

JFHOD

2019  
obésité

Invité LE MAROC

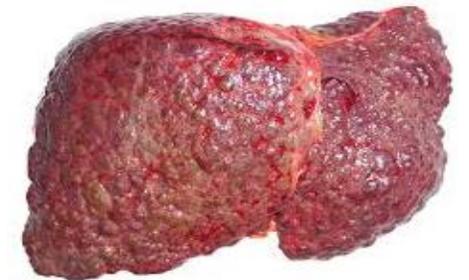
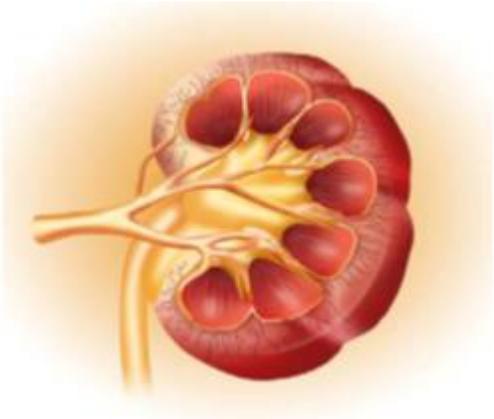
PALAIS DES  
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS

Société Nationale Française  
de Gastro-Entérologie  
SNFGE

FMC  
HGE

# Insuffisance rénale et Cirrhose



**Thierry Thévenot, 23 mars 2019**

# Objectifs pédagogiques

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

# JFHOD

# 2019

obésité



PALAIS DES  
CONGRÈS DE PARIS

# 21/24 MARS



## LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt

# La maladie rénale chronique au cours le cirrhose

Les stades d'évolution de la maladie rénale chronique (anomalie parenchymateuse ou fonctionnelle  $\geq 3$  mois)<sup>1</sup>

Stades	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	$\geq 90$	DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	<b>IRC modérée</b>
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	<b>IRC sévère</b>
5	$< 15$	<b>IRC terminale</b>

**DFG =**  
débit de filtration  
glomérulaire

**IRC =**  
insuffisance  
rénale chronique

- <sup>2</sup>**Prévalence = 1%**, chiffre probablement sous-estimé car la NASH devient la principale cause de cirrhose
- Le **syndrome hépatorénal de type 2** est une IRC d'aggravation progressive survenant chez un patient cirrhotique avec ascite

<sup>1</sup>Piano S. *Semin Liv Dis* 2018;38:230-41. <sup>2</sup>Garcia-Tsao G. *Hepatology* 2008;46:2064-77.

# L'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou Acute Kidney Injury (AKI) au cours le cirrhose



Arroyo V, et al.  
*Hepatology*  
1996; 23:164-76.

↑ de la créatininémie  $\geq 50\%$  par rapport à la valeur basale avec une créat. finale  $> 133 \mu\text{mol/L}$  (15 mg/L)



EASL. *J Hepatol*  
2018; 69:406-60.

Workgroup KA.  
*Kidney Int* 2012;  
(Suppl 2):1-138.

↑ de la créatininémie  $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$  en 48 h. ou ↑  $\geq 50\%$  dans les 7 jours

*et/ou*

Diurèse  $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$  pendant plus de 6 h. (critères KDIGO)\*

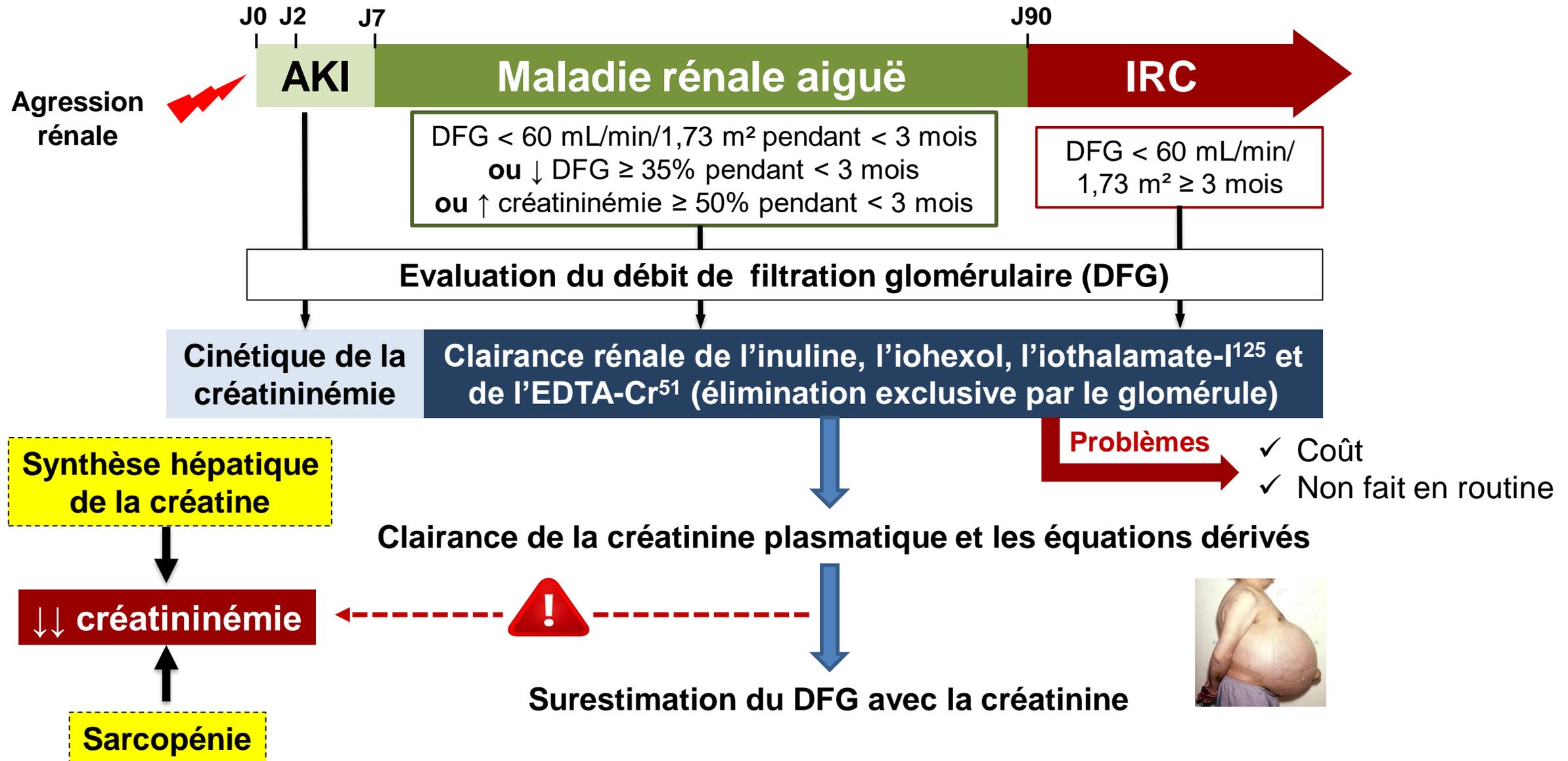
**Le SHR de type 1 est une AKI**

\* Le Club International de l'Ascite ne retient pas les critères urinaires KDIGO pour le diagnostic d'AKI mais peuvent être utilisés dans les USI

- L'incidence de l'AKI varie de 20 à 60% chez les patients cirrhotiques hospitalisés<sup>1-4</sup>
- Avec les critères urinaires, l'incidence de l'AKI peut atteindre 85,9% en cas d'hypertension portale<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Belcher JM, et al. *Hepatology* 2013; 57:753-62. <sup>2</sup>Fagundes C, et al. *J Hepatol* 2013; 59:474-81. <sup>3</sup>Garcia-Tsao G, et al. *Hepatology* 2013; 48:2064-77. <sup>4</sup>Piano S, et al. *J Hepatol* 2013;59:482-89. <sup>5</sup>Amathieu R, et al. *Hepatology* 2017;66:1592-1600.

