

Diagnostic, causes et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la cirrhose

Diagnosis, causes and prognosis of acute renal failure during cirrhosis

Thierry Thévenot¹
Delphine Weil¹
Didier Ducloux²
Vincent Di Martino¹
Claire Francoz³

¹ Hôpital Universitaire Jean Minjoz, Service d'hépatologie et de soins intensifs digestifs, Boulevard Flemming, 25030 Besançon cedex

² Hôpital Universitaire Jean Minjoz, Service de néphrologie, 25030 Besançon

³ Hôpital Beaujon, Service d'hépatologie, Clichy

@ Correspondance : T. Thévenot
tthevenot@chu-besancon

▼ Résumé

L'insuffisance rénale aiguë (ou « AKI » pour « *acute kidney injury* ») est un évènement fréquent au cours de la cirrhose. La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë fait intervenir une vasodilatation artérielle splanchnique sévère et une inflammation systémique. La présence d'une cardiomyopathie associée à la cirrhose peut contribuer également à l'hypoperfusion rénale. Les principales causes d'insuffisance rénale aiguë comprennent l'insuffisance rénale aiguë pré-rénale, la nécrose tubulaire aiguë et le syndrome hépatorénal (SHR). L'insuffisance rénale aiguë est généralement favorisée par un événement aigu, tel qu'une hypovolémie associée à une prise excessive de diurétiques ou de lactulose, une hémorragie digestive, une paracentèse de grand volume non compensée par une perfusion d'albumine ou une infection bactérienne. L'insuffisance rénale aiguë est désormais définie par, soit une augmentation absolue de la créatininémie $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ en moins de 48 heures, soit une augmentation $\geq 50 \%$ sur une période de 7 jours. Une classification en trois stades de l'insuffisance rénale aiguë a permis d'élaborer un nouvel algorithme pour une prise en charge plus rapide de ces patients. Le pronostic diffère selon la cause de l'insuffisance rénale aiguë ; les patients avec une insuffisance rénale aiguë en rapport avec un SHR ou une nécrose tubulaire aiguë ont un pronostic plus sombre que ceux ayant une insuffisance rénale aiguë pré-rénale. La sévérité, la fréquence et la durée de l'insuffisance rénale aiguë favorisent l'apparition d'une insuffisance rénale chronique ; la prévention de l'insuffisance rénale aiguë et le traitement précoce de celle-ci doivent désormais être une priorité pour les hépatologues.

• Mots clés : insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, syndrome hépatorénal

▼ Abstract

Acute renal failure, recently renamed acute kidney injury (AKI), occurs frequently in cirrhosis. The susceptibility to AKI is due to both severe splanchnic arterial vasodilatation and systemic inflammation. The presence of a cardiomyopathy associated with cirrhosis may contribute to the renal hypoperfusion. The main causes of AKI include prerenal azotemia, acute tubular necrosis (ATN), and hepatorenal syndrome (HRS). AKI is usually triggered by an acute event, such as excess circulatory volume loss from large doses of diuretics or lactulose, gastrointestinal bleeding, large volume paracentesis without volume replacement with albumin, and bacterial infection. AKI criteria are now defined as either an absolute increase in serum creatinine $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ in less than 48 h, or by a percentage increase $\geq 50\%$ in less than seven days. Based on a staging of AKI, a new algorithm has been proposed for a prompt management of these patients.

Pour citer cet article : Thévenot T, Weil D, Ducloux D, Di Martino V, Francoz C. Diagnostic, causes et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la cirrhose. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 192-199. doi : 10.1684/hpg.2019.1738

Prognosis differs also according to AKI etiology; patients with HRS-AKI or ATN have a worse prognosis than those with prerenal azotemia. The severity, frequency and duration of AKI have been recognized to favor occurrence of ensuing chronic renal failure. Preventing the development of AKI and early treating AKI are therefore a priority for hepatologists.

• **Key words:** acute renal failure, acute tubular necrosis, hepatorenal syndrome

Abréviations

AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
DFG	débit de filtration glomérulaire
DPR	débit plasmatique rénal
IRA	insuffisance rénale aiguë
NO	monoxyde d'azote
SHR	syndrome hépatorénal
SRAA	système rénine-angiotensine-aldostérone
TH	transplantation hépatique
TLR4	<i>Toll-Like Receptor 4</i>

