

Cirrhose Sévère. Diversités des Atteintes Rénales.

Richard Moreau

**Laboratoire d'Hémodynamique splanchnique et de Biologie Vasculaire, INSERM et Service
d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy**

Les atteintes rénales aiguës ou chroniques sont des complications fréquentes de la cirrhose en fin d'évolution sans que toutefois leur incidence exacte soit connue. Les causes d'atteintes rénales associées à la cirrhose sont nombreuses. Parmi celles-ci, il en est une qui est spécifique à cette maladie chronique du foie, il s'agit du syndrome hépatorénal (SHR), dont la présentation clinique peut être aiguë (SHR de type 1) ou chronique (SHR de type 2). Chez les malades atteints de cirrhose en fin d'évolution, qui en théorie sont candidats à la transplantation hépatique, les atteintes rénales aiguës ou chroniques induisent une morbidité et une mortalité significatives, justifiant que l'on s'intéresse à leur diagnostic, leur traitement et leur prévention.

INSUFFISANCES RENALES AIGUES

Définitions

L'insuffisance rénale aiguë est caractérisée par une diminution brutale du débit de filtration glomérulaire (DFG) (1,2). Chez les malades sans insuffisance rénale à l'entrée à l'hôpital, le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë est fait quand la concentration sérique de créatinine dépasse le seuil de 130 µmol/L ou encore augmente de 50% par rapport à la valeur mesurée à l'admission. Chez les malades avec une dysfonction rénale à l'admission, l'insuffisance rénale aiguë se définit par une augmentation de 50% de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur basale. L'insuffisance rénale aiguë résultant d'une hypoperfusion rénale sans lésion cellulaire intra-rénale est appelée insuffisance rénale fonctionnelle (appelée par les auteurs anglo-saxons : insuffisance pré-rénale, ou encore azotémie pré-rénale). La dysfonction rénale due à une obstruction sur les voies urinaires est appelée insuffisance "post-rénale". L'insuffisance rénale aiguë due à une cause primitivement intra-rénale est appelée insuffisance rénale intrinsèque. Celle-ci peut être due à une nécrose tubulaire, une glomérulonéphrite ou une néphrite interstitielle.

L'insuffisance rénale fonctionnelle est un état pré-ischémique : en effet, il peut conduire à une nécrose tubulaire ischémique quand la diminution du débit sanguin est suffisante pour causer une mort des cellules tubulaires rénales.

Chez les malades atteints de cirrhose, l'insuffisance rénale aiguë est due soit à une insuffisance rénale fonctionnelle, soit à une nécrose tubulaire ischémique. Autrement dit, plus de 90% des cas d'insuffisance rénale aiguë sont la conséquence d'une hypoperfusion rénale.

Causes d'insuffisance rénale fonctionnelle

Avant de commenter les causes attendues d'insuffisance rénale fonctionnelle dans la cirrhose, deux points importants doivent être notés. En premier lieu, l'insuffisance rénale fonctionnelle se développe habituellement chez les malades avec une ascite. Ces malades ont déjà des anomalies circulatoires significatives : vasodilatation splanchnique et hypertension portale, vasodilatation systémique avec hypotension et hypovolémie artérielles, vasoconstriction et hypoperfusion rénales. Ces anomalies rénales sont en fait une réponse réflexe à l'hypotension artérielle et à l'hypovolémie artérielles.

Cependant, il faut noter qu'à ce stade, les malades ont généralement un DFG pas ou peu diminué. En second lieu, les causes d'insuffisance rénale fonctionnelle accentuent la diminution de la perfusion rénale et induisent une diminution du DFG.

Par définition, l'insuffisance rénale fonctionnelle est rapidement réversible si une perfusion rénale satisfaisante est restaurée par le traitement approprié. Ce faisant, la correction de l'insuffisance rénale par le traitement approprié confirme le caractère fonctionnel de l'insuffisance rénale et a donc une valeur diagnostique (2).

