sanctionnée. Ceci est d'autant plus important quand on s'adresse à des patients éthyliques qu'on espère pouvoir éduquer suffisamment pour qu'ils puissent être pris en charge à domicile par eux-mêmes ou leur entourage. Toutes nos séries montrent une nette prédominance des infections à Staphylocoque sur les péritonites à germes Gram-négatif, ce qui indique bien la primauté des infections exogènes par rapport aux infections endogènes plus classiquement retrouvées chez les patients ascitiques. Les résultats observés sont excellents chez les patients dont la coopération a pu être obtenue de façon correcte.

Pertes protéiques

Ainsi que nous l'avons déjà remarqué, les pertes protéiques chez 5 de nos 8 patients restent dans la moyenne de celles observées au cours de la dialyse péritonéale et le suivi avec parfois un très long recul de trois des patients n'a pas montré de baisse significative de leur protidémie. Il faut toutefois tempérer ces résultats car nous n'avons pas de renseignements précis sur leur albuminémie, ce qui serait plus significatif.

Dans le cas de la patiente n° 3, les pertes protéiques ont certes été très importantes, mais la situation est toujours restée maîtrisable par la perfusion d'albumine, procédure acceptable dans la mesure où il s'agissait d'une situation de courte durée, la dialyse péritonéale n'ayant duré que 13 jours.

Dans le cas de la patiente n° 1, les pertes protéiques sont malheureusement inconnues. Cependant l'équipe n'a pas rencontré de difficulté particulière en relation avec la protidémie de cette patiente, dont la dialyse a également été de très courte durée (une semaine).

Dans la série de Marcus [101], l'albuminémie est restée stable pour 7 des 9 patients. Pour un des patients, elle a baissé de 30 à 24 g/l en 4 ans, date à laquelle il est décédé d'un empyème. Pour le dernier patient, le décès survenu après deux mois de dialyse seulement n'a pas permis de suivre ce paramètre de façon suffisamment précise.

La patiente de Segaert [139] a vu elle sa protidémie diminuer de 67 à 56 g/l. Il faut cependant souligner que cette patiente était soumise à un régime hypoprotidique du fait de la survenue avant sa mise en dialyse péritonéale de multiples épisodes de coma hépatique avec hyperammoniémie.

Dans la série de Poulos [118] nous n'avons de renseignements que sur une seule des deux patientes dont l'albuminémie est restée stable pendant toute la durée de la période de dialyse péritonéale.

Un début d'explication à ces faibles pertes protidiques dans le dialysat chez des patients réputés comme subissant des pertes protidiques non négligeables dans le compartiment ascitique pourrait être apporté par les travaux de Schaffner et Popper [134] que nous avons déjà signalés dans le chapitre consacré à la formation de l'ascite. Ces deux auteurs ont montré que l'évolution des cirrhoses s'accompagne d'un phénomène de capillarisation des sinusoides hépatiques qui diminue leur perméabilité aux protéines, si bien que la richesse en protéines de la lymphe hépatique diminue nettement avec l'aggravation de la cirrhose. Chez la patiente n° 3, l'évolution à long terme a montré qu'il s'agissait plus d'une hépatite alcoolique aiguë sur une stéatose que d'une cirrhose déjà installée, puisque le sevrage éthylique a permis de retrouver une fonction hépatique normale. Si l'on suit les conclusions de Schaffner et Popper, il est donc logique de retrouver chez cette patiente une ascite riche en protéines, alors que chez les autres patients dont la cirrhose est déjà ancienne, la baisse de la perméabilité des sinusoides pour les protéines ne produit qu'une ascite relativement pauvre en protéines, ce qui permet ainsi de limiter les pertes à un niveau acceptable en dialyse péritonéale.

Efficacité des échanges transmembranaires

L'étude des performances péritonéales chez ces patients fait apparaître un profil évocateur d'une hyperperméabilité caractérisée par une saturation du dialysat atteignant 83 à 98 % à 4 heures pour l'urée. Parallèlement, une résorption excessive du gradient de glucose contraste avec la production d'une ultrafiltration nette mesurée qui atteint paradoxalement les valeurs supérieures de la normale. Nous avons déjà évoqué la seule étude publiée à ce jour sur l'exploration de la fonction péritonéale chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique et qui est celle de l'équipe de Dadone en 1990 [29]. Cette étude montre également une ultrafiltration élevée chez les patients cirrhotiques avec une augmentation significative du transport de la créatinine et des protéines, ainsi que l'absence totale de corrélation entre l'ultrafiltration et l'absorption glucidique ou entre l'ultrafiltration et la concentration en sodium du dialysat.

Bien que la coexistence d'une hypoalbuminémie et d'une hypertension veineuse dans le secteur splanchnique tendent à s'imposer en première hypothèse pour rendre compte d'un tel paradoxe, aucun résultat publié à ce jour ne permet de supporter une telle hypothèse.

Bien au contraire, des études histopathologiques effectuées au cours de nécropsies de patients cirrhotiques ascitiques ont fait apparaître d'importants épaissements fibreux du péritoine bien difficiles à concilier avec un tableau d'hyperperméabilité [22].

Si l'on peut raisonnablement douter de l'origine transcapillaire d'une production aussi importante d'ultrafiltration chez nos patients, comment interpréter cette ultrafiltration paradoxalement élevée en présence d'un gradient de dextrose effondré?

Il est certainement tentant de proposer la participation d'une baisse de la pression oncotique plasmatique directement en rapport avec l'hypoalbuminémie. Mais bien que l'explication de ce phénomène ne soit certainement pas univoque, toutes les tentatives de mobiliser l'ascite cirrhotique par des perfusions d'albumine ont été vouées à l'échec [59]. De même de nombreux arguments expérimentaux semblent accréditer l'idée que le capillaire splanchnique ne puisse pas être considéré comme la source principale de l'ascite cirrhotique [53,57,71,89,100,102,105,124,142,164] et par conséquent de l'ultrafiltration dialytique de nos patients.

En revanche il paraît plausible d'imaginer que la résorption lymphatique sous-diaphragmatique réduisant l'ultrafiltration nette de nos patients en dialyse péritonéale puissent être ici compromise du fait d'une saturation des voies de drainages lymphatiques thoraciques soumises à une augmentation de flux pouvant atteindre 8 à 10l par jour chez le cirrhotique. Tant que l'augmentation du flux lymphatique d'origine sinusoidale est compensé par les larges capacités de drainage des canaux thoraciques l'ascite demeure pratiquement infraclinique tandis que le débordement de ce dispositif s'accompagne d'une transsudation directe de la lymphe hépatique au travers de la capsule hépatique (cf figure 8 page 87).

