

Appréciation du débit de filtration glomérulaire et de la dysfonction rénale chez le cirrhotique

Assessment of Glomerular Filtration Rate and Kidney Dysfunction in Patient with Cirrhosis

C. Mousseaux · A. Bouguerba · S. Ayed · J. Barchasz · M. Boukari · D. Goldgran-Toledano · C. Bornstain · F. Vincent

Reçu le 22 février 2016 ; accepté le 6 juin 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Il est important d'évaluer avec précision le débit de filtration glomérulaire (DFG) des patients atteints de cirrhose du foie, en particulier en réanimation, de façon à assurer une adaptation optimale de la posologie de médicaments, à évaluer leur pronostic et à allouer au mieux des organes pour la transplantation. Les méthodes les plus couramment utilisées pour estimer le DFG dans cette population sont basées sur la créatininémie, dont la synthèse est diminuée, l'espace de diffusion augmenté et pouvant interférer avec le dosage de bilirubinémie. Ainsi aucune des équations basées sur la créatininémie n'a été adaptée à ces patients. Même la mesure d'une clairance de la créatinine des 24 heures a des

limites. Toutes les estimations basées sur la créatininémie surestiment le DFG par rapport aux méthodes de référence, le degré de surestimation étant le plus élevé pour les valeurs de DFG les plus basses. L'évaluation du DFG basée sur la cystatine-C a montré des résultats prometteurs dans la population générale, mais les résultats chez les patients cirrhotiques sont mitigés. Il semble fondamental d'établir de nouvelles équations ou de nouvelles techniques indépendantes de la créatininémie chez ces patients. Ceci est notamment d'une importance majeure dans la gestion du syndrome hépatorénal puisque sa définition, en partie basée sur la valeur de la créatininémie, est très discutable.

C. Mousseaux · A. Bouguerba · S. Ayed · J. Barchasz · M. Boukari · D. Goldgran-Toledano · C. Bornstain · F. Vincent (✉)

Réanimation polyvalente,
groupe hospitalier intercommunal Le Raincy-Montfermeil,
10, avenue du Général Leclerc, F-93370 Montfermeil, France
e-mail : fncsvncnt@aol.com

Abréviations :

ADQI : *Acute Dialysis Quality Initiative*
AKIN : *Acute Kidney Injury Network*
CG : Cockcroft et Gault
⁹⁹Cr-EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique
CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* (<http://ckdepi.org>)
Cystatine-C : Cy-C
DFG : débit de filtration glomérulaire
DPR : débit plasmatique rénal
IR : index de résistance intrarénal
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRC : insuffisance rénale chronique
KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (<http://kdigo.org/home/>)
MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease* (<http://mdrd.com/>)
NGAL : *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*
SLK : transplantation combinée foie-rein
⁹⁹Tc-DTPA : acide diéthylène triamine penta-acétique
TH : transplantation hépatique
TIPS : anastomose porto-cave par voie transhépatique

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Débit de filtration glomérulaire · Réanimation · Syndrome hépatorénal · Cirrhose

Abstract It is important to accurately assess the glomerular filtration rate (GFR) of patients with liver cirrhosis to deliver care, especially in the context of intensive care unit (ICU) with adaptation of drugs' posology, and allocate organs for transplantation in a way that improves outcomes. The most commonly used methods to estimate GFR in this population are based on creatinine, which is biased by their low creatinine production and potentially by elevated serum bilirubin and decreased albumin levels. None of the creatinine-based estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations has been specifically modified for a population with cirrhosis, and even measurement of a 24-hour creatinine clearance has limitations. In this condition, all creatinine-based estimates of GFR overestimate gold standard-measured GFR, and the degree of overestimation is the highest at lower measured GFR values. Cystatin C-based eGFR has shown promise in general population studies by demonstrating less bias than creatinine-based eGFR and improved association with clinically important outcomes, but results in the liver disease population have been mixed, and further studies

are mandatory. Specific eGFR equations for liver disease or novel methods for estimating GFR may be necessary. Ultimately this point is of major importance in managing hepatorenal syndrome in the ICU, since its definition, partially based on creatinine value, is highly questionable.

Keywords Acute kidney injury · Glomerular filtration rate · Intensive care unit · Hepatorenal syndrome · Liver cirrhosis

Introduction

La cirrhose du foie est une maladie fréquente liée à de multiples étiologies ayant un pronostic sombre. Après un premier épisode de décompensation œdémato-ascitique, la mortalité à cinq ans, en l'absence de transplantation hépatique (TH), peut atteindre 85 % [1]. Depuis plus de 30 ans, le score de Child-Pugh a été le principal outil pronostique [1]. Il est basé sur cinq variables (ascite, encéphalopathie, bilirubinémie, albumine sérique et temps de prothrombine), choisies de façon empirique parce qu'elles apparaissaient comme ayant un impact déterminant sur le devenir des patients. Il s'est avéré être un outil pronostique robuste. Cependant, il comporte certaines limites, principalement l'appréciation subjective de l'ascite et de l'encéphalopathie. Au début des années 2000, le « modèle de la maladie du foie en phase terminale » (*Model of End Stage Liver Disease* : MELD) a émergé comme étant plus simple et surtout plus objectif que le score de Child-Pugh [2]. Les trois variables entrées dans celui-ci ont été sélectionnées sur la base d'analyses statistiques et non empiriquement. En plus de la bilirubine et du rapport normalisé international (INR), qui sont des marqueurs de base de la fonction hépatique, la troisième composante du score MELD, la créatinine, est théoriquement un marqueur de la fonction rénale. L'existence d'une insuffisance rénale, que celle-ci soit aiguë ou chronique, aggrave considérablement le pronostic des patients cirrhotiques [2]. L'évaluation précise du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un aspect essentiel de la prise en charge thérapeutique, des résultats de celle-ci et du pronostic. Elle détermine la reconnaissance précoce d'altération(s) de la fonction rénale, pouvant potentiellement diminuer les effets secondaires de l'utilisation de médicaments contre-indiqués ou en adaptant leurs posologies, tout en facilitant des interventions thérapeutiques précoces et des décisions concernant par exemple la réalisation d'une double transplantation foie-rein (SLK). L'appréciation de la fonction rénale peut être quantitative (créatinine ou autres biomarqueurs du DFG, tels que la cystatine C, et équations dérivées) ou qualitative (doppler rénal, nouveaux biomarqueurs de dysfonction tubulaire). Les limites d'interprétation des substances actuellement dosées en pratique courante (principalement la créatinine) sont connues de longue date [3]. Une mise au point semble

nécessaire au vu des résultats de certaines études récentes de façon à limiter les erreurs diagnostiques et thérapeutiques chez ces patients.

