

Reins & Cirrhose

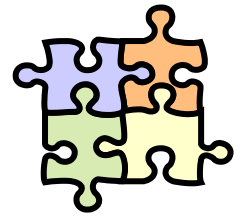
Pr OUKAA-KCHAOU Asma

Département d'hépatogastroentérologie, hôpital Habib Thameur de Tunis

Faculté de médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

Introduction

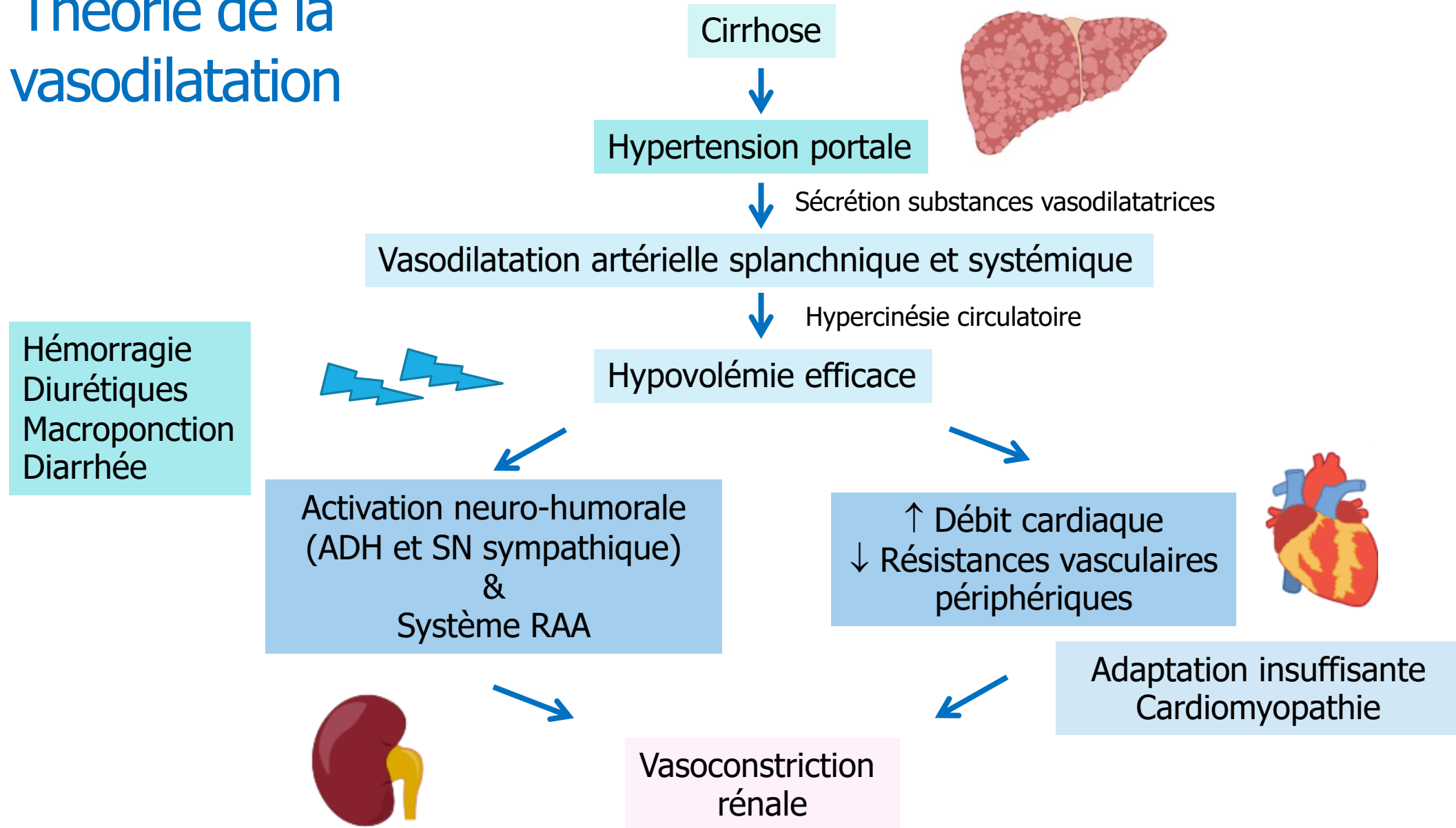
- Insuffisance rénale fréquente au cours de la cirrhose
 - Insuffisance rénale aiguë
 - Jusqu'à 80% des patients hospitalisés
 - Maladie rénale chronique
 - 1% ?
- Nouveaux concepts:
 - Physiopathologie, terminologie, critères diagnostiques...