On peut rapprocher de nos résultats ceux de Ings et al. [73] et de Rubin et al. [131] qui ont traité au début des années 1980 des cas d'ascites néphrogéniques par dialyse péritonéale intermittente ou par dialyse péritonéale continue ambulatoire, avec succès dans les sept cas où ils ont essayé cette technique. Ils ont observé au début de la dialyse une fuite protidique accrue avec une aggravation de l'hypoprotidémie, mais ce phénomène semble se limiter de lui-même [61]. Ainsi dans la série de Rubin [131] les pertes protidiques en

dialyse péritonéale continue ambulatoire ne sont que de 7 à 8 grammes par jour alors que l'ascite était initialement très riche en protéines ce qui entraînait des pertes quotidiennes de 16 à 40 g de protéines par la technique des ponctions d'ascite itératives.

Mactier et Khanna ont bien établi que la résorption lymphatique en dialyse péritonéale était à l'origine non seulement d'une perte d'ultrafiltration nette de 18 % [95,97] mais aussi d'une diminution du transfert de masse des solutés d'origine convective amputant de 13 à 14% les clairances de l'urée et de la créatinine chez des patients ayant une perméabilité péritonéale normale [95,97]. D'après ces auteurs, une réduction du drainage lymphatique permettrait soit d'accroître l'efficacité des échanges de longue durée en dialyse péritonéale par l'augmentation de l'ultrafiltration et de l'épuration des substances dissoutes, soit de diminuer l'osmolarité des solutions de dialyse habituellement employées [97]. Ces considérations théoriques rejoignent totalement nos constatations cliniques de patients ayant à la fois une bonne ultrafiltration et une bonne qualité de dialyse sans avoir besoin de solutions de dialysat hypertoniques.

En corollaire de ces observations nous proposons l'hypothèse qu'une augmentation paradoxale de l'ultrafiltration et des clairances péritonéales chez le cirrhotique soit reliée aux perturbations de drainage de la lymphe hépatique retentissant directement sur le compartiment intrapéritonéal.

Qualité de la dialyse

Ainsi que nous venons de le voir, les échanges péritonéaux chez nos patients ascitiques se font de façon parfaitement satisfaisante. En conséquence la qualité de la dialyse est également tout-à-fait satisfaisante. Les clairances totales hebdomadaires de la créatinine vont de 51 à 92 l/1,73 m² et celles de l'urée de 51 à 94l/1,73 m², soit des niveaux équivalents à ceux des patients dialysés habituellement. Même à long terme (13 ans de recul pour notre patient le plus ancien), les clairances péritonéales n'ont pas changé significativement. La qualité de la dialyse est également soulignée à long terme par la stabilité de la créatininémie et de l'urée sanguine, ainsi que par la stabilité de l'hémoglobine, révélatrice du bon équilibre métabolique et nutritionnel de nos patients. Les patients de la série de Marcus ont également tous conservé un hémocrite stable aux alentours de 30 % sans nécessiter de transfusion [101]. Il est de plus intéressant de souligner que ces excellents résultats sont obtenus en dialysant nos patients avec 4 échanges quotidiens de 2 litres de soluté isotonique à 1,36 % de glucose (et même 3 échanges seulement pour les patients n° 2, 4 et 5, cette dernière conservant une diurèse résiduelle, ce qui peut expliquer des clairances de l'urée et de la créatinine inférieures à celles des

autres patients en ce qui concerne les résultats de la dialyse seule). Cette possibilité est offerte par le profil particulier en dialyse de nos malades dont le péritoine hyperperméable permet ces échanges particulièrement efficaces tout en conservant paradoxalement une capacité importante d'ultrafiltration de l'eau.

Un résultat intéressant est fourni par l'article de Segaert [139] qui compare les résultats obtenus en hémodialyse puis en dialyse péritonéale chez sa patiente. Il note une diminution de l'urée sanguine de plus de 50 % (de $30 \pm 3,8$ mmol/l à $14,5 \pm 3$ mmol/l) malgré une diminution des clairances hebdomadaires mesurées de l'urée de 40 % par rapport à celles précédemment mesurées en hémodialyse.

Dans son article, Mactier [96] fait état d'un bon contrôle de la balance hydrique et de l'insuffisance rénale, sans plus de précisions.

Dans la série de Marcus [101] quatre patients ont eu au moins un test d'équilibration. Les D/P de l'urée à 3 heures s'échelonnent de 78 à 91 % (la moyenne obtenue dans le service de Marcus en dialyse péritonéale étant de 81 ± 8 %). L'urée sanguine est comprise entre 6,66 et 11,6 mmol/l pour 8 de ces 9 patients, et entre 13,3 et 15,8 mmol/l pour le dernier. Les KT/V hebdomadaires de l'urée vont de 0,9 à 2,7 (soit $1,51 \pm 0,58$), ce qui correspond d'après Marcus à des clairances relativement peu élevées. Il précise cependant que ces résultats ont été obtenus avant qu'il n'utilise dans son service les tests dynamiques pour optimiser les prescriptions en dialyse. Les patients étant cliniquement et biologiquement dialysés de façon adéquate malgré ces faibles clairances, les paramètres de leur dialyse n'ont pas été changés par la suite.

Les faibles clairances relevées dans les séries des années 1960 et 1970 et mise en avant parmi les causes d'échec de la dialyse doivent probablement être rapportées au fait que la technique utilisée à l'époque était la dialyse péritonéale intermittente, dont l'efficacité est nettement inférieure à celle de la dialyse péritonéale continue ambulatoire du fait du moindre temps de contact péritonéal avec le dialysat, et donc de dialyse proprement dite [155].

Avantages de la dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale n'est, il est bon de le rappeler, qu'un traitement purement substitutif. Son but, pour nos patients comme pour les patients chez lesquels elle est plus communément employée, est de compenser la défaillance de la fonction rénale et d'épurer l'organisme des déchets métaboliques et de l'eau en excès. Nous avons vu que les résultats étaient satisfaisants de ce point de vue. Quels sont maintenant les avantages que l'on peut attendre de la