Estimation du DFG

Le DFG, habituellement exprimé en ml/min/1,73 m², est censé représenter la fonction rénale. Il est principalement déterminé par le débit plasmatique rénal (DPR) et les forces de Starling qui régulent la filtration au niveau glomérulaire. Normalement, le DFG, le DPR et la pression capillaire glomérulaire sont maintenus grâce à l'autorégulation du tonus des artéioles afférentes et efférentes. Au cours de la cirrhose, cette régulation est perturbée du fait de la vasodilatation artérielle splanchnique et d'une diminution des résistances vasculaires systémiques conduisant à une vasoconstriction intrarénale médiée par l'activation du système nerveux sympathique et celle du système rénine-angiotensine-aldostérone [4]. Il en résulte une diminution fonctionnelle du DPR et du DFG. Ils peuvent être aggravés par une vasodilatation systémique induite par exemple par des infections (pas uniquement celles spontanées du liquide d'ascite) ou des ponctions de liquide d'ascite de grand volume. Ces éléments peuvent coexister avec de nombreuses altérations du parenchyme rénal, propres à l'étiologie de la cirrhose, allant du diabète aux glomérulonéphrites, induites par exemple par l'hépatite C [5]. Le DFG peut être mesuré par une méthode de référence (DFGm) ou estimé à partir de la clairance d'une substance endogène, typiquement la créatinine, ou approché par diverses équations. La substance permettant sa mesure doit répondre à plusieurs exigences :

- avoir un faible taux de fixation protidique ;
- être d'élimination rénale exclusive ;
- être librement filtrée au niveau glomérulaire ;
- ne pas être sécrétée ni réabsorbée le long du néphron ;
- pouvoir être dosée de manière répétée, de façon fiable et non coûteuse ;
- ne pas être toxique pour le patient.

Les marqueurs exogènes les plus fréquemment utilisés sont l'inuline, le iothalamate (¹²⁵I-Iothalamate), l'acide éthylène diamine tétra-acétique (⁹⁹Cr-EDTA), l'acide diéthylène triamine penta-acétique (⁹⁹Tc-DTPA) et le Iohexol (produit de contraste iodé). La méthode la plus fréquemment utilisée est celle décrite par Homer Smith en 1941 consistant en une perfusion continue jusqu'à obtention d'un état d'équilibre, associée à des mesures répétées (de trois à cinq) des valeurs plasmatique et urinaires. L'inuline est la technique de référence, mais nécessite une perfusion continue et fréquemment un recueil des urines par sondage vésical. Les techniques isotopiques semblent voir leurs valeurs limitées par une majoration de la clairance extrarénale du marqueur par

séquestration liquidienne splanchnique. Le ^{99}Tc -DTPA sur-estime le DFG par rapport à l'inuline et semble inadaptée aux clairances inférieures à 20-30 ml/min [6]. L'utilisation du ^{99}Cr -EDTA sur un seul échantillon de plasma et d'urines est beaucoup plus simple. Cependant, cette méthode a tendance à surestimer la véritable fonction rénale chez les patients en décompensation œdémato-ascitique en raison de la redistribution du traceur dans l'ascite et le liquide interstitiel. Ces problèmes d'estimation du DFGm sont majorés par les difficultés d'ajustement à la surface corporelle [7]. Ces techniques ne sont malheureusement pas disponibles en pratique clinique quotidienne, puisque nécessitant d'être à un état d'équilibre, compliquées de réalisation, onéreuses et éventuellement invasives si la mise en place d'une sonde urinaire est nécessaire [8]. L'appréciation du DFG chez le cirrhotique se fait malheureusement le plus souvent suivant des méthodes approximatives [4,7].

Estimation du DFG basé sur la créatininémie

Créatinine (Tableau 1)

Avant d'aborder les spécificités de la créatinine chez le patient souffrant de cirrhose, il est important de rappeler quelques généralités. La créatinine dérive de la déshydratation de la créatine, protéine musculaire de faible poids moléculaire synthétisée par le foie. Une faible part de la créatinine dérive de l'alimentation protidique. À l'équilibre, elle est éliminée par les reins à taux constant sans être réabsorbée ni sécrétée, ceci justifiant son utilisation en tant que marqueur du DFG. Une faible partie, variable dans certaines conditions pathologiques, est cependant sécrétée dans le tube contourné distal et ce d'autant plus que le DFG est bas [9]. Le stock de créatine

dépendant de la masse musculaire du sujet, on comprend aisément qu'un sujet dénutri ait une créatinine plus basse qu'un individu de la population générale. La sarcopénie, constante chez les cirrhotiques, modifie également le taux de créatinine sans pour autant que la fonction rénale soit altérée et ce indépendamment de la réduction néphronique liée à l'âge. Il convient aussi de rappeler que plus de 24 heures sont nécessaires pour que la créatinine s'élève en cas d'agression rénale aiguë, d'autant plus que la fonction rénale de base est altérée [10]. La clairance de la créatinine est donc une approximation du DFGm [11].

Plusieurs facteurs surestiment le DFG apprécié sur la créatinine chez le cirrhotique :

- la diminution de synthèse hépatique de la créatine ;
- l'atrophie musculaire par carence protéino-énergétique ;
- l'augmentation de la sécrétion tubulaire distale [9] ;
- l'hypervolémie au cours de la cirrhose décompensée responsable d'une augmentation du volume de distribution responsable d'une diminution de sa concentration.

Pour ces raisons, les premiers stades de l'IRA restent généralement méconnus chez ces patients [2]. En outre, la mesure de la créatinine peut être erronée du fait d'une interférence avec la bilirubine en cas de dosage spectrophotométrique [12].

Clairance de la créatinine mesurée (Tableau 2)

Celle-ci est mesurée suivant la formule classique $U[\text{créatinine}]/P[\text{créatinine}] \times \text{volume urinaire}$. Elle est associée à des difficultés souvent fréquentes de recueil des urines (oligurie au cours des syndromes hépato-rénaux, polyurie liée à

Tableau 1 Facteurs responsables de la mésestimation du DFG par la créatininémie ou sa clairance mesurée ou calculée chez le cirrhotique (adapté de [5]).

| Altération vraie du DFG | Interaction avec la mesure du DFG par l'utilisation de la créatinine |
|--|--|
| Insuffisance rénale aiguë organique : | Faible masse musculaire, dénutrition |
| Glomérulopathie membrano-proliférative (HCV, autres) | Diminution de la production hépatique de créatine |
| Glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA (alcool) | Dilution du fait d'une augmentation du volume extracellulaire |
| Cryoglobulinémie (HCV) | Interférence avec le dosage plasmatique de la créatinine : |
| Glomérulopathie diabétique | Augmentation de la bilirubinémie |
| Glomérulosclérose d'autre origine (hypertension, âge...) | Hypoalbuminémie |
| Tubulopathie | Autres |
| Perturbations hémodynamiques | Augmentation de la sécrétion tubulaire distale de créatinine [9] |
| Ponction d'ascite de volume >3 litres non compensée | |
| Diurétiques | |
| Hémorragie digestive | |
| Sepsis | |
| Syndrome hépatorénal de type 1 ou 2 | |

l'utilisation de diurétiques). Cette technique n'est pas recommandée chez le cirrhotique hospitalisé en réanimation [4,13].

