



HAL
open science

Performance diagnostique du NGAL plasmatique et du Nephrocheck® pour prédire la récupération d'une insuffisance rénale aiguë en réanimation

Carole Sidobre

► **To cite this version:**

Carole Sidobre. Performance diagnostique du NGAL plasmatique et du Nephrocheck® pour prédire la récupération d'une insuffisance rénale aiguë en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080773

HAL Id: dumas-01080773

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080773>

Submitted on 6 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE

Année 2014

N° 3038

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement par

Carole SIDOBRE

Née le 02 décembre 1984 à Montpellier (34)

Le vendredi 4 juillet 2014

**Performance diagnostique du NGAL plasmatique et du
NEPHROCHECK® pour prédire la récupération d'une
insuffisance rénale aigue en réanimation**

Directeur de Thèse et membre du jury

Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE

Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président
Monsieur le Professeur Christian COMBE	Jury
Monsieur le Professeur Philippe DERACHE	Jury
Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE	Jury
Monsieur le Docteur Olivier JOANNES-BOYAU	Jury

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Chef de service du S.A.R. II

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse, nous vous remercions pour votre disponibilité. Lors de notre passage à Bordeaux, nous avons pu apprécier votre énergie et votre investissement dans la formation de vos futurs collègues.

Soyez assuré de notre profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Antoine, tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse. Je te remercie pour ton accompagnement et ton soutien depuis le début et jusqu'à l'élaboration de ce manuscrit.

Sois assuré de ma totale reconnaissance.

A notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Réanimation Médicale

Tu me fais l'honneur d'endosser la responsabilité de rapporter ce travail. Lors de mon passage dans ton service, j'ai pu apprécier ta curiosité scientifique et la bienveillance avec laquelle tu assures la formation de tes futurs collègues. Apprendre à tes côtés est une chance et un réel plaisir.

Sois assuré de ma profonde gratitude et de ma totale estime.

A nos membres du jury,

Monsieur le Professeur Philippe DERACHE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Biologie Fondamentale et Clinique

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, en y projetant la lumière de votre expertise en biochimie, nous vous remercions pour votre disponibilité.

Soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Christian COMBE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Néphrologie

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail et de nous apporter votre expertise en Néphrologie. Nous vous remercions pour votre implication dans notre formation et votre disponibilité.

Soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Olivier JOANNES-BOYAU

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Olivier, je suis honorée de te compter parmi mes juges, et te remercie pour la disponibilité dont tu as fait preuve en acceptant de juger mon travail.

Sois assuré de ma profonde gratitude.

A Antoine, mon rayon de soleil.

Merci pour ton amour, ta bonne humeur et ton soutien, merci de me m'apporter autant de bonheur et de réconfort tous les jours.

Ces deux dernières années, tu as fait preuve de beaucoup de patience et de compréhension, maintenant une nouvelle vie commence pour nous à la Réunion.

« Mi aime a ou ».

A ma mère pour ton amour, ton soutien et tes encouragements depuis le premier jour de cette longue aventure. Merci de m'avoir donné le goût de l'hôpital et du soin des autres. Merci aussi de m'avoir appris l'importance de prendre soin de soi et de ses proches avant tout. Aujourd'hui je suis fière de partager l'aboutissement de mon travail avec toi. Et merci aussi à Joël pour sa gentillesse et ses bons petits plats si réconfortants.

A mon père, à mon tour de t'adresser une dédicace dans mon premier « livre ». Même si je sais que tu aurais préféré que je « fasse du théâtre », dis toi bien que l'hôpital est l'une des plus belles scènes sur laquelle j'ai pu jouer. Merci simplement d'être toi, avec ton originalité et ta tendresse. A Valérie pour ta bonne humeur et pour rendre mon père heureux.

A mon frère Olivier et à Maylis, ma nièce adorée. Merci de me rappeler que le bonheur est auprès de ma famille dès que je vous vois. Merci d'avoir été présents alors même que j'étais obnubilée par mes études ces derniers temps. Je vous attends sous le soleil.

A Adeline pour notre complicité de cousine jumelle depuis le début et jusqu'au bout. Merci pour tous ces fous rires, merci pour ton soutien et pour avoir cru en moi depuis toujours. A Christine avec qui j'ai partagé beaucoup pendant mes études et qui m'a toujours soutenue.

A toute ma famille,

Estelle, grands-parents, tontons, tatas, les cousins, merci de m'avoir soutenue, même à 10000 km, vous êtes dans mon coeur.

A pépère et mémé Amat, j'espère que vous êtes fiers de moi de là-haut.

A ma belle-famille,

A Brigitte, vous qui comprenez si bien mon travail, merci de votre soutien durant ces dernières années.

Anne-Charlotte et Arnaud qui ont vécu de très près la fin de mon travail de thèse, et Florent, merci pour votre accueil si chaleureux dans votre famille.

A Nadia,

De la Réunion à Bordeaux, nous avons vécu, et affronté parfois, notre internat ensemble. Notre complicité et notre amitié m'ont permis de vivre plus sereinement cette longue aventure. Je garde de nombreux souvenirs : les congrès, les séminaires de DESC (avec finalisation la veille au soir à l'hôtel bien sur !), les formations, les craquages.

Mais surtout le reste : les bons moments à l'hôpital, nos petites pauses bien méritées, et en dehors, Mafate (et j'ai survécu !), nos cours de danse classique (désolée je balance un peu !), Paris by night entre 2 journées de congrès, le Sakifo...

Quel bonheur de nous savoir bientôt co-assistante, vivement ! Nadine et Nicole again !

Merci pour ton amitié.

A Camille,

Reine dans l'art de l'imitation, même si je ne rigole absolument pas comme ça ! Quel plaisir de partager ensemble ce dernier semestre. Profitons à fond de ces derniers mois avant que 10000 km nous séparent. Je ne pouvais pas rêver meilleur trio de blondes que nous. (Si je me souviens bien d'une soirée, nous n'avons pas toujours été blondes...).

A tous les collègues 974-976 :

Les plus vieux Samir, Caroline et Giloo (quel plaisir de nous savoir bientôt co-assistants).

Les plus jeunes Mathilde, Laura, Chloé, Romain, Arnaud... Quel plaisir de vous rencontrer.

A ceux du tout tout début : Stéphanie, Fanny, Laurianne, Mondane, Magali, Marine, les Froots, Mayotte quelle aventure inoubliable!!

A Jennifer dite Gigi !

A celles qui sont partis : Elise et Solen.

Aux différents services dans lesquels j'ai appris mon métier :

Le bloc de Mayotte, mes premiers pas en anesthésie, un moment inoubliable ! Une spéciale dédicace à Bob pour ses coups de pied aux fesses si j'oubliais de mettre mes gants pour perfuser et pour sa patience et sa pédagogie pour l'ALR sous neurostimulation !

Au service de Réanimation polyvalente de St Pierre dans lequel j'ai découvert et appris à aimer la réanimation et dans lequel je vais avoir le plaisir de continuer à évoluer après mon

internat. Merci aux assistants de l'époque : Olivier pour ta douceur et à François (écrivain maintenant ?). Merci à Laure, à « maman » Véro, à Marie-Pierre qui a toujours une tasse de thé ! Merci à « tonton » Tixier, à Manu pour ton humour et ta gentillesse, à Arnaud pour ton investissement dans notre formation, à Jérôme et sa passion des micro-organismes et à Julien, je languis de travailler à tes côtés.

Au service des urgences de St Denis qui m'a accueilli et m'a fait découvrir un autre univers.

Au service de Neuro-Réanimation, je me suis tellement plu chez vous que me voilà de retour. Merci à Philippe (chef!), Marc, Djamil. Merci à la nouvelle équipe médicale (David, Nicolas, Emmanuel, Vincent) que je découvre et apprécie un peu plus tous les jours ! C'est un vrai bonheur de travailler avec vous.

Aux différents services d'anesthésie : au bloc ortho, merci à Christelle pour ton accueil chaleureux, ta bonne humeur et ta gentillesse. Au service de la maternité. Au bloc du CFXM, merci à Karine auprès de qui j'ai appris que j'étais capable de faire des choses paraissant impossibles avec de la volonté et du travail, merci aussi à Amélie et à Lucie.

Au service de Réanimation Médicale, merci à Didier, Benjamin, Alexandre, Claire et Estelle, j'ai appris beaucoup à vos côtés dans un climat de bienveillance et de confiance.

Je remercie spécialement le service de Réanimation Digestive dans lequel j'ai effectué mon travail de thèse. Merci à Antoine pour son encadrement et son soutien dans ce travail, merci à Olivier pour sa gentillesse et sa pédagogie (et pour les McDo du week-end jamais vus ailleurs...). Merci à Cathy qui m'a appris que dans de nombreuses situations, il est : « urgent de ne pas s'exciter ». Merci à François et à Pauline pour les moments que nous avons partagé. Merci aussi aux médecins de la Réanimation thoracique avec qui j'ai fait plusieurs gardes (souvent agitées dans mes souvenirs).

Un dernier grand merci à toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Merci pour tous ces moments intenses partagés, toutes ces douches de fin de stage aux couleurs et aux odeurs si particulières dont vous seuls avez le secret.

**PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU NGAL
PLASMATIQUE ET DU NEPHROCHECK® POUR
PREDIRE LA RECUPERATION D'UNE
INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN
REANIMATION**

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	13
INDEX DES FIGURES	15
INDEX DES TABLEAUX.....	16
PARTIE 1 : INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION ET BIOMARQUEURS	17
I. INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION, EPIDEMIOLOGIE, PRONOSTIC ET PHYSIOPATHOLOGIE.....	18
<i>1. Epidémiologie.....</i>	<i>18</i>
<i>2. Pronostic</i>	<i>19</i>
a) Mortalité.....	19
b) Morbidité.....	20
<i>3. Physiopathologie.....</i>	<i>21</i>
a) IRA Post Rénale.....	21
b) IRA Pré-rénale	22
c) L'IRA organique	24
d) IRA transitoire et persistante	26
II. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE EN REANIMATION.....	27
<i>1. La créatinine plasmatique et la clairance de la créatinine.....</i>	<i>27</i>
<i>2. La diurèse.....</i>	<i>28</i>
<i>3. Les indices urinaires</i>	<i>28</i>
<i>4. L'index de résistance vasculaire rénale par écho-doppler.....</i>	<i>30</i>

III. DEFINITION ET CLASSIFICATION DE L'IRA EN REANIMATION	32
1. <i>Classification de Bellomo</i>	33
2. <i>Classification RIFLE</i>	34
3. <i>Classification de l'AKIN</i>	35
4. <i>Classification de KDIGO</i>	37
5. <i>Comparaison des classifications RIFLE, AKIN et KDIGO</i>	38
IV. LES NOUVEAUX BIOMARQUEURS.....	39
1. <i>Principaux marqueurs étudiés</i>	39
a) LA CYSTATINE C.....	39
b) LA NGAL : <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>	40
c) KIM-1 : <i>Kidney Injury Molecule-1</i>	40
d) NHE3 : <i>Sodium-Hydrogene exchanger type 3</i>	40
e) L'INTERLEUKINE-18 (IL-18).....	40
f) La LFABP : <i>Liver Fatty-Acid-Binding Protein</i>	41
g) Le NEPHROCHECK [®] :.....	41
2. <i>Intérêts des biomarqueurs</i>	43
a) Diagnostic précoce de l'IRA.....	43
b) Capacité à différentier une IRA transitoire d'une IRA persistante....	46
c) Prédiction du besoin d'EER et de la mortalité	48
PARTIE 2 : PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU NGAL PLASMATIQUE ET DU NEPHROCHECK[®] POUR PREDIRE LA RECUPERATION D'UNE INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION	49
I. INTRODUCTION.....	50

II. PATIENTS ET METHODES	51
1. <i>Patients</i>	51
2. <i>Définitions</i>	52
3. <i>Recueil des données</i>	53
4. <i>Analyse statistique</i>	55
III. RESULTATS	56
1. <i>Population</i>	56
2. <i>Marqueurs d'IRA à l'inclusion et à 24 heures de l'inclusion</i>	60
3. <i>Evolution des valeurs de créatinine plasmatique, de l'IR, de la NGALp et du NEPHROCHECK[®] pendant les 24 premières heures</i>	62
4. <i>Performance des marqueurs d'IRA pour différencier IRA transitoire et persistante.</i>	63
5. <i>Performance pronostique des marqueurs d'IRA</i>	65
IV. DISCUSSION	67
V. CONCLUSION	71
REFERENCES	72
SERMENT D'HIPPOCRATE	83
RESUME	84

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AKIN : Acute Kidney Injury Network

APACHE 2 : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

AUC-ROC : Aire sous la courbe de ROC (Receiver Operating Characteristic)

CE : Conformité européenne

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EER : Epuration extra-rénale

FeNa : Fraction excrétée du sodium

FeU : Fraction excrétée de l'urée

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGFBP7 : Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7

IL18 : Interleukine 18

IMC : Indice de masse corporelle

IR : Index de résistivité

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : kidney Disease Improving Global Outcomes

KIM1 : Kidney Injury Molecule-1

LFABP : Liver Fatty-Acid-Binding Protein

MAKE₃₀ : Major Adverse Kidney Events

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NHE3 : Sodium-Hydrogene exchanger type 3

NTA : Nécrose tubulaire aigue

PAM : Pression artérielle moyenne

PEP : Pression expiratoire positive

RIFLE : Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End of stage

SAPS 2 : implified acute physiology score 2

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

TIMP-2 : Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinases-2

TRIBE-AKI : Translational Research Investigating Biomarkers Endpoint in Acute Kidney Injury

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes adaptatifs pour maintenir le débit de filtration glomérulaire.	23
Figure 2 : Modifications cellulaires au niveau tubulaire entraînées par des phénomènes d'ischémie-reperfusion.....	25
Figure 3 : Mécanisme d'action des biomarqueurs TIMP-2 et IGFBP7 dans l'arrêt du cycle cellulaire en interphase G1 au niveau tubulaire.....	42
Figure 4: Diagramme de flux.....	57
Figure 5 : Valeur du NGAL plasmatique et du NEPHROCHECK [®] en fonction du stade KDIGO à l'inclusion.....	58
Figure 6 : Courbes de ROC montrant la performance du NEPHROCHECK, de la NGALp et de l'IR à prédire le caractère transitoire d'une IRA à l'inclusion (A) et 24 heures après, avec le DFGeC (B).....	64
Figure 7 : Courbes de ROC montrant la performance du NEPHROCHECK [®] , de la NGALp et de l'IR à prédire le critère MAKE ₃₀ à l'inclusion (A) et 24 heures après avec le DFGeC (B).....	66

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de Bellomo	33
Tableau 2 : Classification de RIFLE	34
Tableau 3 : Classification AKIN	36
Tableau 4 : Classification KDIGO	37
Tableau 5 : Comparaison des valeurs prédictives de mortalité des classifications RIFLE, AKIN et KDIGO	38
Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude	59
Tableau 7 : Valeurs des marqueurs d'IRA à l'inclusion et 24 heures après	61
Tableau 8 : Performance pronostique de récupération de la fonction rénale des marqueurs à l'admission et 24 heures après	63
Tableau 9 : Performance pronostique du critère composite MAKE ₃₀ des marqueurs à l'inclusion et 24 heures après	65

**PARTIE 1 : INSUFFISANCE RENALE
AIGUE EN REANIMATION ET
BIOMARQUEURS**

I. INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION, EPIDEMIOLOGIE, PRONOSTIC ET PHYSIOPATHOLOGIE.

1. Epidémiologie

L'insuffisance rénale aigue (IRA) est une défaillance d'organe fréquente et grave en réanimation, elle peut être soit isolée, soit, le plus souvent, entrer dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale.