Introduction

La survenue d'une insuffisance rénale au cours de la cirrhose est fréquente et comprend classiquement l'insuffisance rénale chronique (IRC) et aiguë (IRA ; le terme « AKI », pour « *Acute Kidney Injury* », désigne désormais l'IRA dans la littérature anglo-saxonne). L'IRC, définie (critères KDIGO) par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou la présence de marqueurs d'atteinte parenchymateuse (albuminurie, anomalies du sédiment urinaire, anomalies de l'histologie et/ou de l'échographie rénale) pendant plus de 3 mois [1], est le plus souvent secondaire à des comorbidités (diabète, hypertension artérielle) et/ou à des causes plus spécifiques (néphropathie à IgA, glomérulopathie liée aux hépatites virales B ou C). L'IRC ayant été beaucoup moins étudié que l'IRA au cours de la cirrhose décompensée (sa prévalence n'est même pas connue), nous ne discuterons ici que de l'IRA, qui s'observe au cours de 40 à 80 % des hospitalisations de patients atteints de cirrhose [2]. La prise en charge adéquate de l'IRA nécessite de pouvoir répondre aux questions suivantes que nous aborderons dans cette mini-revue : 1) Comment diagnostiquer une IRA chez le patient cirrhotique ? 2) Quelles sont les causes de l'IRA ? 3) Quel est l'impact pronostique de cette IRA ? D'autres questions, comme celles des explorations nécessaires en présence d'une IRA et de la prise en charge spécifique de l'IRA, seront abordées dans une mini-revue ultérieure. La connaissance de la physiopathologie de l'IRA survenant au cours de la cirrhose permet de mieux appréhender la plupart de ces interrogations.

Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë

Au cours de la cirrhose, l'IRA résulte le plus souvent d'un effondrement de la perfusion rénale lié aux effets conjoints d'une intense vasoconstriction des artères rénales et d'une diminution du débit sanguin rénal consécutive à une vasodilatation artérielle des territoires splanchniques et systémiques. L'hypertension portale facilite la translocation bactérienne intestinale et induit une production excessive de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF α) et de substances vasodilatatrices (comme le monoxyde d'azote, NO). La vasodilatation artérielle qui s'ensuit est responsable d'une hypovolémie efficace conduisant à l'activation de systèmes vasoconstricteurs (système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), système nerveux sympathique et production accrue de vasopressine, aussi appelée « *hormone anti-diurétique* ») ayant pour objectif la restauration de la volémie. Ces systèmes vasoconstricteurs, salutaires pour restaurer une volémie efficace, peuvent devenir délétères lorsque leur activation est excessive et prolongée car ils participent à la baisse du DFG. Les mécanismes de régulation intra-rénale (production de substances vasodilatatrices, comme les prostaglandines et prostacyclines) sont dépassés par un excès de production locale de substances vasoconstrictrices (comme l'endothéline et le thromboxane) [3]. Initialement, la baisse du débit plasmatique rénal (le DPR est habituellement de 600 mL/min) est compensée par une augmentation de la fraction filtrée (chez un sujet normal, 20 % du plasma délivré aux glomérules est filtré) pour maintenir un DFG normal, selon l'équation $DFG = [fraction\ filtrée] \times [DPR]$. Le maintien d'un DFG normal est rendu possible par l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artère efférente rénale et l'effet vasodilatateur des prostaglandines sur l'artère afférente rénale ; ces mécanismes compensateurs sont toutefois dépassés lorsque la baisse du DPR devient trop importante. Tout évènement à l'origine d'une baisse de la volémie (hémorragie, excès de diurétiques, diarrhée par exemple) est susceptible d'induire une IRA. De même, les médicaments susceptibles de bloquer les mécanismes de régulation du tonus vasculaire intrarénal (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens) exposent au risque d'IRA et doivent être proscrits, en particulier au stade de cirrhose décompensée.

/// L'insuffisance rénale aiguë résulte souvent d'un effondrement de la perfusion rénale lié à une vasoconstriction des artères rénales et d'une diminution du débit sanguin rénal consécutive à une vasodilatation artérielle des territoires splanchniques et systémiques ///

L'activation du SRAA et du système nerveux sympathique est responsable de la rétention de sel (contribuant à l'accumulation d'ascite et aux œdèmes) et de l'hypercinésie circulatoire caractérisée par des résistances vasculaires basses et un débit cardiaque augmenté [4] ; la vasopressine induit une rétention d'eau libre, à l'origine d'une hyponatrémie dite de « dilution » ou « hypervolémique ». L'hypercinésie circulatoire correspond à un mécanisme adaptatif permettant le maintien de la perfusion périphérique des différents organes. La survenue d'une IRA chez des patients ayant un débit cardiaque plus bas que ne le nécessiterait la vasoplégie périphérique suggère l'existence d'une dysfonction cardiaque [5, 6] ; la dysfonction diastolique est présente chez au moins 50 % des patients cirrhotiques et constitue un facteur d'aggravation de la fonction rénale [7]. Toutefois, l'atteinte cardiaque n'étant pas constante, il pourrait s'agir d'une atteinte cardiaque fonctionnelle, la capacité cardiaque maximale d'adaptation aux modifications hémodynamiques périphériques restant inconnue.