Équations basées sur la créatinine (clairance de la créatinine calculée)

De multiples équations (Cockcroft et Gault, MDRD-4 et MDRD-6, CKD-EPI créatinine) permettent d'approximer le DFG à partir de la créatininémie [14]. La formule de Cockcroft et Gault (CG) prend en compte la créatinine, l'âge, le poids et le sexe. MDRD-4 ajoute le groupe ethnique et MDRD-6 l'urée et l'albumine, toutes les deux sans tenir compte du poids (toutes ces formules sont disponibles sur le site de la Société de Néphrologie : <http://www.sfnf.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>). Celles-ci donnent toutes des résultats extrêmement variables par rapport au DFGm par une technique de référence (Tableaux 2, 3). Elles ont les limites de la créatinine chez le patient cirrhotique et nécessitent d'être dans un état d'équilibre, limitant ainsi leur utilisation pour le diagnostic d'IRA notamment en réanimation. Il faut souligner que les études ayant permis l'établissement de ces formules n'incluaient pas de sujet souffrant de cirrhose. Comme observé dans le Tableau 3, qui regroupe plusieurs études hétérogènes par leur nombre de patients et les étiologies de cirrhose, ces formules surestiment de manière générale le DFGm. Les facteurs de surestimation les plus souvent retrouvés sont l'âge (avec des études discordantes, certaines retrouvant une surestimation liée à un âge de moins de 50 ans, d'autres avec un âge de plus de 50 ans), la présence d'une ascite, et pour la formule CG l'indice de masse corporelle. Il a été démontré que la formule MDRD-6 est la plus précise pour estimer le DFG à partir de la créatinine

chez les cirrhotiques [15]. Il est important de souligner que cette équation a tendance à sous-estimer le DFG dans un sous-groupe de patients dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m². Les facteurs associés à une discordance dans ce sous-groupe incluent l'âge avancé, une hyponatrémie et l'existence d'une ascite réfractaire [16].

Estimation du DFG basé sur la cystatine-C (Cys-C ; Tableau 3)

La Cys-C est une protéine de faible poids moléculaire produite à un taux stable par toutes les cellules nucléées, libérée dans le sang et ensuite librement filtrée par les glomérules et métabolisée dans le tube proximal. Elle a donc été considérée comme un indicateur plus sensible de la fonction rénale que la créatinine. Ainsi un certain nombre d'équations utilisant la Cys-C ont été développées, mais, là encore, dans des cohortes de patients non cirrhotiques [17]. La mesure de la cystatine-C peut être influencée par de nombreux facteurs tels que l'âge, le sexe, la race, la composition corporelle, la protéinurie, l'hypo-albuminémie, l'existence d'une hyperleucocytose, les niveaux de CRP, les facteurs de risque cardiovasculaire, le tabagisme, l'existence d'une dysthyroïdie, d'un cancer, et un certain nombre de médicaments (cortico-stéroïdes, cotrimoxazole, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteurs de la calcineurine) [18]. Ceux-ci sont souvent présents chez les patients cirrhotiques hospitalisés en réanimation et sont susceptibles de diminuer la fiabilité des équations basées sur son dosage. Il existe par ailleurs des variations intra-individuelles diurnes de la Cys-C qui introduisent un autre biais dans l'appréciation de la fonction rénale. Par ailleurs, il semble exister une relation positive entre taux de Cys-C et degrés de fibrose et d'inflammation hépatique [19]. Les résultats des dernières études publiées sur ce sujet suggèrent que l'utilisation de la Cys-C sérique chez le cirrhotique tend à réduire la surestimation du DFGm et permet de porter un diagnostic plus sûr d'IRC ou plus précoce d'IRA [20-22]. Les résultats sont cependant discordants. La dernière étude, publiée dans *American Journal of Kidney Diseases*, début 2016, invite ainsi à la prudence concernant l'utilisation de ce biomarqueur [22]. Les auteurs ont apprécié le DFG par quatre approches différentes chez 91 patients cirrhotiques considérés comme étant à l'état stable sur le plan rénal depuis plus de trois mois (variation de créatininémie $\leq 26,4 \mu\text{mol/l}$) : clairance rénale du ⁹⁹Tc-DTPA (DFGm) et équations basées, suivant les recommandations Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration les plus récentes (<http://ckdepi.org/>), sur la créatininémie (CKD-EPI créatinine), la Cys-C (CKD-EPI cystatine C) ou les deux (CKD-EPI créatinine-cystatine C) [24]. Les équations basées sur la Cys-C, ou la Cys-C et la créatininémie, étaient plus proches du DFGm que celles basées sur la créatininémie seule, mais uniquement chez les

Tableau 2 Exemple d'appréciation du DFG par différentes équations utilisant la créatininémie chez un patient de 52 ans souffrant de cirrhose alcoolique décompensée, mesurant 1,79 mètre et pesant 105,8 kilos (créatininémie : 103 $\mu\text{mol/L}$; urée : 10 mmol/L ; bilirubine : 161 $\mu\text{mol/L}$; albumine : 33 g/L) (adapté de [11]).

| Méthode/équation | DFG (ml/min/1,73 m ²) |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Cockcroft et Gault | 111,2 |
| MDRD-4 | 69,9 |
| MDRD-4 corrigée | 64,0 |
| MDRD-6 | 70,0 |
| CKD-EPI | 72,0 |
| ⁵¹ Cr EDTA | 47,0 |
| Inuline | 54,0 |

⁵¹Cr-EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique ; CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* [23] ; MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*

Tableau 3 Résumé des résultats des principales études ayant évalué la performance des marqueurs couramment utilisés pour l'appréciation du DFG (créatinine et cystatine-C) par rapport à diverses méthodes de référence chez le cirrhotique (adapté de [51]).