dialyse péritonéale par rapport à l'autre grande technique d'épuration extrarénale qu'est l'hémodialyse? Chez nos patients, ils consistent principalement en une épuration et en une ultrafiltration lentes et continues, n'entraînant donc pas de problème tensionnel [101]. Il est vrai cependant qu'en reprenant les séries les plus anciennes et plus particulièrement celle de Wilkinson et al. [162] on observe quelques cas d'hypotension importante en rapport avec la dialyse péritonéale, mais beaucoup moins souvent qu'en hémodialyse. Ce type de difficulté n'est d'ailleurs jamais mentionné dans les séries plus récentes. Le maître mot en dialyse péritonéale est "équilibre": pas de changement des volumes intra- ou extra-cellulaires, ni de leur composition; respect de la pression artérielle, du pH, de la natrémie, de la kaliémie, de la chlorémie, de la calcémie [139]. De plus cette technique permet un assèchement de l'ascite par une mobilisation directe et évite l'emploi des anticoagulants [101]. Elle ne nécessite pas un centre spécialisé ni un matériel coûteux, et peut être entreprise dans tout service de médecine spécialisée, si les praticiens et le personnel soignant sont formés à la technique, évitant ainsi d'avoir à exposer un patient fragile aux risques et aux délais d'un transfert vers un hôpital régional [96]. D'un point de vue théorique, comme la membrane péritonéale est perméable aux molécules jusqu'à 6 000 Daltons, la dialyse péritonéale permet d'épurer l'organisme des toxines impliquées dans le coma hépatique en cas d'insuffisances hépatique et rénale conjuguées (l'ammoniac, le méthylmercaptane, la bilirubine, les acides gras libres) [94,96]. Les clairances hebdomadaires de ces molécules sont jusqu'à six fois plus importantes en dialyse péritonéale continue ambulatoire qu'en hémodialyse [116]. La dialyse péritonéale intermittente est considérée comme le traitement de choix pour le traitement du coma hyperammonémique causé par les anomalies congénitales de la synthèse de l'urée [13,96]. Même l'apport massif de glucose, par certains côtés, peut être un avantage: il n'existe pas, contrairement à ce qu'on observe en hémodialyse, de risque d'hypoglycémie; il semblerait également que cet apport glucidique aurait un certain effet régulateur et freinateur sur l'appétit, rendant ainsi beaucoup plus faciles les prescriptions diététiques relatives à l'insuffisance rénale [139].

Conclusion

Les résultats que nous publions, confrontés aux publications récentes sur l'emploi de la dialyse péritonéale dans le cadre de l'insuffisance rénale au cours d'une pathologie hépatique grave, permettent d'affirmer que la dialyse péritonéale doit voir sa place réévaluée dans cette indication.

Il n'y a en effet aucune comparaison possible entre les résultats catastrophiques obtenus dans les années 1960 et 1970 et ceux actuellement rapportés, que ce soit à long terme ou à court terme. La dialyse péritonéale apparaît comme particulièrement intéressante pour permettre à un patient de survivre en cas de pathologie potentiellement réversible ou d'attendre une greffe hépatique qui reste tout de même le traitement de référence en cas de syndrome hépatorénal, la dialyse ne pouvant bien évidemment pas être le traitement curatif d'une pathologie qui n'est pas d'origine rénale, mais la résultante multifactorielle d'un ensemble de pathologies imbriquées de façon complexe et dépendant nettement de la fonction hépatique. La dialyse péritonéale permet de plus un assèchement de l'ascite dans le même temps thérapeutique que le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale, avec de moindres complications que l'hémodialyse, notamment du point de vue tensionnel ou des problèmes induits par l'utilisation de l'héparine.

A long terme, pour les patients insuffisants hépatiques souffrant également d'insuffisance rénale chronique, la dialyse péritonéale permet un contrôle de leur insuffisance rénale tout en asséchant l'ascite, et permet de n'utiliser pendant très longtemps que des solutés isotoniques, ce qui limite les complications métaboliques et nutritionnelles de la technique. Ceci est possible en raison du profil dialytique particulier qui semble se dégager des études menées chez ce type de patients, et qui permet une dialyse excellente grâce à un péritoine hyperperméable paradoxalement compatible avec une ultrafiltration conservée, voire augmentée.

Ce dernier point mériterait d'ailleurs, à notre avis, une étude approfondie afin de déterminer ce qui est à l'origine chez les patients cirrhotiques de ce profil dialytique si particulier.

Il nous semble donc possible d'affirmer en conclusion que la dialyse péritonéale constitue un traitement substitutif de choix en cas d'insuffisance rénale chez un patient souffrant par ailleurs d'une hépatopathie sévère, que ce soit dans le cadre de l'insuffisance rénale aiguë ou dans celui de l'insuffisance rénale chronique.

Sources bibliographiques

1. ADLER A.J., FELDMAN J., FRIEDMAN E.A., BERLYNE G.M.
Use of extracorporeal ascites dialysis in combined hepatic and renal failure.
Nephron, 1982, 30, n° 1, 31-35.
2. ALLEN L., VOGT E.
A mechanism of lymphatic absorption from serous cavities.
Am. J. Physiol., 1937, 117, 776-782.
3. AMEND W.J.C.
Pathogenesis of hepatorenal syndrome.
Transplant. Proc., 1993, 25, n° 2, 1730-1733.
4. ANTHONY P.P., ISHAK K.G., NAYAK N.C., POULSEN H.E., SCHEUER P.S., SOBIN L.H.
The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature and classification by a working group sponsored by the World Health Organisation.
J. Clin. Pathol., 1978, 31, n° 5, 395-414.
5. ARNAUD J.P., ADLOFF M.
Physiopathologie du péritoine. Péritonisation. - Drainage.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Techniques chirurgicales, Appareil digestif, fasc. 40070, 1989, 15 p.
6. ARRIEF A.I., CHIDSEY C.A.
Renal function in cirrhosis and the effects of PgA1.
Am. J. Med., 1974, 56, n° 5, 695-703.
7. ARROYO V., BOSCH J., MAURI M., VIVER J., MAS A., RIVERA F., RODES J.
Renin, aldosterone and renal hæmodynamics in cirrhosis with ascites.
Eur. J. Clin. Invest., 1979, 9, n° 1, 69-73.
8. ARROYO V., BOSCH J., RODES J.
Should the term "hepato-renal syndrome" be used ?
In : Hepato-renal Syndrome. Ed. by E. BARTOLI, L. CHAINDUSSI - Padoue : Piccin Editore, 1979.- p. 35.
9. ARROYO V., GINES P., NAVASA M., RIMOLA A.
Renal failure in cirrhosis and liver transplantation.
Transplant. Proc., 1993, 25, n° 2, 1734-1739.
10. ARROYO V., PLANAS R., GAYA J., DEULOFEU R., RIMOLA A., PEREZ-AYUSO R., RIVERA F., RODES J.
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. Clin. Invest., 1983, 13, n° 3, 271-278.
11. ARROYO V., RODES J.
Physiopathologie, clinique et traitement des syndromes œdémateux ascitiques du cirrhotique.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Foie-pancréas, fasc. 7034 D40, 1986, 12 p.
12. BAGGENSTOSS A.H.
Morphological features: their usefulness in the diagnosis, prognosis, and management of cirrhosis.
Clin. Gastroenterol., 1975, 4, n° 2, 227-246.
13. BATSHAW M.L., BRUSILOW S.W.
Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis.
J. Pediatr., 1980, 97, n° 6, 893-900.
14. BAUM M., STIRLING G.A., DAWSON J.L.
Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage.
Br. Med. J., 1969, 2, n° 5651, 229-231.
15. BENHAMOU J.P.
Cirrhoses.
In : BENHAMOU J.P., ERLINGER S., Maladies du foie et des voies biliaires. - Paris : Flammarion, 1986. - p. 72-76.
16. BERGER J., YANEVA H., NABARRA B.
Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver.
Adv. Nephrol., 1978, 7, 3-14.