La théorie de la vasodilatation ne peut expliquer, à elle seule, la survenue d'une IRA au cours de la cirrhose, tout comme en l'absence de cirrhose. En l'absence de maladie du foie, de nombreux arguments suggèrent en effet que l'IRA n'est pas toujours associée à une diminution du flux sanguin rénal et que l'inflammation systémique joue un rôle important [8]. Les mécanismes impliqués associent des modifications de la microvascularisation intrarénale, altérant les fonctions tubulaire et glomérulaire et entraînant une ischémie de la jonction cortico-médullaire par le biais d'une redistribution du flux sanguin rénal [8].

L'infection bactérienne est un facteur déclenchant très fréquent d'IRA ; cependant, même en l'absence d'une infection bactérienne documentée, la présence d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique est un facteur impliqué dans la survenue d'une IRA [9]. L'inflammation est liée à la translocation, à partir du tube digestif, de bactéries et/ou de produits de dégradation bactérienne qui se lient à des récepteurs spécifiques au sein de différents organes et entraînent des manifestations cliniques variables. Dans un modèle de cirrhose expérimental murin, l'inflammation induite par du lipopolysaccharide augmente l'expression du *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) sur les cellules du tubule proximal et entraîne des lésions de ces cellules [10]. Chez le patient atteint de cirrhose et d'IRA, l'augmentation de l'expression tubulaire de TLR4 et la présence de lésions tubulaires ont été également décrites, y compris dans le syndrome hépatorénal (SHR) [11] ; cette dernière observation suggère que le SHR n'est pas une entité purement

fonctionnelle et peut s'associer à des lésions parenchymateuses rénales [12]. Toutefois, le SHR demeure une IRA (ou insuffisance rénale aiguë) essentiellement fonctionnelle liée à une diminution extrême du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire, secondaire à l'hypovolémie artérielle efficace et non compensée efficacement par l'augmentation du débit cardiaque [4, 6, 13] ; le caractère fonctionnel du SHR est conforté par les constatations suivantes : 1) le SHR est le plus souvent réversible après une transplantation hépatique (TH), et 2) des reins de patients cirrhotiques ayant un SHR ont déjà été transplantés chez des patients ayant une insuffisance rénale terminale avec une excellente récupération de la fonction rénale [14]. La *figure 1* résume les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA du patient cirrhotique.

/// L'infection bactérienne est un facteur déclenchant très fréquent d'insuffisance rénale aiguë ///

/// Le syndrome hépato-rénal n'est pas une entité purement fonctionnelle et peut s'associer à des lésions parenchymateuses rénales ///

Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient cirrhotique

Les critères traditionnels de l'IRA proposés en 1996 [15] puis en 2007 [16] ont été redéfinis récemment [17]. La définition de l'IRA doit prendre en compte désormais la cinétique de la créatininémie, et non sa valeur absolue. En effet, la créatininémie est un mauvais marqueur de la fonction rénale. Elle varie selon l'âge, le sexe, le poids et l'ethnie. Chez le patient cirrhotique, la créatininémie est souvent basse pour les raisons suivantes [18] : (a) une production diminuée de la créatinine en rapport avec une sarcopénie, d'autant plus fréquente que la cirrhose est sévère, (b) une diminution de la synthèse hépatique de créatine du fait de l'insuffisance hépatique, (c) une augmentation du volume de distribution liée à la rétention hydrosodée qui dilue la créatinine, et (d) une interférence de l'hyperbilirubinémie dans le dosage de la créatininémie par la méthode colorimétrique (les méthodes enzymatiques actuelles n'ont pas cet inconvénient). Malgré toutes ces limites, la créatininémie reste un élément essentiel du score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), outil robuste de prédiction de la mortalité précoce chez les patients atteints de cirrhose, utilisé dans la majorité des pays occidentaux pour prioriser l'attribution des greffons aux receveurs les plus gravement atteints. L'importance de l'insuffisance rénale, mesurée par la créatininémie, a aussi été montrée dans l'étude CANONIC [19] ; en effet, une insuffisance rénale avec une créatininémie $\geq 165 \mu\text{mol/L}$ permettait de définir, en l'absence de toute autre défaillance d'organe, le premier grade ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure* ; cette entité est définie par une décompensation aiguë de la cirrhose