| Référence | Nombre de patients | Méthode de référence (DFGm) | DFG moyen par la méthode de référence | Résultats |
|---------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Papadakis et al. 1987 [3] | 23 | Inuline | 66 ml/min | Différences entre le DFGm et la clairance de la créatinine mesurée de - 24 ml/min et l'équation de CG de - 52 ml/min chez les patients ayant un DFG <32 ml/min Différences entre le DFGm clairance de la créatinine mesurée de + 10 ml/min et l'équation de CG de + 4 ml/min chez les patients ayant un DFG > 32 ml/min |
| Caregaro et al. 1994 [9] | 56 | Inuline | 86,7 ml/min | Différences entre le DFGm et la clairance de la créatinine mesurée de -14,6 ml/min et l'équation de CG de - 4,9 ml/min chez les patients ayant un DFG < 80 ml/min |
| Roy et al. 1998 [50] | 30 | Inuline | 30 ml/min | Surestimation du DFG mesuré par la clairance de la créatinine mesurée de 80 % par rapport au DFGm en cas d'IRC modérée à sévère (clairance de l'inuline <74 ml/min) |
| Demirtas et al. 2001 [51] | 26 (SHR) | ⁹⁹ Tc-DTPA | 33,5 ml/min | Différence entre DFG mesuré par la valeur de référence et la clairance de la créatinine mesurée : + 7 ml/min |
| Orlando et al. 1999 [52] | 20 | Inuline | 71,5 ml/min | Sous-estimation du DFG mesuré par la valeur de référence et la clairance de la créatinine mesurée de 70 % et l'équation de CG de 30 % chez les patients ayant un DFG < 80 ml/min |
| Woitars et al. 2000 [53] | 44 | Inuline | - | Sensibilité pour détecter un DFG <90 ml/min : 90,85 % pour la Cys-C ; 28,5 % pour la créatinine |
| Demirtaş et al. 2001 [51] | 26 | ⁹⁹ Tc-DTPA | 33,6 ml/min | Absence de corrélation entre créatinine et clairance de la créatinine mesurée et DFGm (surestimation constante/DFGm). Idem pour la Cys-C (degré de surestimation moins important) |
| Orlando et al. 2002 [54] | 36 | Inuline | 71,5 ml/min | Surestimation du DG/DFG m de 75 % pour CG, de 30 % pour la clairance de la créatinine mesurée |
| Gonwa et al. 2004 [42] | 1447 | ¹²⁵ I-Iothalamate | 90,7 ml/min | Différence entre CG et DFGm : + 23,5 % |
| Pöge et al. 2006 [55] | 44 | Inuline | 28,3 ml/min | Différence entre MDRD4 et DFGm : +21,9 % Surestimation de 33,3 % avec Hoek (Cys-C) Surestimation de 33,9 % avec Larsson (Cys-C) Surestimation de 52 % avec CG Surestimation de 48,3 % avec MDRD-4 |
| MacAulay et al. 2006 [56] | 57 | ⁹⁹ Tc-DTPA | 83 ml/min | Formules avec Cys-C plus précises et avec moins de biais que celles avec la créatinine, mais concordance très éloignée du DFGm Surestimation de 4 % (+3 ml/min) avec MDRD-6 Surestimation de 22 % (+23 ml/min) avec CG Meilleure concordance avec MDRD-6 |

(Suite page suivante)

| Tableau 3 (suite) | | | | |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------------|--|---|
| Référence | Nombre de patients | Méthode de référence (DFGm) | DFG moyen par la méthode de référence | Résultats |
| Francoz et al. 2010 [57] | 157 | Iohexol | 85 ml/min | Différence entre DFGm et CG : surestimation de 20 % (+17 mL/min) Différence entre DFGm et MDRD-4 : surestimation de 18 % (+16 mL/min) Différence entre DFGm et CKD-EPI : surestimation de 8 % (+8 mL/min). Mais, surestimation de 22 % pour valeurs de DFGm <70 mL/min |
| Rognant et al. 2010 [58] | 148 | Inuline | 76,9 ml/min | Différence entre DFGm et MDRD 4 : surestimation de 29 % (+22,5 ml/min) |
| Kim et al. 2011 [59] | 89 | ⁹⁹ Tc-DTPA | 73,4 ml/min | Différence entre DFGm et CG : surestimation de 28,3 % (+21,8 ml/min) Différence entre DFGm et CG : sous-estimation de 26 %. Mais CG non corrélé au DFG dans cette étude, et exclusion des dénutris |
| Xirouchakis et al. 2011 [60] | 74 | ⁹⁹ Ct-EDTA | 81,7 ml/min | Différence entre DFGm et MDRD-4 : surestimation de 54 % (+40 mL/min) Cys-C : 1/Cys-C est un facteur indépendant prédictif d'un DFG <60 ml/min. Valeur seuil retenue de 1,1 mg/L (VPP = 51,4 %, VFN = 83 %) Coefficient de concordance entre DFGm et : MDRD-4 : 0,72 Hoek (Cys-C) : 0,49 Larsson (Cys-C) : 0,46 |
| Gerhardt et al. 2011 [61] | 44 | Inuline | 35,3 ml/min | Meilleure corrélation si absence d'ascite (pour Cys-C) Surestimation de 113 % avec MDRD-4 (+40 ml/min) Surestimation de 120 % avec CKD-EPI (+42,2 ml/min) 82 % des patients avaient une ascite |
| De Souza et al. 2013 [62] | 202 (Pré-TH) | Inuline | 83 ml/min | Coefficient de concordance entre DFGm et : Hoek (Cys-C) : 0,75 (surestimation > 30 % : 78,7 %) MDRD-4 : 0,56 (surestimation > 30 % : 42,6 %) MDRD-6 : 0,68 (surestimation > 30 % : 58,4 %) |
| Francoz et al. 2014 [16] | 300 (Pré-TH) | Iohexol | 82 ml/min | Surestimation de +15 ml/min avec MDRD-4 Surestimation de +9 ml/min avec CKD-EPI Sous-estimation de -9 ml/min avec MDRD-6 Tendance à la surestimation du DFG avec MDRD-6 pour des DFGm <60 ml/min Corrélation significative pour les trois équations, sauf pour des DFGm <40 ml/min |

CG : Cockcroft et Gault ; Cys-C : cystatine-C ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; SHR : syndrome hépatorénal ; TH : transplantation hépatique

patients ayant le DFGm le plus bas. Il est ainsi difficile de savoir si la Cys-C fournit réellement un avantage clinique significatif. Il est probable qu'elle ait un intérêt pour des DFG <60 ml/min. Il faut enfin noter que son dosage est beaucoup plus cher que celui de la créatininémie et, le plus souvent, non disponible en pratique courante.

Autres équations

De plus en plus d'études tentent de déterminer de nouvelles équations d'appréciation du DFGm basées soit sur la créatinine, soit sur la Cys-C, soit le plus souvent sur les deux. Certaines ont été validées dans la population générale [23]. Les résultats restent à valider chez les cirrhotiques. Un des tout derniers exemples est apporté par l'étude de Mindikoglu et al. n'incluant que des patients cirrhotiques (103 entre 2010 et 2014, majoritairement blancs [73 %] et souffrant de cirrhose post hépatite C [41 %]) [24]. L'équation élaborée pour l'estimation du DFG (ml/min/1,73 m²), par rapport au DFGm à partir de la créatinine et de la Cys-C est : $105,49 \times (\text{créatinine} - 0,712) \times (\text{Cys-C} - 0,285) \times (0,993^{\text{age}}) \times (0,864 \text{ si femme ; oui : 1, non : 0}) \times (1,014 \text{ si noir ; oui : 1, non : 0})$. Cette formule était plus proche du DFGm que CKD-EPI Cys-C et CKD-EPI créat-Cys-C. Cependant, elle est complexe et ne peut probablement pas être utilisée en pratique quotidienne, surtout en réanimation.