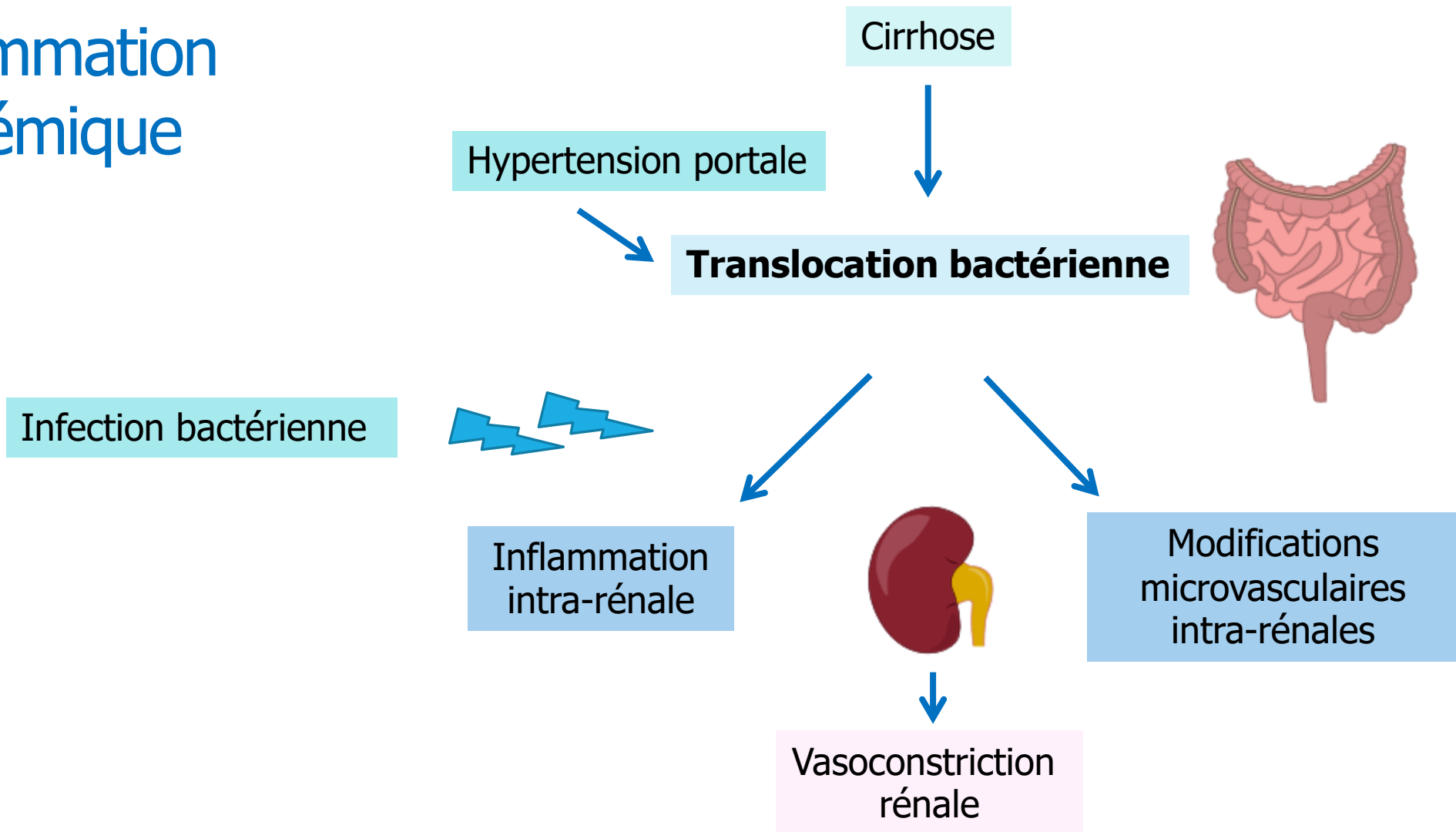
Insuffisance rénale aiguë

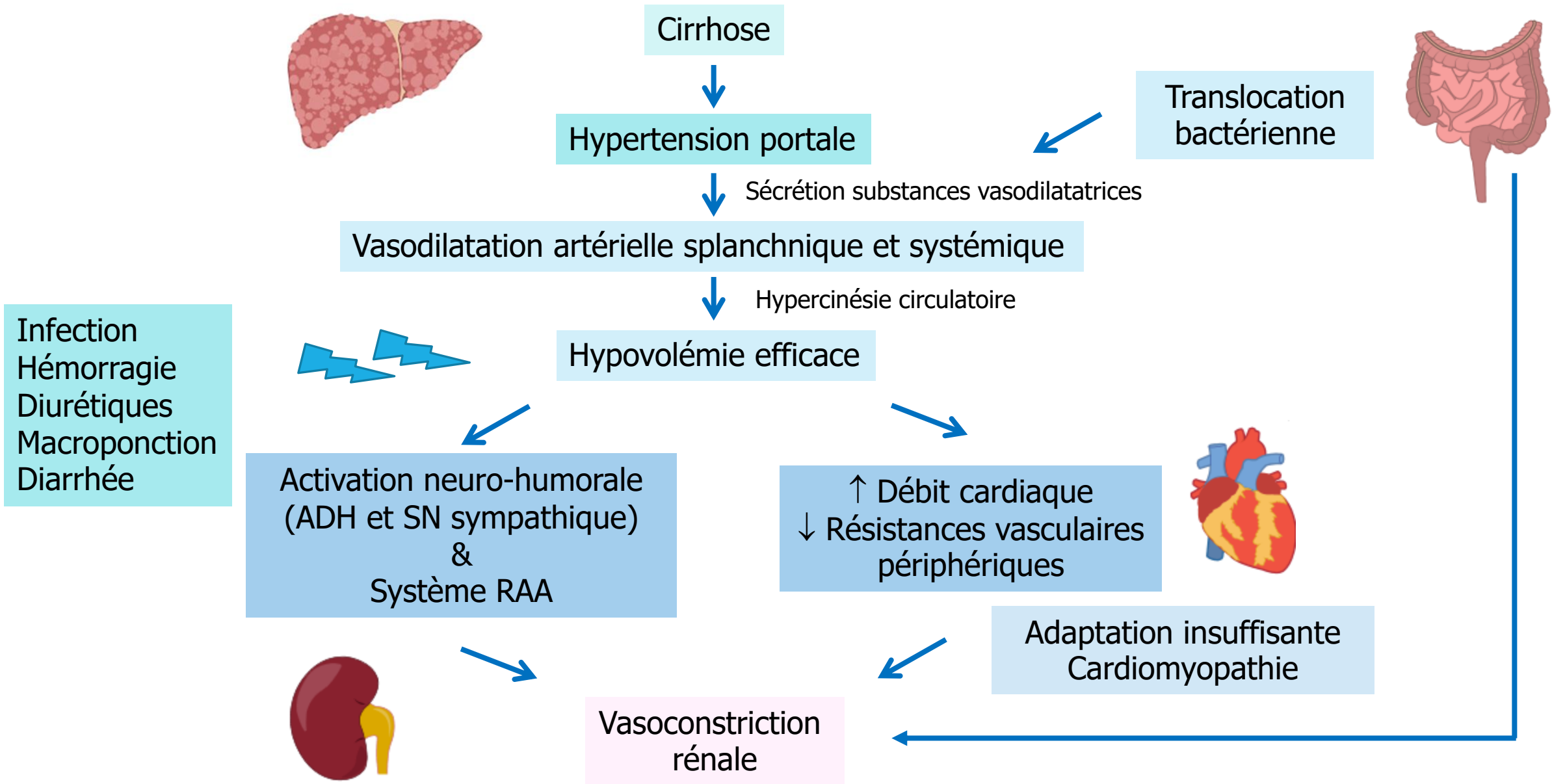
Physiopathologie

Théorie de la vasodilatation



Théorie de l'inflammation systémique





Physiopathologie IRA

Etiologies

Insuffisance rénale

« Pré Rénale »

Hypoperfusion

Fonctionnelle
Réversible

≈ 68%

« Intra Rénale »

NTA

Glomérulonéphrite
Néphrite interstitielle

Organique
Réversible?