L'hypovolémie vraie induite par une hémorragie compliquant une hypertension portale ou encore par des pertes liquidiennes gastro-intestinales ou rénale est une cause fréquente d'insuffisance rénale fonctionnelle. L'hypovolémie vraie est responsable d'un état choc ou simplement d'une hypotension artérielle. De plus, chez les malades avec une hémorragie digestive, le remplissage vasculaire est généralement utilisé de façon prudente pour ne pas augmenter la pression porte et ainsi augmenter le risque de récurrence hémorragique. Tous ces facteurs concourent à la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle après une hémorragie digestive. Par ailleurs, l'hypovolémie vraie peut être le résultat de vomissements ou de diarrhée, de fuites urinaires induites par un traitement diurétique ou une glycosurie.

Le sepsis sévère (dont la forme la plus sévère est le choc septique) est défini par l'association d'un sepsis et d'une dysfonction aiguë d'organe. Le sepsis lui-même est défini par l'association d'une infection bactérienne connue ou suspectée et d'au moins deux signes appartenant au syndrome de réponse inflammatoire systémique. Les signes de ce syndrome sont les suivants : température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36^{\circ}\text{C}$, fréquence cardiaque ≥ 90 batt/min, fréquence respiratoire ≥ 20 cycles/min (ou $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mm Hg), leucocytes sanguins $\geq 12000/\text{mm}^3$ ou $\leq 4000/\text{mm}^3$ ou la présence de plus de 10% de neutrophiles immatures. Dans la population générale, les malades avec un choc septique développent une insuffisance rénale fonctionnelle. Un certain nombre de malades avec un sepsis développent une insuffisance rénale sans qu'il y ait d'état de choc. Une vasoconstriction rénale joue un rôle crucial dans le développement de l'insuffisance rénale fonctionnelle associée au sepsis. Cette insuffisance rénale répond au remplissage vasculaire. Chez les malades atteints de cirrhose, l'insuffisance rénale est fréquente à l'occasion d'une infection bactérienne, notamment une infection spontanée du liquide d'ascite. Un choc septique survient chez 10% des malades avec une infection de l'ascite, 20 à 40% des malades avec ce type d'infection ont une insuffisance rénale fonctionnelle sans état de choc. Cependant, on dispose de très peu d'informations sur le mécanisme de cette insuffisance rénale. Notamment, les questions suivantes sont aujourd'hui sans réponses : l'insuffisance rénale est-elle la conséquence du sepsis ? ou bien a-t-on affaire à une SHR de type 2 compliqué d'infection du liquide d'ascite ?

L'administration intra-vasculaire de produits de contraste radiographiques peut induire une insuffisance rénale fonctionnelle due à une vasoconstriction rénale. Il existe trois facteurs de risque importants pour le développement de la néphropathie induite par les produits de contraste radiographiques : l'insuffisance rénale chronique, le diabète et la diminution du volume sanguin artériel. Les malades atteints de cirrhose avec une ascite ayant fréquemment au moins un de ces trois facteurs de risque, on peut s'attendre à ce que la néphropathie induite par les produits de contraste soit fréquente chez ces malades. Si tel était le cas, il faudrait recommander d'utiliser un traitement préventif de la néphropathie (hydratation et/ou administration d'N-acétylcystéine), à chaque fois que les produits de contraste sont utilisés. Cependant, une étude récente a montré que l'administration de produits de contraste à des malades atteints de cirrhose qui n'avaient pas reçu de traitement préventif n'a pas eu d'effets sur la fonction rénale. Ces résultats inattendus demandent à être confirmés.

Un certain nombre de médicaments peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle due à une vasoconstriction rénale. La régression de ces anomalies à l'arrêt du médicament confirme le diagnostic d'insuffisance rénale fonctionnelle. Les médicaments pouvant être cause sont : les dérivés nitrés ou les substances inhibant l'action de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs (c'est-à-dire, des médicaments qui inhibent les deux iso-formes de cyclo-oxygénase (COX) : COX-1 et COX-2).