L'IRA témoigne d'une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG) en réponse à une agression et est responsable de l'accumulation de déchets azotés. L'incapacité du rein à maintenir l'homéostasie dépend de la sévérité et de la durée de l'atteinte rénale. L'acidose métabolique, l'hyperkaliémie, la surcharge hydro-sodée en sont les conséquences directes.

Selon la définition utilisée et la population étudiée, son incidence est de 3 à 65% chez les patients de réanimation (1,2). Une étude incluant un effectif de 42000 patients de réanimation polyvalente objectivait une incidence de 36% (3). Le recours à une technique d'épuration extra-rénale (EER) varie de 2 à 8% selon les populations étudiées (1,3-6).

Les 3 premières causes d'IRA acquise en réanimation sont : le choc septique (47,5%), la chirurgie majeure (34,3%) et le choc cardiogénique (26,9%) (7).

2. Pronostic

Malgré les progrès réalisés sur les dernières décennies, notamment en terme de technique de suppléance, l'IRA en réanimation reste associée à une augmentation importante de la morbi-mortalité.

a) Mortalité

La mortalité des patients admis avec, ou développant, une IRA est de 20 à 80% selon les études. En chirurgie cardiaque, Thakar et al. retrouvaient une mortalité de plus de 60% chez les patients développant une IRA contre 2,2% chez les patients sans IRA (8). Dans une étude de 2002, Metnitz et al. retrouvaient, sur une cohorte de 17126 patients de réanimation médico-chirurgicale, un accroissement de mortalité passant de 15,6% à 62,8% lorsqu'une IRA nécessitant une EER était présente (5). De même, en période post opératoire, chez des patients ne nécessitant pas de soins de réanimation, il a été montré que la présence d'une IRA augmentait la mortalité de 17% à 6 mois et de 30% à 1 an (9).

La mortalité semble dépendre de la gravité de l'IRA : plus l'atteinte est sévère plus elle augmente (5,10,11). Même de faibles variations de créatinine plasmatique sont associées à une élévation de la mortalité. Ainsi, Chertow et al. retrouvaient, pour une augmentation de la créatinine plasmatique de seulement 26,4 $\mu\text{mol/L}$, une association à la mortalité avec un Odd Ratio à 4,1 (12). Dans une autre étude incluant plus de 71000 patients en période post-opératoire, Thakar et al. ont montré qu'une élévation de créatinine plasmatique de 1,5 fois la valeur initiale était associée à une mortalité multipliée par 2,23 (13).

Malgré une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, la mortalité de l'IRA postopératoire reste relativement stable depuis plusieurs années. Ceci est probablement dû au fait que les patients pris en charge en

réanimation sont de plus en plus âgés, présentent de multiples morbidités et que les chirurgies pratiquées sont de plus en plus risquées (14).

b) Morbidité

Le développement d'une IRA est associé à une réduction de la qualité de vie des survivants (15), une augmentation de la durée de séjour et une élévation des coûts de santé (12).

L'IRA est aussi un facteur de risque de saignement digestif (16) et le déséquilibre de la balance hydro-sodée induit par l'IRA serait associé à une difficulté de sevrage ventilatoire (17).

En ce qui concerne le pronostic rénal, 75 à 90% des patients récupèrent complètement leur fonction rénale dans un délai moyen de trois semaines (18). 78% des survivants ayant bénéficié d'une épuration extra-rénale, retrouvent une fonction rénale leur permettant d'être autonomes à 90 jours et à 1 an (19).

L'IRA est cependant un véritable facteur de risque d'insuffisance rénale chronique (IRC). Environ 5 % des patients développeront une IRC terminale (20,21). Il est néanmoins difficile de faire une distinction nette entre une récupération complète et l'évolution vers une IRC terminale : plusieurs travaux s'accordent sur l'existence d'une véritable continuité entre IRA et IRC conduisant à une amputation du capital néphronique, une hypertrophie réactionnelle glomérulaire, à des phénomènes de fibrose et de lésions endothéliales. Ainsi l'évolution vers l'IRC serait proportionnelle à la sévérité, à la durée et au nombre d'épisodes d'IRA (22).

3. Physiopathologie

Classiquement, les causes d'IRA sont classées en 3 catégories : pré-rénale, rénale et post-rénale. L'IRA pré-rénale, dite aussi fonctionnelle, est une cause réversible résultant d'une baisse du débit sanguin rénal. L'IRA post-rénale est due à une obstruction des voies urinaires, elle doit être systématiquement recherchée et éliminée rapidement selon le contexte par imagerie. Enfin l'IRA rénale, ou organique, est une atteinte du néphron pouvant survenir au niveau glomérulaire, vasculaire, interstitiel ou encore tubulaire. La nécrose tubulaire aigue (NTA), due à une agression ischémique ou toxique, est considérée comme la première cause d'IRA organique en réanimation (23).

a) IRA Post Rénale

Selon le contexte, une cause obstructive d'IRA est à éliminer en urgence par imagerie (échographie, scanner). En effet, bien que les causes d'obstruction puissent être multiples (calculs, obstruction intrinsèque ou extrinsèque par une masse ou une hématome), son traitement est possible rapidement dans la plupart des cas par dérivation des urines.

Elle compte pour 2,6 à 10% (7,23) des causes d'IRA. Cette incidence semble être plus importante dans les populations plus âgées du fait d'une fréquence plus élevée de tumeurs prostatiques et pelviennes. Ainsi, dans une étude s'intéressant aux patients âgés de plus de 80 ans atteints d'IRA, elle était de 22,3% (24). La mortalité des patients atteints d'IRA obstructive est élevée, elle était de 27% dans l'étude de Liaño et al. (23).

b) IRA Pré-rénale

Dans l'IRA dite fonctionnelle ou pré-rénale, la baisse du DFG observée est consécutive à une hypo-perfusion. Elle se rencontre dans certaines situations cliniques fréquentes en réanimation : une insuffisance circulatoire aiguë, une hypovolémie vraie (choc hémorragique, brûlures, pertes digestives, traitement par diurétiques) ou relative (sepsis, traitement par AINS, IEC ou ARA2), un syndrome hépato-rénal ou encore un syndrome du compartiment abdominal.

La pression d'ultrafiltration qui permet la filtration glomérulaire dépend du gradient de pression hydrostatique entre les capillaires glomérulaires et la chambre urinaire qui est lié au débit sanguin rénal et à la vasomotricité, et de la pression oncotique. Lors d'une modification de la pression de perfusion glomérulaire, plusieurs mécanismes d'adaptation permettent de maintenir le DFG. En réponse à une baisse du débit sanguin rénal et afin de maintenir une pression capillaire, un mécanisme vasculaire médié par l'angiotensine 2, la prostaglandine E2, l'adénosine et le monoxyde d'azote, permet une vasodilatation de l'artère afférente ainsi qu'une vasoconstriction de l'artère efférente. Il existe aussi un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire activé suite à une variation de la charge sodée au niveau du tubule distal par la *macula densa* qui joue un rôle d'osmo-récepteur. De plus, lors d'une hypovolémie, la stimulation de barorécepteurs au niveau de l'appareil juxta glomérulaire permet une augmentation de la résorption tubulaire d'eau et de sodium par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (Figure 1).

L'IRA pré-rénale est caractérisée par sa réversibilité et par un parenchyme rénal supposé intact, à condition de restaurer une perfusion rénale normale. Par contre, si la perfusion n'est pas rapidement rétablie, elle peut évoluer vers une forme organique avec des lésions tubulaires ischémiques.

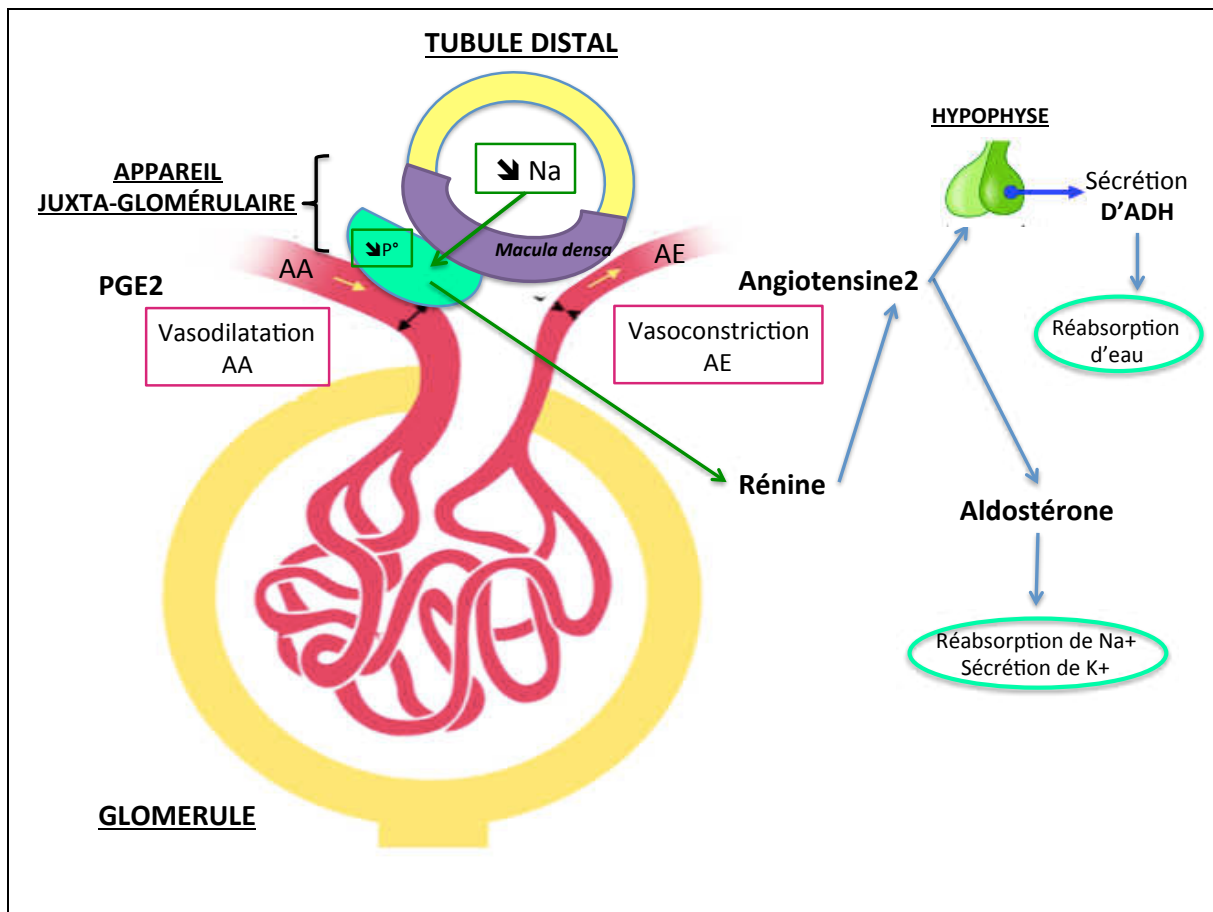


Figure 1 : Mécanismes adaptatifs pour maintenir le débit de filtration glomérulaire.

AA : Artériole afférente ; AE : Artériole efférente ; PGE2 : Prostaglandine E2 ;
ADH : Hormone antidiurétique

c) L'IRA organique

Il s'agit cette fois d'une véritable lésion du parenchyme rénal qui peut toucher : les glomérules, les tubules, les vaisseaux ou le tissu interstitiel. La NTA est considérée comme la première cause d'IRA en réanimation (23). Dans ce contexte, la NTA est associée à un sepsis dans 35 à 50% des cas, suivi par les NTA post opératoires (20 à 25% des cas). Elle survient généralement dans un contexte d'agression hémodynamique, avec des lésions d'ischémie-reperfusion, ou d'origine toxique. Le diagnostic de NTA est posé sur des arguments anamnésiques, biologiques et cliniques. Cependant, les rares études anatomopathologiques ne soutiennent pas le fait que la NTA soit la première cause d'IRA. En effet une revue récente de la littérature sur le sujet retrouvait une NTA histologique dans 24% des cas, après exclusion des études animales et de celles réalisées en post-mortem (25). Il n'existe pas de preuve que la NTA soit le substrat physiopathologique d'une non récupération de l'IRA (26,27).

Le mécanisme de l'IRA organique implique des facteurs vasculaires et tubulaires. Au niveau vasculaire, il existe une perte de l'autorégulation associée à une augmentation de la réponse aux médiateurs de la vasoconstriction rénale. L'augmentation du calcium intra cellulaire au niveau des artères afférentes a alors pour conséquence une baisse du débit rénal et du DFG. Il existe aussi des dommages structurels endothéliaux qui entraînent un œdème endothélial, une perte de la réponse vasodilatatrice au monoxyde d'azote, des microthrombi, une activation de molécules d'adhésion (ICAM-1) par augmentation des médiateurs inflammatoires et des phénomènes oxydatifs. Au niveau tubulaire, les agressions dues aux phénomènes d'ischémie-reperfusion sont à l'origine de changement morphologique du tubule proximal avec une perte de polarité, une perte de la bordure en brosse et une redistribution des pompes sodium potassium ATPase de la surface basale vers la surface apicale. Il existe aussi des phénomènes de nécrose et d'apoptose, ces cellules et débris cellulaires se retrouvant dans la lumière tubulaire sont à l'origine d'une obstruction tubulaire qui contribue à la

réduction du DFG et à la dysfonction tubulaire (Figure 2). En effet, la réabsorption de sodium par le tubule proximal diminue et on observe donc une augmentation de sa concentration au niveau de la *macula densa* qui va activer le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et diminuer encore le DFG (28,29).