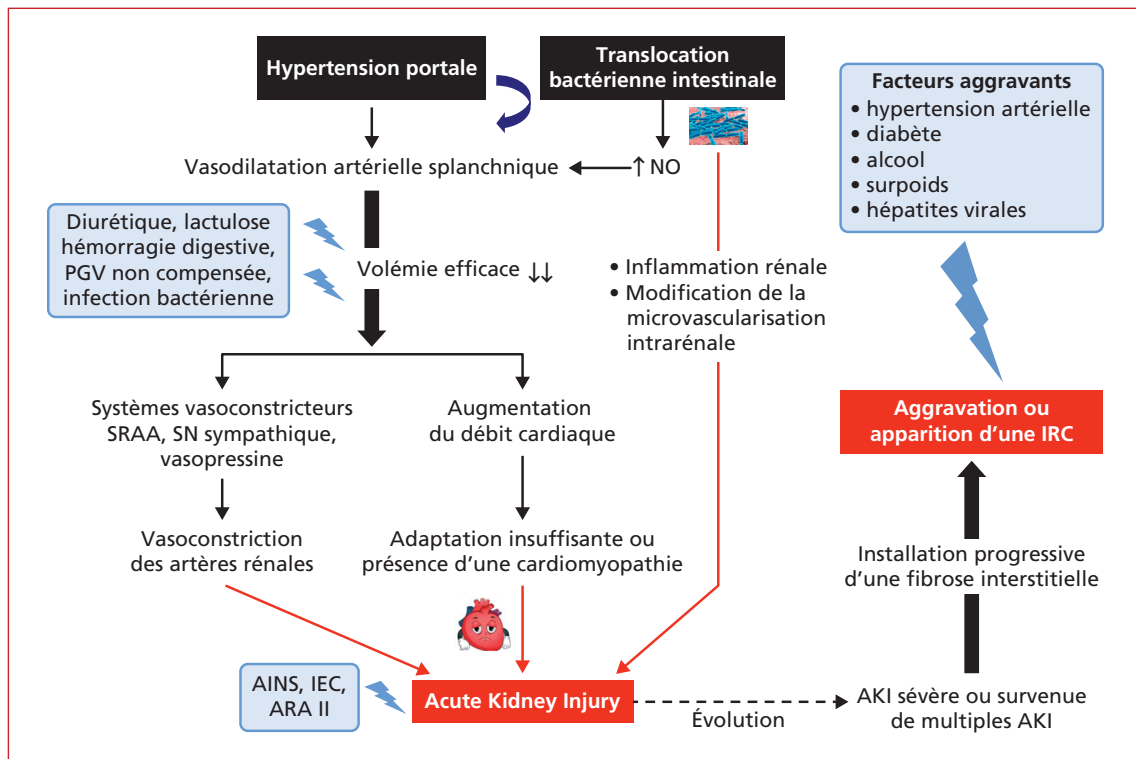


Figure 1 • Principaux mécanismes physiopathologiques contribuant à l'aggravation de la fonction rénale au cours de la cirrhose (figure adaptée d'après Francoz C, *et al.* [33]). Les encadrés bleus correspondent aux facteurs précipitants ou aggravants de l'insuffisance rénale. AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARA II, antagonistes du récepteur 1 de l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; IRC, insuffisance rénale chronique ; NO, monoxyde d'azote ; PGV, paracentèses de grand volume ; SN, système nerveux ; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone.

associée à une ou plusieurs défaillances d'organes, une inflammation systémique intense et une importante mortalité à court terme) [19].

/// La définition de l'insuffisance rénale aiguë doit prendre en compte désormais la cinétique de la créatininémie, et non sa valeur absolue ///

Proposé en 2015 par les experts du Club International de l'Ascite, le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'IRA, classée en trois stades de gravité croissante, repose désormais sur une nouvelle classification (*tableau 1*) [1, 17]. En l'absence de valeur basale de créatininémie à l'admission d'un patient, la valeur basale est celle observée dans les trois mois précédant cette admission. En l'absence totale de valeur basale, le diagnostic formel d'IRA ne peut être fait ; cependant, la présence d'une créatininémie d'emblée élevée (*i.e.*, > 133 $\mu\text{mol/L}$) et associée à un facteur précipitant identifié permet de porter un diagnostic d'IRA avec une bonne fiabilité [1]. Notons que les critères utilisant la diurèse ont été supprimés de cette définition car ils étaient sujet à des variations importantes du fait de la rétention sodée inhérente à la cirrhose décompensée et à l'utilisation fréquente des diurétiques dans cette population. Cependant, l'aggravation d'une oligurie ou le développement

d'une anurie doivent être considérés comme une IRA chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs, indépendamment de la valeur de la créatininémie [20, 21].

/// Le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë, classée en trois stades de gravité croissante, repose désormais sur une nouvelle classification ///

Causes des insuffisances rénales aiguës et facteurs précipitants

Causes

Classiquement, l'IRA peut être de trois types : 1) « pré-rénale » ou fonctionnelle, liée à une hypoperfusion sans lésion glomérulaire ou tubulaire, 2) « intrinsèque » ou organique, liée à une nécrose tubulaire aiguë (ischémique ou toxique), une glomérulonéphrite ou une néphrite interstitielle, et 3) « post-rénale » par obstacle sur les voies urinaires [22]. Environ un tiers des IRA sont associées à une maladie intrinsèque rénale (surtout par nécrose tubulaire aiguë) ; les insuffisances rénales par obstacle urinaire sont plus rares (1 % des cas) ; l'origine

TABLEAU 1 • Classification modifiée de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints de cirrhose, d'après P. Angeli, *et al.* [1].