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (celecoxib et rofecoxib) récemment développés pourraient

être moins "néphrotoxiques" que les AINS non sélectifs. Cependant, les inhibiteurs des COX-2 peuvent induire une insuffisance rénale chez les malades non cirrhotiques avec une hypovolémie artérielle.

Cinq pour cent des malades admis pour une hémorragie digestive compliquant une hypertension portale et 30% de ceux admis pour une infection spontanée de l'ascite développent un SHR de type 1 pendant l'hospitalisation. Le SHR de type 1 survient également chez 10% des malades avec une ascite traitée par paracentèse non compensée et chez 25% des malades avec une hépatite alcoolique aiguë sévère. Une vasoconstriction rénale intense joue un rôle essentiel dans le développement de l'insuffisance rénale. Cette vasoconstriction rénale est la conséquence réflexe de la vasodilatation splanchnique qui est très marquée chez ces malades. Au moment où le diagnostic de SHR est fait, il n'y a pas d'histoire récente d'état de choc, d'hypovolémie vraie ou d'administration de substances néphrotoxiques. De plus, il n'y a pas de signe de sepsis non contrôlé. Finalement, l'insuffisance rénale ne s'améliore pas après l'administration d'une solution de remplissage vasculaire et l'arrêt des diurétiques. Soixante pour cent des malades avec un diagnostic clinique de SHR de type 1 ont une amélioration de la fonction en réponse à un traitement vasoconstricteur splanchnique (terlipressine, noradrénaline). La probabilité de survie des malades avec un SHR de type 1 est seulement de 40% à un mois.

Insuffisance rénale intrinsèque

Nécrose tubulaire aiguë

Les lésions du tubule rénal peuvent être d'origine ischémique ou toxique (2). Toutes les causes d'insuffisance rénale fonctionnelle peuvent conduire à une nécrose tubulaire ischémique. L'administration d'antibiotiques du type antibiotique aminoglycoside est une cause de nécrose tubulaire toxique. L'ischémie et les toxines peuvent s'associer pour induire une nécrose tubulaire chez les malades hospitalisés en réanimation.

Glomérulonéphrite aiguë

Quelques cas de glomérulonéphrite aiguë infectieuse ont été rapportés chez les malades atteints de cirrhose (2). Le site de l'infection était l'oropharynx, la peau ou l'endocardie. Chez les malades avec une cirrhose due au virus C de l'hépatite, une glomérulonéphrite membrano-proliférative cryoglobulinémique est une cause rare d'insuffisance rénale aiguë. Une hématurie macroscopique associée à une insuffisance rénale aiguë peut compliquer une glomérulopathie à dépôts d'IgA.

Diagnostic

Puisque l'insuffisance rénale aiguë survient principalement chez les malades avec une cirrhose décompensée, le diagnostic de la maladie du foie est généralement facile. En revanche, le diagnostic de la cause d'insuffisance rénale peut être difficile et l'enquête doit être la plus complète possible. Deux examens doivent être commentés : l'analyse des urines et la biopsie rénale.

Analyse des urines

Elle est très importante (2). Par exemple, la présence de cylindres granuleux est évocatrice de lésions tubulaires rénales toxiques ou ischémiques. La présence de cylindres hématiques est typique d'une glomérulonéphrite. Les malades avec une glomérulonéphrite ont une protéinurie élevée. En revanche, la protéinurie est absente ou modérée dans les autres causes d'insuffisance rénale.

Les indices urinaires (osmolalité urinaire, concentration urinaire de sodium et fraction d'expression sodée) peuvent aider au diagnostic différentiel entre l'insuffisance rénale fonctionnelle (incluant le SHR) et la nécrose tubulaire. La capacité du tubule rénal à réabsorber le sodium et à concentrer l'urine est préservée dans l'insuffisance rénale fonctionnelle mais altérée dans la nécrose tubulaire. Par conséquent, les malades avec une insuffisance rénale fonctionnelle ont une concentration urinaire de sodium basse (< 30 mmol/L) et une osmolalité urinaire élevée (> 500 mOsm/kg). En revanche, les malades avec une nécrose tubulaire ont une concentration urinaire de sodium élevée (> 40 mmol/L) et

une osmolalité urinaire < 350 mOsm/kg. Cependant, la concentration urinaire de sodium peut être basse précocement dans l'évolution de certains processus conduisant à la nécrose tubulaire, tels que le sepsis, l'administration de produits de contraste radiographiques ou l'obstruction des voies urinaires.