17. BETTER O.S., SCHRIER R.W.
Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver.
Kidney Int., 1983, 23, n° 2, 303-311.
18. BICHET D.
Les anomalies de l'excrétion de l'eau et du sodium par le rein au cours de la cirrhose hépatique décompensée.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1985, 9, n° 11, 829-837.
19. BICHET D., SZATALOWICZ V., CHAIMOVITZ C., SCHRIER R.W.
Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients.
Ann. Intern. Med., 1982, 96, n° 4, 413-417.
20. BIOULAC-SAGE P., LE BAIL B.
Anatomie normale, histophysiologie.
In : Hépatologie. - Coord. M. BOUREL - Paris : Ellipses, 1991. - p. 9-18.
21. BLOODWORTH J.M.B., SOMMERS S.C.
"Cirrhotic glomerulosclerosis" a renal lesion associated with hepatic cirrhosis.
Lab. Invest., 1959, 8, n° 5, 962-978.
22. BUHAC I., JARMOLYCH J.
Histology of the intestinal peritoneum in patients with cirrhosis of the liver and ascites.
Am. J. Dig. Dis., 1978, 23, n° 5, 417-422.
23. CHEVILLOTE G., HUBERT J., GEROLAMI A.
Complications générales des cirrhoses.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Foie-pancréas, fasc. 7034 C10, 1983.
24. CHILD III C.G., TURCOTTE J.G.
Surgery and portal hypertension.
In : The Liver and Portal Hypertension. Ed. by C.G. CHILD III- Philadelphia: W.B. SAUNDERS, 1964.- p. 50.
25. CHMIELEWSKI C., ZELLERS L., EYER J.
Continuous arteriovenous hemofiltration in the patient with hepatorenal syndrome. A case study.
Crit. Care Nurs. Clin. North Am., 1990, 2, n° 1, 115-122.
26. CLARK F., O'LEARY J.P.
Survival associated with hepatorenal syndrome.
South. Med. J., 1979, 72, n° 1, 87-90.
27. CORATELLI P., PASSAVANTI G., MUNNO I., FUMAROLA D., AMERIO A.
New trends in hepatorenal syndrome.
Kidney Int. Suppl., 1985, 28, n° 17, S143-S147.
28. CUERVAS-MONS V., MILLAN I., GAVALER J.S., STARZL T.E., VAN THIEL D.H.
Pronostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation.
Hepatology, 1986, 6, n° 5, 922-927.
29. DADONE C., PINCELLA G., BONOLDI G., SFORZINI S., REDAELLI B.
Transport of water and solutes in uremic patients with chronic hepatic disease in CAPD.
Adv. Perit. Dial., 1990, 6, 23-25.
30. DASKALOPOULOS G., JORDAN D.R., REYNOLDS T.B.
Randomised trial of peritoneovenous shunt (PVS) in the treatment of hepatorenal syndrome (HRS).
Gastroenterology, 1985, 88, n° 5 part 2, 1655.
31. DAWSON J.L.
Jaundice and anorexic renal damage : protective effect of mannitol.
Br. Med. J., 1964, 1, n° 5386, 810-811.
32. DENIS J., OPOLON P., NUSINOVICI V., GRANGER A., DARNIS F.
Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane.
Gut, 1978, 19, n° 9, 787-793.

33. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature diagnostic criterals and diagnostic methodology.
Ed. by Fogarty International Center. - Washington : U.S. Government Printing Office, 1974.- p. 17-24.
34. DOBBIE J.W., ZAKI M., WILSON L.
Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis.
Scott. Med. J., 1981, 26, n° 3, 213-223.
35. DUGENET D., DROUART M., SAUVAGEOT M.
Surveillance de l'équilibre glycémique. II - La fructosamine.
Concours Méd., 1993, 115, n° 30, 2561-2566.
36. DURAND P-Y., FREIDA P., CHANLIAU J., GAMBERONI J., HESTIN D., KESSLER M.
Long-term follow-up in cirrhotic patients with chronic renal failure undergoing CAPD. (Abstracts of the XIII Annual CAPD Conference, San Diego, Californie, 7-9 Mars 1993)
Perit. Dial. Int., 1993, 13, Suppl. n° 1, S47.
37. EKNOYAN G.
Glomerular abnormalities in liver disease.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 154-181.
38. ELLIS D., AVNER E.D.
Renal failure and dialysis therapy in children with hepatic failure in the perioperative period of orthotopic liver transplantation.
Clin. Nephrol., 1986, 25, n° 6, 295-303.
39. EPSTEIN M.
Deranged sodium homeostasis in cirrhosis.
Gastroenterology, 1979, 76, n° 3, 622-635.
40. EPSTEIN M.
Hepatorenal syndrome.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 89-118.
41. EPSTEIN M.
Hepatorenal syndrome.
In : Bockus Gastroenterology. Ed. by J.E. BERK. 4th Ed. - Philadelphia : W.B. Saunders, 1982.- p. 3138-3149.
42. EPSTEIN M.
Renal sodium handling in liver disease.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 3-30.
43. EPSTEIN M.
Role of the peritoneovenous shunt in the management of ascites and the hepatorenal syndrome.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 593-612.
44. EPSTEIN M.
The LeVeen shunt for ascites and hepatorenal syndrome.
N. Engl. J. Med., 1980, 302, n° 11, 628-630.
45. EPSTEIN M.
The peritoneovenous shunt in the management of ascites and the hepatorenal syndrome.
Gastroenterology, 1982, 82, n°4, 790-799.
46. EPSTEIN M., BERK D.P., HOLLENBERG N.K., ADAMS D.F., CHALMERS T.C., ABRAMS H.L., MERRILL J.P.
Renal failure in patients with cirrhosis. The role of active vasoconstriction.
Am. J. Med., 1970, 49, n° 2, 175-185.
47. EPSTEIN M., SCHNEIDER N., BEFELER B.
Relationship of systemic and intrarenal hemodynamics in cirrhosis.
J. Lab. Clin. Med., 1977, 89, n° 6, 1175-1187.