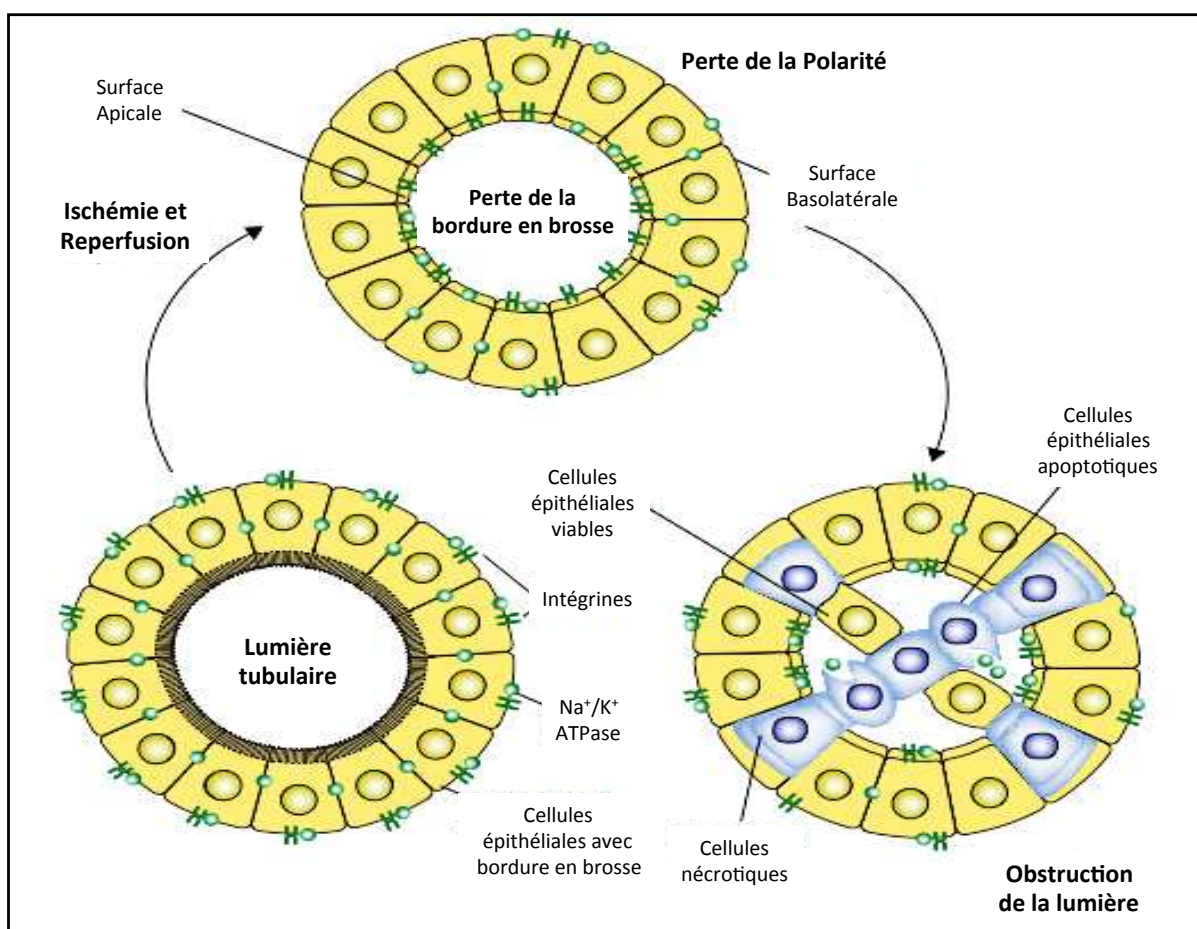


Figure 2 : Modifications cellulaires au niveau tubulaire entraînées par des phénomènes d'ischémie-reperfusion. D'après Schrier et al (28)

d) IRA transitoire et persistante

En réanimation, après avoir éliminé l'IRA obstructive qui a un mécanisme propre, l'IRA dite fonctionnelle et la NTA représentent plus de 75% des IRA. Un des défis dans le diagnostic de l'IRA serait ainsi de savoir à quel niveau d'atteinte rénale le patient se trouve pour lui proposer une thérapeutique adaptée, et notamment adapter le remplissage vasculaire et les posologies de vasopresseurs en évitant leurs effets indésirables. Il est cependant bien difficile de distinguer précocement ces deux entités en pratique clinique, le diagnostic reposant sur un faisceau d'arguments, et, notamment, son évolution après traitement. Certains patients ne peuvent ainsi être classés assurément dans l'un des 2 groupes (30). De nombreux auteurs s'accordent d'ailleurs à penser qu'il existe une véritable continuité entre IRA fonctionnelle et NTA et proposent de parler d'IRA transitoire et persistante ou d'IRA répondant ou non au remplissage vasculaire (31). Bien qu'il n'y ait pas de définition consensuelle, de plus en plus d'auteurs utilisent ce concept pour sa pertinence clinique (32–34).

II. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE EN REANIMATION

1. La créatinine plasmatique et la clairance de la créatinine

Classiquement, la fonction rénale est associée à la valeur de créatininémie.

Plusieurs facteurs non liés au DFG influencent cependant la concentration de créatinine, notamment le sexe, l'âge, l'ethnie, la masse musculaire (dont dépend en partie la vitesse de production de la créatinine), la dilution par augmentation du volume de distribution (remplissage, rétention hydro-sodée), le métabolisme et certaines drogues. Si on considère la perte de masse musculaire et l'augmentation de l'eau corporelle, souvent associées en réanimation, la créatininémie devrait diminuer. Ceci pourrait expliquer pourquoi une faible augmentation de créatininémie est ainsi associée à une augmentation significative de la mortalité en réanimation (35,36).

La relation entre la créatinine plasmatique et le DFG est hyperbolique et non linéaire (37). Différentes formules, intégrant certaines de ces variables, ont été proposées pour estimer le DFG selon la valeur de la créatinine plasmatique. La plus connue et la plus ancienne, la formule de Cockcroft et Gault, intègre l'âge, le poids et le sexe (38). La formule du MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (39) ou de CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*) (40) sont plus récentes. Ces formules ont été développées dans une population de patients insuffisants rénaux chroniques à l'état stable, très différente des patients atteints d'IRA en réanimation. Il ne s'agit donc que d'une approximation du DFG utilisable dans un état de stabilité. La cinétique d'augmentation de la créatinine plasmatique est, d'autre part, lente et imprévisible. Son élévation est un marqueur tardif de la baisse du DFG. Il a été démontré, sur des modèles expérimentaux, que la créatinine plasmatique n'augmentait qu'à partir d'une réduction néphronique de 30% (41). Une

augmentation de 26 $\mu\text{mol/L}$ peut ainsi être observée après un intervalle de temps allant de 5 à 100h.

Pour toutes ces raisons, l'utilisation du dosage de la créatininémie semble peu adaptée aux patients de réanimation et les formules de clairance de la créatinine sont peu spécifiques dans cette situation (42).

2. La diurèse

Une diminution du débit urinaire (oligurie voire anurie), survenant précocement lors d'une agression rénale, pourrait être interprétée comme un indicateur sensible d'hypo-perfusion rénale. L'oligurie témoigne en effet d'une adaptation rénale physiologique à une hypovolémie, sans diminution du DFG, mais aussi d'une atteinte organique. De nombreux facteurs confondants peuvent cependant masquer la baisse du débit urinaire. L'administration de diurétiques est notamment très fréquente dans le cadre de l'IRA en réanimation (de l'ordre de 59 à 70% des patients) (43,44).

3. Les indices urinaires

Lors d'une baisse de pression de perfusion rénale, des mécanismes adaptatifs se mettent en place avec une vasoconstriction artériolaire et une augmentation de la résorption d'eau et de sodium par le tube contourné proximal. La conséquence mesurable sur un ionogramme urinaire est une diminution de la concentration en sodium ainsi qu'une diminution de la fraction excrétée de sodium (FeNa). En cas de dysfonction tubulaire, ces mécanismes étant dépassés, on constate une diminution de la résorption de sodium. Plusieurs indices urinaires ont ainsi été étudiés dans le but de différencier une atteinte rénale transitoire d'une atteinte persistante.

La FeNa, bien que très étudiée, présente plusieurs limites fréquemment retrouvées en réanimation : l'utilisation de diurétiques mais aussi de mannitol ainsi qu'une glycosurie diminuent la résorption de sodium et augmente la FeNa. De plus une FeNa basse (inférieure à 1%) peut être observée dans des IRA avec atteinte tubulaire, notamment en cas de néphropathie au produit de contraste ou de myoglobininurie. Des anomalies de l'équilibre acido-basique peuvent aussi entraîner des modifications de la résorption de sodium par le co-transporteur Na⁺/HCO₃⁻.

Devant ces nombreuses limites, la fraction excrétée d'urée (FeU) a été évaluée avec des résultats contradictoires. Certaines études retrouvaient un avantage au calcul de la FeU. Une valeur de FeU basse, inférieure à 35%, a montré une meilleure sensibilité et spécificité que la FeNa pour différencier une NTA d'une IRA pré rénale, notamment en cas de traitement par diurétique (45). Une autre étude réalisée chez des patients de réanimation concluait à une bonne spécificité et sensibilité pour faire le diagnostic d'IRA transitoire contre une IRA persistante avec une valeur discriminative de FeU à 40%, préservée en cas de prescription de diurétiques (32).

D'autres études retrouvent de faibles capacités diagnostiques et pronostiques. Ainsi en 2011, une étude multicentrique testant la capacité des indices urinaires à qualifier une IRA persistante ou transitoire dans une population de réanimation, ne retrouvait que peu d'intérêt à leur utilisation (46). En 2013, une étude multicentrique française incluant 244 patients de réanimation objectivait une mauvaise performance de la FeNa et de la FeU avec des aires sous la courbe ROC (AUC-ROC) à 0,59 et 0,50 à l'admission et 0,61 et 0,51 à 24 heures (33). Dans une étude comparant les indices urinaires entre une population de patients septiques et non septiques en réanimation, Bagshaw et al. ne retrouvaient aucune différence de valeurs de FeU et FeNa entre les deux groupes. De plus, les indices urinaires n'étaient pas discriminants pour prédire une aggravation de l'IRA, un recours à l'EER ou la mortalité (47).

4. L'index de résistance vasculaire rénale par écho-doppler

La mesure de l'index de résistance vasculaire rénale (IR) est une technique utilisable au lit du patient, non invasive, rapide et reproductible (48) qui permet l'exploration de la perfusion rénale. Elle a été proposée pour détecter précocement une IRA, mais aussi pour faire la différence entre une IRA transitoire et persistance.

L'échographie visualise les reins en 2 dimensions avec une sonde abdominale basse fréquence, permettant une première évaluation morphologique à la recherche de malformations ou d'une dilatation pyelo-calicielle. Après repérage en doppler couleur des artères inter-lobaires, les vitesses vasculaires artérielles sont enregistrées par doppler pulsé au niveau de ces artères et l'IR est calculé par la formule :

$$\text{IR} = (\text{vitesse de pic systolique} - \text{vitesse diastolique}) / \text{vitesse de pic systolique}.$$

Sa valeur normale se situe entre 0,50 et 0,70.

Plusieurs études ont montré qu'un IR vasculaire rénal élevé à l'admission d'un patient en réanimation était associé au développement d'une IRA. Chez des patients en choc septique, un IR supérieur à 0,74 augmentait les risques d'avoir une IRA au cinquième jour (49). En post-opératoire immédiat d'un pontage aorto-coronarien chez des patients à risque d'IRA, les patients développant une IRA entre le premier et le quatrième jour avaient un IR à 0,79 ($\pm 0,08$) contre 0,68 ($\pm 0,06$) chez ceux qui ne présentaient pas d'IRA ($p < 0,001$). Les auteurs concluaient qu'un IR supérieur à 0,74 prédisait la survenue d'une IRA avec une spécificité à 94% et une sensibilité à 85%. De plus l'IR était proportionnel au degré de l'atteinte rénale, ainsi les patients nécessitant une EER avaient un IR encore plus élevé à 0,84 (50). Plusieurs études rapportent également l'intérêt de l'IR pour prédire la réversibilité d'une IRA (34,51,52). Il existe néanmoins de nombreux facteurs confondants influençant l'IR. Une augmentation isolée de la fréquence cardiaque pour une pression artérielle et un débit cardiaque constant,

diminue l'IR (53). L'âge augmente physiologiquement l'IR, ainsi que certaines situations pathologiques telles que l'hypoxémie et l'hypercapnie (54,55), la diminution de la compliance vasculaire, l'augmentation de la pression interstitielle rénale, le syndrome du compartiment abdominal, une élévation de la pression expiratoire positive (PEP) réglée en ventilation mécanique (56). La subjectivité et la précision des mesures échographiques posent également problème quand on compare les faibles différences observées chez les patients présentant ou non une IRA à la variabilité interindividuelle de la mesure (57).

Après la mise en évidence d'une baisse de l'IR lors d'une augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM) par majoration des posologies de noradrénaline administrées à des patients en choc septique, l'IR a été proposée pour évaluer le niveau de PAM optimal (58). Lerolle et al. ne retrouvaient cependant pas de différence significative de l'IR en fonction de la dose de noradrénaline (49). Une corrélation entre l'IR et la PAM chez des patients sans IRA, absente chez ceux atteints d'IRA, témoignerait d'une dysrégulation de la réponse vasculaire rénale dans ce contexte. Les déterminants de l'IR semblent ainsi nombreux chez les patients septiques de réanimation et la réponse vasculaire rénale étudiée par l'IR ne peut pas être simplement liée à la variation de l'hémodynamique systémique (57).

III. DEFINITION ET CLASSIFICATION DE L'IRA EN REANIMATION

L'IRA est un terme généralement utilisé pour caractériser une baisse brutale du DFG, ce qui aboutit à n'évoquer que la conséquence fonctionnelle tardive de l'agression rénale. La littérature sur ce sujet a longtemps été desservie par l'absence de définition consensuelle. Aussi, en 1994, une revue de la littérature visant à déterminer les facteurs de risque d'IRA post opératoire retrouvait 28 définitions différentes pour 28 articles analysés (59). Depuis une dizaine d'années, plusieurs classifications ont ainsi été proposées afin d'uniformiser les pratiques et la recherche scientifique, comme cela était déjà le cas dans d'autres domaines de la réanimation tels que le sepsis ou le syndrome de détresse respiratoire aigue.

1. Classification de Bellomo

En 2001, Bellomo et al. proposaient une définition de l'IRA, nommée score de Bellomo, à 3 niveaux prenant en compte le taux de créatinine plasmatique, le taux d'urée plasmatique, le débit urinaire et le recours à l'EER (60). Ce score permet de classer les patients en 3 groupes : *acute renal injury* (ARI), *acute renal failure syndrome* (ARFS) et *severe acute renal failure syndrome* (SARFS) (Tableau 1).

Normal	ARI	ARFS	SARFS
Créatinine et urée normales Diurèse > 800 ml/24h	Créatinine > 120 µmol/L et urée > 8 mmol/L Et /ou Diurèse < 800 ml/24h Ou Diurèse < 200 ml/6h Si IRC : augmentation de la créatinine > 60 µmol/L ou de l'urée > 4 mmol/L Et/ou critères de diurèse	Créatinine > 240 µmol/L et urée > 16 mmol/L Et/ou Diurèse < 400 ml/24h Ou diurèse < 100 ml/6h Si IRC : augmentation de la créatinine > 120 µmol/L ou de l'urée > 8 mmol/L Et/ou critères de diurèse	Besoin d'EER avec critères d'ARI ou d'ARFS

Tableau 1 : Classification de Bellomo (60)

Cependant, plusieurs études ayant évalué cette classification mettaient en évidence une faible capacité discriminative pour prédire la mortalité hospitalière, avec, selon les études, des AUC-ROC de 0,59 à 0,71 (61,62).

2. Classification RIFLE

En 2004, le groupe *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) proposait une nouvelle définition basée sur le taux de créatinine plasmatique, cette fois ci interprétée en fonction du taux basal du patient, et sur le débit urinaire. En l'absence de connaissance de la créatinine plasmatique basale du patient, celle ci pouvait être estimée avec la formule MDRD simplifiée pour un DFG entre 75 et 100 ml/min/1,73m², ce qui formulait l'hypothèse d'une fonction rénale préalable normale. Elle est nommée RIFLE pour *Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End of stage*. Les 3 premiers groupes classant les patients en fonction de la sévérité de leur IRA et les 2 derniers représentant 2 niveaux d'évolution clinique (Tableau 2) (63).

