

# L'insuffisance rénale au cours de la cirrhose

➔ **Thierry Thévenot**

✉ Service d'Hépatologie et de Soins Intensifs Digestifs, Hôpital Universitaire Jean Minjoz, 25030 Besançon, France

E-mail : [tthevenot@chu-besancon.fr](mailto:tthevenot@chu-besancon.fr)

## Objectifs pédagogiques

- Savoir diagnostiquer une insuffisance rénale chez un patient cirrhotique
- Connaître les facteurs de risque d'insuffisance rénale
- Connaître les explorations à réaliser devant une insuffisance rénale
- Connaître la prise en charge de l'insuffisance rénale

## Conflit d'intérêt

Aucun

## Mots-clés

Insuffisance rénale, cirrhose, hypertension portale

## ABRÉVIATIONS

AKI, acute kidney injury ; DCP, dysfonction circulatoire post-paracentèse ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; ECR, essai contrôlé randomisé ; EDTA, éthylène diamine-tétra-acétate ; EER, épuration extrarénale ; FENa, fraction excrétée du sodium ; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes ; ILA, infection spontanée du liquide d'ascite ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; IRC, insuffisance rénale chronique ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; NGAL, lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles ; NO, monoxyde d'azote ; NTA, nécrose tubulaire aiguë ; PGV, paracentèses de grand volume ; SHR, syndrome hépatorénal ; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone ; TH, transplantation hépatique ; TIPS ; shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire ; TLR4, Toll-like receptor 4.

## 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 m<sup>2</sup> 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 étudiée 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 mise au point : 1) comment diagnostiquer une IRA chez le patient cirrhotique ? 2) quelles sont les causes de l'IRA ? 3) quelles sont les explorations à réaliser en présence d'une IRA ? 4) quel est l'impact pronostique de cette IRA ? 5) Quelle est la prise en charge spécifique de l'IRA selon son degré de gravité ? La connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance rénale 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 $\alpha$ ) 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 intrarénale (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]. 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 débit plasmatique rénal devient trop importante. Tout événement 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 intra-rénal (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'activation du SRAA et du système nerveux sympathique sont responsables 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 ne pourrait s'agir que d'une atteinte cardiaque fonctionnelle car la capacité cardiaque maximale d'adaptation aux modifications hémodynamiques périphériques reste 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 intra-rénale, 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. La **figure 1** résume les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA du patient cirrhotique.

---

### Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient cirrhotique

---

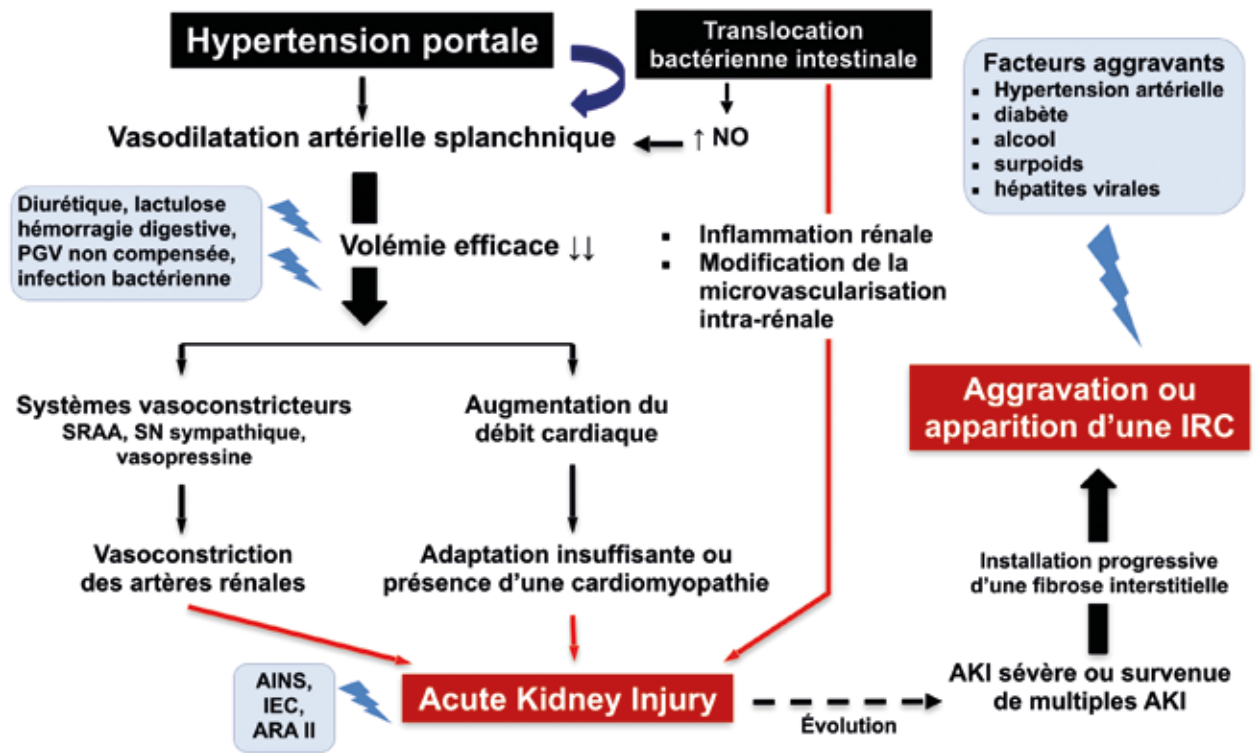
Les critères traditionnels de l'IRA proposés en 1996 [12] puis en 2007 [13] ont été redéfinis récemment [1].