# Evaluation de l'insuffisance rénale du cirrhotique



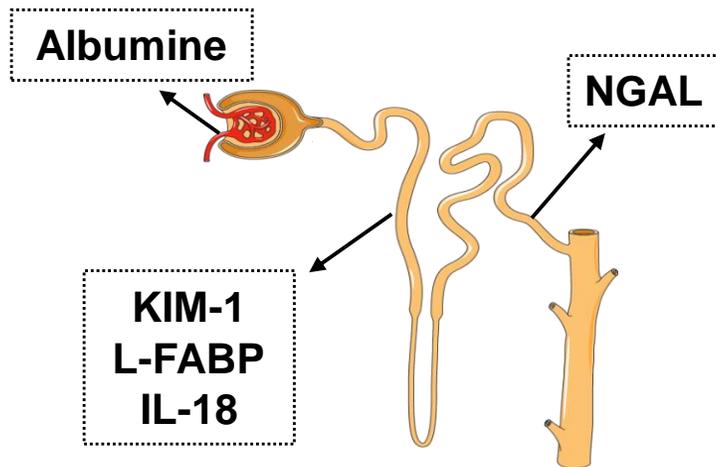
# Formules intégrant la créatinine / biomarqueurs urinaires

Equation estimant le DFG	Variables
Cockroft-Gault	Age, créat., sexe, poids
MDRD-4	Age, créat., sexe, ethnique
<b>MDRD-6</b>	<b>Age, créat., sexe, ethnique, urée, albumine</b>
CKD-EPI	Age, créat., sexe, ethnique
CKD-EPI cystatine C	Age, sexe, cystatine C
CKD-EPI créat.-cystatine C	Age, sexe, cystatine C, créat., ethnique

MDRD-6 identifie au mieux les candidats à la greffe foie-rein



Nadim MK.  
*Am J Transplant Hepatol* 2012



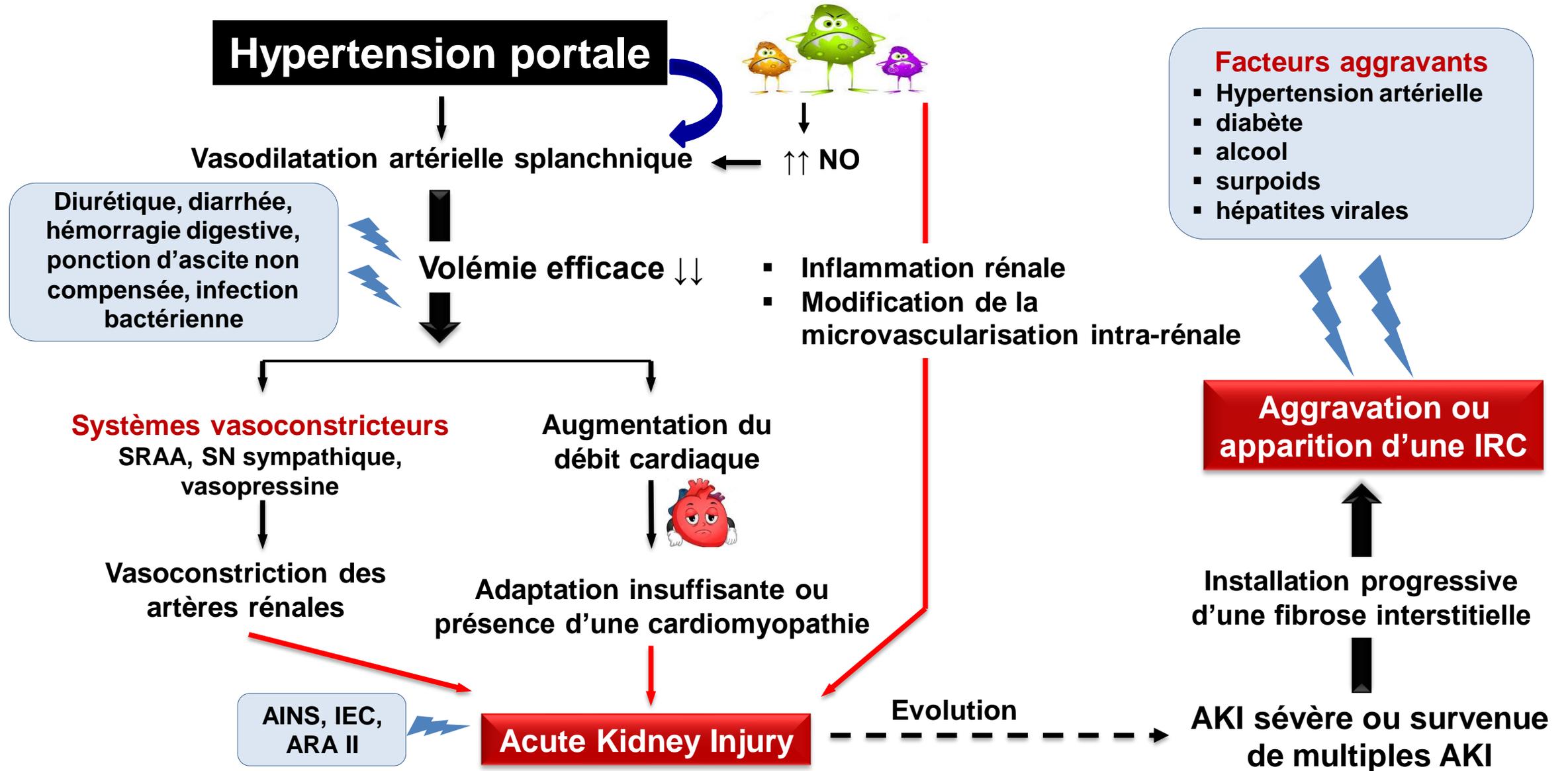
**Des marqueurs urinaires pour différencier le syndrome hépatorénal de la nécrose tubulaire aiguë (NTA) ?**

- ✓ Non mesurable dans tous les centres
- ✓ Valeur seuil de NGAL très variable dans la littérature
- ✓ Absence de biopsie rénale pour définir la NTA

IL-18, interleukin-18; KIM-1, Kidney Injury Molecule-1; L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Belcher M. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. Francoz C. *J Hepatol* 2016