L'ensemble de ces considérations indique que dans la pratique clinique, il est souvent difficile de différencier le SHR de type 1 des autres causes d'insuffisance rénale aiguë. Le Club International de l'Ascite a proposé que six critères majeurs doivent être présents pour affirmer le diagnostic de SHR : a) cirrhose sévère, b) hypofiltration glomérulaire (clairance de la créatinine < 40 mL/min ou concentration sérique de créatinine > 130 μ mol/L), c) absence de choc, d'infection bactérienne en cours, de traitement récent ou en cours avec un médicament néphrotoxique, d) absence de perte liquidienne gastro-intestinale, e) absence d'amélioration de la fonction rénale en débit de l'optimisation de la volémie (en arrêtant les traitements diurétiques et en administrant une solution de remplissage vasculaire), f) protéinurie inférieure à 0,5 g/24 h et absence de néphropathie obstructive à l'examen échographique.

Un des critères les plus importants est l'absence de réponse rénale après l'administration d'une solution de remplissage vasculaire chez les malades avec un SHR. En effet, bien qu'il y ait une augmentation du débit de filtration glomérulaire en réponse à l'expansion volémique dans la plupart des cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, ce débit continue d'augmenter en dépit de l'épreuve de remplissage chez les malades avec un SHR. Cependant, puisque les malades avec une nécrose tubulaire ne répondent pas à l'épreuve de remplissage, cette épreuve ne peut pas être utilisée pour distinguer un SHR d'une nécrose tubulaire. Ceci est une limitation importante du critère du Club International de l'Ascite. Il faut souligner que les malades avec un SHR ont une amélioration de la fonction rénale après l'administration d'un vasoconstricteur splanchnique tel que la terlipressine, alors que le traitement vasoconstricteur n'améliore pas la fonction rénale en cas de nécrose tubulaire. Donc, la réponse rénale à un agent vasoconstricteur splanchnique pourrait être utilisée pour différencier le SHR de la nécrose tubulaire.

Biopsie rénale

La biopsie rénale n'est généralement pas nécessaire pour le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë. Cet examen est réservé aux cas difficiles et doit être fait par voie transveineuse (3).

ATTEINTES RENALES CHRONIQUES

Définitions

L'estimation du DFG est la meilleure mesure de la fonction rénale globale. Chez l'adulte jeune (20 à 30 ans), le DFG normal est de 125 mL/min. $1,73$ m² de surface corporelle. Le DFG diminue ensuite avec l'âge. Les malades atteints de cirrhose en fin d'évolution ayant environ 50 ans, le DFG normal attendu pour cet âge est ≥ 90 mL/min. $1,73$ m². Pour estimer le DFG, l'équation MDRD (pour Modification of Diet in Renal Disease) est maintenant la plus utilisée (4). Cette équation prend en compte quatre variables : l'âge, le sexe, l'origine ethnique et la concentration sérique de créatinine. Il est à noter que comparée à l'équation bien connue de Cockcroft-Gault, l'équation MDRD a l'avantage de ne pas dépendre de la connaissance du poids corporel, qui, en cas de cirrhose avec une ascite, est souvent difficile à apprécier.

Le DFG est discrètement diminué lorsque sa valeur est comprise entre 60 et 90 mL/min. $1,73$ m², modérément diminué pour des valeurs entre 30 et 59 mL/min. $1,73$ m² et sévèrement diminué pour des valeurs ≤ 29 mL/min. $1,73$ m². Un DFG ≤ 60 mL/min. $1,73$ m² pendant au moins trois mois autorise à parler de maladie rénale chronique. Une insuffisance rénale chronique est définie par un DFG ≤ 29 mL/min. $1,73$ m² ou l'apparition d'une maladie rénale en fin d'évolution nécessitant l'épuration extra-rénale ou la transplantation rénale.