≈ 31%

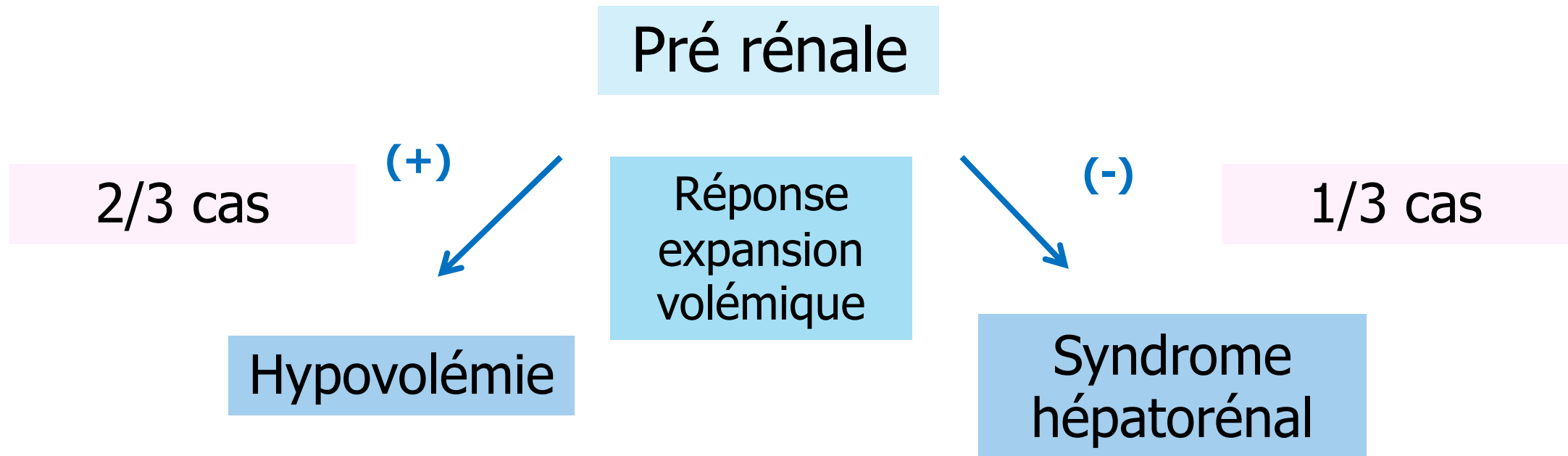
« Post Rénale »

Obstacle

Variable

≈ 1%

Insuffisance rénale



Insuffisance rénale

« Pré rénale »
Hypovolémie

« Pré rénale »
SHR

« Intra rénale »
ou
intrinsèque

Fonctionnelle

Organique

Syndrome hépatorénal

- Lésions organiques (tubulaires ++)
- Evolution possible vers atteinte intra-rénale (NTA)
- Pas de réponse au traitement de référence dans 40 à 60% des cas
- Persistance possible d'une IR même après TH

Insuffisance rénale = Un continuum

« Pré rénale »
Hypovolémie

« Pré rénale »
SHR

« Intra rénale »
ou
intrinsèque

Fonctionnelle

Organique



Diagnostic

Définition IRA chez le cirrhotique

- Créatinémie = mauvais marqueur de la fonction rénale
 - Variable: âge, sexe, poids, ethnie
 - Souvent basse chez le cirrhotique:
 - Production diminuée par la sarcopénie
 - Baisse de la synthèse hépatique par IHC
 - Augmentation du volume de redistribution par RHS
 - Interférence de l'hyperbilirubinémie dans le dosage de la créatinémie

Définition Insuffisance rénale chez le cirrhotique

- Clairance rénale:
 - Inuline
 - Iohexol
 - Iothalamate-I¹²⁵
 - EDTA-CRI⁵¹

Cout
Disponibilité
Chronophages
Biaisés changement volume de distribution
Pas Pratiques pour faire des mesures répétées

Définition IRA chez le cirrhotique

- Créatinémie = mauvais marqueur de la fonction rénale

Biomarqueur le plus pratique

Définition IRA chez le cirrhotique

- Utilisation du seuil fixe de 133 $\mu\text{mol/L}$ pour définir l'IRA est problématique
- Tenir compte de la **cinétique** de la créatinémie et non sa valeur absolue
- Une **augmentation même minime de la créatinémie** doit être considérée car elle peut cacher une diminution marquée du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Evaluation fonction rénale

Equation	Variables
Cockcroft-Gault	Age, CrS, Genre, Poids
MDRD-4	Age, CrS, Genre, Ethnie
MDRD-6	Age, CrS, Genre, Ethnie, Urée, Albumine
CKD-EPI	Age, CrS, Genre, Ethnie

Diagnostic IRA chez le cirrhotique

- Etablir s'il s'agit:
 - **IRA ou acute kidney injury « AKI »**
 - **Maladie rénale aiguë (acute kidney disease = AKD)**
 - **Maladie rénale chronique (chronic kidney disease CKD)**
 - ou overlap

Définitions atteinte rénale

- Selon le groupe KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

Définition	Critère Fonctionnel	Critère Structurel
IRA (AKI)	↑ CrS ≥ 50% en 7 jours ou ↑ CrS ≥ 0,3 mg/dl (26,5 μmol/L) en 2 jours	Pas de critère
MRA (AKD)	DFG < 60 ml/min/1,73m ² < 3 mois ou ↓ DFG ≥ 35% < 3 mois ou ↑ CrS ≥ 50% < 3 mois	Atteinte rénale* < 3 mois
MRC (CKD)	DFG < 60 ml/min/1,73 m ² ≥ 3 mois	Atteinte rénale* ≥ 3 mois

*Protéinurie/hématurie/anomalies échographiques.

Définitions atteinte rénale

- International Club of Ascites^s recommande adaptation critères KDIGO

Définition	Critère Fonctionnel	Critère Structurel
IRA (AKI)	$\uparrow \text{CrS} \geq 50\% \text{ en } 3 \text{ mois}^s$	Pas de critère
MRA (AKD)	$\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 < 3 \text{ mois}$ ou $\downarrow \text{DFG} \geq 35\% < 3 \text{ mois}$ ou $\uparrow \text{CrS} \geq 50\% < 3 \text{ mois}$	Atteinte rénale* < 3 mois
MRC (CKD)	$\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \geq 3 \text{ mois}$	Atteinte rénale* $\geq 3 \text{ mois}$

*Protéinurie/hématurie/anomalies échographiques

Définitions atteinte rénale

- Selon le groupe KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

Définition	Critère Fonctionnel	Critère Structurel
IRA (AKI)	\uparrow CrS \geq 50% en 7 jours ou \uparrow CrS \geq 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/L) en 2 jours	Pas de critère
MRA (AKD)	$\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 < 3 \text{ mois}$ ou $\downarrow \text{DFG} \geq 35\% < 3 \text{ mois}$ ou $\uparrow \text{CrS} \geq 50\% < 3 \text{ mois}$	Atteinte rénale* < 3 mois
MRC (CKD)	$\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \geq 3 \text{ mois}$	Atteinte rénale* $\geq 3 \text{ mois}$

*Protéinurie/hématurie/anomalies échographiques.