Définition de l'insuffisance rénale aiguë	Augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu\text{mol/L}$) dans les 48 heures suivant l'admission ou $> 1,5$ fois la créatininémie basale mesurée dans les 7 jours précédents
Stade 1 :	Augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu\text{mol/L}$) ou $> 1,5$ à 2 fois la créatininémie basale
– Stade 1A	Créatininémie au diagnostic < 15 mg/L (133 $\mu\text{mol/L}$)
– Stade 1B	Créatininémie au diagnostic ≥ 15 mg/L (133 $\mu\text{mol/L}$)
Stade 2	Augmentation de la créatininémie > 2 à 3 fois la créatininémie basale
Stade 3	Augmentation de la créatininémie > 3 fois la créatininémie basale ou ≥ 40 mg/L (354 $\mu\text{mol/L}$) ou début d'épuration extrarénale

pré-rénale (liée par exemple à une hypovolémie ou un sepsis) demeure la plus fréquente (68 % des cas) avec une amélioration de la fonction rénale dans deux tiers des cas par le simple remplissage vasculaire [22] ; le tiers restant, qui ne répond pas au remplissage vasculaire, définit le SHR.

La frontière entre cause fonctionnelle ou organique n'est pas toujours évidente car il existe un continuum physiopathologique débutant le plus souvent par une IRA fonctionnelle pouvant devenir organique (il s'agit alors le plus souvent d'une nécrose tubulaire aiguë) à la faveur d'un autre facteur précipitant ou lorsque l'hypovolémie se prolonge et devient plus marquée. Enfin, le SHR est, en théorie, complètement réversible après la TH, par restauration d'un état circulatoire physiologique, bien que de nombreux patients gardent une IRC après la TH.

/// La frontière entre cause fonctionnelle ou organique n'est pas toujours évidente car il existe un continuum physiopathologique ///

Le SHR est une entité spécifique de la cirrhose. Jusqu'à récemment, il était considéré comme une atteinte rénale fonctionnelle, sans lésion histologique, ne répondant pas au remplissage vasculaire. Historiquement, on distinguait deux entités ayant un pronostic bien distinct : le SHR de type 1 (SHR-1) et de type 2 (SHR-2) [15]. Le SHR-1, considéré comme une IRA, était caractérisé par une élévation en moins de 15 jours de la créatininémie jusqu'à un taux dépassant 221 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/L) et était associé à une survie médiane d'un mois, en l'absence de traitement. Les études ayant évalué le traitement par terlipressine et albumine, traitement de référence du SHR-1, ont montré que la valeur élevée de la créatininémie en début de traitement était un facteur prédisant la faible probabilité de réponse thérapeutique ; cela suggère que le seuil de 221 $\mu\text{mol/L}$ pour débiter le traitement du SHR-1 est bien trop élevé. Le SHR de type 2 est considéré comme une IRC et est souvent associé à une ascite réfractaire. Son pronostic est meilleur que celui du SHR-1, avec une survie médiane de 6 à 7 mois. Dans la nouvelle classification de l'IRA, le terme SHR-1 a été

abandonné et le SHR fait partie intégrante des IRA (il porte alors l'acronyme anglophone « HRS-AKI » pour « *hepatorenal syndrome-AKI* »). Les nouveaux critères définissant le SHR (tableau 2) ont fait disparaître la notion de seuil de créatininémie, permettant ainsi d'identifier et de traiter plus précocement ces patients [17].

Facteurs précipitants

Les facteurs précipitants de l'IRA sont essentiellement représentés par les infections bactériennes (surtout l'infection spontanée du liquide d'ascite), les hémorragies digestives et les ponctions d'ascite de grand volume (*i.e.*, $> 4-5$ litres) en l'absence de compensation par l'administration d'albumine. Une diurèse excessive induite par les diurétiques ou une diarrhée associée à la prise de lactulose peuvent aussi être à l'origine de l'IRA [23].

L'insuffisance rénale aiguë peut également survenir spontanément sans facteurs précipitants mais cette situation reste rare puisqu'elle n'a été observée que chez 1,8 % des 1 115 patients cirrhotiques stables avec ascite

TABLEAU 2 • Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal associé à l'insuffisance rénale aiguë.