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 [14] : (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 [15] ; en effet, une insuffisance rénale avec une créatininémie  $\geq 165 \mu\text{mol/L}$  permettrait de définir, en l'absence de toute autre défaillance d'organe, le premier grade ACLF (« Acute-on-Chronic Liver Failure » ; cette entité correspond à une décompensation aiguë de la cirrhose associée à une ou des défaillances d'organes, une inflammation systémique intense et une importante mortalité à court terme).

Le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'IRA, classée en trois stades de gravité croissante, repose désormais sur une nouvelle classification (**Table 1**) [1]. 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 reste incertain, mais la présence d'une créatininémie d'emblée élevée (i.e.,  $> 133 \mu\text{M}$ ) et associée à un facteur précipitant identifié permet de porter un diagnostic d'IRA avec une bonne fiabilité. Notons que les critères utilisant la diurèse ont été supprimés de cette définition car ils étaient sujets 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 [16, 17].

**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.* [27].)



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, paracétèses de grand volume ; SN, système nerveux ; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone.

**Table 1 :** Classification modifiée de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints de cirrhose, d'après Angeli P *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 $\geq 15$ 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 $\geq 40$ mg/L (354 $\mu\text{mol/L}$ ) ou début d'épuration extra-rénale

### Étiologies des insuffisances rénales aiguës et facteurs précipitants

#### Étiologies

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 (NTA, ischémique ou toxique), une glomérulonéphrite ou une néphrite interstitielle, et 3) « post-rénale » par obstacle sur les voies urinaires [18]. Environ

un tiers des IRA est associée à une maladie intrinsèque rénale (surtout par NTA) ; les insuffisances rénales par obstacle urinaire sont rares (1 % des cas) ; l'origine 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 [18] ; 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 NTA) 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 transplantation hépatique (TH), par restauration d'un état circulatoire physiologique, mais la plupart des patients gardent une IRC après la TH.

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. Sur le plan physiopathologique, il s'agit de la conséquence d'une diminution extrême du flux sanguin rénal et du DFG, secondaire à l'hypovolémie artérielle efficace et non compensée efficacement par l'augmentation du débit cardiaque [4, 6, 19].

Historiquement, on distinguait deux entités ayant un pronostic bien distinct [12]: 1) le SHR de type 1 (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 µmol/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 µmol/L pour débiter le traitement du SHR-1 est bien trop élevé ; 2) 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 type 1, avec une survie médiane de 6 à 7 mois.