48. FALLER B.
La dialyse péritonéale continue ambulatoire.
Rev. Prat. (Paris), 1991, 41, n° 12, 1080-1085.
49. FEVERY J., VAN CUTSEM E., NEVENS F., VAN STEENBERGEN W., VERBERCKMOES R., DE GROOTE J.
Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E₁ analogue) and albumin administration.
J. Hepatol., 1990, 11, n° 2, 153-158.
50. FISCHER E.R., PEREZ-STABLE E.
Cirrhotic (hepatic) lobular glomerulonephritis. Correlation of ultrastructural and clinical features.
Am. J. Pathol., 1968, 52, n° 4, 869-890.
51. FLINT A.
Clinical report on hydro-peritoneum, based on an analysis of forty-six cases.
Am. J. Med. Sci., 1863, 45, 306-339.
52. FLOREY H.W.
Reactions of, and absorption by, lymphatics, with special reference to those of the diaphragm.
Br. J. Exp. Pathol., 1927, 8, 479-490.
53. FREEMAN S.
Recent progress in the physiology and biochemistry of the liver.
Med. Clin. North Am., 1953, 37, 109-126.
54. FREIDA P., ALBAROUDI H., PERRIER C., POTIER J.
La dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale chez le cirrhotique. (Résumés des communications du Premier Symposium du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française)
Bulletin de Dialyse Péritonéale, 1991, 1, n° 3, 48.
55. FULLEN W.D.
Hepatorenal syndrome: reversal by peritoneovenous shunt.
Surgery, 1977, 82, n° 3, 337-341.
56. GENTILINI P., LAFFI G.
Pathophysiology and treatment of ascites and the hepatorenal syndrome.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1992, 6, n° 3, 581-607.
57. GIBSON J.B., SMITH J.C.
The origin of ascites in experimental cirrhosis in the rat.
Am. J. Pathol., 1962, 41, 535-547.
58. GINES A., SALMERON J.M., GINES P., ARROYO V., JIMENEZ W., RIVERA F., RODES J.
Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E₂ do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure.
J. Hepatol., 1993, 17, n° 2, 220-226.
59. GINES P., ARROYO V., RODES J.
Treatment of ascites and renal failure in cirrhosis.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1989, 3, n° 1, 165-186.
60. GINES P., ARROYO V., VARGAS V., PLANAS R., CASAFONT F., PANES J. et al.
Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites.
N. Engl. J. Med., 1991, 325, n° 12, 829-835.
61. GLUCK Z., NOLPH K.D.
Ascites associated with end-stage renal disease.
Am. J. Kidney Dis., 1987, 10, n° 1, 9-18.
62. GOKAL R., FRANCIS D., GOODSHIP T., BINT A.J., RAMOS J.M., FERNER R.E. et al.
Peritonitis in continuous peritoneal dialysis. Laboratory and clinical studies.
Lancet, 1982, 2, n° 8312, 1388-1391.
63. GONWA T.A., MORRIS C., GOLDSTEIN R.M., HUSBERG B.S., KLINTMALM G.B.
Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with or without hepatorenal syndrome - experience in 300 patients.
Transplantation, 1991, 51, n° 2, 428-430.

64. GONWA T.A., POPLAWSKI S., PAULSEN W., BRAJTBORD D., GOLDSTEIN R., HUSBERG B., KLINTMALM G.B.
Pathogenesis and outcome of hepatorenal syndrome in patients undergoing orthotopic liver transplant.
Transplantation, 1989, 47, n° 2, 395-397.
65. GOTLOIB L.
Anatomy of the peritoneal membrane.
In : Peritoneal dialysis. - Ed. by G. LA GRECA, G. BIASOLI, C. RONCO - Milan: Wichtig, 1982.- p. 17-30.
66. GOTLOIB L., SHUSTACK A.
Ultrastructural morphology of the peritoneum : new findings and speculations on transfer of solutes and water during peritoneal dialysis.
Perit. Dial. Bull., 1987, 7, n° 3, 119-129.
67. GRANGER H.J., LAINE G.A.
Consecutive barriers to movement of water and solutes across the livers sinusoids.
Physiologist, 1980, 23, n° 1, 83-85.
68. GUYTON A.C.
The lymphatic system, interstitial fluid dynamics, edema, and pulmonary fluid.
In : GUYTON A.C.- Textbook of Medical Physiology. 6th Edition. - Philadelphia: Saunders, 1981.- p. 370-382.
69. HALSTEAD A.C., NANJI A.A.
Artefactual lowering of serum creatinine in the presence of hyperbilirubinemia - a method dependent artifact.
JAMA, 1984, 251, n° 1, 38-39.
70. HARIPRASAD M.K., PAUL P.K., EISENGER R.B., GARY N.E., TIMINS J.E., MILLER J.W.
Extracorporeal dialysis of ascites. A new technique.
Arch. Intern. Med., 1981, 141, n° 11, 1550-1551.
71. HYATT R.E., SMITH J.R.
The mechanism of ascites: a physiologic appraisal.
Am. J. Med., 1954, 16, 434-448.
72. INFANTE-RIVARD C., ESNAOLA S., VILLENEUVE J.P.
Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics.
Hepatology, 1987, 7, n° 4, 660-664.
73. INGS T.S., DAUGIRDAS J.T., POPLI S., KHEIRBEK A.O., HUMAYUN H.M., GANDHI V.C., CHAPA S.M.
Treatment of refractory hemodialysis ascites with maintenance peritoneal dialysis.
Clin. Nephrol., 1981, 15, n° 4, 198-202.
74. ITWASUKI 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, n° 22, 1155-1159.
75. JACOBSON S., BELL B.
Recognition and management of acute and chronic hepatic encephalopathy.
Med. Clin. North Am., 1973, 57, n° 6, 1569-1577.
76. KAGAN A., BAR-KHAYIM Y., SCHAFFER Z., FAINARU M.
Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: I. Different characteristics for low and high molecular weight proteins.
Kidney Int., 1990, 37, n° 3, 971-979.
77. KEARNS P.J., POLHEMUS R.J., OAKES D., RABKIN R.
Hepatorenal syndrome managed with hemodialysis then reversed by peritoneovenous shunting.
J. Clin. Gastroenterol., 1985, 7, n° 4, 341-343.
78. KELLER F., WAGNER K., LENZ T., POMMER W., HAHN G., MOLZAHN M., KRAUSE P.H.
Hæmodialysis in 'hepatorenal syndrome': report on two cases.
Gut, 1985, 26, n° 2, 208-211.