Autres méthodes (Tableau 4)

Biomarqueurs

De nombreux biomarqueurs plasmatiques ou urinaires ont été évalués afin de porter un diagnostic plus précoce d'insuffisance rénale aiguë, principalement chez les patients de réanimation [25]. Chez les cirrhotiques, l'intérêt s'est surtout porté sur l'utilisation de NGAL (*Neutrophil Associated Gelatinase Lipocalin*). Utilisant des valeurs sériques ou urinaires, seules sept études l'ont étudié, en association ou non avec d'autres biomarqueurs, chez les patients cirrhotiques (risque d'IRA : 1 étude ; diagnostic différentiel d'IRA : 5 ; pronostic de l'IRA : 2 ; une étude ayant deux objectifs [26]). L'une des limites principales est qu'il n'est pas un reflet du DFGm mais un marqueur de dysfonction rénale non quantitatif mais qualitatif. Il a été tenté d'inclure dans certaines équations d'autres marqueurs du DFG tels que la β 2-microglobuline ou la diméthyl-arginine [24]. Celles-ci n'apportent, par rapport aux techniques de référence, aucune amélioration dans l'appréciation du DFG

Doppler rénal

Comme NGAL, le Doppler rénal ne permet pas d'évaluer le DFG puisqu'il s'agit d'un marqueur de dysfonction rénale

aiguë qualitatif, et non quantitatif. Il semble surtout utile dans le diagnostic de SHR responsable d'une augmentation des index de résistance (IR) intrarénal (pic de fréquence systolique - plus faible fréquence diastolique/pic de fréquence systolique) supérieurs à 0,7 [13,27]. Ils étaient rapportés comme élevés chez 76/180 patients cirrhotiques ayant une créatinine dite « normale » (<105,6 $\mu\text{mol/L}$) [28]. Un doublement de la créatinine était observé chez 55 % de ceux ayant des IR élevés contre seulement 6 % ayant des IR normaux. Vingt-six pourcents des patients ayant des IR élevés développaient un syndrome hépatorénal, uniquement 1 % de ceux ayant des IR normaux ($p=0,01$). Parmi les 42 patients bénéficiant d'une TH, les 19 ayant des IR élevés avant réalisation de celle-ci, comparés à ceux ayant des IR normaux, avaient un plus grand risque de doublement de la créatininémie ($p=0,01$), de nécessité d'épuration extrarénale ($p=0,01$), de durée de séjour prolongée en réanimation et à l'hôpital ($p=0,01$ et $p=0,05$ respectivement) après TH. Les IR peuvent cependant être augmentés dans les mêmes valeurs au cours de toute IRA constituée quelle qu'en soit l'étiologie. Cette élévation n'est donc pas spécifique du diagnostic de SHR [29].

Autres techniques

Les limites des méthodes actuelles utilisées pour estimer le DFGm chez le cirrhotique laissent place au développement de nouvelles techniques. La rénographie par résonance magnétique nucléaire est l'une des modalités qui a été étudiée chez le cirrhotique [30]. Comme l'inuline, le gadolinium est librement filtré par le glomérule mais ni sécrété, ni réabsorbé. L'imagerie, en plus des modèles cinétiques analysant la disparition de gadolinium, peut être utilisée pour estimer le DFG et semble être bien corrélée dans cette population avec la mesure par ⁹⁹Tc-DTPA. Cependant, le risque de fibrose néphrogénique systémique en cas d'injection répétée de gadolinium limite probablement son utilité. Des techniques utilisant des traceurs fluorescents sont à l'étude [31].

Application de l'estimation précise de la fonction rénale chez les cirrhotiques en réanimation

La surestimation du DFG peut conduire à l'utilisation de posologie inappropriée d'antibiotiques, tels que la vancomycine ou la colimycine, ou l'utilisation de produits de contraste iodés qui seraient évitée si le DFG vrai était connu. Cela peut influencer la décision d'utilisation de diurétiques ou la réalisation d'une ponction d'ascite évacuatrice. En outre, elle peut retarder le diagnostic de syndrome hépatorénal et donc l'initiation de traitements, tels que la terlipressine, qui pourraient être plus efficaces à un stade plus précoce d'IRA. La fonction rénale est actuellement un élément

| Tableau 4 Alternatives disponibles à l'utilisation de la créatininémie pour évaluer le DFG chez les patients cirrhotiques (adapté de [45]). | | |
|--|---|--|
| Méthode | Avantages | Désavantages |
| Cystatine-C et équations dérivées | - | Coûteux Nécessité de standardisation des méthodes de dosage Influencée par : L'âge Le sexe La masse musculaire La bilirubinémie L'existence d'un syndrome inflammatoire L'existence d'un cancer Variation nyctémérale Interaction avec certaines infections et l'évolution vers la fibrose du parenchyme hépatique |
| « Nouveaux » biomarqueurs urinaires et plasmatiques | Avantages théoriques pour la compréhension de la physiopathologie de la dysfonction rénale Marqueurs précoces de dysfonction rénale | Non disponibles en pratique courante Attente de validation Intérêt uniquement au cours de la dysfonction rénale aiguë |
| Index de résistance intrarénal | Marqueur précoce de dysfonction rénale Non invasif Facilement réalisable Prédictif d'insuffisance rénale aiguë après transplantation | Coûteux Non corrélé au DFG |
| DFG : débit de filtration glomérulaire | | |

important de l'attribution de greffon hépatique en association avec l'INR et la bilirubine. Elle conditionne par ailleurs la mortalité en post-transplantation hépatique.

Diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (Tableau 5)

L'existence d'une IRA est extrêmement fréquente chez le patient cirrhotique allant de 50 à 90 % après transplantation hépatique jusqu'à 20 % de ceux hospitalisés en dehors du contexte de la transplantation [32]. Elle permet entre autres de définir le concept d'insuffisance hépatique aiguë sur chronique [2]. Elle influe lourdement, dans ces deux situations, sur le pronostic, la mortalité augmentant parallèlement à sa sévérité [33]. Par exemple, dans une étude prospective sur 192 patients hospitalisés souffrant de cirrhose, la mortalité hospitalière, en utilisant la classification *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) était de 2 % pour le stade 1, 7 % pour le stade 2, et 21 % pour le stade 3 [34]. La mortalité passait de 29 % pour le stade 1, à 60 % pour ceux évoluant vers les stades 2 et 3. Elle augmentait de 19 % pour les patients

stade 2 passant au stade 3 pendant le séjour à l'hôpital. En se basant sur les dernières recommandations *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), le diagnostic de celle-ci devrait être porté sur l'élévation de la créatininémie et le débit urinaire [35]. Cependant l'élévation de la créatininémie est modérée et tardive par rapport à la chute du DFG et ce encore plus chez le cirrhotique du fait des éléments précités [34]. Des experts de l'*Acute Dialysis Quality Initiative* (AKDQI) et de l'*International Ascites Club* (IASC) ont essayé de définir en 2011 des critères diagnostiques d'IRA chez le cirrhotique (Tableau 5) [4]. Il est important de souligner que, contrairement aux définitions consensuelles actuelles (AKIN, RIFLE, KDIGO), le critère diurèse n'a pas été retenu. Les définitions actuelles de l'IRA dépendent de changements absolus ou relatifs de créatinine et de débit urinaire. Celui-ci est un marqueur sensible et précoce d'IRA chez les patients de réanimation. Bien que la gravité de l'oligurie dans le diagnostic d'IRA n'ait pas encore été validée chez les patients souffrant de cirrhose, une aggravation de l'oligurie ou le développement d'une anurie pourraient être