Stade	Critères de DFG	Critères de diurèse
Risk	Créatinine x 1,5 Ou diminution du DFG > 25%	< 0,5 ml/kg/h pendant 6h
Injury	Créatinine > x 2 Ou diminution du DFG >50%	< 0,5 ml/kg/h pendant 12h
Failure	Créatinine > x 3 Ou diminution du DFG >75% Ou Créatininémie ≥ 352 µmol/L (avec augmentation aigue > 44µmol/L)	< 0,3mL/kg/h pendant 24h ou anurie > 12h
Loss	IRA persistante avec perte complète de la fonction rénale plus de 4 semaines	
End of Stage Kidney disease	Dépendance à la dialyse plus de 3 mois	

Tableau 2 : Classification de RIFLE (63)

De nombreuses études ont utilisé ce score et la majorité d'entre elles ont retrouvé un taux de mortalité, un taux de recours à l'EER ainsi qu'une durée de séjour croissant avec la sévérité de l'IRA (3,11,64–67).

Cependant, il persiste de grandes variations dans les résultats qui s'expliquent, en partie, par les différentes populations étudiées et les différents délais utilisés pour définir la mortalité. Même en étudiant une population de patients de réanimation non sélectionnés, le pourcentage d'IRA varie entre 11 et 67%, le taux d'EER de 6 à 30% et le taux de mortalité de 17 à 41%.

3. Classification de l'AKIN

En se basant sur plusieurs études montrant qu'une augmentation minime de la créatininémie était associée à une augmentation de la mortalité (12), en 2005, l'*Acute Kidney Injury Network* (AKIN) a développé une nouvelle définition : AKIN (68) (Tableau 3). Celle ci reprend les 3 premiers stades de RIFLE et modifie 5 principaux points :

- 1 : Elle intègre pour le premier stade une variation minime du taux de créatinine, le diagnostic d'IRA est alors posé dès une augmentation de 26,4 $\mu\text{mol/L}$ (soit 0,3mg/dl).
- 2 : Elle introduit la notion d'un intervalle de temps de 48h pour la survenue de l'IRA, permettant de renforcer la qualification d'aigu.
- 3 : Elle classe les patients nécessitant une EER dans le groupe 3.
- 4 : Elle supprime le critère de DFG estimé.
- 5 : Elle élimine l'hypothèse que les patients sans valeur de créatininémie de référence auraient une fonction rénale préexistante normale.

Stade	Critères de créatinine plasmatique	Critères de diurèse
1	Créatinine x 1,5 à 2 ou augmentation > 26,4µmol/L dans un délai < 48h	< 0,5 ml/kg/h pendant 6h
2	Créatinine > x 2 à 3	< 0,5 ml/kg/h pendant 12h
3	Créatinine > x 3 ou > 350 µmol/L (avec augmentation > 44 µmol/L) Ou EER	< 0,3mL/kg/h pendant 24h ou anurie > 12h

Tableau 3 : Classification AKIN (68)

Plusieurs études ont comparé ces 2 classifications (Tableau 5).

Si la plupart de ces études ne retrouvent pas de différence entre les 2 classifications en terme d'incidence d'IRA tous stades confondus (10,11,64,69,70), certaines observent des différences de classement dans les sous-groupes. Par exemple, dans l'étude de Bastin et al. qui comparait les 2 classifications dans une population de patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque, les auteurs observaient une plus grande proportion de patients classés dans le stade 3 d'AKIN que dans le stade F de RIFLE. Ils expliquaient cette différence par le fait que tous les patients nécessitant une EER étaient directement classés dans le stade 3 dans la classification d'AKIN indifféremment du taux de créatinine plasmatique. A l'inverse, l'étude de Lopes et al. mettaient en évidence une différence d'incidence d'IRA entre les 2 classifications. Les critères d'AKIN permettaient d'identifier plus d'IRA : 50,4% contre 43,8% pour RIFLE (p=0,018). Cette différence se retrouvait uniquement sur le stade 1 d'AKIN (21,1% contre 14,7% dans le stade R de RIFLE) (65).

La majorité des études comparant les 2 classifications ne mettent pas en évidence de différence significative en terme de prédiction de mortalité (11,64,65,69,71).

4. Classification de KDIGO

En 2012, la classification la plus récente, nommée KDIGO, était proposée par le *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (72). Elle rajoute à la classification AKIN une fenêtre de 7 jours pour l'augmentation de la créatinine tout en conservant la fenêtre de 48h pour les augmentations minimales, supérieures ou égales à 26,5 $\mu\text{mol/L}$. De plus, elle introduit, pour le stade 3, une définition adaptée pour les patients de moins de 18 ans (Tableau 4).

Stade	Critères de créatinine plasmatique	Critères de diurèse
1	x 1,5 à 1,9 ou augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 à 12 h
2	x 2 à 2,9	$< 0,5 \text{ ml/kg/h} \geq 12\text{h}$
3	x 3 ou augmentation $\geq 353,6 \mu\text{mol/L}$ ou EER ou chez les patients < 18 ans, diminution du DFG $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h} \geq 24\text{h}$ ou anurie $\geq 12\text{h}$

Tableau 4 : Classification KDIGO (72)

5. Comparaison des classifications RIFLE, AKIN et KDIGO

Plusieurs études comparant l'intérêt pronostique de ces classifications d'IRA sont rapportées dans le tableau 5.

Etude	Nombre de Patient	Population	Critère de jugement	Mortalité globale	RIFLE	AKIN	KDIGO	p
Bagshaw 2008 (11)	120123	Réanimation	Mortalité hospitalière	24,4%	0,66	0,67	NE	0,4
Lopes 2008 (65)	662	Réanimation	Mortalité hospitalière	24,3%	0,73	0,75	NE	0,72
Haase 2009 (64)	282	Post-opératoire chirurgie cardiaque	Mortalité hospitalière	2,1%	0,91	0,94	NE	0,6
Chang 2010 (71)	291	Réanimation	Mortalité hospitalière	60,8%	0,74	0,72	NE	NP
Yan 2010 (69)	67	Post-opératoire chirurgie cardiaque sous ECMO	Mortalité hospitalière	51%	0,74	0,80	NE	NP
Bastin 2013 (70)	1881	Post opératoire chirurgie cardiaque	Mortalité hospitalière	1,3%	0,78	0,86	NE	0,0009
Levi 2013 (10)	190	Réanimation	Mortalité hospitalière	32,6%	0,74	0,74	0,73	NP
Roy 2013 (73)	637	Réanimation (décompensation cardiaque)	Critère composite (Réadmission, EER, Mortalité) à J30	3,6%	0,76	0,72	0,74	NP
Fuji 2014 Résumé (74)	49518	Hôpital	Mortalité hospitalière	3%	0,77	0,69	0,78	0,001*

Tableau 5 : Comparaison des valeurs prédictives de mortalité des classifications RIFLE, AKIN et KDIGO

* AKIN significativement inférieur à RIFLE et KDIGO
 NP = non précisé, NE = non étudié

IV. LES NOUVEAUX BIOMARQUEURS

Bien que ces classifications de l'IRA soient une avancée importante, elles restent fondées sur 2 critères présentant de nombreuses limitations en réanimation : la créatinine plasmatique et la diurèse. La quête du biomarqueur idéal, à la fois simple à obtenir en routine, peu voire non invasif, sensible et spécifique et peu coûteux, a ainsi été lancée ces dernières années. De nombreux prétendants ont été étudiés, certains dans le but d'établir précocement le diagnostic d'IRA, d'autres pour en caractériser le mécanisme.

1. Principaux marqueurs étudiés

a) LA CYSTATINE C

Il s'agit d'une protéine basique, non glycosylée, de faible masse moléculaire (13,3KDa), qui fait partie de la super-famille des inhibiteurs de cystéine-protéases. Contrairement aux autres marqueurs présentés ensuite, qui sont des marqueurs lésionnels, la Cystatine C est un marqueur fonctionnel. Elle est produite de façon constante par toutes les cellules nucléées. Sa faible masse moléculaire et sa charge positive lui permettent d'être librement filtrée par les glomérules, elle est ensuite hydrolysée par les cellules des tubules proximaux, elle n'est par ailleurs ni sécrétée, ni réabsorbée. On peut en tirer 2 conclusions physio-pathologiques : sa concentration plasmatique, dépendant du DFG, augmente en cas d'insuffisance rénale glomérulaire et elle devient détectable dans les urines en cas de lésion tubulaire proximale.

L'avantage de la Cystatine C sur la créatinine tient en sa production constante, notamment non influencée par l'inflammation, et son indépendance vis à vis de

l'âge (même taux de 1 an à 50 ans avec une augmentation au delà de 50 ans du fait d'un déclin néphronique), du sexe et de la masse musculaire.

b) LA NGAL : *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*

La NGAL est une protéine de 25 KDa initialement isolée au niveau de granules spécifiques des polynucléaires neutrophiles, elle y joue un rôle bactériostatique. Elle est aussi exprimée par les hépatocytes, les tissus épithéliaux inflammatoires (digestifs, respiratoires) ainsi que les cellules du tubule contourné proximal. Lors d'une agression tubulaire rénale, l'expression de la NGAL est rapide, dans les 2 heures après l'atteinte.

c) KIM-1 : *Kidney Injury Molecule-1*

KIM-1 est une protéine transmembranaire de type 1 qui est surexprimée par les cellules du tubule contourné proximal et retrouvée dans les urines en réponse à une agression rénale de type ischémique ou toxique (75–77). Elle jouerait un rôle dans le processus de régénération rénale.

d) NHE3 : *Sodium-Hydrogene exchanger type 3*

L'isoforme 3 de l'échangeur Na^+/H^+ est situé sur la membrane apicale des cellules tubulaires proximales ainsi que sur les cellules de la partie ascendante de l'anse de Henlé. Son expression tissulaire et son taux urinaire augmentent après une ischémie chez le rat (78), cette augmentation de la concentration urinaire de NHE3 est aussi retrouvée chez des patients présentant une NTA (79).

e) L'INTERLEUKINE-18 (IL-18)

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire produite lors de lésions inflammatoires ou ischémiques dans de nombreux organes dont le rein par les cellules tubulaires proximales lors d'une agression rénale. L'IL-18 est alors excrétée dans les urines environs 6 heures après le début de l'agression.

f) La LFABP : *Liver Fatty-Acid-Binding Protein*

Les FABP sont des protéines cytoplasmiques qui jouent le rôle de transporteur intracellulaire des acides gras, elles sont exprimées par tous les tissus métabolisant des acides gras. Dans le rein, 2 formes ont été identifiées : la forme cardiaque, H-FABP, exprimée par les cellules du tubule distal, et la forme hépatique, L-FABP, retrouvée dans les cellules tubulaires proximales. Après une agression rénale, la L-FABP est surexprimée par les cellules tubulaires proximales et son excrétion urinaire est augmentée la rendant détectable 4 heures après le début de l'agression rénale (80).

g) Le NEPHROCHECK[®] :

NEPHROCHECK[®] est le nom d'un test combinant 2 nouveaux biomarqueurs urinaires. Il s'agit de d'une protéine liant le facteur de croissance de l'analogue de l'insuline : IGFBP7 (*Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7*) et d'un inhibiteur tissulaire des métallo-protéinases : TIMP-2 (*Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinases-2*). Ces protéines sont impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire en interphase G1 survenant très précocement en cas de lésion cellulaire, après stimulation par l'ADN endommagé (Figure 3). Dans l'étude multicentrique Sapphire, il a été démontré que les AUC-ROC pour prédire le développement d'une IRA stade 2 à 3 de KDIGO dans les 12 premières heures chez des patients de réanimation étaient de 0,76 pour l'IGFBP7 et 0,79 pour le TIMP-2. L'association des 2 marqueurs permettait une meilleure performance diagnostique avec une AUC-ROC à 0,8 et était significativement supérieure à tous les marqueurs précédemment décrits. (81).

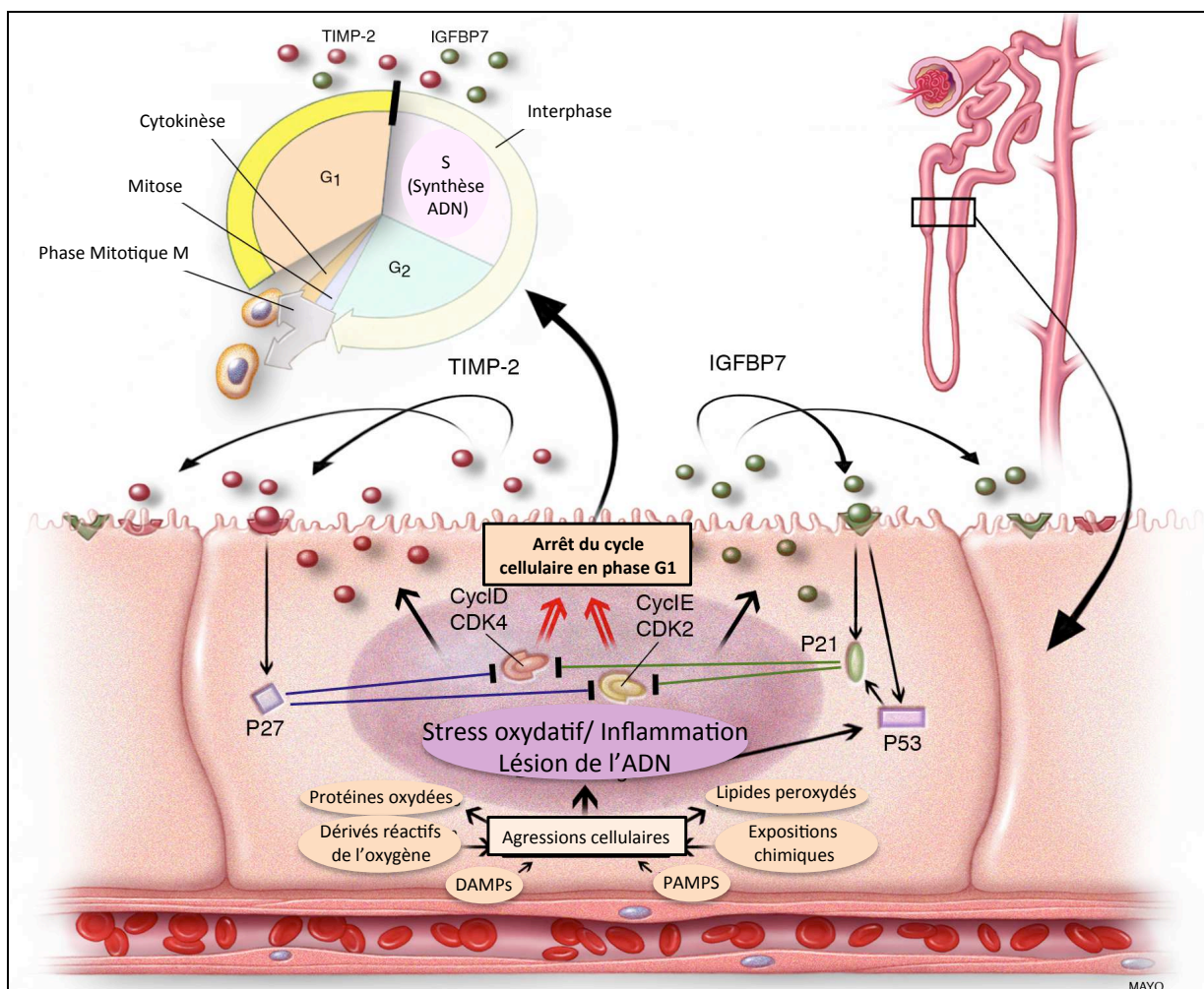


Figure 3 : Mécanisme d'action des biomarqueurs TIMP-2 et IGFBP7 dans l'arrêt du cycle cellulaire en interphase G1 au niveau tubulaire. Adaptée d'une illustration d'après Kashani et al. (81).