Diagnostic IRA chez le cirrhotique

- \uparrow CrS $>$ 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/L) en 48 heures
ou
 - \uparrow \geq 50% en 3 mois

Diagnostic IRA chez le cirrhotique

- Critères KDIGO utilisant la diurèse **supprimés** à cause des variations importantes chez le cirrhotique
 - Rétention hydro sodée
 - Utilisation diurétiques

Mais

- Aggravation oligurie ou survenue anurie doit être considérée comme une IRA

Stadification AKI chez le cirrhotique

■ **Stade 1:**

- \uparrow CrS $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)
- ou \uparrow CrS $\geq 1,5$ à 2 fois taux de base

Stade **1A** (CrS $<1,5$ mg/dl ou 133 $\mu\text{mol/L}$)*
Stade **1B** (CrS $\geq 1,5$ mg/dl)*

■ **Stade 2:** \uparrow CrS > 2 à 3 fois taux de base

■ **Stade 3:**

- \uparrow CrS > 3 fois taux de base
- ou CrS ≥ 4 mg/dl ($353,6$ $\mu\text{mol/L}$) avec \uparrow aigue $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)
- ou initiation d'une épuration extra-rénale

Syndrome hépatorénal

Classification révisée par l'ICA*

- SHR type 1 = **AKI-SHR** ou SHR associé à l'IRA
- SHR type 2 = **non-AKI-SHR** ou **NAKI**
 - Atteinte rénale qui remplit critères SHR mais pas ceux de l'AKI

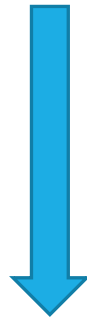
Critères diagnostiques AKI-SHR

- Cirrhose avec ascite
- Diagnostic d'AKI selon les critères ICA-AKI*
- Pas de réponse après 2 jours consécutifs d'arrêt des diurétiques et d'expansion volémique par albumine 1 g/kg
- Absence de choc
- Pas de prise actuelle ou récente de médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides, produit de contraste iodé, etc.)
- Pas de signes macroscopiques d'atteinte rénale*, définie par
 - Absence de protéinurie (> 500 mg/j)
 - Absence d'hématurie (> 50 GR par champ FG)
 - Echographie rénale normale

*Patients peuvent avoir des lésions structurelles (tubulaires)

Critères diagnostiques SHR

- Disparition du seuil de 2,5 mg/dl de créatinémie (en 15j)

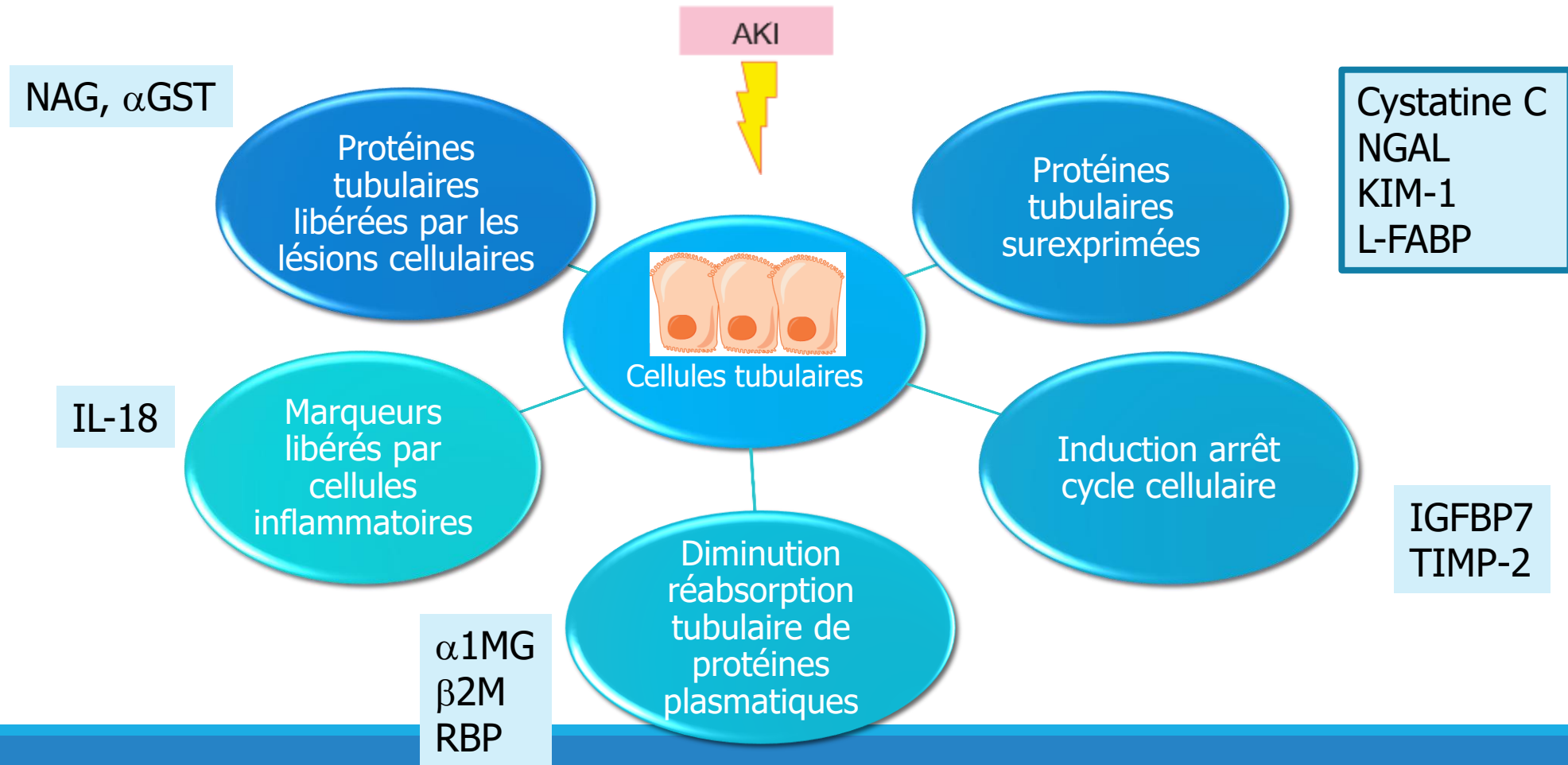


- Identifier et traiter plus précocement les patients

Types d'AKI

- Tous les types peuvent être observés
- Différentier **AKI-SHR** et **NTA +++**
 - PBR rarement réalisée
 - Biomarqueurs ++

Biomarqueurs & Atteinte rénale



Phénotype	Fonction rénale basale	Atteinte pré rénale	SHR	NTA
Histologie	Normale ± MRC sous-jacente	Normale ± MRC sous-jacente	Normale ou anomalies tubulaires minimales ± MRC sous-jacente	Anomalies tubulaires minimales à sévères ± MRC sous-jacente
Biomarqueurs				<p>Anomalies fonctionnelles Créatinine, Cystatine C</p> <p>Anomalies structurales Marqueurs dysfonction tubulaire, inflammation</p> <p>Biomarqueurs MRC: marqueurs fibrose</p>