| Tableau 5 Dernière définition de l'insuffisance rénale aiguë chez le cirrhotique (<i>Acute Dialysis Quality Initiative, International Ascites Club</i> , adapté de [4]). | |
|--|---|
| | Définition |
| Créatininémie de base | La valeur de créatininémie dans les trois mois précédant l'IRA est retenue Si plusieurs dosages ont été réalisés pendant cette période la valeur obtenue au plus proche de l'IRA est retenue |
| Définition de l'IRA | Si aucun dosage n'a été réalisé durant cette période, la créatininémie d'entrée à l'hôpital est retenue Élévation de la créatininémie > 26,5 µmol/L en moins de 48 heures Ou élévation de la créatininémie ≥50 % par rapport à la valeur de base en moins de sept jours |
| Classification de l'IRA | Stade 1 : élévation de la créatininémie > 26,5 µmol/L ou >1,5 à 2 fois par rapport à la valeur de base Stade 2 : élévation de la créatininémie >2 à 3 fois par rapport à la valeur de base Stade 3 : élévation de la créatininémie >3 fois par rapport à la valeur de base ou créatininémie >353,6 µmol/L associée à une élévation > 26,5 µmol/L ou nécessité d'épuration extrarénale |
| Évolution de l'IRA | Progression : évolution vers un stade supérieur ou début de l'épuration extrarénale Régression : évolution vers un stade inférieur |
| Réponse au traitement | Absence : pas de diminution de la créatininémie Partielle : diminution du stade d'IRA associée à une baisse de la créatininémie ≥26,5 µmol/L par rapport à la valeur de base Complète : retour à une créatininémie <26,5 µmol/L par rapport à la valeur de base |
| Le syndrome hépatorénal de type 1 fait partie de cette définition [4] | |

considérés comme IRA jusqu'à preuve du contraire, indépendamment de toute augmentation de la créatininémie. La définition actuelle chez ces patients ne repose que sur des variations de créatinine, sans tenir compte du débit urinaire [2,4]. Les experts s'accordent avec un grade ID sur le fait qu'il ne faut pas utiliser les équations de mesure du DFG pour évaluer la fonction rénale chez les patients cirrhotiques souffrant d'IRA [4]. Enfin, les critères diagnostiques d'IRA sur IRC ont également été revus, celle-ci étant désormais définie par une élévation de la créatinine de plus de 50 % par rapport à la valeur de base ou une augmentation de la créatinine de plus de 26,4 µmol/L en moins de 48 heures chez un cirrhotique dont le DFG estimé suivant l'équation MDRD-6 est < 60 ml/min/1,73 m² pendant au moins trois mois [2,4].

Diagnostic d'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est présente chez 1 % des patients atteints de cirrhose et est associée à une plus grande mortalité [2]. Les patients souffrant d'IRC dans un contexte de cirrhose évolutive peuvent ne pas correspondre à la définition indiquée par le groupe de travail *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) nécessitant un DFG <60 ml/min/1,73 m² pendant plus de trois mois, et ce que des lésions structurelles rénales existent ou non [36]. Il existe une interaction entre l'étiologie de la cirrhose et le dévelop-

pement d'une IRC. Par exemple, un patient souffrant d'une cirrhose due à une stéato-hépatite non liée à l'alcool (NASH) peut souffrir d'IRC liée au diabète. De la même façon, un patient atteint de cirrhose alcoolique peut souffrir d'une IRC liée à une glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA secondaire à son hépatopathie. Le groupe d'experts de l'ADQI et de l'IAC la définit en 2011 par une altération du DFG <60 ml/min/1,73 m² pendant plus de trois mois en utilisant la formule MDRD-6 ou par une atteinte rénale définie par des anomalies histologiques, un sédiment urinaire anormal ou une imagerie pathologique [4]. Le syndrome hépatorénal de type 2, défini par une élévation de la créatinine >133 µmol/L chez un patient ayant une cirrhose avec ascite en l'absence d'état de choc, de prise de néphrotoxiques ou d'atteinte rénale intrinsèque, fait également partie de l'IRC d'après ces recommandations. Il existe une controverse, actuellement non tranchée, sur le caractère fonctionnel ou organique de ce syndrome, et probablement que certains patients ne sont pas classés comme ayant ce syndrome alors qu'ils ont une réduction du DPR sans altération du DFG et qu'ainsi leur créatinine n'atteint pas la valeur arbitraire fixée par la définition. Mindikoglu et al. ont proposé une classification alternative de l'IRC chez le patient cirrhotique basée sur le DFG et le DPR avec la création d'un stade pré-SHR [24]. Cette classification n'est cependant pas validée. Concernant la définition de l'ADQI et de l'AIC, nous disposons de deux études qui l'utilisent. Une étude sud-coréenne

monocentrique incluant 643 patients retrouvait une prévalence de 3,4 % de patients atteints d'IRC, principalement liée au diabète, et ce d'autant plus que la cirrhose était décompensée (stade B et C Child-Pugh) [37]. Un seul patient souffrait de SHR de type 2. Une autre étude monocentrique, de moins bonne qualité, suivant une population de 277 patients souffrant de cirrhose sur une durée moyenne de dix mois, retrouvait une prévalence de 23,5 % d'IRC selon la nouvelle définition, avec 8,3 % (23/277) ayant les critères SHR de type 2 et 15 % (42/277) ayant une IRC sans remplir la définition de SHR de type 2 [38]. Cette nouvelle définition permettrait donc de classer davantage de patients comme insuffisant rénal chronique, puisqu'elle inclut ceux qui ont des anomalies structurelles de par leurs comorbidités (diabète, HTA...), favorisant ainsi une intervention thérapeutique à des stades plus précoces.