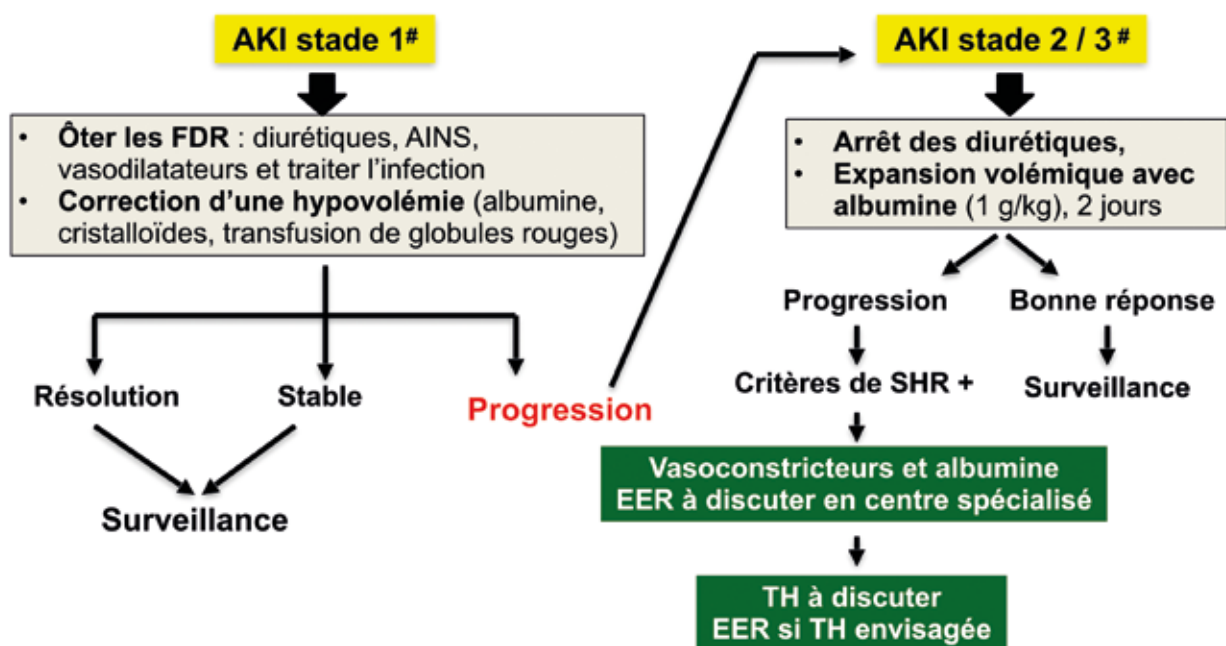
Dans la nouvelle classification de l'IRA, le terme SHR-1 a été abandonné et le SHR fait partie intégrante des IRA (il porte alors l'acronyme « HRS-AKI » pour « hepatorenal syndrome-AKI »). Les nouveaux critères définissant le SHR (Table 2) ont fait disparaître la notion de seuil de créatininémie, permettant ainsi d'identifier et de traiter plus précocement ces patients ([1] et figure 2).

**Table 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. Table 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.

**Figure 2 : algorithme de prise en charge de l'IRA chez le patient cirrhotique (figure adaptée selon Angeli P et al [1])**



# : voir table 1 pour la définition des stades d'insuffisance rénale aiguë (ou « AKI »). AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AKI, acute kidney injury ; EER, épuration extra-rénale ; FDR, facteurs de risque ; SHR, syndrome hépatorénal ; TH, transplantation hépatique



## Facteurs précipitants

Les facteurs précipitants de l'IRA [20] 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., PGV > 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. 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'une IRA sévère augmente le risque de développer une maladie rénale chronique.

## Pronostic des insuffisances rénales aiguës

Plusieurs études ont montré que cette nouvelle classification de l'IRA (Table 1) améliore l'évaluation pronostique [21-23] : les patients ayant une IRA de stade 1, 2 et 3 ont une survie à 3 mois respectivement de > 70 %, 42 % et 31 % [22]. 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 <  $133 \mu\text{M}$ ) [21] ; cette hétérogénéité du stade 1 a été confirmée dans une étude prospective incluant 547 patients hospitalisés pour une décompensation aiguë de la cirrhose : la survie sans TH à 3 mois des patients stade 1B était diminuée par rapport à celle des patients 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 %) [23]. 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 [1].

Le pronostic des patients cirrhotiques ayant une IRA semble aussi 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 [24]. 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 NTA comporte un risque de surcharge volémique en cas de perfusion trop généreuse ; les patients ayant une NTA 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.

## Explorations à réaliser devant une insuffisance rénale aiguë

### Examen évaluant le diagnostic d'IRA et sa sévérité

Les méthodes de références pour évaluer le DFG sont la clairance rénale de l'inuline, de l'iohexol et de l'EDTA marqué au  $^{51}\text{Cr}$ , ces traceurs s'éliminant exclusivement par filtration glomérulaire [25]. Ces marqueurs sont d'utilisation difficile en routine, ils sont coûteux et ne sont pas utilisés pour évaluer la fonction rénale dans un contexte aiguë.