Atteintes rénales chroniques dans la cirrhose en fin d'évolution

En fait, il existe peu d'informations sur ce type d'atteintes rénales. Cependant, une première approche

est fournie par une étude conduite chez un grand nombre de malades suivis avant et après transplantation hépatique (5). Environ 50% de ces malades avaient un DFG estimé $< 90 \text{ mL/min.1,73 m}^2$ avant la transplantation. Certains de ces malades avaient probablement une ascite réfractaire et une atteinte rénale fonctionnelle d'intensité variable (c'est-à-dire, variant de discrète à sévère). L'insuffisance rénale fonctionnelle prolongée est connue sous le nom de SHR de type 2. On ne sait pas si une atteinte fonctionnelle prolongée peut conduire à des lésions ischémiques tubulaires rénales.

Environ 10% des malades ont un diabète connu avant la transplantation hépatique (5). Bien que le diabète soit une cause bien établie d'atteinte rénale chronique chez des malades sans maladie du foie, son impact sur la fonction rénale des malades avec une cirrhose en fin d'évolution n'est pas connu. Cet impact existe très probablement comme le suggère l'association forte existant entre la présence d'un diabète et la caractéristique réfractaire de l'ascite. Parmi les malades avec une ascite réfractaire ceux qui ont un diabète ont une probabilité de survie significativement inférieure à celle des malades sans diabète. L'effet du traitement du diabète sur la fonction rénale et la survie n'est pas connu.

Plus de 20% des malades recevant un transplant hépatique ont une sérologie positive pour le VHC (5). Une proportion non connue de ces malades doit avoir une glomérulonéphrite associée au VHC.

Le fait que 50% des malades aient un DFG $\geq 90 \text{ mL/min.m}^2$ avant la transplantation n'exclut pas l'existence d'une atteinte rénale chronique, au moins chez ceux qui ont des facteurs de risque d'atteinte rénale (par exemple, un âge ≥ 60 ans, un diabète, une maladie auto-immune, un épisode récent d'insuffisance rénale aiguë). Ce type d'atteinte rénale chronique devrait être dépisté, au moins chez les malades à risque par une mesure correcte de la protéinurie.

Atteintes rénale chroniques et transplantation hépatique

Après transplantation, les malades reçoivent un traitement par anti-calcineurine pouvant induire une insuffisance rénale chronique dans 15% des cas (5). Un tiers des cas d'insuffisance rénale chronique post-transplantation nécessite l'hémodialyse voire la transplantation rénale. Après transplantation hépatique, l'insuffisance rénale chronique est un facteur significatif de risque de décès. Un certain nombre de variables obtenues avant la transplantation sont des facteurs indépendants prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale chronique post-transplantation. Ces variables avant transplantation sont : le plus grand âge, le sexe féminin, l'existence d'un diabète, une sérologie positive pour le VHC, l'hémodialyse, la diminution du DFG. De façon intéressante, le risque de développer une insuffisance rénale chronique post-transplantation existe même en cas de réductions discrètes du DFG avant la transplantation. En effet, si l'on se fonde sur le DFG pré-transplantation, le risque de développer une insuffisance rénale post-transplantation augmente de 50% chez les malades qui ont un DFG discrètement abaissé entre 60 et 89 mL/min.m^2 par rapport à ceux qui ont un DFG $\geq 90 \text{ mL/min.m}^2$.

CONCLUSIONS

Les atteintes rénale aiguës ou chroniques sont fréquentes chez les malades atteints de cirrhose en fin d'évolution. En raison de la morbidité et de la mortalité qu'elles peuvent induire, ces atteintes rénales doivent être reconnues et si possible traitées.

REFERENCES

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
2. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis. Perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-43.

3. Jouët P, Meyrier A, Mal F, Callard P, Guettier C, Stordeur D, Trinchet JC, et al. Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities. *Hepatology* 1996;24:1143-7.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
5. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.