Présence d'une cirrhose avec ascite
Diagnostic d'une IRA selon les critères du Club International de l'Ascite (cf. tableau 1)
Absence de choc
Absence de réponse au remplissage deux jours de suite par albumine (1 g/kg) et après arrêt des diurétiques
Absence d'utilisation récente de produits néphrotoxiques (AINS, aminosides, agent de contraste iodé, etc.)
Absence de néphropathie organique définie par : – Protéinurie/24 h < 500 mg – Hématurie < 50 globules rouges/champ
Absence d'une IRA post-rénale Pas d'obstacle sur les voies urinaires à l'échographie

Le syndrome hépatorénal associé à l'insuffisance rénale aiguë est connu sous l'acronyme « HRS-AKI » pour « *hepatorenal syndrome-acute kidney injury* ». AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IRA, insuffisance rénale aiguë.

et suivis en ambulatoire ; la population concernée était issue de trois essais thérapeutiques évaluant le satavap-tan et avait une insuffisance hépatique peu sévère (MELD à 10-11), si bien que ce chiffre de prévalence est probablement sous-estimé [24].

Il est important de noter que l'existence d'une maladie rénale chronique sous-jacente augmente le risque de survenue d'une IRA et, qu'à l'inverse, la répétition d'épisodes d'IRA et/ou la survenue d'IRA sévère augmente le risque de développer une maladie rénale chronique. La récupération *ad integrum* après une IRA n'est pas constante car une « mauvaise réparation » (« *maladaptive repair* » des Anglo-Saxons) de l'épithélium à partir des cellules survivantes peut favoriser l'apparition d'une fibrose interstitielle préjudiciable pour le devenir de la fonction rénale [25] ; cette « mauvaise réparation » favorise la transition entre l'insuffisance rénale aiguë et l'IRC qui s'associe aux modifications infra-histologiques suivantes : un arrêt du cycle des cellules tubulaires en phase G2/M avec une production de cytokines profibrogéniques, une transition épithélio-ou endothélio-mésenchymateuse (correspondant notamment à la transformation d'un péricyte, cellule constitutive de la paroi des vaisseaux, en myofibroblaste responsable de l'accumulation de matrice extracellulaire), des modifications épigénétiques des myofibroblastes et une raréfaction de la microvascularisation rénale. Bien que les mécanismes impliqués dans la transition insuffisance rénale aiguë-IRC ne soient que partiellement élucidés, l'activation du système rénine-angiotensine pendant ou après l'insuffisance rénale aiguë joue un rôle essentiel dans la progression vers l'IRC [26].

L'angiotensine II a un rôle majeur dans la progression de la fibrose tubulo-interstitielle rénale ; en effet, ce peptide participe directement à l'inflammation et au chimiotactisme en stimulant l'expression des molécules d'adhésion et la synthèse de chimiokines, il exacerbe l'apparition des myofibroblastes et joue un rôle important dans l'accumulation de la matrice extracellulaire en stimulant la synthèse de collagène I et de fibronectine par les myofibroblastes [27]. Il n'existe pas actuellement de stratégie médicale pour limiter ce risque de transition entre insuffisance rénale aiguë et IRC chez le patient cirrhotique ; les seuls traitements efficaces qui peuvent limiter la production de fibrose rénale sont ceux qui inhibent soit la production d'angiotensine II (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), soit l'action de l'angiotensine II sur son récepteur AT₁R (*i.e.*, les antagonistes du récepteur de type 1 à l'angiotensine II). Il serait toutefois très réducteur d'associer la progression de la fibrose rénale au seul effet de l'angiotensine II car les mécanismes impliqués dans le processus de fibrogenèse rénale sont multiples, rendant la recherche médicamenteuse très délicate. La *figure 2* illustre l'évolution d'un patient cirrhotique avec plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë ; l'introduction d'un traitement ralentissant l'évolution vers une IRC est un concept intéressant (déjà proposé par Chou *et al.* en dehors du cadre de la cirrhose [26]) qui pourrait faire l'objet d'études complémentaires dans le cadre spécifique de la cirrhose.

/// La récupération *ad integrum* après une insuffisance rénale aiguë n'est pas constante ///