Le dosage sérique de la cystatine C semble intéressant pour estimer le DFG car son taux augmente plus rapidement que celui de la créatininémie chez les patients cirrhotiques avec une IRA, en particulier lorsque l'ascite est présente et que la créatininémie est normale. Toutefois, la cystatine C est augmentée en cas de maladie rénale chronique, ce qui peut rendre son interprétation difficile, et n'est pas disponible dans tous les centres. La créatininémie et sa cinétique restent donc les meilleurs outils pour poser le diagnostic d'IRA et en évaluer sa sévérité. Bien que les équations utilisant la créatininémie surestime la vraie valeur du DFG, la formule MDRD-6 semble la plus

robuste et est indiquée pour évaluer l'indication d'une greffe combinée foie-rein [26].

### Examens évaluant la cause

Le premier examen à réaliser est l'échographie vésico-rénale pour éliminer une origine obstructive. En théorie, la recherche d'une cause organique pourra s'aider des examens suivants : ECBU, analyse du sédiment urinaire (protéinurie, hématurie, cylindres et leucocyturie), protéinurie des 24 h et électrophorèse des protéines urinaires. Par exemple, en cas d'IRA pré-rénale (SHR compris), la natriurèse et la fraction excrétée du sodium ( $FE_{\text{Na}} = [\text{natriurie} \times \text{créatininémie}] / [\text{natrémie} \times \text{créatininurie}]$ ) sont classiquement effondrées (< 20 mmol/L et < 1 %, respectivement) et, en cas de NTA, la  $FE_{\text{Na}}$  est > 2 %. En pratique, tous ces marqueurs sont peu spécifiques et peu sensibles, et ils ne sont pas réalisables en cas d'anurie.

Des études récentes ont suggéré que des biomarqueurs urinaires, tels que la lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles (NGAL) et l'interleukine 18 (IL-18) en plus de la microalbuminurie urinaire ou de la  $FE_{\text{Na}}$ , pourraient être utiles pour différencier le SHR de la NTA [27]. Une méta-analyse récente de huit études incluant un total de 1 129 patients cirrhotiques a confirmé que le NGAL urinaire était significativement plus élevé chez les patients avec un diagnostic de NTA que chez les patients ayant d'autres types d'IRA [28]. La performance diagnostique de ces biomarqueurs est intéressante (AUC proche de 0,90 pour l'IL18 et NGAL) mais d'interprétation délicate du fait de l'absence de biopsie rénale permettant de définir formellement le diagnostic de NTA ; de plus, les valeurs seuil de NGAL proposées dans la littérature varient considérablement, allant de 137 à 365 ng/mL [28].

## Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë

### Principes généraux

La prise en charge de l'IRA est guidée par le stade de l'IRA, indépendamment de la cause. Conformément au nouvel algorithme (Figure 2), les patients cirrhotiques avec ascite et développant une IRA de stade 1

doivent recevoir la prise en charge suivante : a) éviction des médicaments susceptibles d'aggraver l'hypovolémie (les bêta-bloquants peuvent être arrêtés transitoirement) ou la fonction rénale (diurétiques surtout, anti-inflammatoires non stéroïdiens, vasodilatateurs) ; b) expansion volémique par des cristalloïdes, albumine et transfusion de globules rouges selon les besoins ; c) recherche d'une infection bactérienne débutante et la traiter sans délai.

Les patients dont la valeur de créatininémie revient dans les valeurs basales nécessitent un suivi régulier de la créatininémie pendant l'hospitalisation, puis toutes les 2 à 4 semaines en ambulatoire durant les 6 premiers mois suivant la sortie de l'hôpital. En cas de progression du stade de l'IRA, il est nécessaire de s'assurer que les diurétiques et tout autre traitement hypotenseur ont été supprimés. Les patients ayant une IRA de stade  $\geq$  1B devraient recevoir une perfusion d'albumine humaine (1 g/kg/jr sans dépasser 100 g/jr) deux jours consécutifs ; l'absence de réponse à ce remplissage vasculaire permet d'identifier les patients ayant un SHR.

