

Une insuffisance rénale fonctionnelle

Un foie qui fait mal aux reins

Elisabeth Stamm^a, Astrid Marot^b, Olivier Lamy^c, Julien Castioni^c^a Service de médecine interne, Ensemble Hospitalier de la Côte EHC Morges, Morges; ^b Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne; ^c Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

Description du cas

Ce vigneron de 50 ans est admis aux urgences pour des douleurs abdominales crampiformes en augmentation depuis 3 jours, diffuses, sans autre symptôme digestif. Il est porteur d'une cirrhose éthylique CHILD-PUGH C (13 points), compliquée de varices œsophagiennes de stade II traitées par ligatures et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) multifocal traité par chimio- et radio-embolisation. Son traitement est le suivant: torasémide, spironolactone, propranolol, ésomeprazole, vitamines B, vitamine K et des laxatifs.

L'examen clinique révèle une somnolence, un asterixis et divers signes d'hépatopathie (ascite, ictère, angiomes stellaires, peau fine, leuconychie, hépato-splénomégalie et plusieurs hématomes). L'abdomen est sensible, sans défense ni détente. Il n'y a pas de globe urinaire, ni de fécalome.

Les examens de laboratoire mettent en évidence une insuffisance rénale aiguë (créatinine 319 mmol/l, clairance selon GFR à 18 ml/min/1,72 m²), une augmentation des transaminases à cinq fois la norme et une bilirubine totale à 300 mmol/l (norme <21 mmol/l). Les autres données anormales sont: ammonium 100 mmol/l (norme 10–50 mmol/l), thrombocytes 80 G/l (norme 150–350 G/l), albumine 22 g/l (norme 32–52 g/l), INR 1,5. Il n'y a pas de trouble électrolytique. Un CT cérébral exclut un processus expansif ou hémorragique. Il n'y a pas de trouble métabolique, de prise d'un médicament psychotrope ou d'anomalie centrale. Le diagnostic d'encéphalopathie hépatique (EH) est retenu.

Question 1: Quel facteur précipitant d'encéphalopathie hépatique est le moins urgent à écarter et à corriger?

- a) Hémorragie digestive haute
- b) Récidive du carcinome hépatocellulaire
- c) Hépatite alcoolique aiguë
- d) Péritonite bactérienne spontanée
- e) Constipation

Toutes les réponses sont des facteurs précipitant de l'EH (tab. 1). Ils doivent être recherchés, car leur éviction est généralement suffisante pour traiter les symptômes neurologiques aigus. Une hémorragie digestive est fréquente mais moins probable dans le cas présent en l'absence d'extériorisation, d'anémie ou d'orthostatisme au test de Schellong et d'un toucher rectal normal.

Un CHC est plus rarement responsable d'une insuffisance hépatique compliquée d'une EH. Moins urgent et

Tableau 1: Facteurs précipitants de l'encéphalopathie hépatique (EH), par ordre de fréquence (adapté des réf. [1, 3]). Une EH récurrente se répète dans un intervalle de moins de 6 mois.

EH épisodique	EH récurrente
Infection	Désordre électrolytique
Hémorragie digestive	Infections
Abus de diurétique	Constipation
Désordre électrolytique	Abus de diurétique
Constipation	Hémorragie digestive

plus difficile à corriger, il peut être recherché dans un deuxième temps.

L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est sous-estimée et doit être évoquée lors de l'apparition récente d'un ictère et de consommation importante d'alcool (tab. 2). Les transaminases sont en général peu élevées. Une hépatite aiguë (virale ou toxique) est ici écartée par l'anamnèse, les sérologies et les données biologiques.

La constipation est un facteur précipitant fréquent même si l'anamnèse ne la révèle pas toujours. Les laxatifs de type disaccharides non absorbables comme le lactulose et le lactitol sont souvent utilisés lors d'EH chronique. En plus de diminuer le temps de transit et donc d'absorption, ils abaissent l'absorption d'ammoniac: en diminuant le pH, ces deux laxatifs osmotiques sucrés permettent de transformer l'ammoniac NH₃ en ammonium NH₄⁺, cation non absorbable, et de sélectionner une flore intestinale qui produit moins d'ammoniac. La péritonite bactérienne spontanée (PBS) est le facteur précipitant le plus fréquent. Une analyse de l'ascite confirme la présence d'une PBS avec 1,2 G/l de neutrophiles (norme <0,25 G/l). Une antibiothérapie par ceftriaxone est rapidement initiée.