Le TIMP-2 et l'IGFBP7 sont exprimés par les cellules tubulaires en réponse à une agression cellulaire, notamment une lésion de l'ADN. Elles vont stimuler l'expression des protéines p53, p21 et p27 qui vont bloquer les complexes cycline-protéine kinase (CyclD-CDK4 et CyclE-CDK2) ayant pour conséquence l'arrêt du cycle cellulaire à l'interphase G1.

DAMPS : Damage-Associated Molecular Pattern molecules ; PAMPS : Pathogen Associated Molecular Patterns

2. Intérêts des biomarqueurs

a) Diagnostic précoce de l'IRA

En chirurgie cardiaque:

La chirurgie cardiaque sous circulation extra corporelle est un domaine dans lequel les biomarqueurs ont été bien étudiés. La circulation extra corporelle étant un modèle intéressant d'IRA avec un temps d'agression connu. Une des premières études est pédiatrique. Elle incluait 71 enfants dont 28% développaient une IRA et a montré une excellente valeur prédictive de l'IRA par dosage urinaire et plasmatique de NGAL à 2 heures de la chirurgie avec des AUC-ROC respectives à 0,998 et 0,906 pour des valeurs seuils à 50µg/L et 25µg/L alors que le diagnostic par élévation de la créatininémie n'était fait qu'entre la 24 et 72^{ème} heures (82). La plupart des études pédiatriques apportent des résultats encourageants avec des AUC-ROC allant de 0,56 à 0,96 pour la NGAL plasmatique (NGALp) et de 0,71 à 0,99 pour la NGAL urinaire (NGALu).

Chez l'adulte, les résultats restent bons mais la NGAL semble moins performante. Une étude sur un effectif de 81 patients montrait qu'une élévation du NGALu 1 heure après la chirurgie prédisait la survenue d'une IRA. Sa valeur continuait à augmenter chez les patients ayant une IRA alors qu'elle décroissait rapidement chez les patients qui n'en développaient pas (83). En 2008, la même équipe retrouvait, sur un effectif plus important de 426 patients, une performance diagnostique médiocre du dosage urinaire de NGAL avec des AUC-ROC comprises entre 0,57 et 0,61 (84). Enfin, plus récemment, le groupe TRIBE-AKI, pour : *Translational Research Investigating Biomarkers Endpoint in Acute Kidney Injury*, a réalisé 2 études prospectives multicentriques, l'une chez des adultes, l'autre en pédiatrie. Elles mettaient en évidence des résultats plus modérés avec pour la population pédiatrique une AUC-ROC à 0,71 pour la

NGALu et 0,56 pour le dosage plasmatique (85). Dans la population adulte, l'AUC-ROC pour les dosages urinaires et plasmatiques étaient respectivement de 0,67 et 0,70 (86). La même étude évaluait le dosage urinaire d'IL-18 qui avait les meilleurs résultats avec des AUC-ROC à 0,72 en pédiatrie et 0,74 chez les adultes. Dans une étude incluant 100 patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque, l'évaluation du dosage de la Cystatine C dans le sang met en évidence sa supériorité, comparée à la créatinine plasmatique, pour prédire une IRA précocement après la chirurgie, et ce, même avec une population incluant des insuffisants rénaux chroniques (87). Une méta-analyse sur 3336 patients qui évaluait la capacité du dosage plasmatique et urinaire de la Cystatine C à prédire l'IRA précocement, retrouvait des AUC-ROC respectives à 0,87 et 0,67 (88). Cependant, une étude multicentrique de 2013 conduite par le groupe TRIBE-AKI conclue à l'absence de corrélation entre le dosage de Cystatine C urinaire en post opératoire de chirurgie cardiaque dans une population adulte et pédiatrique et l'apparition d'un IRA (89). Une méta-analyse de 2014 incluant plusieurs études de chirurgie cardiaque et étudiant la performance du dosage urinaire de KIM-1 à diagnostiquer une IRA précocement retrouvait une spécificité à 86% et une sensibilité à 74% et une AUC-ROC à 0,86 (0,83-0,89) (90). La L-FABP urinaire a aussi été évaluée dans une population pédiatrique avec un dosage en pré-opératoire et à 4h en post-opératoire d'une chirurgie pour cardiopathie congénitale. On retrouvait une augmentation de L-FABP en post-opératoire, en comparaison avec le dosage pré-opératoire, chez les patients ne développant pas d'IRA (36 ± 18 ng/mg contre 360 ± 104 ng/mg) qui était significativement plus important chez les patients développant une IRA (20 ± 4 ng/mg contre 1885 ± 500 ng/mg). La L-FABP urinaire à 4h en post-opératoire de chirurgie cardiaque était alors considérée comme un marqueur prédictif d'IRA avec une AUC-ROC à 0,81 (80).

En 2014, une première étude sur 50 patients de chirurgie cardiaque a évalué la capacité de l'association des dosages urinaires de IGFBP7 et TIMP-2 à

diagnostiquer précocement une IRA et à prédire une récupération de la fonction rénale. Un dosage urinaire était réalisé au moment de l'induction d'anesthésie puis à la 4ème, 12ème et 24ème heure. Les concentrations urinaires n'augmentaient pas de manière significative chez les patients ne développant pas d'IRA contrairement à ceux développant une IRA, et ce dès la 4ème heure post-opératoire. Cette association de marqueurs avait une excellente valeur diagnostique avec des AUC-ROC à 0,81 pour le dosage de la 4ème heure et 0,90 pour le dosage maximal dans les 24 premières heures (91).

En Réanimation :

Plusieurs études ont permis de démontrer que l'élévation de la NGALp était un facteur prédictif d'IRA en réanimation avec des AUC-ROC allant jusqu'à 0,92 avec une valeur seuil à 155 mmol/L (92,93). Cependant, l'intérêt de son dosage au cours du sepsis est discuté car sa concentration augmente lors du sepsis. Une étude a comparé les dosages urinaires et plasmatiques de NGAL chez des patients admis en réanimation avec une IRA dans un contexte septique et non septique. Les taux de NGAL étaient significativement augmentés dans le groupe des patients septiques (94). Une seconde étude comparait les dosages de NGALu et NGALp dans 4 groupes : SIRS, sepsis sévère, choc septique sans IRA et choc septique avec IRA. Les dosages plasmatiques de NGAL n'étaient pas significativement différents entre les groupes de patients en choc septique sans ou avec IRA. Ils l'étaient en ce qui concerne les dosages urinaires. L'intérêt prédictif d'une IRA dans les 12 heures chez les patients en choc septique était supérieur pour le dosage urinaire évalué par une AUC-ROC à 0,86 (*versus* 0,67 pour le dosage plasmatique) (95). Dans l'étude d'une population très hétérogène de patient de réanimation évaluant plusieurs marqueurs urinaires (NGAL, Cystatine C, KIM-1 et IL18), leurs capacités à prédire une IRA avant son

diagnostic par classification AKIN et RIFLE semblaient moins évidentes. En effet, les AUC-ROC étaient de 0,55 pour un diagnostic d'IRA dans les 48h et comprises entre 0,63 et 0,72 pour un diagnostic dans les 7 jours. Cette même étude précise que pour chaque biomarqueur, la performance dépend de la fonction rénale initiale et du temps entre l'agression et le dosage. Par exemple, chez des patients en IRC avec un DFG inférieur à 60 ml/min, on retrouve des AUC-ROC pour la NGAL, l'IL18 et la Cystatine C supérieures à 0,85 seulement entre la 12ème et la 36ème heure après l'agression (96).

En ce qui concerne la performance de la NGAL, Glassford et al. soulignaient le fait qu'elle est influencée par de nombreux facteurs, notamment la forme moléculaire de la NGAL mesurée (monomérique, homodimérique ou hétérodimérique) qui diffère selon le test utilisé (97). Cette piste a un intérêt important car si l'existence d'une forme de NGAL spécifique de l'atteinte rénale se confirme et qu'on améliore sa détection, on pourrait alors optimiser les tests en les rendant plus spécifiques.

b) Capacité à différencier une IRA transitoire d'une IRA persistante

La possibilité pour le clinicien de déterminer le niveau d'atteinte rénale, son caractère pré-rénale ou organique, permettrait d'estimer le potentiel de récupération et de pouvoir guider la thérapeutique. Peu d'études ont évalué la capacité des biomarqueurs à différencier une IRA transitoire d'une IRA persistante. Singer et al. ont évalué la NGALu dans une cohorte de 145 patients hospitalisés en réanimation développant une IRA selon la classification RIFLE. Un dosage de NGALu était réalisé à l'inclusion et à 48h. Les patients étaient classés en fonction du type d'IRA : pré-rénal ou organique selon le contexte et

l'évolution clinico-biologique. Les résultats mettaient en évidence une très bonne valeur discriminante du NGALu pour faire la différence entre IRA pré-rénale et organique avec une AUC-ROC à 0,87. Un NGALu supérieur à 104 µg/L était en faveur d'une IRA rénale avec une bonne spécificité à 88% et un rapport de vraisemblance positif à 5,97. Par contre, un résultat inférieur à 47 µg/L était en faveur d'une IRA pré-rénale avec une très bonne sensibilité à 89% et un rapport de vraisemblance négatif à 0,2. Il est à noter que sur les 145 patients, 38, soit 26%, n'ont pas pu être classés dans l'un des 2 groupes (30).

Dans la même volonté de distinguer différents types d'IRA, Cheyron et al. ont étudié le NHE3. Dans une cohorte de 68 patients (54 en IRA et 14 patients dans un groupe contrôle), ils observaient une absence d'augmentation du NHE3 urinaire dans le groupe sans IRA et dans le groupe avec une IRA organique non étiquetée NTA. Les taux de NHE3 augmentaient chez les patients en IRA pré-rénale et 6 fois plus chez les patients atteints de NTA avec une différence significative (79).

Nickolas et al. ont étudié le dosage de la NGALu à l'admission aux urgences. Leurs résultats mettent en évidence que la NGALu prédirait une IRA persistant plus de 3 jours avec une excellente valeur prédictive (AUC-ROC à 0,95) (98) et serait capable de faire la différence entre une IRA organique et d'autres diagnostics incluant l'IRA pré-rénale (AUC-ROC 0,81) (99). Récemment, une autre étude a évalué la NGALp à l'admission aux urgences, montrant qu'elle pouvait différencier une IRA organique d'une IRA pré-rénale avec une AUC-ROC à 0,73 (100).

c) Prédiction du besoin d'EER et de la mortalité

Certains travaux ont évalué la capacité des biomarqueurs à prédire la nécessité d'une EER et la mortalité. Dans l'étude de Haase-Fielitz et al. qui évaluait plusieurs marqueurs en chirurgie cardiaque, un des critères de jugement était la capacité prédictive d'un critère composite comprenant la nécessité d'une EER et la mortalité hospitalière. La performance du NGALp et de la Cystatine C à l'admission était excellente avec des AUC-ROC respectives à 0,95 et 0,99 pour des valeurs supérieures à 290 ng/ml et 1,4mg/L (87). En réanimation, le NGALp prédisait le recours à l'EER avec une AUC-ROC à 0,82 (92). Des taux élevés de NGALp et NGALu à l'admission en réanimation prédiraient également la nécessité d'une EER dans la première semaine d'hospitalisation avec des AUC-ROC respectives à 0,88 et 0,89 (101). Cependant, dans cette même étude, la créatinine plasmatique et le DFG estimé avaient les mêmes performances et la valeur prédictive de la NGALp et NGALu en terme de mortalité était faible avec des AUC-ROC respectives à 0,63 et 0,64. Dans une autre étude en réanimation, les dosages urinaires de LFABP, NGAL et IL18 à l'admission prédisaient, avec une performance proche du score APACHE II, la mortalité à J14 avec des AUC-ROC respectives à 0,90, 0,83 et 0,83 (102). Enfin, une étude récente ne retrouvait pas d'association entre le taux de NGALu et un critère composite incluant la mortalité et le recours à une EER (103).

**PARTIE 2 : PERFORMANCE
DIAGNOSTIQUE DU NGAL PLASMATIQUE
ET DU NEPHROCHECK[®] POUR PREDIRE
LA RECUPERATION D'UNE
INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN
REANIMATION**

I. INTRODUCTION

La défaillance rénale est une préoccupation quotidienne en réanimation et en période post-opératoire de chirurgie majeure (104). Elle est associée à une nette augmentation de la mortalité hospitalière (67) et des complications à court et long terme (105).

La définition la plus récente de l'IRA a été proposée par le groupe *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO) dans leurs recommandations pour la pratique clinique. Elle classe les patients selon les variations de la créatinine plasmatique et de la diurèse (72). L'oligurie est cependant peu spécifique d'une dysfonction rénale et la créatinine plasmatique est un indicateur retardé de la fonction rénale, son élévation étant observée après une réduction d'au moins 50% de la fonction de filtration. De nouveaux biomarqueurs urinaires et plasmatiques de lésions tubulaires rénales ont ainsi été récemment proposés. La lipocaline neutrophile associée à la gélatine (NGAL) et le NEPHROCHECK[®], un test urinaire combiné analysant l'*Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7* (IGFBP7) et le *Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinases-2* (TIMP-2), sont deux de ces biomarqueurs potentiellement intéressants pour leurs capacités à identifier précocement et à stratifier les patients à risque d'IRA (81,101). Toutefois, les patients admis en réanimation avec de multiples défaillances d'organes ont souvent déjà une IRA manifeste. Le problème n'est donc pas de prédire l'apparition d'une IRA, mais plutôt sa récupération après prise en charge en réanimation. Dans cette étude, nous avons émis l'hypothèse qu'un taux élevé de ces marqueurs lésionnels pouvait discerner de véritables lésions tubulaires conduisant vers une IRA persistante. Notre objectif principal était ainsi d'évaluer et de comparer la valeur diagnostique du NGAL plasmatique (NGALp) et du test NEPHROCHECK[®] pour prédire la récupération d'une IRA chez des patients admis en réanimation avec une atteinte rénale déjà présente.

II. PATIENTS ET METHODES

1. Patients

Cette étude non-interventionnelle a obtenu l'approbation du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III. Les données étaient recueillies dans le cadre des soins courants prodigués aux patients de notre service. De novembre 2012 à avril 2013, les patients présentant une IRA dans les 24 premières heures de leur admission, dans notre service composé de 12 lits de réanimation médico-chirurgicale, étaient consécutivement inclus. Les critères de non-inclusion étaient : la grossesse, un âge inférieur à 18 ans, une cause obstructive d'IRA, un antécédent d'IRC terminale ou de DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m².

Les médecins en charge des patients respectaient les recommandations internationales : les antibiotiques étaient administrés dans les 6 premières heures de l'admission et le remplissage était initié avec des cristalloïdes. La noradrénaline était le traitement vasopresseur majoritairement utilisé, et, certains patients, en présence d'une dysfonction cardiaque, recevaient une bithérapie comprenant de la noradrénaline et de la dobutamine. Sous ventilation mécanique, le volume courant était réglé pour maintenir une pression de plateau inspiratoire inférieure à 30 cmH₂O.