### Les vasoconstricteurs

Le traitement de référence du SHR reste l'utilisation de vasoconstricteur et d'albumine. Les vasoconstricteurs utilisés correspondent à des analogues de la vasopressine (comme la terlipressine) et des agonistes  $\alpha$ -adrénergiques (comme la noradrénaline et la midodrine). Il faut noter d'emblée que la majorité des résultats publiés provient d'études ayant utilisé la combinaison terlipressine-albumine et que la définition du SHR-1 correspond à l'ancienne définition. Nous ne disposons pas d'études ayant évalué cette combinaison thérapeutique chez des patients répondant à la nouvelle définition du SHR et dont la créatininémie est en dessous du seuil de 221  $\mu$ M.

### La terlipressine

Plusieurs essais contrôlés randomisés (ECR) et revues systématiques suggèrent que la combinaison terlipressine-albumine permet une amélioration de la survie à court terme et une régression du SHR-1 dans 40-50 % des cas [29, 30]. Une méta-analyse Cochrane ayant inclus neuf ECR (394 patients) comparant différents vasoconstricteurs en association à l'albumine concluait à la supériorité de

la terlipressine pour le traitement du SHR [31]. Les travaux les plus récents suggèrent que le taux d'amélioration de la fonction rénale (que la réponse soit complète ou partielle) varie de 64 à 76 % [31, 32]. Ces taux sont toutefois nettement moins élevés en cas de récurrence du SHR (20 % des cas). La terlipressine est habituellement administrée en bolus, par voie intraveineuse, à la dose initiale de 0,5 mg à 1 mg toutes les 4 à 6 h, puis augmentée progressivement, si la créatininémie basale ne diminue pas de plus de 25 % après deux jours, jusqu'à un maximum de 2 mg toutes les 4 à 6 h [1]. Le traitement est maintenu jusqu'à l'obtention d'une réponse complète (i.e., créatininémie  $<$  133  $\mu$ M) ou pour une durée maximale de 14 jours en cas de réponse partielle (baisse de la créatininémie  $>$  50 % avec une valeur finale restant supérieure à 133  $\mu$ M) ou de non réponse. L'administration de la terlipressine en perfusion continue, aux mêmes doses quotidiennes que les bolus (soit de 2 à 12 mg/24 h IV), est une alternative efficace qui permet l'utilisation de moindres doses journalières de terlipressine et une diminution significative des effets indésirables (35 % vs 62 % ;  $p < 0,025$ ) [32] ; ces effets indésirables sont représentés par les douleurs abdominales et la diarrhée, l'ischémie myocardique (un ECG est donc requis avant de débiter la terlipressine) ou intestinale, l'œdème pulmonaire, ou encore les nécroses des extrémités. En cas d'effets indésirables non sévères, une baisse de la dose de terlipressine peut suffire à dissiper ces symptômes.

Associée à la terlipressine, l'albumine est prescrite à la dose de 20-40 g/jr. La mesure de la pression veineuse centrale reste un élément de surveillance intéressant permettant de guider au mieux la stratégie thérapeutique ; ainsi, une pression veineuse centrale  $>$  15 mmHg autorise la suspension (au moins temporaire) des perfusions d'albumine.

### La noradrénaline

Les informations concernant l'utilisation de la noradrénaline dans le SHR sont peu nombreuses. La noradrénaline nécessite une voie veineuse centrale (contrairement à la terlipressine) pour l'administrer à une dose de 0,5 à 3 mg/h avec une efficacité similaire sur la réversion du SHR et sur la survie à 1 mois [1]. Le profil d'effets secondaires de la noradrénaline est similaire à celui de la terlipressine.

### L'association midodrine et octréotide

La midodrine en monothérapie augmente la tension artérielle et les résistances artérielles périphériques, diminue l'activité rénine plasmatique et les taux de NO mais reste sans effet sur la clairance de créatinine [33]. L'octréotide inhibe la sécrétion du glucagon (vasodilatateur) et rétablit en partie la réactivité des artères aux substances vasoconstrictrices [34]. Prenant en compte ces données expérimentales, deux études de preuve de concept ont montré que l'association midodrine-octréotide-albumine améliorerait la fonction rénale par rapport à des sujets contrôles [35, 36]. Cependant, un ECR comparant la midodrine-octréotide à la terlipressine montrait une meilleure efficacité de la terlipressine (70 % vs 28 % ;  $p=0,01$ ) sur l'amélioration partielle ou complète de la fonction rénale [37]. L'utilisation de l'association midodrine-octréotide-albumine reste acceptable en dehors des unités de réanimation lorsque la terlipressine n'est pas disponible ou qu'elle induit des effets secondaires sévères [1]. Les doses de midodrine sont de 7,5 mg x 3/jr per os (maximum de 12,5 mg x 3/jr) et les doses d'octréotide sont de 100  $\mu$ g x 3/jr sous cutanée (maximum de 200  $\mu$ g x 3/jr).