Exemple particulier du syndrome hépatorénal

Bien que la dernière définition de 2007 exclut l'utilisation de la clairance de la créatinine et élimine les critères mineurs (fraction d'excrétion du sodium, débit urinaire), jugés moins sensibles et spécifiques, elle garde cependant un seuil de créatinine $>133 \mu\text{mol/l}$, fixé arbitrairement, pour porter ce diagnostic [39]. Des critères plus stricts d'élévation de la créatinine ont été proposés en 2015 [40]. Il est cependant probable que, même avec ceux-ci, un certain nombre de patients souffrant de SHR soient considérés comme n'ayant pas d'IRA et ne bénéficient donc pas des traitements préconisés dans ce syndrome (albumine, vasoconstricteurs splanchnique) ou qu'avec retard, ceci en aggravant le pronostic [5]. L'exemple le plus récent est apporté dans une étude prospective comparant l'utilisation de la terlipressine en bolus (Ter-bo) vs une perfusion continue (Ter-co) dans le traitement de SHR de type 1 défini suivant les critères de l'*International Club of Ascites* [39,41]. Les créatininémies des patients inclus étaient de $296,59 \pm 117,09 \mu\text{mol/l}$ dans le groupe Ter-co et de $275,14 \pm 90,15 \mu\text{mol/l}$ dans le groupe Ter-bo (non significatif). Les taux de réponse définie comme complète (baisse de la créatinine $<133 \mu\text{mol/l}$) n'étaient que de 55,88 % dans le groupe Ter-co et de 45,95 % dans le groupe Ter-bo (non significatif). Il est probable, bien que cela n'ait jamais été démontré à notre connaissance, que l'utilisation des thérapeutiques du SHR de type 1 à un stade moins sévère d'IRA que dans cette étude permette d'obtenir plus fréquemment une amélioration significative de la fonction rénale [4]. Ceci pourrait influencer sur les critères d'admission en réanimation de ces patients souffrant de SHR de type 1, plus rarement de type 2 qui, à notre sens comme à celui des experts, doivent être élargis [2]. Il faut rappeler que suivant les dernières définitions, le SHR de type 1 est considéré comme une IRA, alors que le SHR de type 2 est considéré comme une IRC [4].

Exemple particulier du score MELD

Ce score est utilisé depuis 2007 en France pour l'attribution des greffons hépatiques. Il est composé de trois critères : la bilirubine totale, l'INR et la créatinine ($3,8 \times \log_e [\text{bilirubine totale en mg/dl}] + 11,2 \times \log_e [\text{INR}] + 9,6 \times \log_e [\text{créatinine en mg/dl}] + 6,4$). Le score foie « à la française » inclut le MELD pour les cirrhoses, la durée d'attente sur une liste de transplantation et le stade TNM pour les carcinomes hépatocellulaires et un score spécifique pour les maladies métaboliques non cirrhotiques dont le pronostic n'est pas pris en compte par le MELD ainsi que pour les retransplantations électives. En l'absence d'un malade urgent prioritaire, tout greffon est proposé au malade ayant le score foie le plus élevé. La valeur de la créatinine pèse lourdement sur le score MELD [42,43]. Ainsi, une augmentation de 88 à $132 \mu\text{mol/L}$ chez un patient ayant un taux de bilirubine de $50 \mu\text{mol/L}$ et un INR de 1 résulte en une augmentation de 40 % du score [45]. La technique de dosage de la créatinine a également une grande influence [44].

Exemple particulier de la transplantation combinée foie-rein (SLK)

Avant la prise en compte du score MELD pour l'attribution des greffons la SLK était réservée aux patients cirrhotiques traités depuis plus de quatre semaines par épuration extrarénale. Les résultats étaient excellents en termes de survie des patients et des greffons. L'adoption du score MELD pour l'attribution des greffons hépatiques a renforcé l'impact de la créatinine et donc conduit à augmenter les doubles transplantations [43]. La survie du greffon rénal à un an dans cette population est de 77,2 % contre 89,3 % pour les transplantations rénales isolées [43]. Cette baisse de survie du greffon rénal pourrait être le résultat de la transplantation de patients plus graves sur le plan hépatique. La SLK présente des avantages cliniques indiscutables mais pourrait avoir pour conséquence la non-attribution de greffons rénaux à des patients ne souffrant que d'IRC. Il est donc impératif que ces doubles transplantations soient réservées aux patients dont les chances de récupération d'une fonction rénale normale ou l'absence d'aggravation de celle-ci après TH sont considérées comme mineures [45]. Le score MELD n'incluant que la créatinine comme marqueur du DFG semble insuffisant pour faire ce choix. L'analyse des données d'un registre comprenant 4997 patients transplantés hépatiques a montré que ceux dont le DFG était inférieur à $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (mesuré par une des équations MDRD non précisée) dans les 90 jours avant la greffe avait un risque d'insuffisance rénale terminale de 31 % dans les trois ans post-greffe, par rapport à un risque inférieur à 10 % chez ceux ayant un DFG de plus de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [46]. En outre, les diabétiques avec un DFG de moins de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ avaient un

Tableau 6 Messages-clés

1. L'estimation précise du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez le cirrhotique est fondamentale pour la détection d'une pathologie rénale aiguë ou chronique influant sur les posologies de médicaments, la détermination du pronostic et l'attribution des organes.
2. Toutes les méthodes qui utilisent la créatinine pour estimer le DFG chez les patients cirrhotiques le surestiment.
3. La surestimation est d'autant plus élevée que le DFG est bas ou la maladie hépatique grave.
4. La formule MDRD-6 semble être la plus précise pour apprécier la dysfonction rénale chronique chez le cirrhotique.
5. L'utilisation de la cystatine-C pour estimer le DFG chez le cirrhotique n'a donné à ce jour que des résultats mitigés.
6. La définition de l'IRA comprendra toutes les causes de détérioration aiguë de la fonction rénale reflétées par une augmentation des taux de créatinine de plus de 50 % par rapport à la valeur de base ou une augmentation de la créatinine $>26,4 \mu\text{mol/L}$ en moins de 48 heures.
7. L'IRC sera définie par un DFG, calculé suivant MDRD-6, inférieur à 60 ml/min, ou l'existence d'un SHR de type 2, ou d'anomalies histologiques.
8. L'acceptation de ces définitions élargies aiderait à concevoir des études pour évaluer la physiopathologie de la dysfonction rénale chez les cirrhotiques et de là à concevoir des stratégies de traitement.
9. Cette classification permettrait un diagnostic plus juste conduisant à un meilleur traitement initié plus précocement.
10. Cela pourrait potentiellement avoir un impact positif pour les patients traités plus tôt dans l'histoire naturelle de la dysfonction rénale.

risque d'insuffisance rénale terminale de 25,6 %. Ainsi, les auteurs concluaient que la SLK devait être considérée pour ces deux groupes à haut risque. Les dernières recommandations d'experts nord-américains, publiées en 2012, n'incluant que deux méthodes de mesure du DFG avec des valeurs différentes, ont retenu comme indications :

- une IRA, de stade 3 ou plus suivant les critères RIFLE, évoluant depuis plus de quatre semaines ;
- une IRC évoluant depuis plus de trois mois (DFG estimé suivant l'équation MDRD-6 inférieur à 40 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ou un DFG mesuré par la clairance du ^{125}I -Iothalamate inférieur à 25 ml/min) associée à l'un ou plusieurs des critères suivants :
- protéinurie $\geq 2 \text{ g/j}$ ou plus ;
- glomérulosclérose $\geq 30 \%$ ou fibrose interstitielle sur une biopsie rénale ;
- maladie métabolique (Fabry, cystinose, etc.) [47].

Ici encore, les limites des équations basées sur la créatinine pour apprécier le DFG chez le cirrhotique sont soulignées. En conclusion, l'estimation inexacte du DFG peut conduire soit à une sous-estimation de celui-ci, entraînant des transplantations combinées inutiles, ou à une surestimation résultant en une augmentation de la mortalité après transplantation hépatique du fait de dysfonction rénale sévère [16].