79. 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, n° 7723, 504-510.
80. KHANNA R., NOLPH K.D.
The physiology of peritoneal dialysis.
Am. J. Nephrol., 1989, 9, n° 6, 504-512.
81. KHANNA R., NOLPH K.D., OREOPOULOS D.G. et al.
The Essentials of Peritoneal Dialysis. - Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1992.- p. 1-53, p. 89-98.
82. 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, n° 25, 1367-1371.
83. KREBS R., FLYNN M.
Treatment of hepatic coma with exchange transfusion and peritoneal dialysis.
JAMA, 1967, 199, n° 6, 430-432.
84. LAKE J.R., RING E., LABERGE J., GORDON R., ROBERTS J., ASCHER N.
Transjugular intrahepatic portacaval stent shunts in patients with renal insufficiency.
Transplant. Proc., 1993, 25, n° 2, 1766-1767.
85. LANDINI S., COLI U., LUCATELLO S., FRACASSO A., MORACHIello P., TOFFOLETTO P., BAZZATO G.
Plasma-exchange e dialisi. Trattamento combinato nelle insufficienze renali acute secondarie a gravi epatopatie.
(Plasmaexchange and dialysis. Combined treatment in acute renal insufficiency secondary to severe hepatopathies.)
Minerva Nefrol., 1981, 28, n° 2, 179-186.
(article en italien; résumé en anglais)
86. LE VEEN H.H., CHRISTOUDIAS G., IP M., LUFT R., FALK G., GROSBERG S.
Peritoneo-venous shunting for ascites.
Ann. Surg., 1974, 180, n° 4, 580-591.
87. LEVY M.
Hepatorenal syndrome [clinical conference].
Kidney Int., 1993, 43, n° 3, 737-753.
88. LEVY M.
Pathophysiology of ascites formation.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 209-243.
89. LEVY M., WEXLER M.J.
Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity.
J. Lab. Clin. Med., 1978, 91, 520-536.
90. LIEBERMAN F.L., DENISON E.K., REYNOLDS T.B.
The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1970, 170, 202-206.
91. LIEBERMAN F.L., ITO S., REYNOLDS T.B.
Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased volume does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis.
J. Clin. Invest., 1969, 48, n° 6, 975-981.
92. LIEBERMAN F.L., REYNOLDS T.B.
Plasma volume in cirrhosis of the liver: its relation to portal hypertension, ascites and renal failure.
J. Clin. Invest., 1967, 46, n° 8, 1297-1308.
93. LINAS S.L., SCHAEFER J.W., MOORE E.E., GOOD J.T. Jr, GIANsIRACUSA R.
Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome.
Kidney Int., 1986, 30, n° 5, 736-740.

94. MACTIER R.A.
Non-renal indications for peritoneal dialysis.
Adv. Perit. Dial., 1992, 8, 141-144.
95. MACTIER R.A.
Role of lymphatics in peritoneal dialysis.
Ren. Fail., 1990, 12, n° 1, 21-24.
96. MACTIER R.A., DOBBIE J.W., KHANNA R.
Peritoneal dialysis in fulminant hepatic failure.
Perit. Dial. Bull., 1986, 6, n° 4, 199-202.
97. MACTIER R.A., KHANNA R.
Peritoneal cavity lymphatics.
In : Peritoneal Dialysis. Ed. by K.D. NOLPH. 3rd Ed. - Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1989.- p. 48-66.
98. MACTIER R.A., KHANNA R., TWARDOWSKI Z.J., MOORE H., NOLPH K.D.
Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in CAPD.
J. Clin. Invest., 1987, 80, n° 5, 1311-1316.
99. MACTIER R.A., KHANNA R., TWARDOWSKI Z.J., NOLPH K.D.
Failure of ultrafiltration in CAPD due to excessive lymphatic absorption.
Am. J. Kidney Dis., 1987, 10, n° 6, 461-466.
100. MALLET-GUY P., DEVIC G., FEROLDI J., DESFACQUES P.
Etude expérimentale des ascites: sténoses veineuses post-hépatiques et transposition du foie dans le thorax.
Lyon Chir., 1954, 49, 153-165.
101. MARCUS R.G., MESANA J., SWARTZ R.
Peritoneal dialysis in end-stage renal disease patients with preexisting chronic liver disease and ascites.
Am. J. Med., 1992, 93, n° 1, 35-40.
102. MARKOWITZ J.J., ARCHIBALD J., DOWNIE H.G.
Experimental Surgery.
5th Ed.- Baltimore : Williams and Wilkins, 1964.- p. 425-427.
103. MARTIN E.
Anatomie pathologique des cirrhoses et des lésions pré-cirrotiques.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Foie-pancréas, fasc. 7034 A10, 5-1983.
104. MIGUET J.-P., BRESSON-HADNI S., JOBARD J.-M., BECKER M.-C.
Physiopathologie et traitement de l'ascite des cirrhoses.
Rev. Prat. (Paris), 1986, 36, n° 39, 2267-2275.
105. MORRIS B.
The hepatic and intestinal contributions to the thoracic duct lymph.
Q.J. Exp. Physiol., 1956, 41, 318-325.
106. NANJI A.A., HALSTEAD A.C.
Spurious decrease in serum creatinine in patients with hyperbilirubinemia.
Dig. Dis. Sci., 1982, 27, n° 11, 1051.
107. NIENHUIS L.I., MULMED E.I., KELLY J.W.
Hepatic coma. Treatment emphasizing merit of peritoneal dialysis.
Am. J. Surg., 1963, 106, 980-985.
108. NOLPH K.D., TWARDOWSKI Z.J.
The peritoneal dialysis system.
In : Peritoneal Dialysis. Ed. by K.D. NOLPH. 3rd Ed. - Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1989.- p. 13-27.
109. NOMOTO Y., SUGA T., NAKAJIMA K., SAKAI H., OSAWA G., OTA K. et al.
Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis-a collaborative study of 161 centers.
Am. J. Nephrol., 1989, 9, n° 5, 363-367.