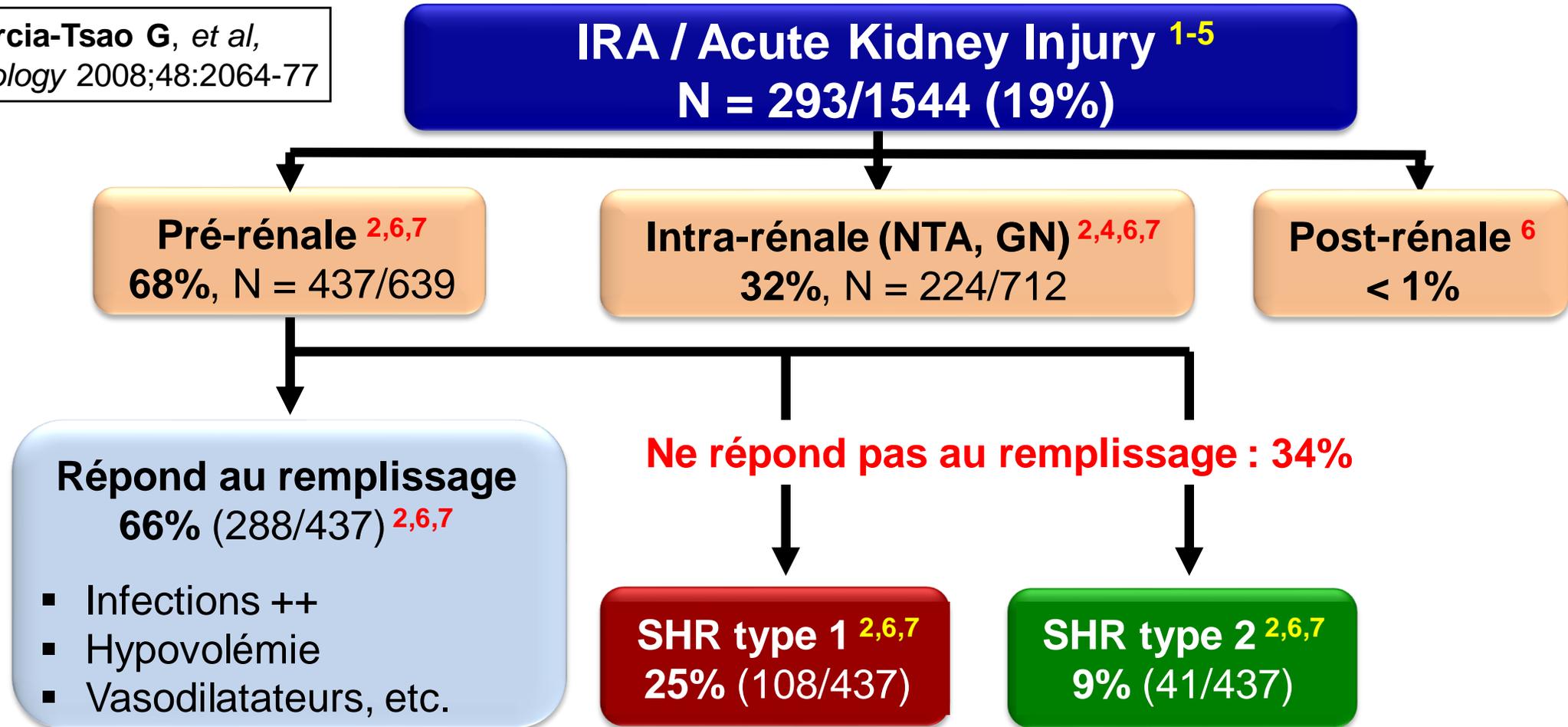
# Physiopathologie de l'insuffisance rénale



ARA II, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

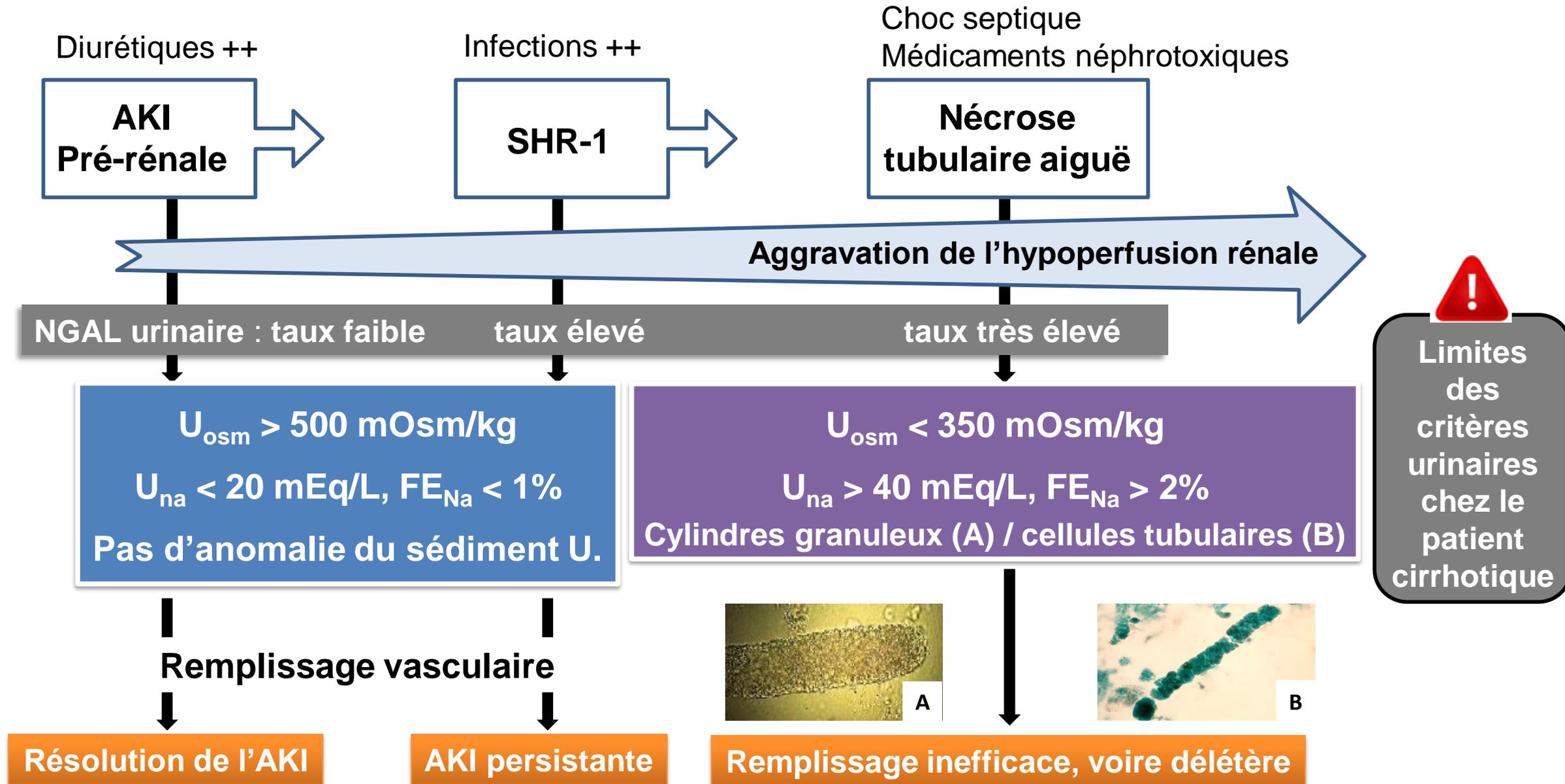
# Trois grandes causes d'AKI

Garcia-Tsao G, et al,  
*Hepatology* 2008;48:2064-77



NTA, nécrose tubulaire aiguë. GN, glomérulonéphrite.