### L'épuration extra-rénale

L'épuration extra-rénale (EER) d'une IRA au cours de la cirrhose n'a pas fait l'objet d'ECR si bien que cette stratégie thérapeutique n'est pas à utiliser en priorité. L'EER peut être salutaire chez les patients ne répondant pas au traitement médical standard et ayant des critères de dialyse (comme une hyperkaliémie sévère ou une acidose métabolique menaçante) mais cette situation reste assez rare lorsque le traitement par terlipressine et albumine est débuté sans retard. L'EER continue devrait être préférée à l'EER intermittente, car elle est mieux tolérée sur le plan hémodynamique. De façon pragmatique, l'indication d'une EER chez le patient cirrhotique sévère devrait s'intégrer dans un projet thérapeutique tel qu'une TH et/ou dans le contexte d'un facteur déclenchant réversible sous traitement comme un sepsis [2] ; en l'absence de ces prérequis, l'EER n'influence pas la survie à long terme de ces patients fragiles.

## Le TIPS

Deux études de faible effectif observaient que le TIPS diminuait l'activation des systèmes vasoconstricteurs endogènes et améliorerait la fonction rénale chez environ 60 % des patients avec un SHR [38, 39]; toutefois, ces études excluaient les patients ayant des contre-indications habituelles au TIPS : bilirubinémie > 5 mg/dl (85 µmol/l), score de Child-Pugh ≥ 12 ou présence d'une encéphalopathie. En pratique, le TIPS ne semble donc pas recommandé car le rationnel scientifique est limité et la faisabilité de cette procédure reste difficile en routine.

## Les systèmes de suppléance hépatiques artificiels

Les systèmes de suppléance hépatiques artificiels, comme les systèmes MARS® et Prometheus®, reposent sur un principe de dialyse à l'albumine et ont été proposés comme méthode alternative au traitement du SHR. Ces systèmes peuvent améliorer des situations précaires, même si le bénéfice sur la survie à 28 et 90 jours chez les patients cirrhotiques en décompensation aiguë n'a pas été montré [40, 41]. Cependant, le système MARS® a montré une amélioration de l'encéphalopathie hépatique et du SHR dans le groupe traité par MARS®. Le principal intérêt des supports hépatiques est donc de permettre à ces patients fragiles de pouvoir recevoir à temps une TH. Ainsi, une étude observationnelle [42] et une méta-analyse [43] ont montré que les supports hépatiques amélioraient la survie à court terme (un mois) des patients cirrhotiques en décompensation aiguë, permettant à ces patients fragiles de pouvoir recevoir à temps une TH.

## Traitement préventif

Les PGV (> 5 litres) induisent le plus souvent, en l'absence de compensation volémique, une dysfonction circulatoire post-paracentèse (DCPP) qui est associée à un risque accru de récurrence de l'ascite, de survenue d'un SHR et à une survie diminuée [44]. En cas de PGV, une méta-analyse de 17 ECR (1 225 patients inclus) a montré que l'albumine humaine (prescrite le plus souvent à 8 g/L d'ascite retirée) est supérieure aux autres types de remplissages (comme le

dextran ou les gélamines) ou aux vasoconstricteurs (terlipressine, noradrénaline, midodrine) pour la prévention de la DCPP (OR=0,39, IC95 %: 0,27-0,55) et de la mortalité (OR=0,64, IC95 %: 0,41-0,98) [45]. Il est donc recommandé d'administrer 6-8 g d'albumine par litre d'ascite retiré si la paracentèse excède 4-5 litres et dès le 1<sup>er</sup> litre [1, 46].