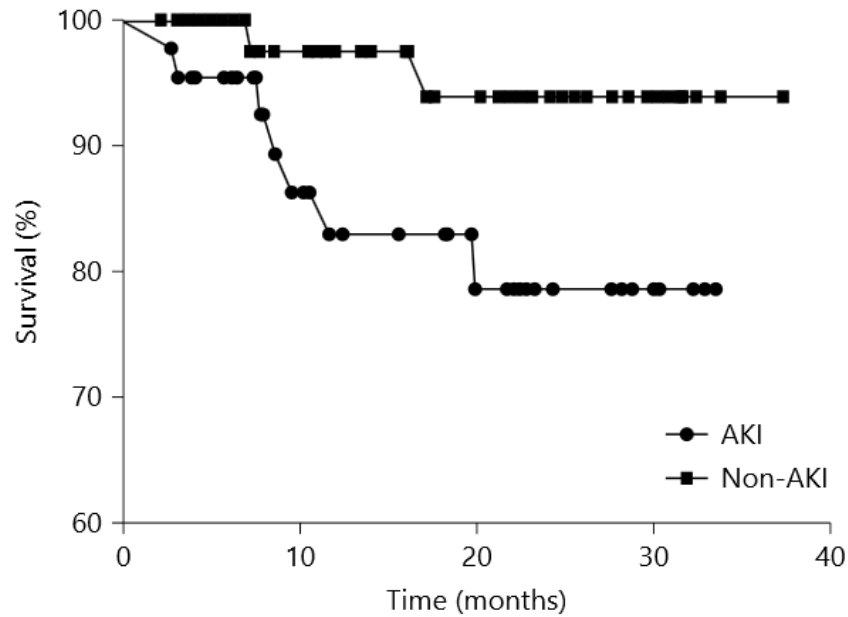
Types d'AKI

- Importance de différentier **AKI-SHR** et **NTA +++**
 - **NGAL urinaire ++**
 - Lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles

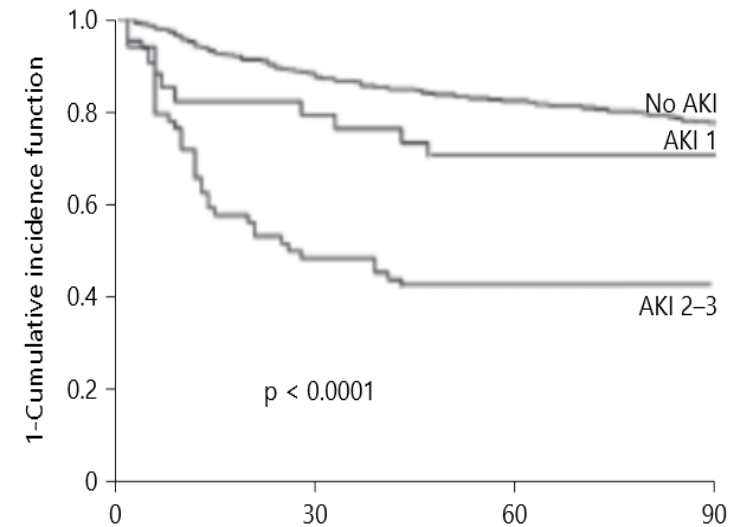
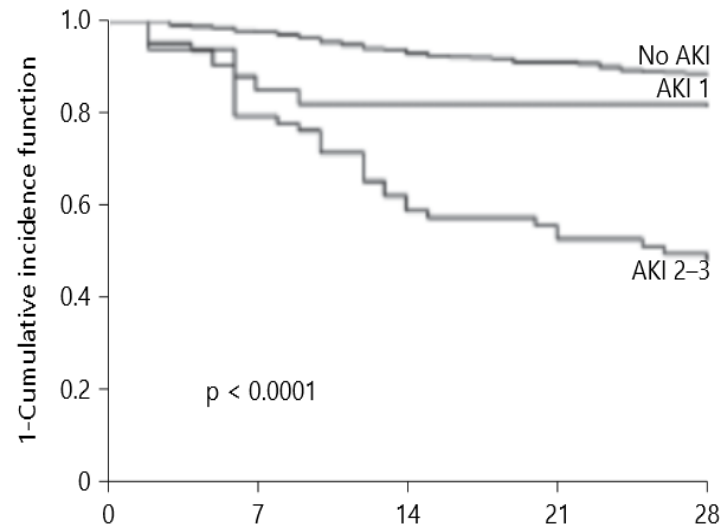
A solid blue vertical bar is positioned on the left side of the slide, extending from the top to the bottom.