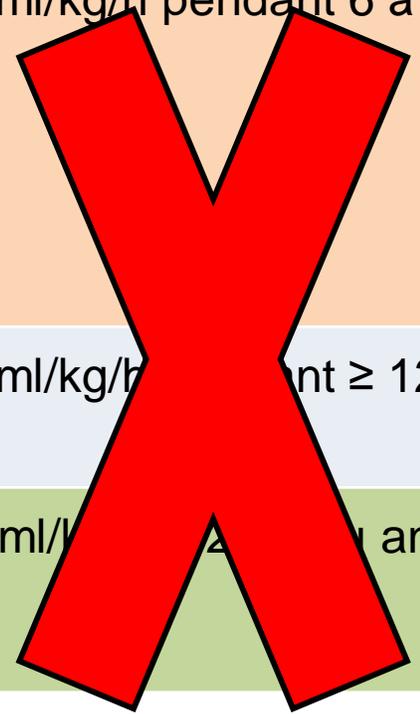
# Caractéristiques des AKI





# Nouvelle définition et stades de l'AKI chez les patients cirrhotiques

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse*
<b>AKI</b>	Augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu$ mol/L) en 48 h. <b>ou</b> $> 1,5$ à 2 x la valeur basale sur une période de 7 jours	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 6 à 12 h
<b>Stade 1A</b>	Créatininémie au diagnostic $< 15$ mg/L (133 $\mu$ mol/L)	
<b>Stade 1B</b>	Créatininémie au diagnostic $\geq 15$ mg/L (133 $\mu$ mol/L)	
<b>Stade 2</b>	Augmentation de la créatininémie $> 2$ à 3 x la valeur basale	$< 0,5$ ml/kg/h pendant $\geq 12$ h
<b>Stade 3</b>	Augmentation de la créatininémie $> 3$ x la valeur basale ou $\geq 40$ mg/L (354 $\mu$ mol/L) ou début d'épuration extra-rénale	$< 0,3$ ml/kg/h pendant $\geq 12$ h ou anurie $\geq 12$ h



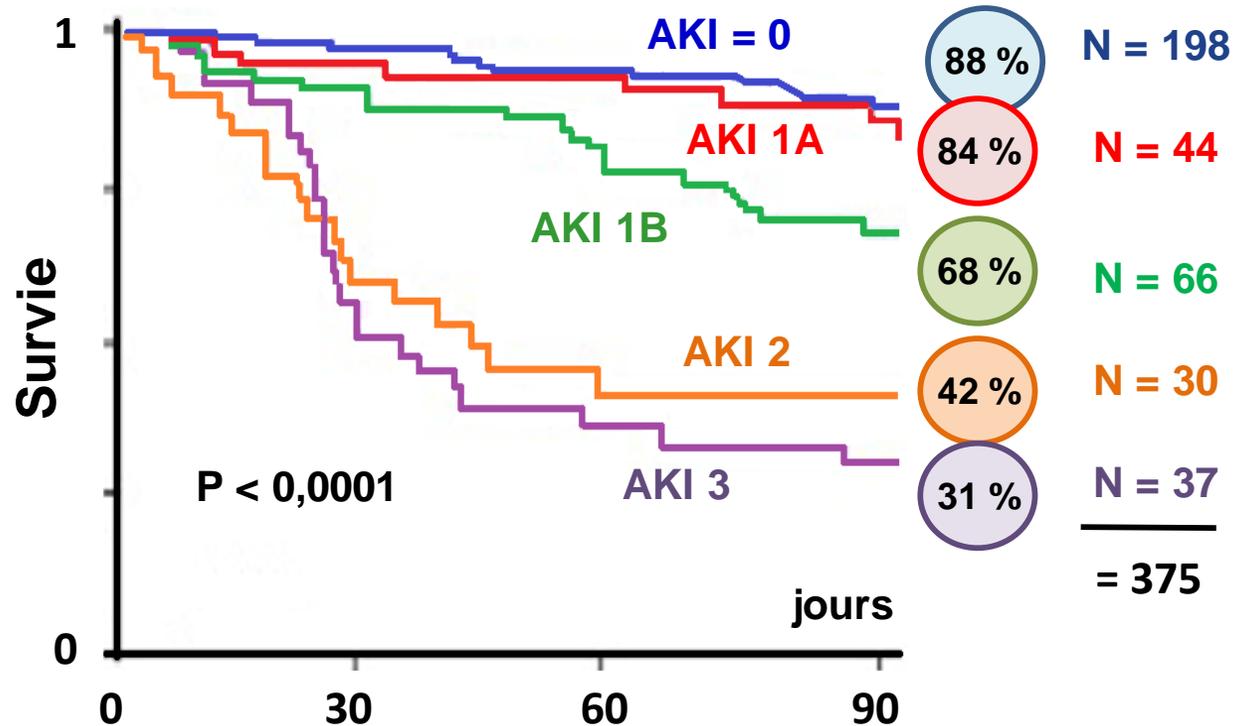
\*Le Club International de l'Ascite ne retient pas les critères urinaires KDIGO pour le diagnostic d'AKI mais peuvent être utilisés dans les USI

# Influence pronostique des stades AKI

## Cirrhose décompensée

Fagundes C, et al. *J Hepatol* 2013;59:474-81

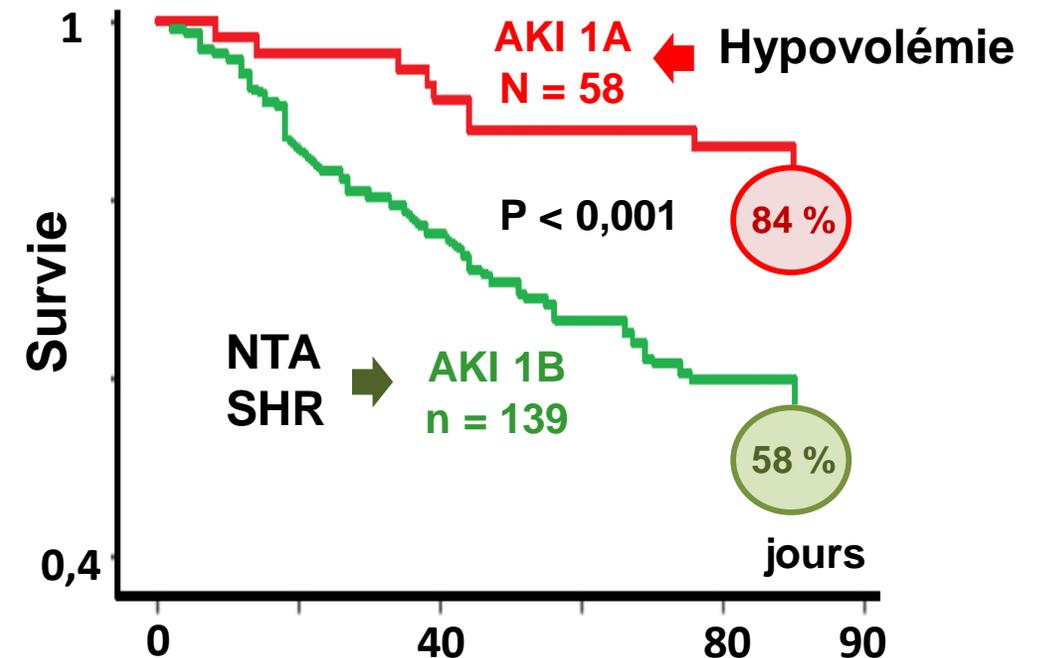
N patients



## Cirrhotosiques en ACLF

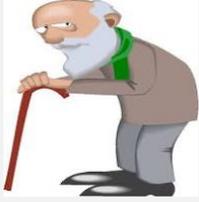
Huelin P, et al.

*Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438-45



Les stades AKI 1B à AKI 3 ont une influence pronostique significative à 3 mois après ajustement sur le MELD, la natrémie, l'âge et l'encéphalopathie

# Le syndrome hépatorénal : anciens et nouveaux critères



**Le SHR-1**  
Salerno F, et al. *Gut* 2007



**Le SHR associé à l'AKI**  
EASL CPG. *J Hepatol* 2018

1. Doublement de la créatininémie en moins de 15 jours avec une créatinémie > 221  $\mu\text{mol/L}$
2. Absence d'amélioration après
  - ✓ Administration d'albumine (1g/kg, maxi: 100 g/jr) pendant 2 jours
  - ✓ Arrêt > 48h des diurétiques
3. Absence
  - ✓ de traitement néphrotoxique récent
  - ✓ de choc
  - ✓ d'IR organique suggérée par une protéinurie > 0,5 g/24h et une hématurie > 50 GR/champ
  - ✓ d'obstacle urinaire

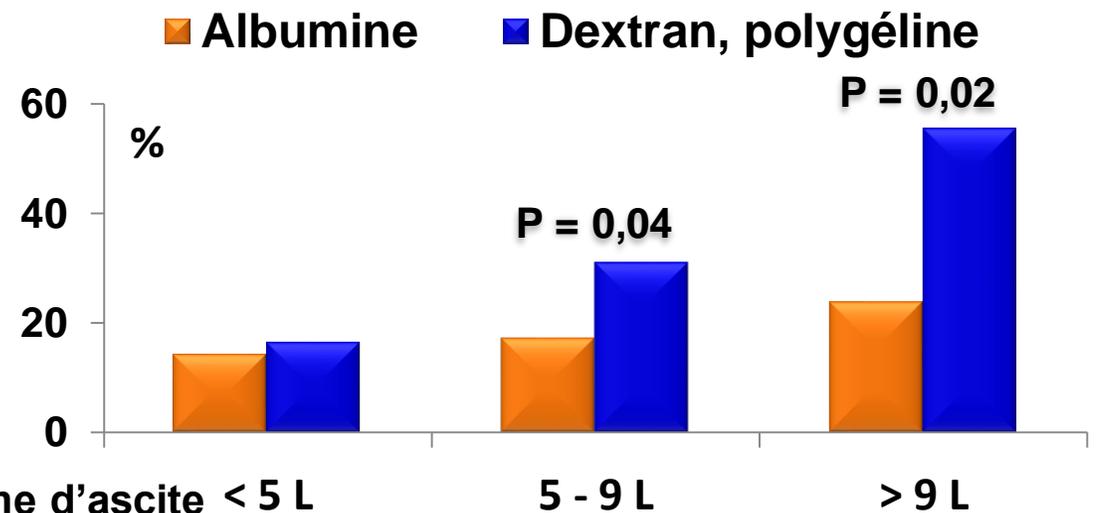
- cirrhose avec ascite
- **Présence d'une AKI** (critères du Club International de l'Ascite) :  $\uparrow$  créat.  $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$  en 48 h
- **Critères 2. et 3. de Salerno et al. *Gut* 2007**

# Prévention de l'AKI (1)

- **Eviter** : anti-inflammatoires non stéroïdiens, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, produits de contraste
- **Attention**
  - ✓ à la diarrhée induite sous lactulose
  - ✓ Au surdosage en diurétiques en cas de cirrhose décompensée
  - ✓ Diminuer ou stopper les bêta-bloquants en cas d'infection d'ascite et/ou de chute de la TA systolique < 90 mmHg
- En cas de **ponction d'ascite de grand volume** ( $\geq 5$  litres), administrer de l'albumine 20% IV, à raison de **8 g/ L d'ascite otée** pour prévenir la DCPP

**% de DCPP selon le type de remplissage**

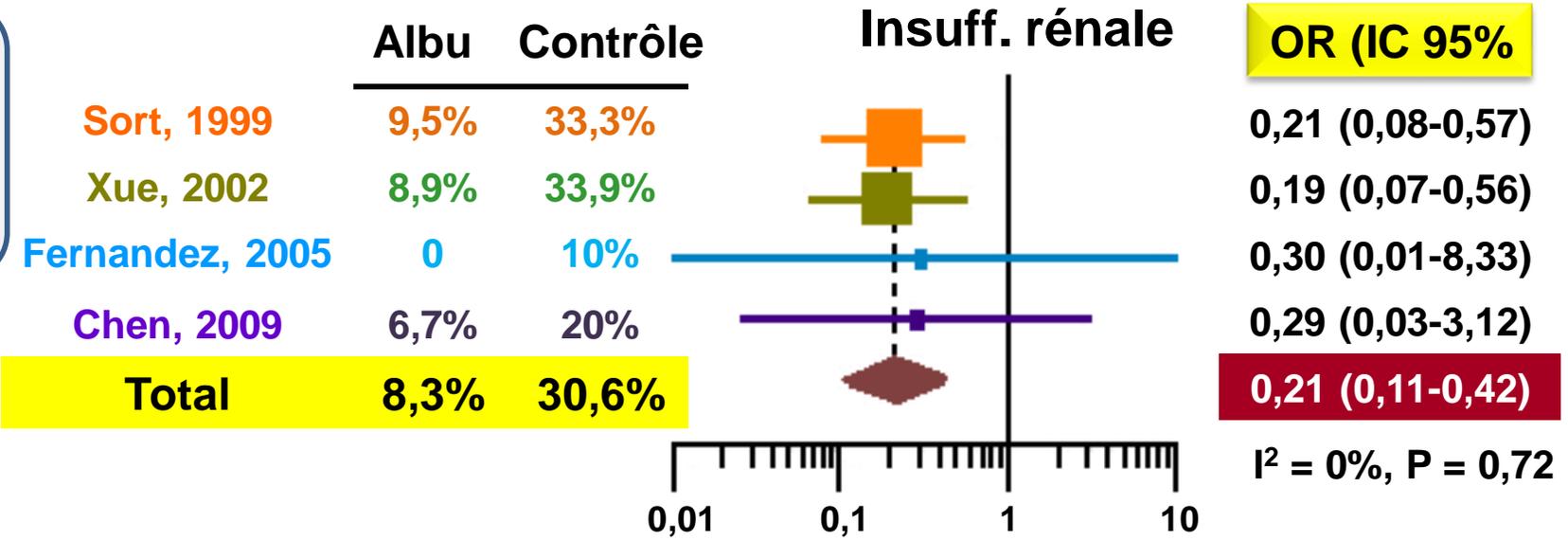
**DCPP** : dysfonction circulatoire post-paracentèse



# Prévention de l'AKI : infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) et autres infections bactériennes (2)

**Méta-analyse**  
**ISLA et perfusion d'albumine**  
 4 études randomisées (n = 288)

Salerno F, et al.  
*Clin Gastroenterol Hepatol*  
 2013;11:123-30



*J Hepatol* 2018

1. En cas d'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA), administrer de l'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1 g/kg à J3).
2. En cas d'infection ≠ de l'ISLA, l'utilisation de l'albumine en routine n'est pas recommandée