En cas d'infection spontanée de liquide d'ascite (ILA), l'administration d'albumine (1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3) conjointement à l'antibiothérapie réduit significativement le risque de survenue d'une insuffisance rénale (33 % sans albumine vs 10 % ; p=0,002) et de mortalité à 3 mois (41 % vs 22 % ; p=0,03) [47]. Une méta-analyse de quatre ECR incluant 288 patients cirrhotiques avec une ILA a montré une diminution de l'incidence de l'IRA (8,3 % vs 30,8 %) et une amélioration de la survie (84 % vs 64,6 %) par rapport aux patients n'ayant pas reçu d'albumine [48]. L'albumine est généralement administrée à une dose de 1,5 g/kg le 1<sup>er</sup> jour puis à 1 g/kg le 3<sup>e</sup> jour. En cas d'infection bactérienne autre que l'ILA, deux ECR n'ont pas permis de montrer que les perfusions d'albumine amélioraient la survie des patients cirrhotiques bien que l'incidence de l'insuffisance rénale diminuait significativement [49, 50].

Une antibioprofylaxie empirique est recommandée chez les patients cirrhotiques ayant une hémorragie digestive pour prévenir les risques d'infection bactérienne et de resaignement qui peuvent entraîner une IRA.

## La transplantation hépatique

La TH est le traitement de choix pour les patients ayant un SHR car le pronostic de ces patients est mauvais, même en cas de réponse au traitement médical. Classiquement, le SHR est réversible après une TH isolée (i.e., sans greffe de rein). Cependant, certains facteurs (durée de l'AKI/EER, âge du patient, diabète) permettent d'envisager la persistance d'une insuffisance rénale après la TH ; ainsi, la greffe combinée foie-rein est permise si une AKI persistante nécessite une EER pendant 6 semaines ou plus ou si le DFG estimé est ≤ 25 mL/min pendant 6 semaines ou plus [51]. Les règles d'attribution basées sur le score MELD, à la condition que ce dernier soit calculé à partir de la créatininémie avant le début du traitement médical, permettent le plus souvent

d'avoir un accès à un greffon pour ces patients ayant une maladie sévère.

Chez les patients ayant une IRC, la greffe combinée foie-rein peut s'envisager dans des conditions qui suggèrent une non-récupération de la fonction rénale après une TH isolée [1, 26]. Nous ne détaillerons pas ici les critères de greffe combinée foie-rein, mais notons que la biopsie rénale peut aider à la prise de décision, surtout lorsqu'il existe une IRC avec un DFG < 60 ml/min associée à des facteurs prédictifs de non récupération du DFG (épisodes antérieurs d'AKI, sujet âgé, diabète) en post-TH ; ainsi, la présence d'une fibrose interstitielle ou d'une glomérulosclérose supérieure à 30 % du parenchyme rénal est un facteur prédictif d'aggravation de la fonction rénale en post-TH et autorise donc la greffe combinée foie-rein [26, 27]. La biopsie rénale est cependant rarement réalisée en routine et ces patients doivent se rapprocher d'un centre de greffe pour les orienter au mieux vers la TH ou la greffe combinée.

## Conclusions

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est fréquente au cours de la cirrhose et nécessite un diagnostic et un traitement rapide pour améliorer le pronostic de ces patients. L'utilisation de biomarqueurs d'atteinte tubulaire pourrait permettre dans un avenir proche de discerner l'IRA en lien avec un SHR (HRS-AKI) de l'IRA associée à la NTA. Des traitements alternatifs mériteraient d'être développés dans le SHR car seulement 50 % des patients répondent au traitement terlipressine-albumine.

## Références

1. 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.
2. Durand F, Olson JC, Nadim MK. Renal dysfunction and cirrhosis. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23:457-462.
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; 8:1151-1157.