110. OLIN T., SALDEEN T.
The lymphatic pathways from the peritoneal cavity: a lymphangiographic study in the rat.
Cancer Res., 1964, 24, 1700.
111. PAPADAKIS M., ARIEFF A.I.
Unreliability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis : a prospective study.
Am. J. Med., 1987, 82, n° 5, 945-952.
112. PAPPER S.
Hepatorenal syndrome.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 2nd Ed. - New-York : Elsevier Biomedical, 1983.- p. 87-106.
113. PARSONS V., WILKINSON S.P., WESTON M.J.
Use of dialysis in the treatment of renal failure in liver disease.
Postgrad. Med. J., 1975, 51, 515-520.
114. PEREZ G.O., EPSTEIN M., OSTER J.R.
Role of dialysis and ultrafiltration in the treatment of the renal complications of liver disease.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 613-624.
115. PLADSON T.R., PARRISH R.M.
Hepatorenal syndrome. Recovery after peritoneovenous shunt.
Arch. Intern. Med., 1977, 137, n° 9, 1248-1249.
116. POPOVICH R.P., MONCRIEF J.W., NOLPH K.D., GHODS A.J., TWARDOWSKI Z.J., PYLE W.K.
Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.
Ann. Intern. Med., 1978, 88, n° 4, 449-456.
117. POPPER H.
Pathologic aspects of cirrhosis. A review.
Am. J. Pathol., 1977, 87, n° 1, 228-264.
118. POULOS A.M., HOWARD L., EISELE G., RODGERS J.B.
Peritoneal dialysis therapy for patients with liver and renal failure with ascites.
Am. J. Gastroenterol., 1993, 88, n° 1, 109-112.
119. PRAGA M., COSTA J.R., SHANDAS G.J., MARTINEZ M.A., MIRANDA B., RODICIO J.L.
Acute renal failure in cirrhosis associated with macroscopic hematuria of glomerular origin.
Arch. Intern. Med., 1987, 147, n° 1, 173-174.
120. PUGH R.N., MURRAY-LYON I.M., DAWSON J.L., PIETRONI M.C., WILLIAMS R.
Transection of the œsophagus for bleeding œsophageal varices.
Br. J. Surg., 1973, 60, n° 8, 646-649.
121. RAPPAPORT A.M.
Physioanatomic considerations.
In : Diseases of the Liver. Ed. by L. SCHIFF, E.R. SCHIFF. 6th Ed. - Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987 - p. 1-46.
122. RAPPAPORT A.M.
The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure.
Beitr. Pathol., 1976, 157, n° 3, 215-243.
123. RAYBUCK H.E., ALLEN L., HARMS W.S.
Absorption of serum from the peritoneal cavity.
Am. J. Physiol., 1960, 199, n° 6, 1021-1024.
124. REYNOLDS T.B.
Portal hypertension.
In : Diseases of the Liver. Ed. by L. SCHIFF. 4th Ed. - Philadelphia: J.B. Lippincott, 1975 - p. 330-367.
125. RIMOLA A., GAVALER J.S., SCHADE R.R., EL-LANKANY S., STARZL T.E., VAN THIEL D.H.
Effects of renal impairment on liver transplantation.
Gastroenterology, 1987, 93, n° 1, 148-156.

126. RING-LARSEN H. Renal blood flow in cirrhosis: relation to systemic and portal haemodynamics and liver function. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1977, 37, 635-642.
127. RING-LARSEN H., CLAUSEN E., RANEK L. Peritoneal dialysis in hyponatremia due to liver failure. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1973, 8, 33-40.
128. RING-LARSEN H., HENRIKSEN J.H., CHRISTENSEN N.J. Increased sympathetic activity in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, n° 17, 1029-1030.
129. RING-LARSEN H., PALAZZO U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut*, 1981, 22, n° 7, 585-591
130. RITT D.J., WHELAN G., WERNER D.J., EIGENBRODT E.H., SCHENKER S., COMBES B. Acute hepatic necrosis with stupor or coma, an analysis of thirty-one patients. *Medicine (Baltimore)*, 1969, 48, n° 2, 151-172.
131. RUBIN J., KILEY J., RAY R., MACFARLAND S., BOWER J. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Treatment of dialysis related ascites. *Arch. Intern. Med.*, 1981, 141, n° 8, 1093-1095.
132. RYCKELYNCK J.P., VERGER C., CAM G., FALLER B., PIERRE D. Importance of the flush effect in disconnect systems. *Adv. Perit. Dial.*, 1988, 4, 282-284.
133. SALOMON M., SAGAGUCHI H., CHURG J., DACHS S., GRISHMAN E., MAUTNER W. et al. Renal lesions in hepatic disease : a study based on kidney biopsies. *Arch. Intern. Med.*, 1965, 115, n° 6, 704-709.
134. SCHAFFNER F., POPPER H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology*, 1963, 44, n° 3, 239-242.
135. SCHELLING J.R., LINAS S.L. Hepatorenal syndrome. *Semin. Nephrol.*, 1990, 10, n° 6, 565-570.
136. 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, n° 5, 1151-1157.
137. SCHROEDER E.T., NUMANN P.J., CHAMBERLAIN B.E. Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portocaval shunt. *Ann. Intern. Med.*, 1970, 72, n° 6, 923-928.
138. SCHROEDER E.T., SHEAR L., SANCETTA S.M., GABUZDA G.J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. III. Evaluation of intrarenal blood-flow by para-amino-hippurate extraction and response to angiotensin. *Am. J. Med.*, 1967, 43, n° 6, 887-896.
139. SEGAERT M.F., CARLIER B., VERBANCK J. Recurrent hepatic coma in a chronic hemodialysis patient : successful treatment by CAPD. *Perit. Dial. Bull.*, 1984, 4, n° 1, 32-34.
140. SHEAR L., CHING S., GABUZDA G.J. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, n° 25, 1391-1396.
141. SHEAR L., KLEINERMAN J., GABUZDA G.J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and pathologic characteristics. *Am. J. Med.*, 1965, 39, n° 2, 184-198.
142. SHERLOCK S. Diseases of the Liver and Biliary System. 5th Ed.- Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.- p. 425-444.