# Prise en charge de l'Acute Kidney Injury (AKI) au cours de la cirrhose en 2019

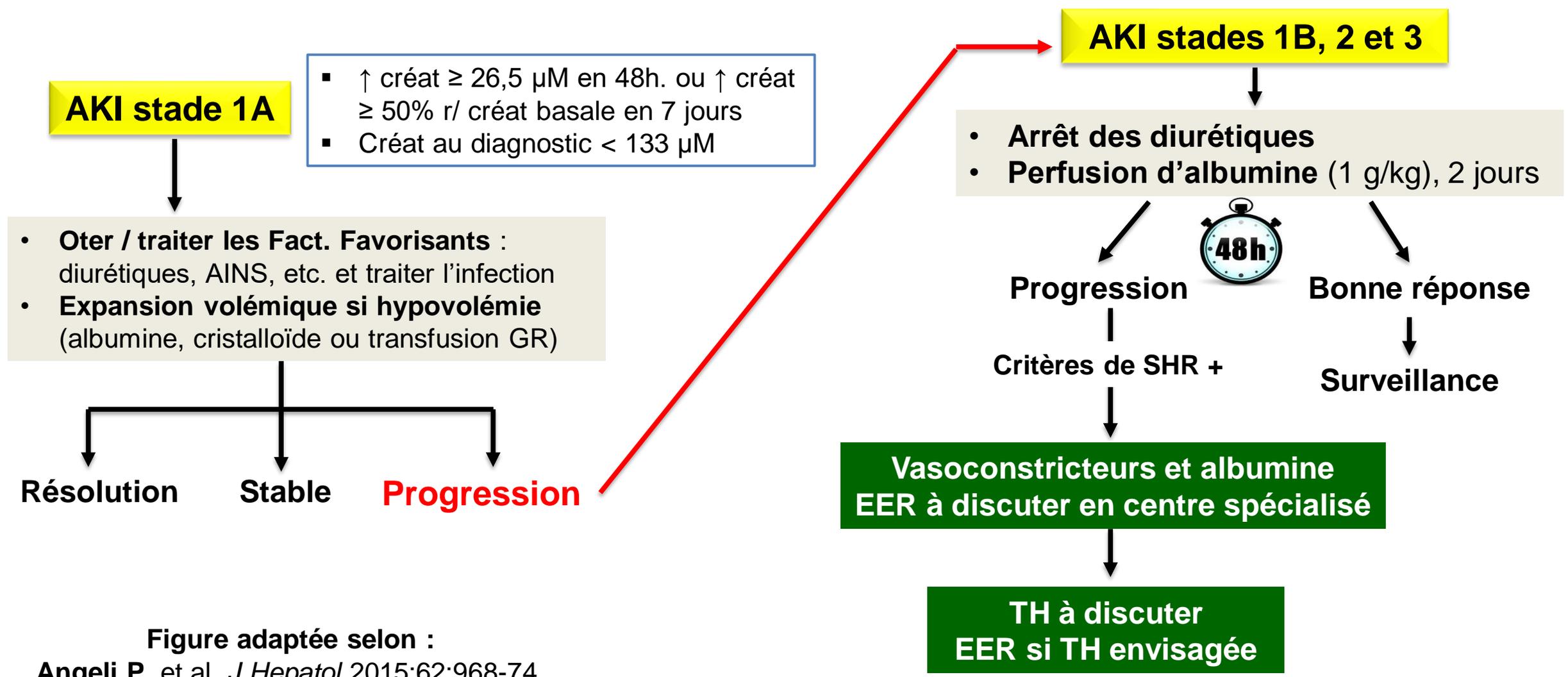


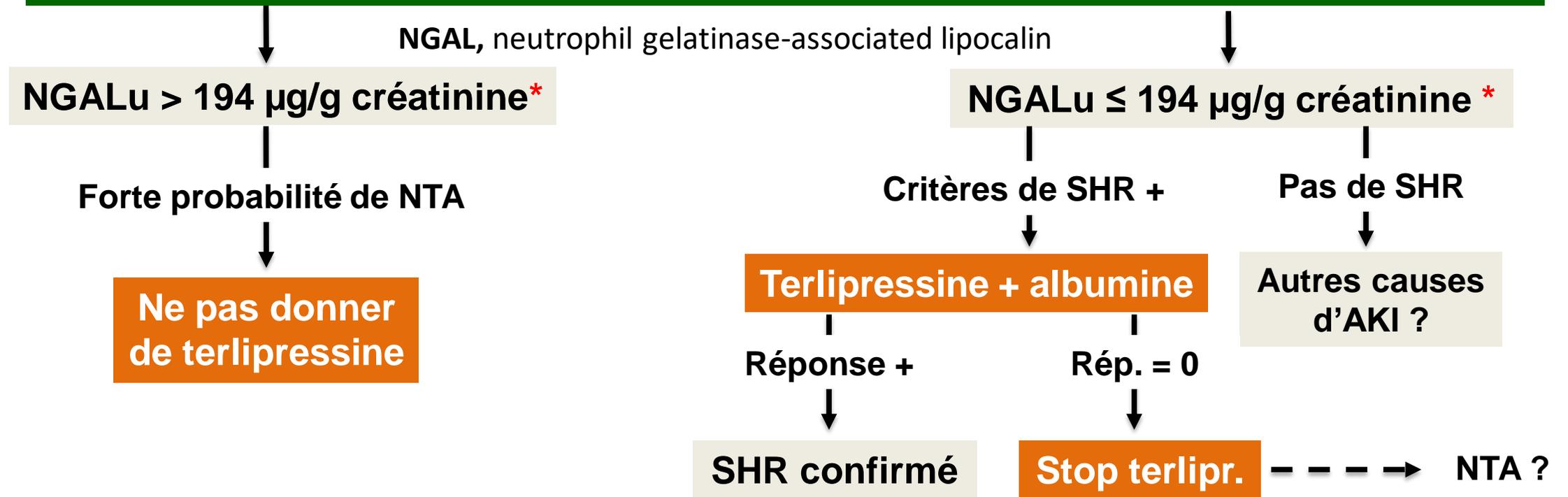
Figure adaptée selon :  
 Angeli P, et al. *J Hepatol* 2015;62:968-74.  
 EASL CPG. *J Hepatol* 2018;69:406-60.

EER = épuration extra-rénale; TH, transplantation hépatique



# Les marqueurs d'atteinte tubulaire pourraient guider le traitement d'une Acute Kidney Injury

**AKI + expansion volémique NON efficace par albumine (1 g/kg, 2 jours)  
Syndrome hématorénal (SHR) ou nécrose tubulaire aiguë (NTA) ??**



**Actuellement, il n'y a pas de marqueurs capable de différencier clairement l'AKI-SHR de l'AKI-NTA**

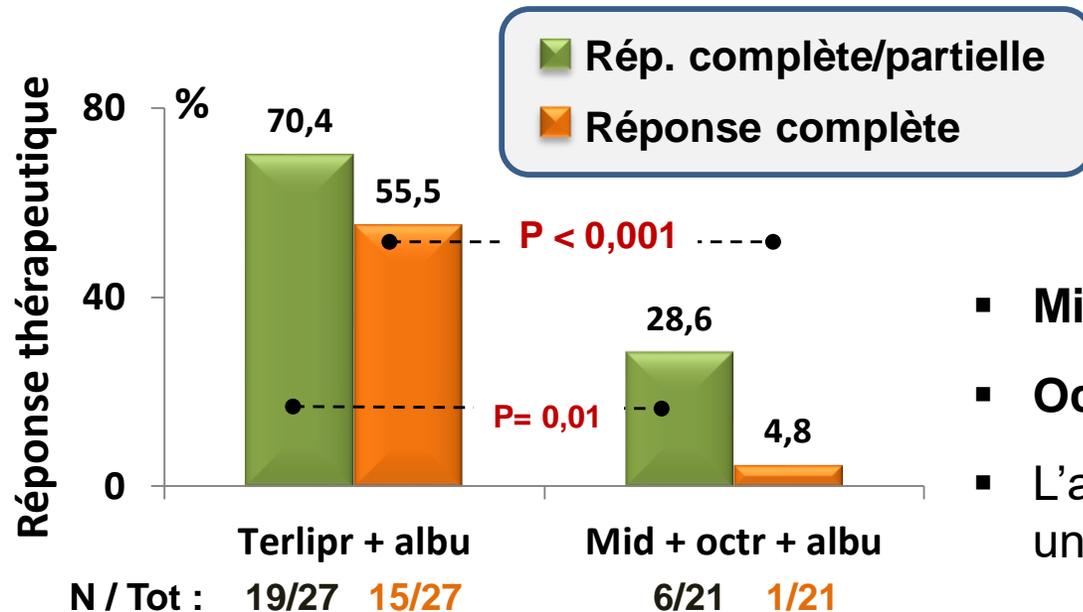
# Le syndrome hépatorénal : les vasoconstricteurs en pratique