Question 2: Quelle est la prochaine étape thérapeutique?

- a) Restriction sévère en sel
- b) Antalgie par paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- c) Introduction de corticoïdes
- d) Introduction de rifaximine
- e) Arrêt des diurétiques et restauration du volume circulant

La restriction en sel est controversée et seule une restriction modérée est proposée dans la prise en charge chronique de l'ascite. Elle correspond à la prise de 80–120 mmol de sel par jour (4,6–6,9 g). Elle équivaut à un



Elisabeth Stamm

Tableau 2: Diagnostic d'hépatite aiguë alcoolique (HAA).

	Eléments en faveur d'une HAA*	Eléments en défaveur d'une HAA
Anamnèse	Abus d'alcool chronique	Anamnèse d'intoxication ou d'hépatite virale
Clinique et ultrason	Ictère depuis moins de 3 mois Fièvre Douleurs abdominale de l'hypo-chondre droit ou épigastriques	Ultrason abdominal avec doppler en faveur de: – obstruction biliaire – syndrome de Budd-Chiari
Laboratoire	- Amino-transférases élevées – souvent <300 IU/ml – maximum 500 IU/ml – ASAT : ALAT ≥2 - Gamma-glutamyl transférase (γGT) élevée - Bilirubin >86 μmol/l - INR élevé	Présence de: - Anticorps IgM anti-HAV - Antigène de surface HBV - Anticorps IgM core anti-HBV - Anticorps anti-HCV, ARN HCV
Biopsie [§]	Corps de Mallory entouré de poly-morpho-nucléaires	

* Il n'y a pas de test de laboratoire ou radiologique spécifique d'HAA.

§ Une biopsie est réalisée pour confirmation diagnostique en cas d'HAA sévère (score de Maddrey >32).

régime normal sans sel ajouté avec l'éviction des repas pré-préparés.

Le paracétamol peut être administré jusqu'à 2 g/j en cas de cirrhose compensée avec des transaminases dans la norme. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à proscrire en raison du risque d'atteinte rénale et d'hémorragie digestive. Les opiacés doivent être employés prudemment et à petites doses.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués en l'absence d'argument pour une HAA.

La rifaximine per os (550 mg, 2x/j) est recommandée en prévention de récurrence d'EH après le deuxième épisode d'EH et en complément d'un laxatif disaccharide. Cet antibiotique non absorbable permet de diminuer la flore intestinale bactérienne productrice d'ammoniac pour un coût mensuel d'environ cinq cents francs suisses.

Les diurétiques sont arrêtés en raison de l'insuffisance rénale. L'administration de sérum physiologique contribue à restaurer le volume circulant. L'état neurologique s'améliore en 24h. Par contre, la fonction rénale se détériore (créatinine 375 mmol/l) avec un sodium urinaire <10 mmol/l. Un syndrome hépatorénal (SHR) est évoqué tandis que d'autres étiologies sont *a priori* écartées (médicaments néphrotoxiques, nécrose tubulaire aiguë, obstruction post-rénale).

Question 3: A ce stade, quelle mesure proposez-vous?

- a) Sérum physiologique et albumine
- b) Terlipressine et albumine
- c) Ponction d'ascite et administration d'albumine
- d) Mise en place d'un shunt intra-hépatique porto-systémique (TIPS)
- e) Hémodialyse

La restauration du volume circulant doit être complète avant de débiter le traitement d'un SHR, par ex. avec du sérum physiologique et de l'albumine. De plus, chez les patients avec une PBS, l'administration d'albumine (1,5 g/kg le jour du diagnostic, puis 1 g/kg après 48 heures), en association avec les antibiotiques, prévient la survenue d'un SHR et améliore la survie à court terme.

La terlipressine est un vasoconstricteur splanchnique qui améliore la perfusion rénale. Son administration en intraveineux nécessite une surveillance hémodynamique en raison du risque de bradycardie et de vasoconstriction coronarienne.