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;59:105-110.
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: macrohemodynamic 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;56:1047-1053.
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. 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.
13. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, *et al*. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
14. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
15. 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.e1-1437.e9.
16. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, *et al*. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-735.
17. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, *et al*. Significance of Oliguria in Critically Ill Patients with Chronic Liver Disease. *Hepatology* 2017;66:1592-1600.
18. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;46:2064-2077.
19. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-90.
20. Belcher JM, Parikh CR, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: perils and promise. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1550-8.
21. 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;59:482-489.
22. 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;59:474-481.
23. 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.e5.
24. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, *et al*. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488-496.e4.
25. Carrier P, Debette-Gratien M, Essig M, *et al*. Beyond serum creatinine: which tools to evaluate renal function in cirrhotic patients? *Hepatol Res* 2018;48:771-779.
26. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, *et al*. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-2908.
27. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809-824.
28. Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, *et al*. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1003-1013.e1003.
29. Solé C, Pose E, Solà E, *et al*. hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int* 2018;in press.
30. Moreau R, Lebrech D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.
31. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, *et al*. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;9:CD011532.
32. Cavallin M, Piano S, Romano A, *et al*. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-92.
33. Angeli P, Volpin R, Piovani D, *et al*. Acute effects of the oral administration of midodrine an alpha adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937-43.
34. Sieber CC, Fa-Yauh Lee, Groszmann RJ. Long-term octreotide treatment prevents vascular hyporeactivity in portalhypertensive rats. *Hepatology* 1996;23:1218-23.
35. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, *et al*. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-1697.
36. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
37. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, *et al*. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567-74.
38. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28:416-422.
39. Brensing KA, Textor J, Perz J, *et al*. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295.
40. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, *et al*. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-62.
41. Kribben A, Gerken G, Haag S, *et al*. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782-789.e3.
42. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, *et al*. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:1616-24.
43. Shen Y, Wang X-L, Wang B, Shao J-G, *et al*. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2506.
44. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, *et al*. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:937-47.
45. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, *et al*. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-81.
46. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-3.
47. Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al*. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
48. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123-130.e1.



49. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, *et al.* Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822-30.

50. Guevara M, Terra C, Nazar A, *et al.* Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759-65.

51. Formica RN, Aeder M, Boyle G, *et al.* Simultaneous liver-kidney allocation policy: a proposal to optimize appropriate utilization of scarce resources. *Am J Transplant* 2016 ;16 :758-66.



## LES CINQ POINTS FORTS

La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours de la cirrhose fait intervenir la vasodilatation avec hypoperfusion rénale et une inflammation systémique à l'origine de lésions tubulaires.

La définition de l'IRA prend en compte désormais la cinétique de la créatininémie et non plus sa valeur absolue, car la créatininémie est souvent « faussement » abaissée du fait de la sarcopénie, de l'insuffisance hépatique et du volume de distribution important chez le patient cirrhotique décompensé.

L'IRA est classée en trois types, « pré-rénale », « organique » et « post-rénale » ; l'origine pré-rénale (hypovolémie ou sepsis) demeure la cause plus fréquente avec souvent une amélioration de la fonction rénale par simple remplissage vasculaire.

Les facteurs précipitants de l'IRA sont les infections bactériennes, les hémorragies digestives, un excès de diurétiques et les ponctions d'ascite de grand volume non compensées par une perfusion d'albumine.

Le traitement de référence du syndrome hépatorénal est l'utilisation de terlipressine et d'albumine permettant une amélioration partielle ou totale de la fonction rénale dans au moins la moitié des cas.

## Questions à choix unique

### Question 1

Concernant le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez le patient cirrhotique, indiquez la réponse exacte :

- A. Un seul dosage de créatininémie permet toujours le diagnostic d'IRA
- B. Le diagnostic d'IRA est posé devant une augmentation de la créatininémie  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$  en 48 heures
- C. Le diagnostic d'IRA est posé devant une augmentation de la créatininémie  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$  en 7 jours
- D. Une augmentation de la créatininémie  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$  en 48 heures avec une créatininémie  $> 133$   $\mu\text{mol/L}$  correspond à un stade 1A de la classification de l'IRA
- E. Une augmentation de la créatininémie  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$  en 48 heures avec une créatininémie  $> 3$  fois la créatininémie basale correspond au stade 2 de la classification de l'IRA

### Question 2

Concernant le syndrome hépatorénal (SHR), indiquez la réponse exacte :

- A. La présence d'une ascite est requise
- B. Il existe une bonne réponse au remplissage deux jours de suite par albumine (1 g/kg)
- C. La définition du SHR requiert une protéinurie des 24h  $< 200$  mg
- D. La définition du SHR requiert l'absence d'infection bactérienne
- E. La définition du SHR requiert une hématurie  $< 30$  globules rouges / champ

### Question 3

Concernant le traitement du syndrome hépatorénal (SHR) associé à l'insuffisance rénale aiguë, indiquez la réponse exacte :

- A. La terlipressine peut être administrée sans risque chez les sujets âgés
- B. La combinaison terlipressine-albumine permet une régression du SHR dans la moitié des cas
- C. L'administration de la terlipressine en bolus IV permet de diminuer les effets indésirables de cette molécule
- D. La noradrénaline est moins efficace que la terlipressine
- E. L'association midodrine-octréotide-albumine est aussi efficace et présente moins d'effets secondaires que la terlipressine