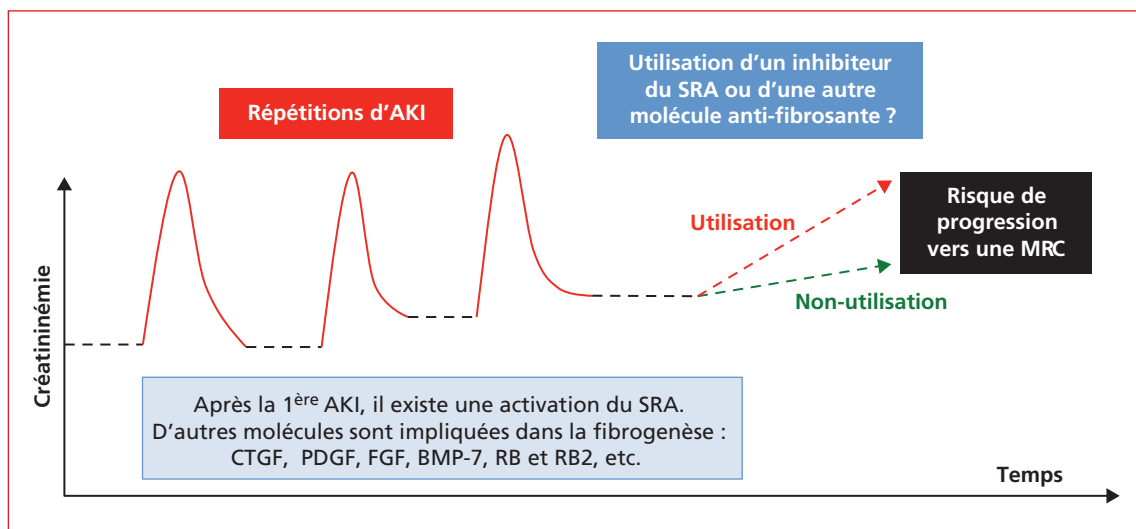


Figure 2 • Schéma illustrant l'activation du système rénine-angiotensine (SRA) et l'implication d'autres molécules après une insuffisance rénale aiguë avec l'effet hypothétique d'un inhibiteur du SRA sur la transition insuffisance rénale aiguë-maladie rénale chronique. Cette figure, adaptée de celle provenant de l'article de Chou *et al.* [26], reprend le concept de ralentissement de la fibrose rénale, après la récupération d'une AKI, par un inhibiteur du SRA. Ce concept reste à prouver après une AKI dans le cadre de la cirrhose. AKI, *Acute Kidney Injury* ; BMP-7, *Bone Morphogenetic Protein-7* ; CTGF, *Connective Tissue Growth Factor* ; FGF : *Fibroblast Growth Factor* ; MRC, maladie rénale chronique ; PDGF, *Platelet-Derived Growth Factor* ; RB1, RB2 : récepteurs des kinines ; SRA, système rénine-angiotensine.

Pronostic des insuffisances rénales aiguës

Plusieurs études ont montré que cette nouvelle classification de l'IRA (*tableau 1*) améliore l'évaluation pronostique [28-30] : les patients ayant une IRA de stade 1, 2 et 3 ont une survie à 3 mois respectivement de > 70 %, 42 % et 31 % [29]. Cependant, les patients de stade 1 constituent un groupe hétérogène avec une survie plus faible pour les patients stade 1B (créatininémie maximale $\geq 133 \mu\text{M}$) par rapport aux patients stade 1A (créatininémie maximale $< 133 \mu\text{M}$) [28] ; cette hétérogénéité du stade 1 a été confirmée dans une étude prospective incluant 547 patients hospitalisés pour une décompensation aiguë de la cirrhose : les patients stade 1B avaient une survie à 3 mois sans transplantation diminuée par rapport à ceux du stade 1A (84 % vs. 58 % ; $p = 0,001$), alors qu'il n'était pas observé de différence significative de survie entre les patients stade 1A et ceux sans IRA (84 % vs. 89 %) [30]. Compte tenu du risque plus important de progression de l'IRA et de survenue d'une défaillance d'organe, une attention particulière doit être portée à ce sous-groupe de patients stade 1B nécessitant une prise en charge identique à celle proposée pour les stades 2 ou 3 [17].

Il a été observé que le pronostic des patients cirrhotiques ayant une IRA est associé à la cause de l'IRA, même si une histologie rénale est absente le plus souvent. Ainsi, la survie à 3 mois de 562 patients cirrhotiques avec une IRA était respectivement de 73 %, 46 %, 31 % et 15 % en cas d'atteinte du parenchyme rénal, d'hypovolémie, d'infection (surtout pulmonaire) et de SHR [31]. La connaissance de la cause de l'IRA permet non seulement d'apprécier le pronostic mais surtout de guider la stratégie thérapeutique. L'apport de vasoconstricteurs et d'une expansion volémique est le traitement du SHR tandis que l'expansion volémique peut suffire en cas d'hypovolémie. La méconnaissance d'une nécrose tubulaire aiguë comporte un risque de surcharge volémique en cas de perfusion trop généreuse [32] ; les patients ayant une nécrose tubulaire aiguë associée à des critères de sévérité peuvent être dialysés et doivent être distingués des patients avec un SHR quand doit se discuter une greffe combinée foie/rein ou une greffe de foie isolée. Le détail de la prise en charge spécialisée de l'IRA sera abordé dans une revue ultérieure.