2. Définitions

L'IRA était définie selon la classification de la KDIGO par une élévation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 26,5 $\mu\text{mol/L}$ dans un délai de 48 heures, une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure à 1,5 fois la créatinine basale, sur une période de 7 jours, ou une diurèse inférieure à 0,5 ml/Kg/h pendant 6 heures (72). La valeur la plus basse de créatinine plasmatique mesurée durant l'hospitalisation avant l'inclusion était utilisée comme valeur de référence.

Le critère de jugement principal était la persistance de l'IRA durant les 72 heures suivant l'inclusion. Une IRA persistante était définie par une stabilité ou une augmentation de stade de la classification KDIGO pendant les 72 heures suivant l'inclusion, avec un stade KDIGO supérieur ou égal à 1 au moment de l'inclusion dans l'étude (32–34). Une IRA transitoire était définie par la récupération de la fonction rénale dans les 72 heures suivant l'inclusion, c'est à dire un retour au stade 0 ou à la valeur basale de la créatinine plasmatique et une récupération d'une diurèse normale en l'absence de traitements diurétiques. Pour les patients présentant à la fois une oligurie et une augmentation de la créatinine plasmatique à l'inclusion, une normalisation des deux paramètres était nécessaire pour définir la récupération.

Le critère de jugement secondaire était le MAKE₃₀ (*Major Adverse Kidney Events*), un critère composite comprenant le décès, le besoin d'une EER ou la persistance d'une dysfonction rénale à la sortie de l'hôpital (définie par une créatinine plasmatique $\geq 200\%$ de la valeur basale), raccourcie à 30 jours (81,106).

3. Recueil des données

Des échantillons d'urine et de sang étaient prélevés à l'inclusion (J0) et 24 heures plus tard (J1). Les analyses biochimiques incluaient les taux plasmatiques d'urée, de créatinine, de sodium, la protéinurie et les concentrations urinaires de sodium, de potassium, de créatinine et d'urée. La fraction excrétée d'urée (FeU) était calculée par la formule : $[(\text{urée urinaire}/\text{urée plasmatique}) / (\text{créatinine urinaire}/\text{créatinine plasmatique})] \times 100$. La fraction excrétée de sodium (FeNa) était calculée par la formule $[(\text{sodium urinaire}/\text{sodium plasmatique}) / (\text{créatinine urinaire}/\text{créatinine plasmatique})] \times 100$. Les patients traités par EER dans les 24 premières heures suivant l'inclusion étaient exclus des calculs de FeU et FeNa.

Une échographie rénale était réalisée à J0 et à J1 avec un échographe Vivid S6 et une sonde abdominale de 4 MHz (GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK). Un signal doppler était enregistré au niveau de 2 à 3 artères interlobaires proximales. Le pic de vitesse systolique (Vmax) et la vitesse minimale diastolique (Vmin) étaient mesurés et l'index de résistivité rénal (IR) était calculé par la formule : $(V_{\text{max}} - V_{\text{min}} / V_{\text{max}})$ (49). Les résultats des trois mesures consécutives réalisées sur chaque rein étaient moyennés.

Les échantillons sanguins pour le dosage de NGALp étaient collectés sur tube EDTA et analysés immédiatement par le test Triage[®] (Alere, San Diego, CA, USA) (107). Les échantillons urinaires nécessaires au dosage du NEPHROCHECK[®] étaient collectés à partir de la diurèse de la dernière heure, sur tube sec, et immédiatement analysés par un appareil de mesure Astute 140[®] Meter, test immunofluorescent, certifié CE depuis juin 2012.

Les formules classiques d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) permettant une approximation de la fonction rénale lorsque la créatinine plasmatique est stable, mais n'étant pas applicable en cas de variation rapide de la créatinine plasmatique, nous avons utilisé une formule estimant un DFG

cinétique (DFGeC). Cette formule, récemment remaniée (108), tient compte de la valeur initiale de créatinine, du volume de distribution, du taux de production de la créatinine et de la différence quantitative entre 2 taux de créatinine plasmatique pendant un temps donné.

Le DFGeC était calculé par la formule suivante :

$$DFGeC = \frac{Cr \text{ de base} \times DFGe}{(Cr(H0) + Cr(H24))/2} \times \left(1 - \frac{24 \times (Cr(H24) - Cr(H0))}{24 \times 133} \right)$$

Partant de la valeur de créatinine plasmatique à l'inclusion (CrH0) à la valeur 24 heures plus tard (CrH24), elle utilise une valeur d'augmentation maximale de la créatinine plasmatique lors d'une perte totale de la fonction rénale de 133 µmol/L par jour comme décrit par Chen et al (108). Les autres variables nécessaires à cette formule sont la valeur basale de créatinine plasmatique, qui est la valeur la plus basse mesurée pendant l'hospitalisation du patient avant son inclusion, et le DFGe calculé par la formule CKD-EPI (109).

Etant donné que la valeur maximale d'augmentation de la créatinine plasmatique par jour doit être supérieure aux changements observés de taux de créatinine plasmatique, le ratio $\left(\frac{24 \times (Cr(H24) - Cr(H0))}{24 \times 133} \right)$ ne peut dépasser 1, la valeur la plus

basse possible étant 0. Les patients sous EER dans les 24 premières heures de l'inclusion étaient exclus de ce calcul.

4. Analyse statistique

Les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane [écart interquartile]. Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre (pourcentage). Les variables catégorielles étaient comparées par un test de χ^2 ou un test exact de Fisher. Les variables continues étaient comparées par un test U de Mann-Withney. Les valeurs appariées étaient comparées par une épreuve des rangs assignés de Wilcoxon. L'interaction entre le groupe des patients (IRA transitoire ou persistante) et le temps de recueil (J0 ou J1) des marqueurs d'IRA a été étudiée par une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) et au test de Huynh et Feld (1976) corrigé par Lecoutre en 1991. Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été tracées pour évaluer la performance et la valeur pronostique des marqueurs d'IRA, et les aires sous la courbe (AUC-ROC) ont été comparées. La valeur seuil optimale était déterminée en utilisant l'index de Youden. Les adjectifs suivants ont été utilisés pour décrire les AUC-ROC obtenues : de 0,90 à 1,0 : excellent ; de 0,80 à 0,89 : bon ; de 0,70 à 0,79 : moyen ; de 0,60 à 0,69 : faible et de 0,50 à 0,59 : inutile (87). Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 6.00 pour Mac OSX, GraphPad Software, La Jolla Californie USA, www.graphpad.com.

III. RESULTATS

1. Population

Pendant la période d'inclusion, 245 patients ont été admis dans notre service de réanimation. Sur les 76 patients présentant une IRA dans les 24 premières heures de l'admission, 57 ont été inclus (Figure 4). L'âge médian des patients inclus était de 68 ans [60-75], leurs principales caractéristiques sont reportées dans le tableau 6. Selon notre définition, 29 (51%) patients avaient une IRA transitoire et 28 (49%) avaient une IRA persistante. Les principaux motifs d'admission en réanimation étaient : une surveillance post-opératoire de chirurgie majeure (42%), une péritonite (26%), une détresse respiratoire aigüe (18%), une hémorragie aigüe (5%) et une pancréatite (5%).

A l'inclusion, le score médian SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score version II*) était de 43 [34-63] et le score médian de SOFA était de 6 [4-9]. Les facteurs de risque d'IRA principaux étaient le sepsis (42%), l'exposition aux produits de contraste iodés (26%), une antibiothérapie par aminoside (28%) et un diabète (18%). Durant l'hospitalisation en réanimation, une EER a été mise en place chez 9 patients (16%) présentant une IRA persistante, dont 3 patients dans les 24 premières heures de la prise en charge.

La figure 4 présente notre diagramme de flux et la figure 5 représente les valeurs de NGALp et de NEPHROCHECK[®] en fonction du stade d'IRA à l'inclusion.

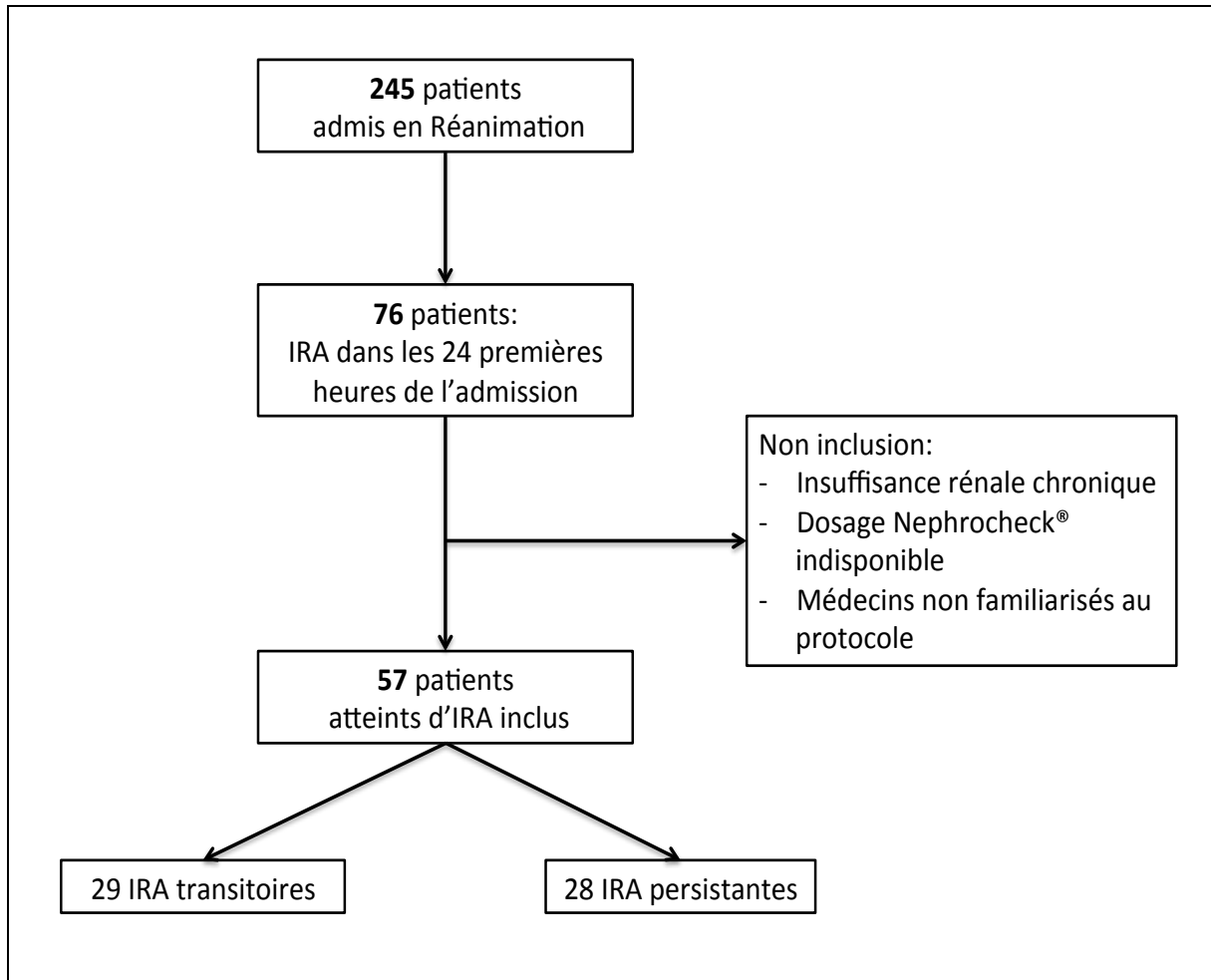


Figure 4: Diagramme de flux

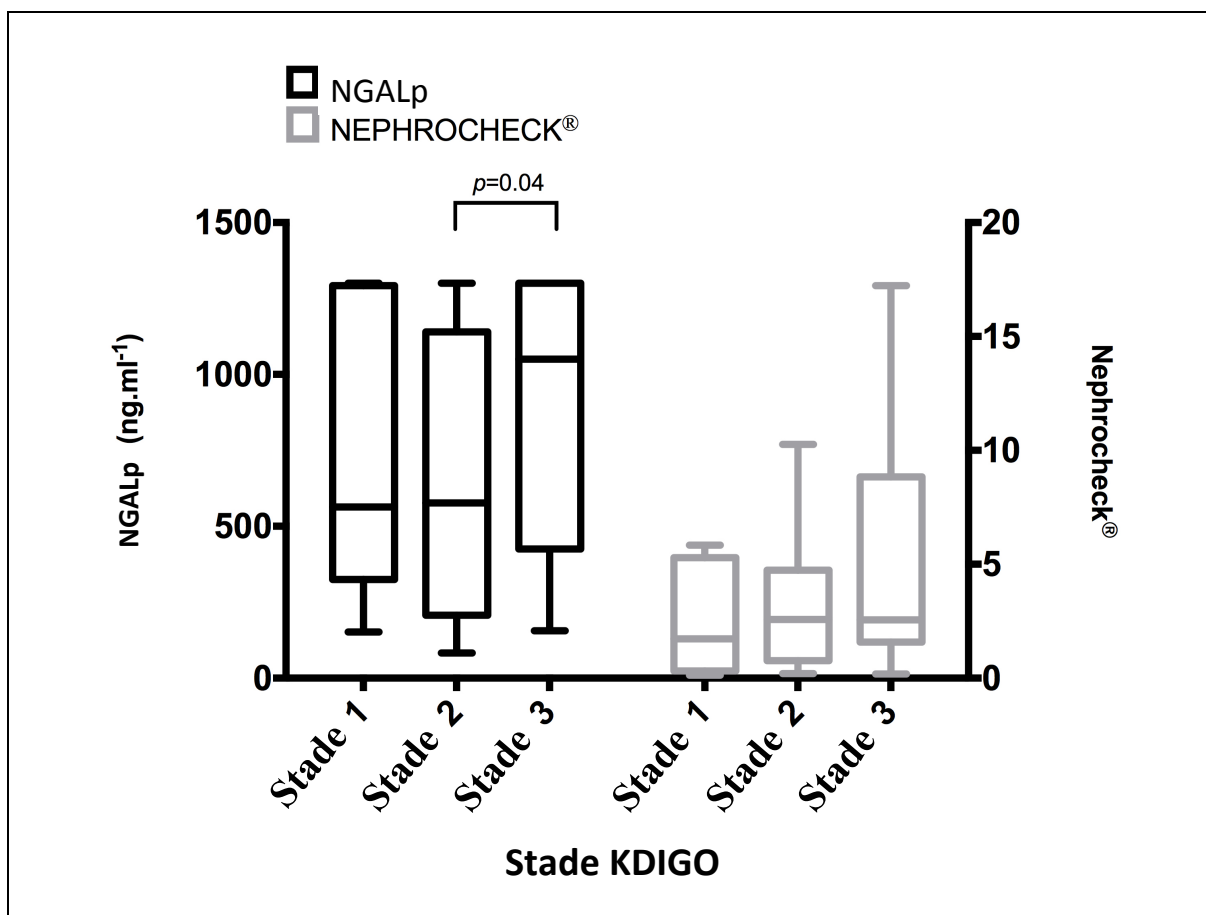


Figure 5 : Valeur du NGAL plasmatique et du NEPHROCHECK® en fonction du stade KDIGO à l'inclusion