Pronostic

Survie

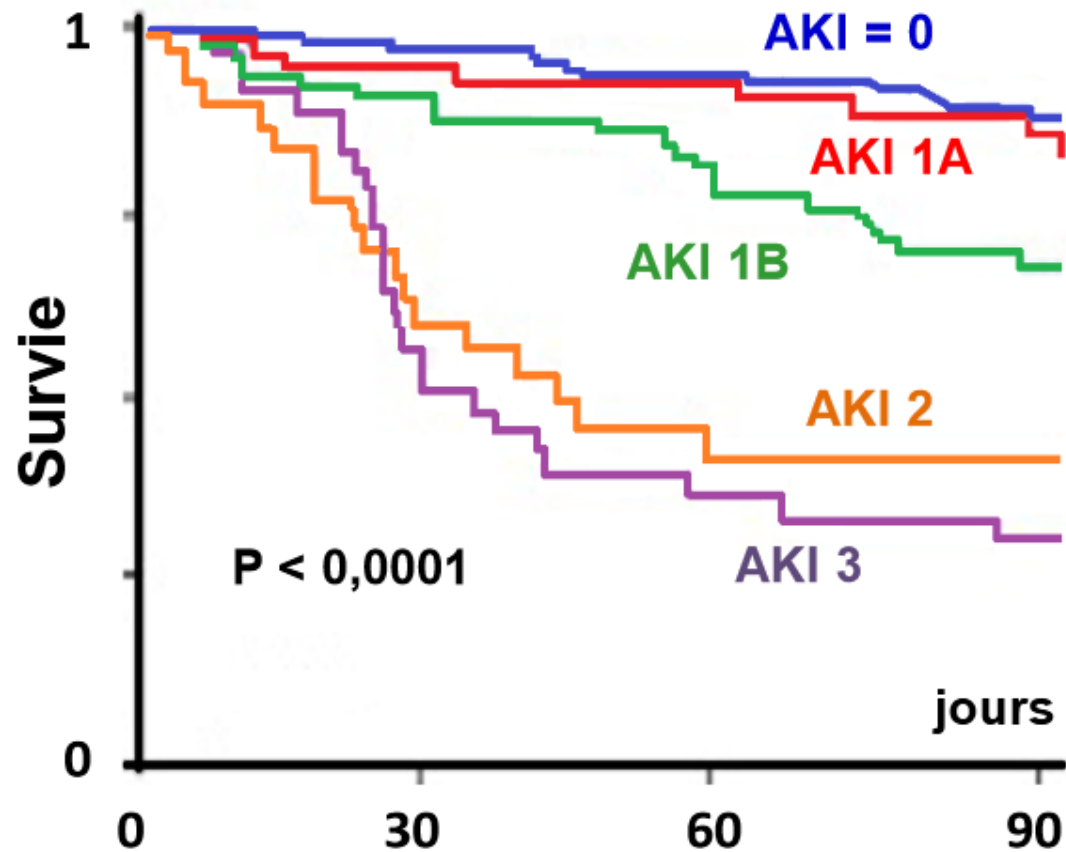


- Survie moindre AKI



- Survie moindre stade II et III

Survie



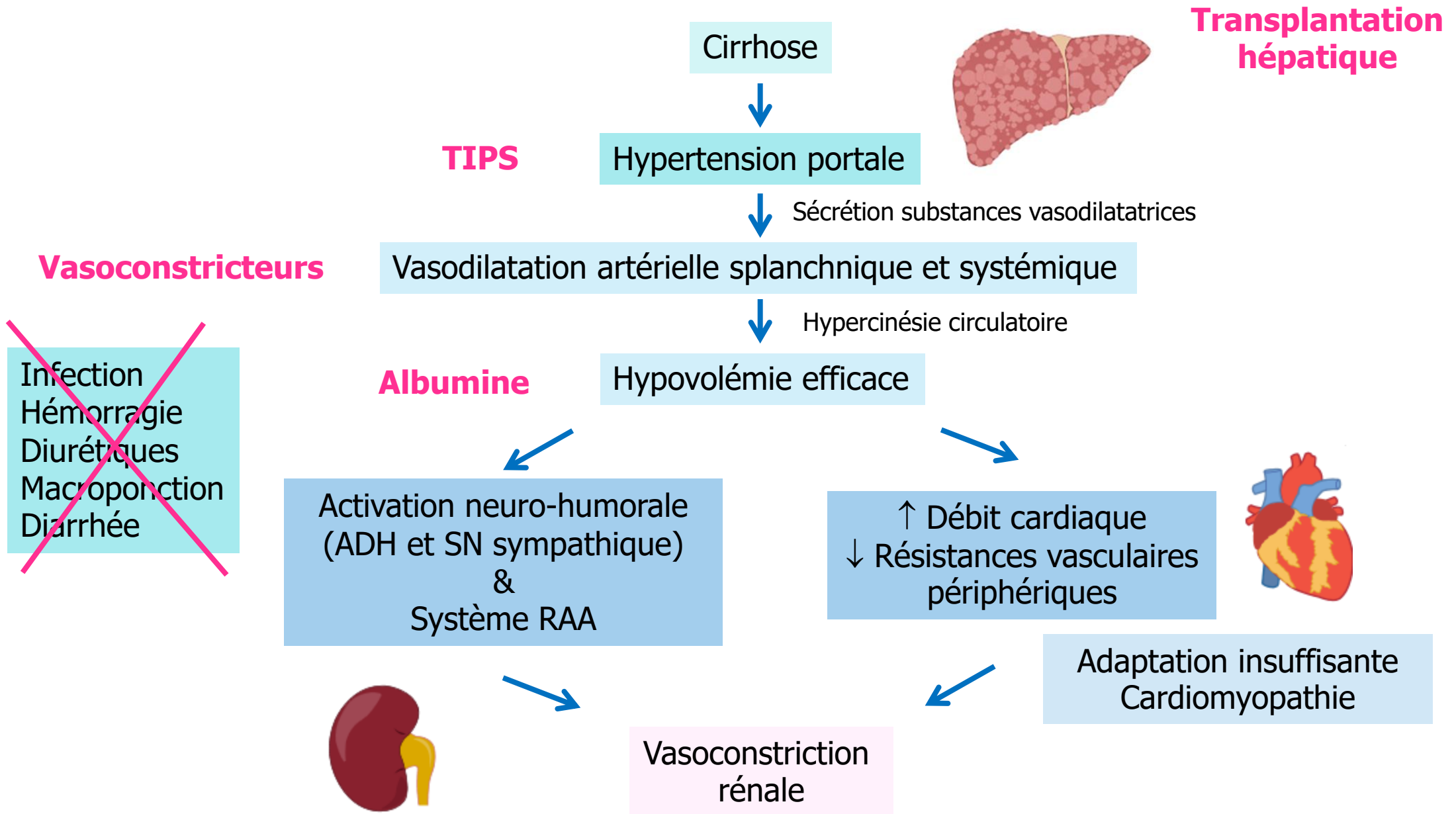
Stade I = groupe hétérogène

- Survie moindre stade IB

Prise en charge

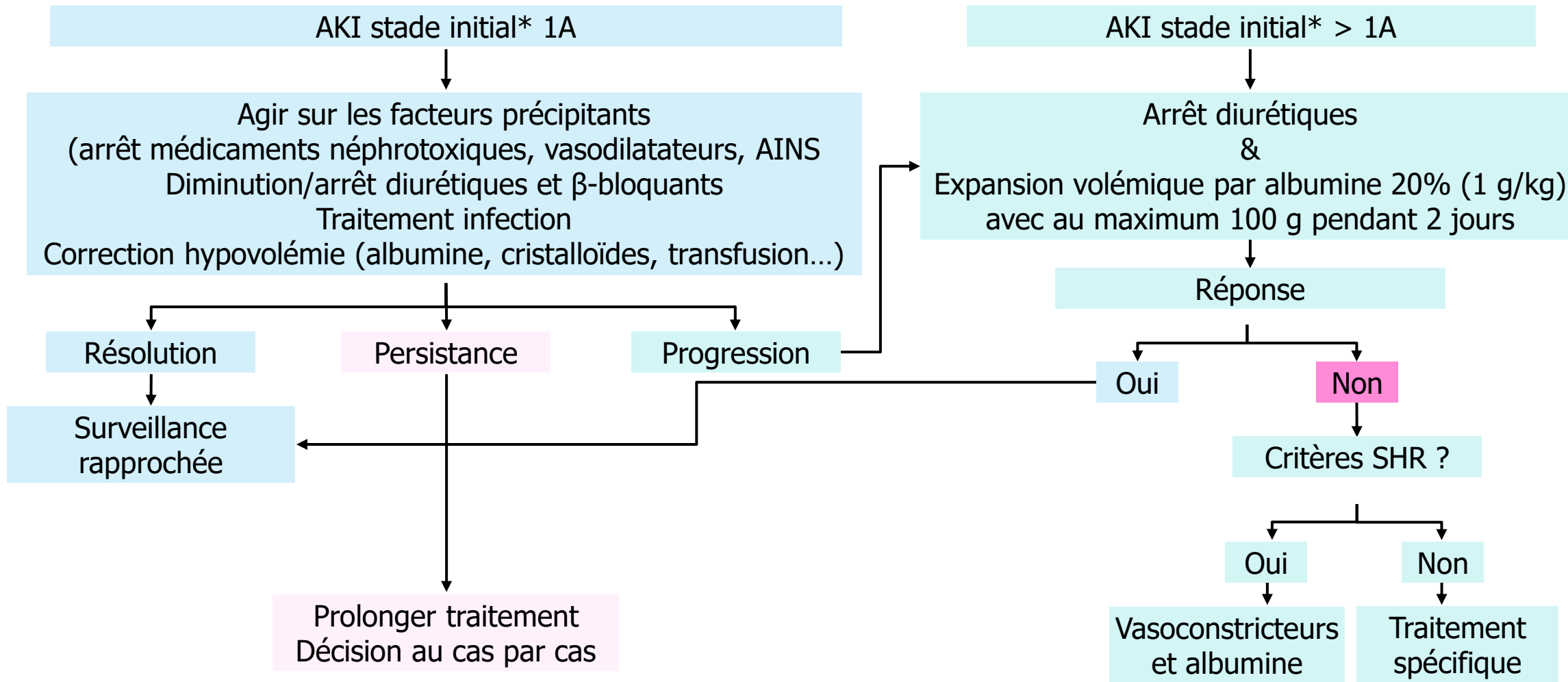
Prise en charge AKI: principes généraux

- Immédiate ++
- Rechercher cause
 - Traitement étiologique
- Guidée par le stade de l'IRA



Moyens thérapeutiques

Prise en charge AKI



*Stade initial défini par le stade au moment où critères AKI remplis

Définitions réponses AKI selon ICA

	Définition		
Evolution	Progression Progression à un stade plus élevé ou nécessité d'une épuration extra-rénale		Régression Régression à un stade moins élevé
Réponse au traitement	Pas de réponse Pas de régression de l'AKI	Réponse partielle Régression du stade d'AKI avec une réduction CrS $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) par rapport au taux de base	Réponse complète Retour CrS à une valeur proche du taux de base

Prise en charge AKI-SHR: traitement de référence