Lorsqu'une ponction d'ascite est effectuée, l'administration d'albumine est supérieure aux autres substances colloïdes pour prévenir une dysfonction circulatoire induite par la paracentèse de plus de 5 litres et éviter ainsi un SHR.

Le shunt intra-hépatique porto-systémique (TIPS) permet une diminution de la pression portale, une activation des systèmes vasoconstricteurs et une augmentation de la perfusion rénale. Les contre-indications à la mise en place d'un TIPS sont fréquentes: EH, bilirubine supérieure à 250 μmol/l et score de CHILD-PUGH égal ou supérieur à 12.

L'hémodialyse n'améliore pas la survie des patients atteints de SHR. Elle est souvent mal tolérée et ne peut être considérée qu'en présence d'un projet de greffe hépatique. La fonction rénale du patient s'améliore après l'arrêt des diurétiques et l'administration d'albumine. Il est prêt, à présent, à quitter l'hôpital.

Question 4: Quel traitement habituel n'est pas repris à la sortie d'hôpital?

- a) Torasémide et spironolactone
- b) Thiamine
- c) Vitamine K
- d) Esomeprazole
- e) Propranolol

Les diurétiques, associés à la restriction sodée, sont souvent nécessaires à la prise en charge thérapeutique de l'ascite tant que la fonction rénale, les électrolytes et l'état circulatoire le permettent.

La carence en thiamine concerne 80% des patients alcooliques. Lors d'une hospitalisation, un traitement initial intraveineux de 300–1200 mg/j prévient la neuropathie périphérique, la cardiomyopathie et le syndrome de Wernicke-Korsakoff. Il est utile de le poursuivre per os à 100 mg/j.

La vitamine K prescrite quelques jours permet de synthétiser les facteurs de coagulation dépendants. Toutefois, aucune étude ne préconise de continuer ce traitement per os au long cours, qui peut amener le patient à se blesser en devant briser la fiole en verre prévue pour l'administration intraveineuse!

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont trop souvent utilisés sans indication évidente. Certaines études l'associent à un risque augmenté de PBS et à une diminution de l'absorption du magnésium, du calcium, du fer et de la vitamine B₁₂. Dans le cas présent, une maladie de reflux symptomatique motive la poursuite des IPP.

Tableau 3: Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal.

Cirrhose avec ascite
Créatinine plasmatique >133 mmol/l
Absence d'amélioration du taux de créatinine plasmatique (diminution à <133 mmol/l) après au moins 2 jours d'interruption des diurétiques et d'expansion volémique avec de l'albumine (dose recommandée 1 g/kg par jour)
Absence d'état de choc
Pas de traitement néphrotoxique en cours ou récent
Absence d'atteinte rénale organique (protéinurie <0,5 g/j, pas d'hématurie, échographie rénale normale)

Tableau 4: Le syndrome hépatorénal (SHR) de type I et II.

Type d'atteinte	Critères diagnostiques	Clinique
SHR de type I	Détérioration rapidement progressive (moins de 2 semaines) de la fonction rénale	Insuffisance rénale aiguë, hypotension, défaillance multi-organique
	Doublage de la créatinine atteignant une valeur de >220 mmol/l et/ou diminution de la clearance de la créatinine de départ de 50% pour atteindre une valeur <20 ml/min	Mortalité proche de 100%
SHR de type II	Insuffisance rénale stable ou lentement progressive	Développement d'une ascite réfractaire
	Créatinine >132 mmol/l et/ou clearance de la créatinine <40 ml/min	Survie meilleure comparée au SHR de type I mais diminuée par rapport aux cirrhotiques sans atteinte rénale

Tableau 5: Traitements vasoactifs du syndrome hépatorénal (adapté de réf. [3]).