	Total (n=57)	IRA transitoire (n=29)	IRA persistante (n=28)	Valeur p
Caractéristiques des patients				
Age (années)	68 [60-75]	66 [60-74]	70 [61-79]	0,2
Male	36 (63)	15 (52)	21 (75)	0,1
IMC (Kg/m ²)	26 [23-30]	26 [23-30]	26 [23-32]	0,7
Score SOFA à l'inclusion	6 [4-9]	5 [3-6]	8 [4-12]	0,01*
Score SAPS II à l'inclusion	43 [34-63]	40 [26-47]	59 [35-72]	0,003*
Ventilation mécanique	18 (32)	7 (24)	12 (43)	0,2
Sepsis	24 (42)	12 (41)	12 (43)	1
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	76 [68-89]	76 [68-90]	75 [67-85]	0,7
Noradrénaline	18 (32)	6 (21)	12 (43)	0,09
Dose de Noradrénaline (µg/Kg/mn)	0,35 [0,14-0,58]	0,43 [0,13-0,67]	0,37 [0,16-0,79]	0,8
Lactatémie (mmol/L)	1,6 [1-2,5]	1,5 [1-1,8]	2 [1,5-3,5]	0,02*
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	247 [154-305]	247 [205-303]	239 [145-319]	0,6
Fonction rénale de référence				
Créatininémie de référence (µmol/l)	70 [60-85]	67 [51-79]	77 [63-96]	0,02*
DFGe (ml/mn/1.73m)	86 [68-98]	95 [79-99]	78 [59-98]	0,05*
Fonction rénale à l'inclusion				
Diurèse (ml/h)	0,34 [0,22-0,53]	0,46 [0,33-0,61]	0,24 [0,12-0,37]	0,0006*
Urée plasmatique (mmol/l)	10,6 [8-15,2]	8,8 [5,6-11,4]	11,5 [10,1-18,9]	0,004*
Créatinine plasmatique (µmol/l)	129 [79-186]	106 [66-130]	172 [118-253]	0,0003*
Classe KDIGO				
niveau 1	8 (14)	7 (24)	1 (4)	<0,001*
niveau 2	30 (53)	20 (69)	10 (36)	
niveau 3	19 (33)	2 (7)	17 (61)	
Critères de jugement				
Niveau KDIGO maximal atteint				<0,0001*
Niveau 1	7 (12)	6 (21)	1 (4)	
Niveau 2	26 (46)	21 (72)	5 (18)	
Niveau 3	24 (42)	2 (7)	22 (79)	
Epuration extra-rénale	9 (16)	0 (0)	9 (32)	0,0008*
Durée de séjour en réanimation (jours)	7 [4-12]	6 [4-8]	8 [6-20]	0,01*
Durée de séjour hospitalier (jours)	17 [13-38]	15 [13-25]	27 [13-52]	0,17
Mortalité en réanimation	8 [14-86]	2 (7)	6 (21)	0,14
Mortalité hospitalière	14 (25)	2 (7)	12 (43)	0,004*

Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Résultats exprimés en médiane [écart interquartile] ou en nombre (pourcentage).

* désigne une différence significative entre les 2 groupes (p<0,05)

SAPS = simplified acute physiology score ; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment ; IMC= index de masse corporelle ; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI

2. Marqueurs d'IRA à l'inclusion et à 24 heures de l'inclusion

Le tableau 7 rapporte les valeurs des marqueurs d'IRA à J0 et J1. La FeNa, l'IR, la NGALp et le NEPHROCHECK[®] étaient significativement différents entre les patients ayant une IRA transitoire et ceux ayant une IRA persistante à J0. Ces valeurs d'IR, de NGALp et de NEPHROCHECK[®] restaient significativement différentes entre les 2 groupes à J1. Dix-sept (30%) patients avaient une valeur de NGALp excédant la valeur maximale mesurée par le test Triage[®] (>1300ng/ml) à J0. La NGALp était toujours supérieure à la plage de dosage pour 13 (23%) patients à J1. La mesure doppler de l'IR a été impossible chez 4 patients du fait d'une mauvaise qualité d'image échographique avec impossibilité de détecter un flux artériel.

	Total (n=57)	IRA transitoire (n=29)	IRA persistante (n=28)	Valeur p
A l'inclusion				
FeNa (%)	0,11 [0,06-0,29]	0,08 [0,06-0,16]	0,19 [0,09-0,51]	0,03*
FeU (%)	13 [9-26]	16 [10-26]	13 [7-27]	0,2
Protéinurie (g.l ⁻¹)	0,8 [0,5-1,3]	0,8 [0,4-1,1]	0,9 [0,5-1,7]	0,1
Index de résistivité rénale	0,71 [0,65-0,78]	0,66 [0,60-0,72]	0,75 [0,67-0,78]	0,02*
NGAL plasmatique (ng.ml ⁻¹)	740 [342-1300]	536 [210-919]	1175 [463-1300]	0,007*
NEPHROCHECK®	2,6 [0,8-5,4]	1,8 [0,6-3,5]	3,8 [1,6-9,9]	0,006*
24 heures après l'inclusion				
FeNa (%)	0,37 [0,18-0,87]	0,37 [0,18-0,75]	0,34 [0,17-1,18]	0,2
FeU (%)	29 [22-37] ^a	29 [23-38] ^a	28 [20-37] ^a	0,4
Protéinurie (g.l ⁻¹)	0,7 [0,4-1,1]	0,5 [0,4-0,8]	0,8 [0,4-1,6]	0,5
Index de résistivité rénale	0,70 [0,65-0,76]	0,68 [0,63-0,75]	0,75 [0,66-0,79]	0,02*
NGAL plasmatique (ng.ml ⁻¹)	619 [258-1300]	378 [203-661] ^a	1300 [512-1300]	0,0006*
NEPHROCHECK®	0,8 [0,4-2,3] ^a	0,62 [0,3-0,8] ^a	2,2 [0,5-4,2] ^a	0,002*
DFGe cinétique (ml.min ⁻¹)	49 [26-66]	62 [49-87]	30 [14-40]	<0,0001*

Tableau 7 : Valeurs des marqueurs d'IRA à l'inclusion et 24 heures après

Les données sont exprimées en médiane [interquartile 25 et 75%]

* désigne une différence significative entre les groupes IRA transitoire et persistante (test U de Mann Whitney)

^a désigne une différence significative entre les données à l'inclusion et 24 heures après (épreuve des rangs assignés de Wilcoxon)

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

3. Evolution des valeurs de créatinine plasmatique, de l'IR, de la NGALp et du NEPHROCHECK[®] pendant les 24 premières heures

Sur les 24 premières heures après l'inclusion, on observait une décroissance des valeurs de NEPHROCHECK[®] chez les patients atteints d'IRA transitoire et persistante ($p=0,0002$ et $p=0,03$ respectivement) (tableau 7). La décroissance des valeurs de NGALp n'était significative que dans le groupe de patients atteints d'IRA transitoire ($p=0,007$). Une augmentation des valeurs de FeU était également mise en évidence entre J0 et J1 quelque soit le groupe ($p=0,0004$ dans le groupe transitoire et $p=0,0007$ dans le groupe persistant).

L'étude de l'interaction entre le groupe des patients et le temps de recueil des valeurs de créatinine plasmatique, d'IR et de NEPHROCHECK[®] (J0 ou J1) ne mettait pas en évidence de significativité ($p=0,08$, $p=0,9$ et $p=0,4$ respectivement) à la différence du NGALp ($p=0,008$).

Le DFG_{GeC} calculé à partir de l'évolution entre J0 et J1 de la créatinine plasmatique était significativement inférieur dans le groupe IRA persistante ($p<0,0001$) (tableau 7).

4. Performance des marqueurs d'IRA pour différencier IRA transitoire et persistante.

Le tableau 8 présente les performances diagnostiques des différents marqueurs d'IRA étudiés. Aucun de ces marqueurs, ni à J0 ni à J1, ne montrent une excellente performance pour différencier une IRA transitoire d'une IRA persistante. L'IR, la NGALp et le NEPHROCHECK® montrent une performance moyenne à l'inclusion avec une mauvaise spécificité. Comparées aux valeurs à l'inclusion, les valeurs à J1 présentent une meilleure performance mais gardent une mauvaise spécificité. La meilleure performance diagnostique était retrouvée pour le calcul du DFG_{GeC} à J1. La valeur seuil de NGALp était très proche de la valeur maximale mesurable par le test Triage®. La figure 6 représente les courbes de ROC.

	Récupération de la fonction rénale			
	AUC-ROC [IC95%]	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité
A l'inclusion				
FeNa	0,65 [0,50-0,78]	0,08	0,62	0,82
FeU	0,61 [0,47-0,74]	8	0,96	0,32
Protéinurie (g.l ⁻¹)	0,62 [0,47-0,74]	0,8	0,55	0,69
Index de résistivité rénale	0,69 [0,56-0,81]	0,70	0,64	0,71
NGAL plasmatique (ng.ml ⁻¹)	0,70 [0,57-0,82]	1290	0,90	0,50
NEPHROCHECK®	0,71 [0,57-0,82]	5,4	0,93	0,43
24 heures après l'inclusion				
FeNa	0,54 [0,39-0,69]	0,76	0,81	0,41
FeU	0,57 [0,42-0,71]	21	0,92	0,27
Protéinurie (g.l ⁻¹)	0,57 [0,41-0,73]	1.1	0,92	0,39
Index de résistivité rénale	0,70 [0,55-0,82]	0,77	1	0,39
NGAL plasmatique (ng.ml ⁻¹)	0,78 [0,64-0,88]	1190	1	0,54
NEPHROCHECK®	0,76 [0,62-0,87]	1.4	1	0,54
DFG cinétique (ml.min ⁻¹)	0,87 [0,73-0,94]	41	0,86	0,80

Tableau 8 : Performance pronostique de récupération de la fonction rénale des marqueurs à l'admission et 24 heures après.

Résultats exprimés en aire sous la courbe de ROC (receiver-operating characteristic) et [intervalle de confiance 95%].

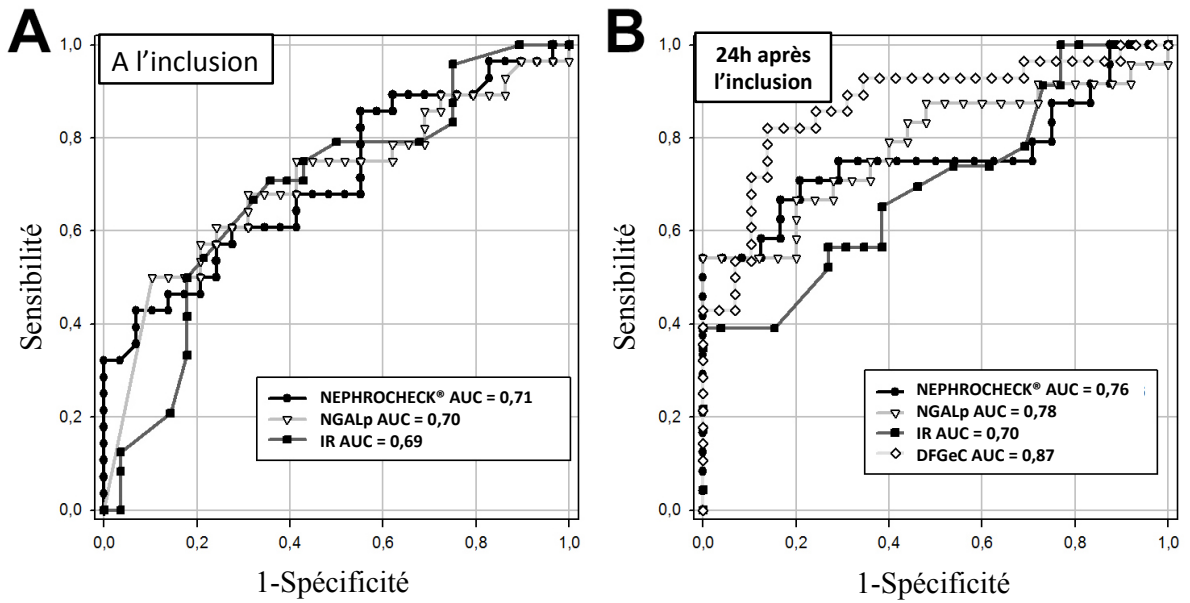


Figure 6 : Courbes de ROC montrant la performance du NEPHROCHECK, de la NGALp et de l'IR à prédire le caractère transitoire d'une IRA à l'inclusion (A) et 24 heures après, avec le DFGeC (B)

5. Performance pronostique des marqueurs d'IRA

Le tableau 9 présente les performances pronostiques du risque de MAKE₃₀, pour chacun des marqueurs étudiés. L'IR et le NEPHROCHECK® présentaient une bonne performance pronostique avec des AUC-ROC proches de 0,8 à l'inclusion. La performance du NEPHROCHECK® était légèrement supérieure à J1 et était égale par le calcul du DFG_c.

Les courbes de ROC sont présentées dans la figure 7.

	MAKE ₃₀			
	AUC-ROC [IC95%]	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité
A l'inclusion				
FeNa	0,64 [0,50-0,76]	0,09	0,81	0,51
FeU	0,66 [0,51-0,79]	9	0,44	0,85
Protéinurie (g.l ⁻¹)	0,71 [0,57-0,82]	0,8	0,81	0,54
Index de résistivité rénale	0,79 [0,65-0,89]	0,71	0,87	0,68
NGAL plasmatique (ng.ml ⁻¹)	0,68 [0,55-0,80]	1032	0,69	0,76
NEPHROCHECK®	0,79 [0,66-0,88]	2,6	0,81	0,71
24 heures après l'inclusion				
FeNa	0,63 [0,48-0,76]	0,74	0,58	0,78
FeU	0,64 [0,47-0,78]	30	0,83	0,53
Protéinurie (g.l ⁻¹)	0,54 [0,39-0,68]	1,62	0,29	0,97
Index de résistivité rénale	0,75 [0,61-0,86]	0,69	0,81	0,64
NGAL plasmatique (ng.ml ⁻¹)	0,76 [0,61-0,87]	902	0,71	0,80
NEPHROCHECK®	0,81 [0,67-0,91]	2,3	0,57	0,97
DFG cinétique (ml.min ⁻¹)	0,81 [0,67-0,96]	39	0,77	0,73

Tableau 9 : Performance pronostique du critère composite MAKE₃₀ des marqueurs à l'inclusion et 24 heures après.

Résultats exprimés en aire sous la courbe de ROC (receiver-operating characteristic) et [intervalle de confiance 95%]. MAKE₃₀: Major adverse kidney events (critère composite incluant le décès, le recours à l'épuration extra-rénale et la persistance d'une dysfonction rénale à la sortie de l'hôpital tronquée à 30 jours, définie par une créatinine plasmatique $\geq 200\%$ de la valeur de base).