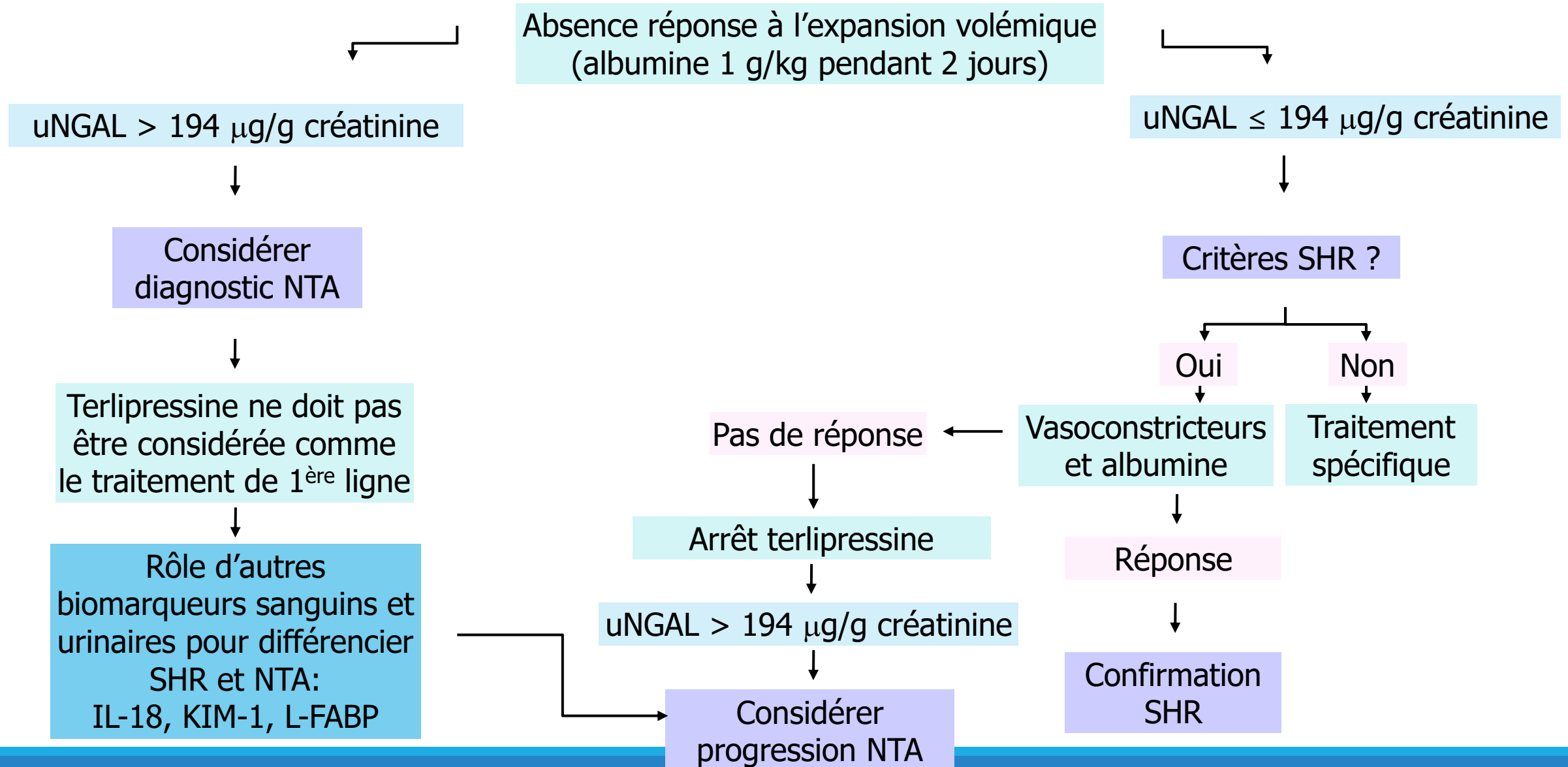
VASOCONSTRICTEURS

&

ALBUMINE

- **Terlipressine** : traitement de 1^{ère} ligne
 - Bolus IV (1 mg/4–6 heures)
 - ou perfusion IV continue (2 mg/j)
 - Si **non-réponse** (baisse CrS < 25%) après 2 jours: augmentation progressive jusqu'à une dose **maximale de 12 mg/j**
- **Noradrénaline**
 - Voie veineuse centrale
- **Midodrine + octréotide**:
 - Si terlipressine et noradrénaline non disponibles
 - Efficacité moindre
- **Albumine 20%** à la dose de 20–40 g/j
 - Mesure pression veineuse centrale peut aider à titrer la dose et prévenir excès

Prise en charge AKI



Prise en charge AKI-SHR: Surveillance

Tolérance & efficacité

- EI cardiovasculaires, ischémiques
 - ECG avant début traitement

Prise en charge AKI-SHR: Surveillance

Répondeurs

- Rechute = 20%
 - Retraitement
 - Souvent efficace

Prise en charge NAKI-SHR

- NAKI-SHR : mauvaise réponse aux vasoconstricteurs
 - Association vasoconstricteurs et albumine non recommandée
- Terlipressine et albumine parfois efficace mais:
 - Récidive fréquente
 - Impact à long terme ?