Conclusion

La compréhension des mécanismes physiopathologiques et la meilleure connaissance de l'évolution de l'IRA au cours de la cirrhose ont permis l'élaboration d'un nouvel algorithme permettant l'identification plus rapide et surtout une prise en charge optimale de l'IRA. Durant ces dernières années de nombreux biomarqueurs ont été décrits pour diagnostiquer l'insuffisance rénale aiguë et son origine, et pour estimer le risque évolutif de l'insuffisance rénale aiguë [33] ; la plupart de ces biomarqueurs (comme la lipocaline associée à la



TAKE HOME MESSAGES

- La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë (aussi appelée « AKI », pour « acute kidney injury ») au cours de la cirrhose fait intervenir une vasodilatation artérielle splanchnique et une inflammation systémique.
- Le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë ne repose plus sur une seule valeur de créatininémie, mais sur sa variation dans une période très courte (augmentation $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ en moins de 48 heures).
- En présence d'une insuffisance rénale aiguë, les facteurs précipitants suivants sont à chercher : hypovolémie par excès de diurétiques ou de lactulose, une hémorragie digestive, une paracentèse de grand volume non compensée, et une infection bactérienne.
- Une classification en trois stades pronostiques de l'insuffisance rénale aiguë a permis d'élaborer un nouvel algorithme pour une prise en charge plus précoce.
- La prévention de l'insuffisance rénale aiguë et son traitement rapide ont pour objectif d'améliorer le pronostic rénal et d'éviter la transition vers une insuffisance rénale chronique.

gélatinase des polynucléaires neutrophiles) ont l'inconvénient de faire référence à un processus unique d'atteinte tubulaire alors que l'aggravation de la fonction rénale dépend de processus complexes et hétérogènes. Une approche plus générale (comme la protéomique ou la métabolomique) pourrait révéler de nouveaux biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques de l'insuffisance rénale aiguë [34]. En attendant mieux, continuons à surveiller de près, chez nos patients cirrhotiques, l'évolution de la créatininémie.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Angeli P, Gines P, Wong F, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 968-974.
- 2 • Durand F, Olson JC, Nadim MK. Renal dysfunction and cirrhosis. *Curr Opin Crit Care* 2017 ; 23 : 457-62.
- 3 • Laffi G, La Villa G, Pinzani M, *et al.* Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol* 1997 ; 17 : 530-48.
- 4 • Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, *et al.* Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 8 : 1151-7.

- 5 • Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, *et al.* Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010 ; 59 : 105-10.
- 6 • Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, *et al.* Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005 ; 42 : 439-47.
- 7 • Wong F, Villamil A, Angeli P, *et al.* The mid-term outcome in patients with decompensated cirrhosis and diastolic dysfunction. *Hepatology* 2012 ; 56 : 946A.
- 8 • Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury : macro-hemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015 ; 35 : 64-74.
- 9 • Thabut D, Massard J, Gangloff A, *et al.* Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007 ; 46 : 1872-82.
- 10 • Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, *et al.* Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 1047-53.
- 11 • Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, *et al.* Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013 ; 33 : 398-409.
- 12 • Mandal AK, Lansing M, Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: An electron microscopy study. *Am J Kidney Dis* 1982 ; 2 : 363-74.
- 13 • Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1279-90.
- 14 • Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, *et al.* 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 : 1367-71.
- 15 • Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 23 : 164-76.
- 16 • Salerno F, Gerbes A, Ginès P, *et al.* Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007 ; 56 : 1310-8.
- 17 • **European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018 ; 69 : 406-460.**
- 18 • Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 269-78.
- 19 • Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al.* ; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013 ; 144 (07) : 1426-1437, 1437.e1-1437.
- 20 • Nadim MK, Durand F, Kellum JA, *et al.* Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 717-35.
- 21 • Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, *et al.* Significance of Oliguria in Critically Ill Patients with Chronic Liver Disease. *Hepatology* 2017 ; 66 : 1592-600.
- 22 • Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008 ; 46 : 2064-77.
- 23 • Belcher JM, Parikh CR, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Perils and promise. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 1550-8.
- 24 • Wong F, Jepsen P, Watson H, *et al.* Unprecipitated acute kidney injury is uncommon among stable patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int* 2018 ; 38 : 1785-92.
- 25 • Ferenbach DA, Bonventre JD. Mechanisms of maladaptive repair after insuffisance rénale aiguë leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 264-76.
- 26 • Chou YH, Chu TS, Lin SL. Role of renin-angiotensin in acute kidney injury-chronic kidney disease transition. *Nephrology* 2018 ; 23 : 121-5.
- 27 • Klein J, Miravete M, Buffin-Meyer B, *et al.* Tubulo-interstitial fibrosis: An emerging major health problem. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 55-61.
- 28 • Piano S, Rosi S, Maresio G, *et al.* Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 482-9.
- 29 • Fagundes C, Barreto R, Guevara M, *et al.* A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 474-81.
- 30 • Huelin P, Piano S, Sola E, *et al.* Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 438-445.
- 31 • Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, *et al.* Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 488-96.
- 32 • Schrier RW. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 733-9.
- 33 • Francoz C, Nadim MK, Durand F. **Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 809-824.**
- 34 • Marx D, Metzger J, Pejchinovski M, *et al.* Proteomics and Metabolomics for insuffisance rénale aiguë. Diagnosis. *Semin Nephrol* 2018 ; 38 : 63-87.