Conclusions

Une conférence d'experts a récemment été publiée sur les principes de prise en charge diagnostique et thérapeutique

des patients cirrhotiques en réanimation [2]. Une grande partie est consacrée à l'insuffisance rénale. Les difficultés à porter le diagnostic d'IRA ou d'IRC y sont parfaitement discutées au même titre que les limites de la créatinine, des équations dérivées de celle-ci, ainsi que de l'oligurie comme marqueurs diagnostiques de dysfonction rénale. La détection précoce de celle-ci chez le cirrhotique, qu'elle soit aiguë ou chronique, est probablement le meilleur garant d'interventions thérapeutiques optimales que celles soient préventives ou curatives [2,48]. Cette mise au point, dont les points clés sont résumés dans le Tableau 6, démontre cependant les difficultés rencontrées pour l'appréciation du DFG dans cette population de patients. En raison de difficultés liées à l'obtention d'un DFG mesuré ou calculé, il existe un réel besoin d'une méthode d'appréciation du DFG, conçue et validée chez les cirrhotiques, plus pertinente que celles utilisées actuellement.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Schuppan D, Afdhal NH (2008) Liver cirrhosis. *Lancet* 371:838–51
2. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al (2016) Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 64:717–35
3. Papadakis MA, Arief AI (1987) Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 82:945–52

4. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al (2011) Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 60:702–9
5. Beben T, Rifkin DE (2015) GFR Estimating Equations and Liver Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:337–42
6. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp AH, Hofmann W (2007) How to estimate GFR—serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 40:153–61
7. Davenport A (2011) Difficulties in assessing renal function in patients with cirrhosis: potential impact on patient treatment. *Intensive Care Med* 37:930–2
8. Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR, et al (2014) Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 59:1532–42
9. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al (1994) Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 154:201–5
10. Waikar SS, Bonventre JV (2009) Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 20:672–9
11. Davenport A, Cholongitas E, Xirouchakis E, et al (2011) Pitfalls in assessing renal function in patients with cirrhosis—potential inequity for access to treatment of hepatorenal failure and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 26:2735–42
12. Spencer K (1986) Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 23:1–25
13. Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al (2010) The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 52:605–13
14. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al (2014) Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 64:411–24
15. Chen YW, Chang CW, Chang CW, et al (2012) Is an estimated glomerular filtration rate better than creatinine to be incorporated into the end-stage liver disease score? *World J Hepatol* 4:291–8
16. Francoz C, Nadim MK, Baron A, et al (2014) Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology* 59:1514–21
17. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A (2007) Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol* 27:197–205
18. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al (2009) Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 75:652–60
19. Ladero JM, Cardenas MC, Ortega L, et al (2012) Serum cystatin C: a non-invasive marker of liver fibrosis or of current liver fibrogenesis in chronic hepatitis C? *Ann Hepatol* 11:648–51
20. Omar M, Abdel-Razek W, Abo-Raia G, et al (2015) Evaluation of Serum Cystatin C as a Marker of Early Renal Impairment in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol* 2015:309042
21. Krones E, Fickert P, Zitta S, et al (2015) The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrol* 16:196
22. Torre A, Aguirre-Valadez JM, Arreola-Guerra JM, et al (2016) Creatinine Versus Cystatin C for Estimating GFR in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 67:342–4
23. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367:20–9
24. Mindikoglu AL, Dowling TC, Magder LS, et al (2016) Estimation of Glomerular Filtration Rate in Patients With Cirrhosis by Using New and Conventional Filtration Markers and Dimethylarginines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14: 624-32.e2
25. Gonzalez F, Vincent F (2012) Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 78:1394–403
26. Gungor G, Ataseven H, Demir A, et al (2014) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int* 34:49–57
27. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al (1994) Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 20:362–9
28. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, et al (1992) Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 183:801–6
29. Culafic D, Stulic M, Obrenovic R, et al (2014) Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:6573–9
30. Vivier PH, Storey P, Rusinek H, et al (2011) Kidney function: glomerular filtration rate measurement with MR renography in patients with cirrhosis. *Radiology* 259:462–70
31. Poreddy AR, Neumann WL, Freskos JN, et al (2012) Exogenous fluorescent tracer agents based on pegylated pyrazine dyes for real-time point-of-care measurement of glomerular filtration rate. *Bioorg Med Chem* 20:2490–7
32. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al (2009) Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 15:S1–34
33. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ, et al (2005) The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 31:1693–9
34. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al (2013) Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 57:753–62
35. Khwaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 120:c179–184
36. National Kidney F (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1–266
37. Choi YJ, Kim JH, Koo JK, et al (2014) Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol* 20:185–91
38. De Silva ST, Perera RP, Niriella MA, et al (2014) Frequency, pattern and short-term outcome of chronic renal dysfunction in patients with cirrhosis: a prospective study using HRS and ADQI-IAC criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26:1296–9
39. Salemo F, Gerbes A, Gines P, et al (2007) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56:1310–8
40. Angeli P, Gines P, Wong F, et al (2015) Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 62:968–74
41. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al (2016) Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 63:983–92
42. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, et al (2004) Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 10:301–9
43. Saxena V, Lai JC (2015) Kidney Failure and Liver Allocation: Current Practices and Potential Improvements. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:391–8
44. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, et al (2007) Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 13:523–9
45. Puri V, Eason J (2015) Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Curr Transplant Rep* 2:297–302
46. Ruebner R, Goldberg D, Abt PL, et al (2012) Risk of end-stage renal disease among liver transplant recipients with pretransplant renal dysfunction. *Am J Transplant* 12:2958–65

47. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, et al (2012) Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 12:2901–8
48. Urrunaga NH, Mindikoglu AL, Rockey DC (2015) Renal dysfunction in cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 31:215–23
49. Rognant N, Lemoine S (2014) Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J Gastroenterol* 20:2533–41
50. Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G (1998) Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 50:342–6
51. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, et al (2001) Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 311:81–9
52. Orlando R, Floreani M, Padriani R, et al (1999) Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 51:341–7
53. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, et al (2000) Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 46:712–5
54. Orlando R, Mussap M, Plebani M, et al (2002) Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 48:850–8
55. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, et al (2006) Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:660–4
56. MacAulay J, Thompson K, Kiberd BA, et al (2006) Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol* 20:521–6
57. Francoz C, Prie D, Abdelrazek W, et al (2010) Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 16:1169–77
58. Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, et al (2010) What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis? *Nephrol Dial Transplant* 25:3569–75
59. Kim DJ, Kang HS, Choi HS, et al (2011) Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Korean J Hepatol* 17:130–8
60. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, et al (2011) Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:84–92
61. Gerhardt T, Poge U, Stoffel-Wagner B, et al (2011) Creatinine-based glomerular filtration rate estimation in patients with liver disease: the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation is not better. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:969–73
62. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O, et al (2014) Creatinine- versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. *Hepatology* 59:1522–31