Terlipressine  
en 1<sup>ère</sup> ligne

Durée : 14 jours maxi (arrêt avant si la créat  $< 133 \mu\text{M}$ ) et toujours associer l'albumine IV : 20-40 g/jr

- Doses: 0,5 -2 mg /4-6h en bolus ou en **infusion continue ++**, dose maximale 12 mg/jr
- Débuter par 2-4 mg/24 h et  $\uparrow$  dose si baisse de la créatininémie  $< 25\%$  à J3

Mindikoglu AL. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:162-77. Cavallin M, et al. *Hepatology* 2016;63:983-92.



■ = Critère de jugement principal  
(créatininémie  $< 133 \mu\text{M}$ )

- **Midodrine**: 7,5 mg x 3/jr per os, dose maxi 12,5 mg x 3/jr
- **Octréotide** : 100  $\mu\text{g}$  x 3/jr IV, dose maxi 200  $\mu\text{g}$  x 3/jr
- L'association **midodrine + octréotide + albumine** reste une option pour l'EASL (I;1)

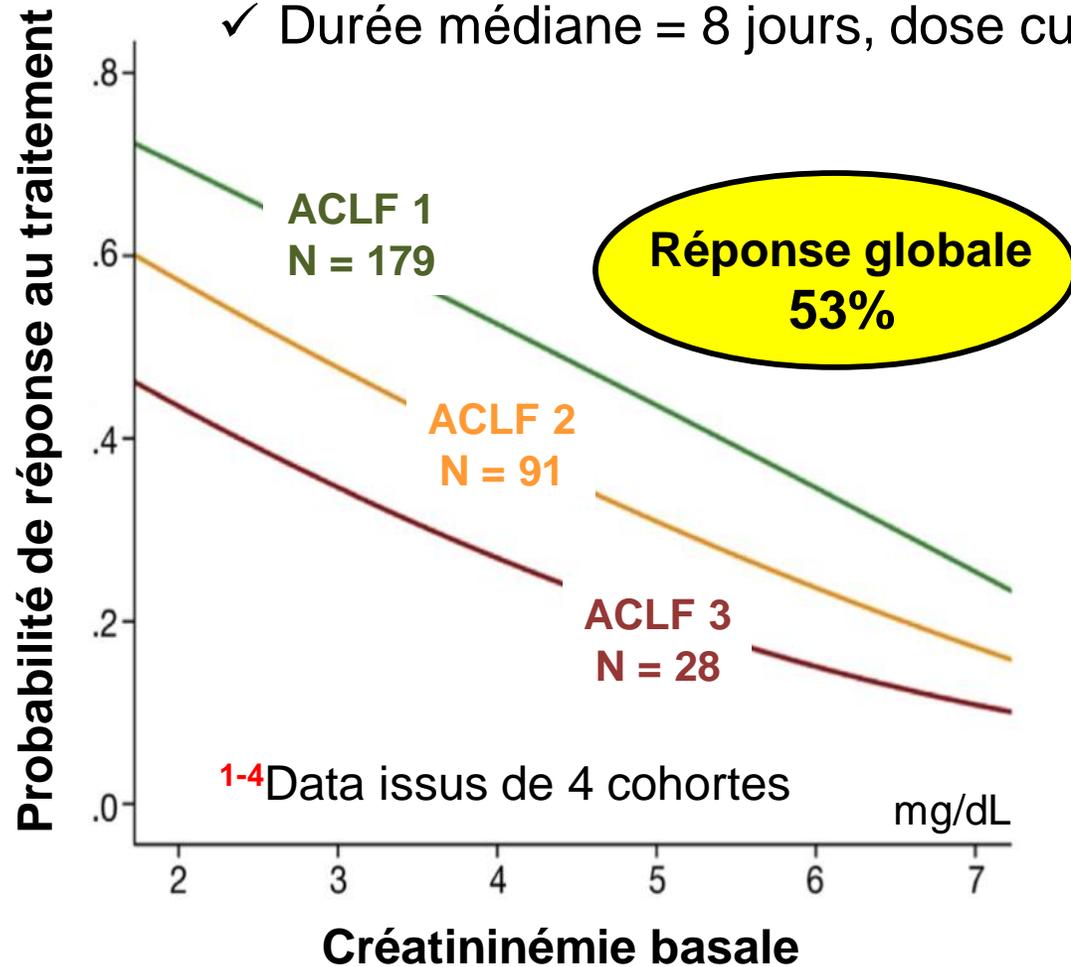
Cavallin M, et al. *Hepatology* 2015;62:567-74.

Midodrine + octréotide

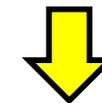
# La créatininémie et le grade ACLF prédisent la réponse thérapeutique du SHR : **ne pas tarder pour traiter !**

Piano S, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1792-1800

- ✓ Patients ayant un **SHR-1** traités par **terlipressine + albumine**.
- ✓ Durée médiane = 8 jours, dose cumulée de terlipressine = 24 mg [IQR: 14-42 mg]