143. SILK D.B.A., WILLIAMS R.
Experiences in the treatment of fulminant hepatic failure by conservative therapy, charcoal hemoperfusion and polyacrylonitrile hæmodialysis.
Int. J. Artif. Organs, 1978, 1, n° 1, 29-33.
144. SIMER P.H.
The passage of particulate matter from peritoneal cavity into the lymph vessels of the diaphragm.
Anat. Rec., 1948, 101, 333-351.
145. SOLEZ K., RACUSEN L.C., JEWELL L.D.
Pathology of acute renal failure occurring in liver disease.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.-p. 182-206.
146. STRAND V., MAYOR G., RISTOW G., GREENBAUM D., MAYLE J., ROSENBAUM R.
Concomitant renal and hepatic failure treated by polyacrylonitrile membrane hemodialysis.
Int. J. Artif. Organs, 1981, 4, n° 3, 136-139.
147. TAYLOR A.E., BAAR K.A., GIBSON H.
Effect of tissue pressure on the lymph flow.
Biophys. J., 1970, 10, 45A.
148. TENCKHOFF H., WARD G., BOEN S.T.
The influence of dialysate volume and flow rate on peritoneal clearance.
Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc., 1965, 2, 113-117.
149. TOPCHIASHVILI Z.A., SERGIENKO V.S.
Gemodialis pri pechenochno-pochechnoj nedostatochnosti.
Hirurgija, 1971, 47, 14-16.
(TOPSCHIASHVILI Z.A., SERGIENKO V.S.
Hemodialysis in hepatorenal insufficiency.
Khirurgiia (Mosk), 1971, 47, 14-16)
(article en russe; résumé en anglais).
150. TWARDOWSKI Z.J.
Clinical values of standardized equilibration tests in CAPD patients.
Blood Purif., 1989, 7, n° 2-3, 95-108.
151. TWARDOWSKI Z.J.
New approaches to intermittent peritoneal dialysis therapies.
In : Peritoneal Dialysis. Ed. by K.D. NOLPH. 3rd Ed. - Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1989.- p. 133-151.
152. TWARDOWSKI Z.J., NOLPH K.D., KHANNA R., PROWANT B.F., RYAN L.P., MOORE H.L., NIELSEN M.P.
Peritoneal equilibration test.
Perit. Dial. Bull., 1987, 7, n° 3, 138-147.
153. VAAMONDE C.A.
Renal water handling in liver disease.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 31-72.
154. VERGER C.
Anatomie et physiologie du péritoine en DPCA : évolution et moyens de surveillance.
Nephrologie, 1989, 10, Suppl., 22-29.
155. VERGER C.
La dialyse péritonéale chronique.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Rein, Organes génito-urinaires, fasc. 18062F38, 1987, 10 p.
156. VERGER C., FALLER B., RYCKELYNCK J.-P., GUIBERTEAU R., PIERRE D., BENEVENT D., WONE C.
Bilan de cinq années de Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire (DPCA)-(étude multicentrique de patients).
345
Nephrologie, 1985, 6, n° 1, 1-6.
157. VERGER C., LARPENT L., VENIEZ G., BRUNETOT N., CORVAISIER B.
L'APEX... description et utilisation.
Bulletin de Dialyse Péritonéale, 1991, 1, n° 2, 36-40.

158. VERGER C., LARPENT L., VENIEZ G., CORVAISIER B.
Surveillance de la perméabilité du péritoine en dialyse péritonéale.
Rev. Prat. (Paris), 1991, 41, n° 12, 1086-1090.
159. VERGER C., LUZAR M.A.
In vitro study of CAPD Y-line systems.
Adv. Perit. Dial., 1986, 2, 160-164.
160. WAPNICK S., GROSSBERG S., KINNEY M., LEVEEN H.H.
LeVeen continuous peritoneal-jugular shunt. Improvement of renal function in ascitic patients.
JAMA, 1977, 237, n° 2, 131-133.
161. WILKINSON S.P., MOORE K.P., ARROYO V.
Pathogenesis of ascites and hepatorenal syndrome.
Gut, 1991 Sep, Suppl., S12-S17.
162. 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, n° 1, 287-292.
163. WITTE C.L., WITTE M.H., DUMONT A.E.
Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites.
Gastroenterology, 1971, 61, n° 5, 742-750.
164. WITTE C.L., WITTE M.H., DUMONT A.E., FRIST J., COLE W.R.
Lymph protein in hepatic cirrhosis and experimental hepatic and portal venous hypertension.
Ann. Surg., 1968, 168, 567-577.
165. WITTE M.H.
Ascitic, thy lymph runneth over.
Gastroenterology, 1979, 76, n° 5, 1066-1068.
166. WITTE M.H., WITTE C.L., 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, n° 2, 265-272.
167. YORK E.L., GRIEVE S., MIENY C.J.
Successful treatment of hepatic coma complicated by renal failure with exchange transfusion and peritoneal dialysis.
S. Afr. Med. J., 1973, 4, 655-656.
168. ZIPSER R.D., KRONBORG I.J., RECTOR W., REYNOLDS T., DASKALOPOULOS G.
Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome.
Gastroenterology, 1984, 87, n° 6, 1228-1232.
169. ZIPSER R.D., LIFSCHITZ M.D.
Prostaglandins and related compounds.
In : The Kidney in Liver Disease. Ed. by M. EPSTEIN. 3rd Ed. - Baltimore : Williams and Wilkins, 1988.- p. 393-416.
170. ZIPSER R.D., RADVAN G.H., KRONBORG I.J., DUKE R., LITTLE T.E.
Urinary thromboxane B₂ and prostaglandin E₂ in the hepatorenal syndrome: Evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilatator factors.
Gastroenterology, 1983, 84, n° 4, 697-703.
171. ZUSMAN R.M., AXELROD L., TOLKOFF-RUBIN N.E.
The treatment of the hepatorenal syndrome (HRS) with intrarenal administration of prostaglandin E₁.
Prostaglandins, 1977, 13, 819-830.

Bibliographie

- DETROZ B., HONORE P., MONAMI B., DEWANDRE J.M., DEFRAIGNE J.O., PIROTTE J. et al.
Le syndrome hépatorénal.
Rev. Med. Liege, 1991, 46, n° 4, 188-195.
- FABRE M., MARTIN E.
Des lésions anatomiques aux symptômes. Place de la biopsie hépatique au cours de l'évolution de la maladie alcoolique.
Rev. Prat. (Paris), 1986, 36, n° 39, 2261-2265.
- LEBREC D.
Hypertension portale: étiologie et physiopathologie.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Foie-pancréas, fasc. 7034 D10, 1987, 6 p.
- RING-LARSEN H.
Hepatic nephropathy, related to hæmodynamics.
Liver, 1983, 3, n° 5, 265-289.
- RONDEAU E., LACAVE R., SRAER J.-D.
Le traitement des insuffisances rénales aiguës.
Rev. Prat. (Paris), 1987, 37, n° 31, 1863-1870.
- STRAUCH M., WALZER P., VON HENNING G.E., ROETTGER G., CHRIST H.
Factors influencing protein loss during peritoneal dialysis.
Trans. - Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1967, 13, 172-175.81.

“Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972, l’Université n’entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.”

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O.

Le Doyen

TITRE DE LA THESE :

TRAITEMENT PAR LA DIALYSE PERITONEALE DE L'INSUFFISANCE
RENALE EN CAS D'HEPATOPATHIE. A propos de huit cas.

RESUME :

L'association d'une hépatopathie chronique ou aiguë et d'une insuffisance rénale est habituellement grevée d'une mortalité très importante. La dialyse péritonéale était jusqu'à une date récente considérée comme inefficace dans ce tableau. La revue de la littérature sur cette pathologie et son traitement à l'aide de la dialyse péritonéale, ainsi que l'étude de huit patients, permet pourtant d'affirmer que dans ses modalités actuelles la dialyse péritonéale constitue un traitement substitutif de choix en cas d'insuffisance rénale chez un patient souffrant d'une hépatopathie sévère, que ce soit dans le cadre de l'insuffisance rénale aiguë ou dans celui de l'insuffisance rénale chronique.

MOTS CLES :

Dialyse péritonéale
Rénale, Insuffisance
Cirrhose
Hépatite aiguë