Substance	Dosage et mode d'administration	Cible
Terlipressine	i.v. bolus 0,5–2 mg, 4–6×/j	Amélioration de la créatinine sérique (majoration par pallier après quelques jours, jusqu'à 12 mg/j ou effets indésirables et pendant maximum 14 j)
Vasopressine	i.v. continu 0,01–0,8 U/min	Augmentation de la TAM de 10 mm Hg ou supérieure à 70 mm Hg
Noradrénaline	i.v. continu 0,5 à 3 mg/h	Augmentation de la TAM de 10 mm Hg
Midodrine	M: per os 7,5–12,5 mg, 3×/j	Augmentation de la TAM de 15 mm Hg
+	+	
Octréotide	O: sous-cutané 100–200 µg, 3×/j O: alternative: i.v. bolus de 25 µg puis i.v. continu 25 µg/h	

Abréviations: i.v. = perfusion intraveineuse; TAM = tension artérielle moyenne.

Les bêta-bloquants non cardio-sélectifs sont recommandés en prophylaxie primaire ou secondaire de l'hémorragie digestive par hypertension portale. Leur arrêt dans la phase aiguë d'une PBS ou d'un SHR est controversé dans la littérature mais reste une mesure prudente.

Discussion

Le SHR est une insuffisance rénale fonctionnelle malgré un remplissage vasculaire adéquat. Il est observé uniquement chez les patients avec insuffisance hépatique et hypertension portale. Il résulte 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 faisant suite à une vasodilatation artérielle des territoires splanchniques et systémiques. Les mécanismes compensatoires sont une activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone qui mènent à une rétention sodée et à une expansion du volume extracellulaire sous forme d'ascite et d'œdèmes. Un facteur précipitant est retrouvé dans 75% des cas. Les médicaments néphrotoxiques (AINS, produits de contraste iodés, aminoglycosides...), les infections (PBS, pneumonie, pyélonéphrite), la diminution du volume sanguin artériel (hémorragie digestive haute, évacuation d'ascite volumineuse sans compensation volémique, une diurèse induite excessive), ou une insuffisance hépatique aiguë en sont les causes principales. Les critères diagnostiques du SHR distinguent un type I et II (tab. 3 et 4). Le type I est une aggravation de la fonction rénale rapidement progressive avec doublement de la créatininémie de base à >220 mmol/l en moins de 2 semaines avec un pronostic sombre. Le type II est une aggravation progressive de la fonction rénale avec développement d'une ascite réfractaire. Ainsi, la présence d'une insuffisance rénale préalable prédispose à la survenue d'un SHR. La survie médiane lors de SHR de type I sans traitement est d'environ 1 mois.

Le pronostic du SHR s'est considérablement amélioré avec le recours à un traitement vasoactif (terlipressine ou noradrénaline) associé à des perfusions d'albumine. Une diminution de la créatininémie >20% est un déterminant pronostique majeur de la survie à court terme. La terlipressine associée à l'albumine permet de normaliser la créatinine dans 77% des cas (25% si terlipressine seule). Un traitement par noradrénaline, ou par midodrine associée à de l'octréotide, sont des alternatives (tab. 5). Quelques études non contrôlées suggèrent une amélioration du pronostic du SHR après la mise en place d'un TIPS, mais son bénéfice sur la survie

n'est pas démontré. La transplantation hépatique reste le meilleur traitement du SHR. La survie à 5 ans d'un patient transplanté avec un SHR est d'environ 65%. En conclusion, le SHR est une des complications les plus sévères de la cirrhose décompensée. En l'absence de traitement, le pronostic est sombre. L'expansion volémique par perfusion d'albumine, en association avec les antibiotiques, diminue le risque de développer un SHR en cas de PBS. Dans le SHR de type I et II, un traitement vasoactif associé à des perfusions d'albumine améliore la fonction rénale dans la grande majorité des cas. La transplantation hépatique reste le meilleur traitement du SHR.

Correspondance:
Julien Castioni
Spécialiste
Médecine interne générale
Chef de clinique
Service de Médecine Interne
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
CH-1011 Lausanne
Julien.Castioni[at]chuv.ch

Réponses aux questions:

Question 1: b. Question 2: e. Question 3: a. Question 4: c.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–35.
- 2 Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):646–58.
- 3 Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397–417.
- 4 Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Sanchez-Avila F, Chavez-Tapia NC, Lopez-Arce G, Garcia-Osogobio S, Ruiz-Cordero R, et al. PPIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(46):5869–73.
- 5 Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. *Liver Int*. 2014;34(8):1153–63.