Créatininémie initiale  
et  
Grade ACLF

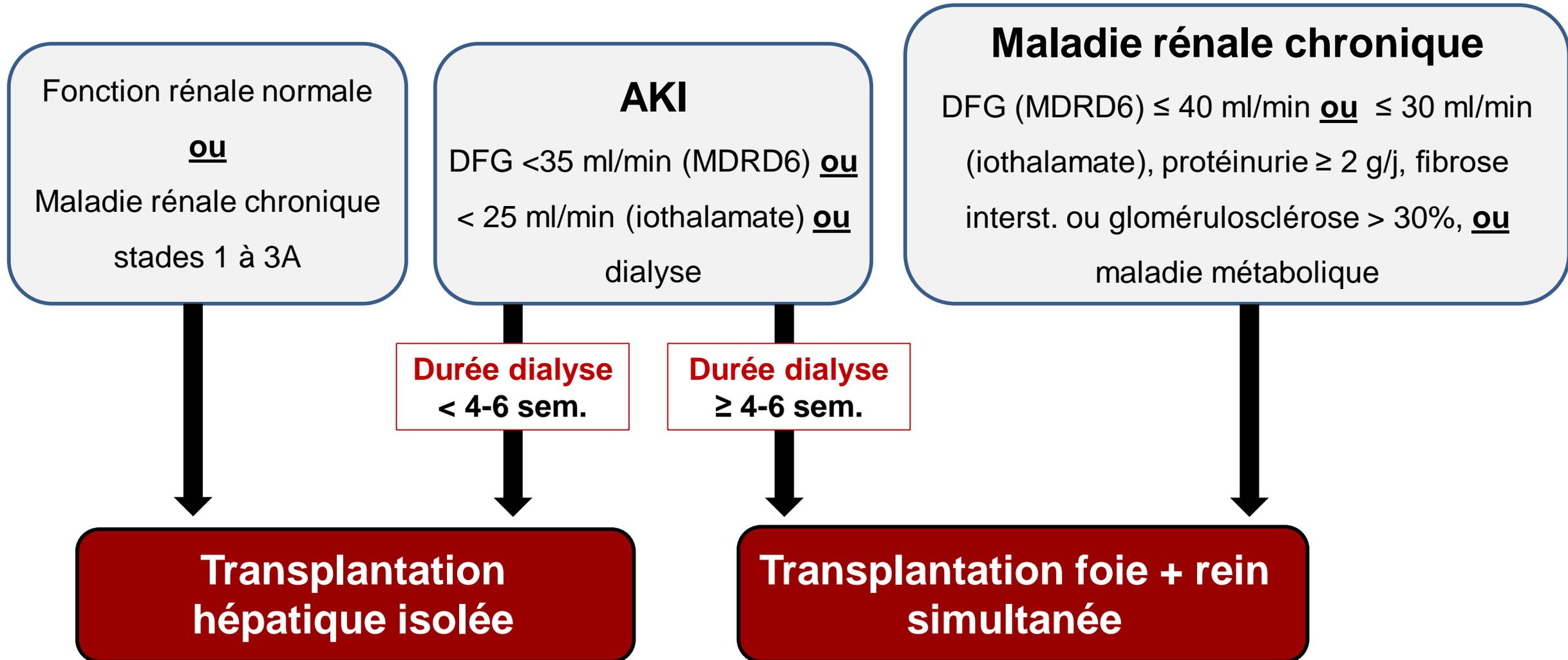


Variables indépendantes  
prédisant la réponse au  
traitement

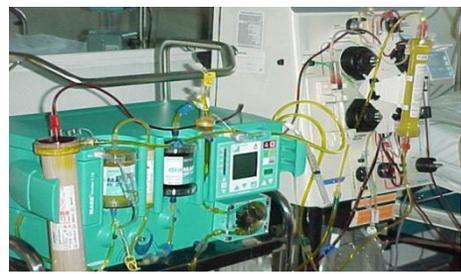
ACLF : Acute on Chronic Liver Failure

<sup>1</sup>Cavallin M, et al. *Hepatology* 2013, <sup>2</sup>Cavallin M, et al. *Hepatology* 2016, <sup>3</sup>Moreau R, et al. *Gastroenterology* 2013, <sup>4</sup>Rodriguez E, et al. *J Hepatol* 2014.

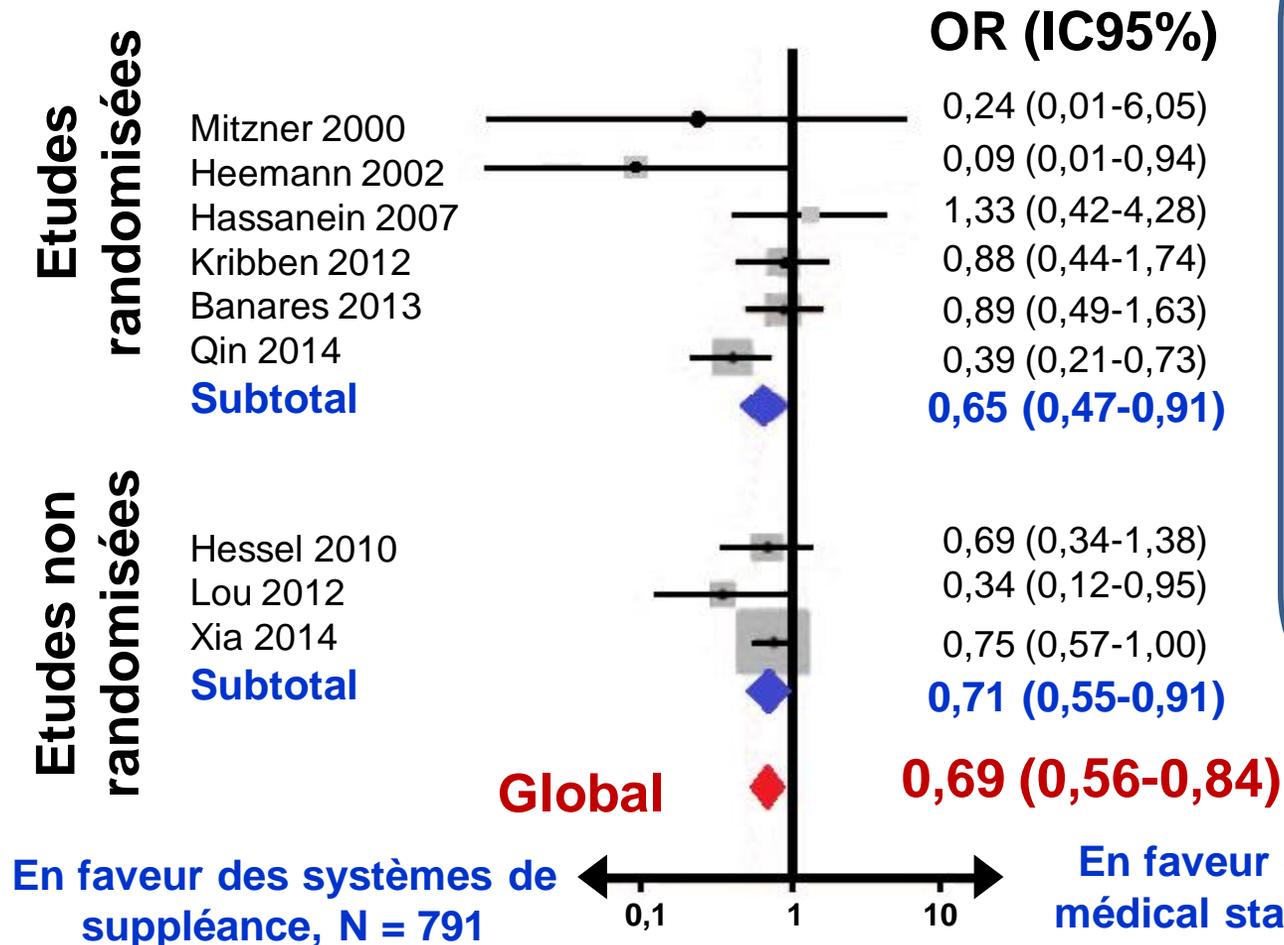
# Algorithme décisionnel pour la greffe foie-rein simultanée ou pour la greffe de foie isolée



# Les systèmes de suppléance hépatique artificiels : une méta-analyse



## Mortalité à 1 mois, patients en ACLF



- Systèmes reposant sur le principe d'une dialyse à l'albumine combinée à une épuration extrarénale conventionnelle
- Amélioration inconstante de la survie
- Pas recommandé (EASL 2018) dans la prise en charge du SHR
- Leur place chez des patients instables, en attente de transplantation hépatique, reste à démontrer

Shen Y, et al. *Medicine* 2016;95:e2506

## • POINTS FORTS

1. 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.
2. 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.
3. **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.
4. 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.
5. **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.