Prise en charge AKI-SHR: EER

Épuration extrarénale

- Pas d'ECR
- Peut être utilisé si échec traitement médical avec critères dialyse
 - En particulier en attente TH
- EER continue ++ / hémodialyse intermittente

TIPS & TH

TIPS

- Souvent CI à cause de l'IHC
- Peu de données
 - Peut être proposé NAKI chez des patients sélectionnés

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

- Meilleure alternative thérapeutique quelle que soit la réponse au traitement médical
 - EER si TH envisagée
- Indication transplantation foie/rein controversée
 - MRC significative
 - AKI persistant

Patients candidats à une TH

AKI \geq 4 semaines avec:

- Stade 3

- eGFR \leq 35 ml/mn (MDRD-6) ou GFR mesurée \leq 25 ml/mn

- Glomérulosclérose $>$ 30% et/ou

- Fibrose interstitielle $>$ 30%

Transplantation
simultanée rein-foie

Rôle des biomarqueurs
pour différencier l'AKI
réversible ou irréversible:
TIMP-1
Ostéopontine
IL-18

AKI, avec:

- Augmentation basale CrS

- Diabète

- HTA

- Age $>$ 55 ans

- Anomalies rénales à
l'imagerie

- Protéinurie $>$ 2 g/j

Considérer
transplantation
simultanée rein-
foie

Prévention

Médicaments contre-indiqués ou à éviter au cours de la cirrhose décompensée

Médicament		
AINS	Risqué élevé rétention Na, hyponatrémie, AKI	A éviter
Inhibiteurs enzyme de conversion, antagonistes angiotensine II, ou bloqueurs récepteurs α 1-adrenergiques	Risqué élevé d'IR	A éviter
Aminosides	Risqué élevé d'AKI	Réservés aux patients ayant des infections bactériennes sévères qui ne peuvent pas être traités par d'autre ATB
Produits de Contraste	<ul style="list-style-type: none"> • Si fonction rénale préservée: • Si fonction rénale altérée: données insuffisances 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de risque • mesures préventives recommandées
Diurétiques, laxatifs, bêtabloquants	<ul style="list-style-type: none"> • Attention ++ 	

Médicaments contre-indiqués ou à éviter au cours de la cirrhose décompensée

- Diarrhée avec laxatifs (lactulose)
- Surdosage en diurétiques
- Diminuer ou stopper **β -bloquants** si :
 - ILA et/ou
 - TA systolique < 90 mmHg

Prévention AKI et SHR

- **Albumine** : 6 à 8 g/l d'ascite retiré si paracentèse excède 4-5 litres et dès le 1^{er} litre pour prévenir un SHR-AKI
- **Albumine** (1,5 g/kg au moment du diagnostic et 1 g/kg à J3) en cas d'ILA pour prévenir AKI
- **Norfloxacine** (400 mg/jour) en prophylaxie de survenue d'une ILA pour prévenir un SHR-AKI

Maladie rénale chronique

Diagnostic maladie rénale chronique

- Basé sur le débit de filtration glomérulaire **DFG**
- Toutes les équations qui le calculent reposent sur CrS = **Surestimation chez le cirrhotique**
- Prévalence exacte MRC ?

Diagnostic maladie rénale chronique

- Selon le groupe KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

Définition	Critère Fonctionnel	Critère Structurel
IRA (AKI)	↑ CrS ≥ 50% en 7 jours, OU ↑ CrS ≥ 0,3 mg/dl (26,5 μmol/L) en 2 jours	Pas de critère
MRA (AKD)	DFG < 60 ml/min/1,73m ² < 3 mois, OU ↓ DFG ≥ 35% < 3 mois, OU ↑ CrS ≥ 50% < 3 mois	Atteinte rénale* < 3 mois
MRC (CKD)	DFG < 60 ml/min/1,73 m ² ≥ 3 mois	Atteinte rénale* ≥ 3 mois

*Protéinurie/hématurie/anomalies échographiques.

Evaluation fonction rénale

Equation	Variables
Cockcroft-Gault	Age, CrS, Genre, Poids
MDRD-4	Age, CrS, Genre, Ethnie
MDRD-6	Age, CrS, Genre, Ethnie, Urée, Albumine
CKD-EPI	Age, CrS, Genre, Ethnie
CKD-EPI cystatine C	Age, Genre, cystatine C
CKD-EPI créatinine-cystatine C	Age, CrS, cystatine C, Genre, Ethnie

Classification des MRC selon le DFG

- Stades d'évolution des Maladies rénales chroniques (≥ 3 mois)

Stades	Débit filtration glomérulaire (DFG) mL/min/1,73 m ²	Définition
1	≥ 90	DFG normal
2	60-89	IRC légère
3A	45-59	IRC modérée
3B	30-44	
4	15-29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

Hypertension artérielle
Diabète
Obésité-surpoids
Néphropathie à IgA induite par l'alcool
Glomérulopathie associée aux hépatites virales

Apparition insuffisance rénale chronique

Aggravation Maladie rénale chronique sous jacente

Vasoconstriction
Rénale chronique
&
Fibrose tubulo-interstitielle



AKI sévère ou épisodes multiples

Prise en charge maladie rénale chronique

- Prévention facteurs de risque +++
- Néphroprotection impossible au cours de la cirrhose
 - IEC / ARA II (*contrôle TA et réduction protéinurie*) CI

Take home messages

- IRA ou « AKI » fréquente et grave
- Maladie continue
- Créat normale n'exclut pas une altération de la fonction rénale
- Critères diagnostiques révisés:
 - Critères « dynamiques » : Cinétique créatinémie
- Intérêt stadification:
 - Pronostic
 - Traitement
- Prévention ++

Questions sans réponses ???

- Impact pronostique de la prise en charge thérapeutique en tenant compte des nouveaux critères diagnostiques

- Rôle nouveaux biomarqueurs:
 - Diagnostic différentiel
 - Pronostic
 - Prédiction progression: réversibilité