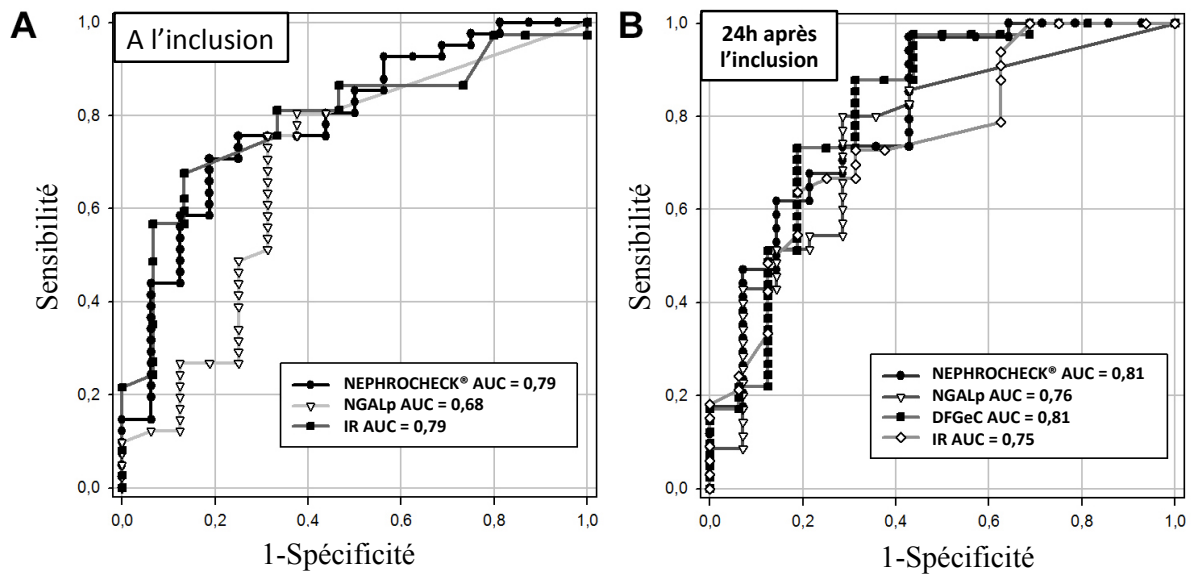


Figure 7 : Courbes de ROC montrant la performance du NEPHROCHECK®, de la NGALp et de l'IR à prédire le critère MAKE₃₀ à l'inclusion (A) et 24 heures après avec le DFGeC (B)

IV. DISCUSSION

Cette étude évaluant la capacité de nouveaux biomarqueurs de lésion tubulaire rénale à prédire la réversibilité à court terme de l'IRA est la première, à notre connaissance, à proposer une comparaison entre les indices urinaires, l'IR, la NGALp et le NEPHROCHECK[®] (le biomarqueur d'IRA le plus récent encore non évalué en réanimation). L'intérêt de la formule du DFGeC n'a également jamais été testé en réanimation. Le faible intérêt des indices urinaires est ainsi confirmé tandis que l'IR, la NGALp et le NEPHROCHECK[®] montraient une performance moyenne et des valeurs seuils variables selon le moment de la mesure. Après 24 heures de réanimation, l'évolution des valeurs de créatinine plasmatique, d'IR, et de NEPHROCHECK[®] ne semblait pas permettre de mieux discerner les patients récupérant rapidement une fonction rénale normale. L'évolution des valeurs de NGALp semblait plus discriminante, mais dans notre population de réanimation avec une atteinte rénale préexistante, un nombre considérable de patients atteignaient la valeur maximale de mesure du test, réduisant son applicabilité. Le calcul d'un DFGeC était la meilleure méthode pour prédire la récupération rénale à J1. Enfin ce DFGeC est rejoint par le NEPHROCHECK[®] en terme de prédiction du MAKE₃₀.

De nombreuses études confirment nos résultats concernant les faibles capacités diagnostiques et pronostiques des indices urinaires en réanimation (32,33,46,47). L'IR est un outil intéressant pour estimer la réversibilité d'une IRA (34,51) mais cette mesure Doppler est difficile à interpréter car un nombre important de facteurs extra-rénaux influencent sa valeur (57). Le faible écart entre sa mesure, soumise à une certaine subjectivité, et les variations interindividuelles, pourrait contribuer aux performances décevantes observées dans cette étude. L'intérêt des nouveaux biomarqueurs de lésions tubulaires rénales dans ce domaine est controversé dans la littérature scientifique. La NGAL a été décrite comme un biomarqueur précoce d'IRA dans de nombreuses

études (99,101) mais sa capacité à distinguer IRA transitoire et persistante est incertaine. A l'admission aux urgences, la NGALu prédirait une IRA persistant plus de 3 jours avec une AUC-ROC à 0,95 (98) et distinguerait une IRA organique d'une IRA pré-rénale (99). La NGAL a aussi été décrite comme le meilleur indicateur de sévérité et de durée de l'IRA malgré une performance moyenne pour prédire le score RIFLE (Risk, Injury et Failure) à l'admission avec une AUC-ROC à 0,72 (99). Ces données ont été récemment confirmées dans une étude de cohorte prospective incluant 616 patients admis aux urgences montrant que la NGALp pouvait différencier une IRA organique d'une IRA pré-rénale avec une AUC-ROC à 0,73 (100). En réanimation, la NGALp prédisait le recours à l'EER avec une AUC-ROC à 0,82 (92) et une augmentation modeste de la NGALu était détectée chez les patients présentant une IRA classée pré-rénale (sur des critères cliniques), suggérant que ce nouveau biomarqueur pouvait détecter une atteinte rénale modérée (110). Des taux élevés de NGALp et de NGALu à l'admission en réanimation prédiraient également bien la sévérité de l'IRA et la nécessité d'une EER durant la première semaine d'hospitalisation (respectivement, AUC-ROC $0,88 \pm 0,06$ et $0,89 \pm 0,04$) (101). Mais la créatinine plasmatique et le DFGe atteignaient des performances similaires dans cette étude et la performance prédictive en terme de mortalité de la NGALp et NGALu était faible (respectivement AUC-ROC $0,63 \pm 0,06$ et $0,64 \pm 0,06$). Une étude récente ne retrouvait également pas d'association entre les taux de NGALu, la mortalité et le recours à une EER (103). Enfin, dans une population de patients présentant déjà une IRA, Glassford et al. soulignaient le fait que de nombreux facteurs influencent la performance de la NGAL, notamment le sepsis, l'âge, la fonction rénale initiale ou la forme moléculaire de la NGAL mesurée (97). La NGALu et la NGALp avaient également une faible valeur prédictive de mortalité, de recours à l'EER et de développement d'une IRA dans cette étude. Le NEPHROCHECK[®], le plus récent des biomarqueurs commercialisés, semble mieux identifier les patients à risque d'IRA que ses

prédécesseurs (111). Le pronostic des patients, évalué par le critère composite MAKE₃₀ s'aggravait nettement pour une valeur de NEPHROCHECK[®] au dessus de 0,3 et était presque doublé pour une valeur supérieure à 2,0 (81). En cas d'IRA survenant en post-opératoire de chirurgie cardiaque, la relation entre la décroissance du NEPHROCHECK[®] entre la 4^{ème} et la 24^{ème} heure après la chirurgie et la récupération de la fonction rénale (définie par une valeur de créatinine plasmatique à la sortie de l'hôpital inférieure ou égale à la valeur de base) était forte avec une AUC-ROC à 0,79 (IC : 0,65-0,92) alors que l'AUC-ROC pour la NGAL était à 0,48 (IC :0,31-0,64) (91).

Plusieurs points doivent être pris en considération lors de l'évaluation de la pertinence clinique de notre étude. Premièrement, cette étude est observationnelle, monocentrique et inclut une population de patients de réanimation non sélectionnée. Deuxièmement, notre définition d'IRA transitoire ou persistante, basée sur la récupération de la fonction rénale après la réanimation initiale peut sembler arbitraire. Nos connaissances sur la physiopathologie de l'IRA restent cependant limitées en réanimation. Après exclusion des causes obstructives de dysfonction rénale, l'IRA est classiquement attribuée à une cause pré-rénale ou à une cause organique. L'IRA pré-rénale est décrite comme une atteinte réversible sans dommage structurel alors que l'IRA organique ne serait pas immédiatement réversible malgré l'optimisation de la pression de perfusion rénale et résulterait de lésions de diverses structures rénales (112). Mais en l'absence de définition consensuelle, l'utilisation de critères subjectifs, tels que l'histoire clinique, l'examen clinique, et le jugement du clinicien, a été évitée dans cette étude. Chez les patients de réanimation, il est en effet admis que l'IRA est un processus dynamique, évoluant d'un état initialement réversible vers des lésions établies, et conduisant à la NTA à son apogée. Les récentes recommandations de la KDIGO suggèrent ainsi de distinguer les IRA répondant ou non à un remplissage vasculaire (31).

Une durée de récupération de 3 jours a été choisie, comme dans plusieurs études récentes (32–34,98,99), car une large étude épidémiologique mettait en évidence un risque de décès hospitalier doublé chez les patients présentant une IRA transitoire (inférieure à 3 jours) et multiplié par 6 chez ceux développant une IRA persistante (supérieure à 3 jours) (113). Troisièmement, il aurait été intéressant d'inclure un plus grand nombre de patients, mais le coût de ces biomarqueurs est élevé et nous ne disposons que d'un nombre limité de dosage de NEPHROCHECK[®]. Enfin, l'évaluation de la NGALu, indisponible dans notre hôpital au moment de l'étude, aurait probablement été un élément de comparaison supplémentaire intéressant.

Reconnaître précocement une IRA ne répondant pas au remplissage semble pertinent pour guider les cliniciens vers les meilleurs choix thérapeutiques. Une surcharge hydro-sodée est, par exemple, reconnue comme délétère en réanimation, particulièrement en cas d'IRA (114). Cette étude confirme la nécessité d'une définition consensuelle de l'IRA pré-rénale, transitoire ou répondant au remplissage, quel que soit le nom qu'on lui donne (115). L'atteinte rénale en réanimation est un véritable syndrome aux étiologies multiples et résultant d'agressions variées des glomérules, des tubules, des vaisseaux ou du tissu interstitiel. La dysfonction endothéliale, les troubles de coagulation, l'inflammation ou le stress oxydatif jouent certainement un rôle crucial (116). Et il n'existe pas de preuve que la NTA soit le substrat physiopathologique d'une non récupération de l'IRA (26,27). En l'absence d'une meilleure approche physiopathologique ou d'une meilleure définition, la performance de tout test diagnostique risque ainsi d'être décevante et controversée.

V. CONCLUSION

La performance diagnostique de l'IR, de la NGALp et du NEPHROCHECK[®] pour la distinction d'une atteinte rénale persistante ou transitoire chez des patients admis en réanimation avec une IRA préexistante est limitée pour une utilisation en pratique quotidienne. Le calcul d'un DFGeC grâce au suivi des valeurs de créatinine plasmatique après la prise en charge initiale impose un certain délai mais offre les meilleures performances diagnostiques et pronostiques.

REFERENCES

1. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2004;18(4):442-445.
2. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* mai 2009;35(5):871-881.
3. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* août 2007;35(8):1837-1843; quiz 1852.
4. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol.* nov 2011;77(11):1072-1083.
5. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* sept 2002;30(9):2051-2058.
6. Vaara ST, Pettilä V, Reinikainen M, Kaukonen K-M, Finnish Intensive Care Consortium. Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in Finnish intensive care units. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(1):R13.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc.* 17 août 2005;294(7):813-818.
8. Thakar CV, Liangos O, Yared J-P, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2003;41(4):742-751.
9. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology.* déc 2007;107(6):892-902.
10. Levi TM, Souza SP de, Magalhães JG de, Carvalho MS de, Cunha ALB, Dantas JGA de O, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in

critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. déc 2013;25(4):290-296.

11. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2008;23(5):1569-1574.
12. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2005;16(11):3365-3370.
13. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. sept 2009;37(9):2552-2558.
14. Bagshaw SM, Webb SAR, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(2):R45.
15. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med*. déc 2000;26(12):1824-1831.
16. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med*. déc 1999;27(12):2812-2817.
17. Vieira JM Jr, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore L Jr, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. janv 2007;35(1):184-191.
18. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 30 mai 1996;334(22):1448-1460.
19. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care Lond Engl*. 2005;9(6):R700-709.
20. Bhandari S, Turney JH. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *QJM Mon J Assoc Physicians*. juin 1996;89(6):415-421.
21. Schiff H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juill 2008;23(7):2235-2241.

22. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* sept 2012;82(5):516-524.
23. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* sept 1996;50(3):811-818.
24. Akposso K, Hertig A, Couprie R, Flahaut A, Alberti C, Karras GA, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med.* avr 2000;26(4):400-406.
25. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(2):R38.
26. Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human « acute tubular necrosis »: limited data and flawed animal models. *Kidney Int.* oct 2001;60(4):1220-1224.
27. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2013;187(5):509-517.
28. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* juill 2004;114(1):5-14.
29. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 29 févr 2005;365(9457):417-430.
30. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* août 2011;80(4):405-414.
31. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 7 août 2012;120(4):179-184.
32. Dewitte A, Biais M, Petit L, Cochard J-F, Hilbert G, Combe C, et al. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *J Crit Care.* oct 2012;27(5):505-510.
33. Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesch R, Ezingard E, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 26 mars 2013;17(2):R56.
34. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in

critically ill patients. *Intensive Care Med.* janv 2011;37(1):68-76.

35. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2004;15(6):1597-1605.

36. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, Esteban A, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock Augusta Ga.* août 2010;34(2):109-116.

37. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* nov 1985;28(5):830-838.

38. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.

39. 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.* 16 mars 1999;130(6):461-470.

40. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 mai 2009;150(9):604-612.

41. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 2009;20(3):672-679.

42. Hoste EAJ, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2005;20(4):747-753.

43. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA J Am Med Assoc.* 27 nov 2002;288(20):2547-2553.

44. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med.* août 2004;32(8):1669-1677.

45. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int.* déc 2002;62(6):2223-2229.

46. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill

patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(4):R178.

47. Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *J Crit Care.* août 2013;28(4):371-378.

48. Mastorakou I, Lindsell DR, Piepoli M, Adamopoulos S, Ledingham JG. Pulsatility and resistance indices in intrarenal arteries of normal adults. *Abdom Imaging.* août 1994;19(4):369-373.

49. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl J-L, Fagon J-Y. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* oct 2006;32(10):1553-1559.

50. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* déc 2011;107(6):891-898.

51. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2000;35(4):713-719.

52. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology.* mai 1991;179(2):419-423.

53. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D. Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology.* mai 1990;175(2):511-513.

54. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* juin 2009;35(6):1031-1038.

55. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J.* sept 1998;12(3):653-657.

56. Sharkey, Mulloy, Long, O'Neill. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance: the influence of renal denervation. *Crit Care Lond Engl.* 1999;3(1):33-37.

57. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al.

Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 12 sept 2012;16(5):R165.

58. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J-X, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* sept 2007;33(9):1557-1562.

59. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg.* janv 1994;78(1):143-149.

60. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med.* nov 2001;27(11):1685-1688.

61. Ahlström A, Kuitunen A, Peltonen S, Hynninen M, Tallgren M, Aaltonen J, et al. Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* août 2006;48(2):262-268.

62. Ostermann ME, Chang RWS, Riyadh ICU Program Users Group. Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med.* févr 2005;31(2):250-256.

63. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* août 2004;8(4):R204-212.

64. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2009;138(6):1370-1376.

65. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(4):R110.

66. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* juill 2006;34(7):1913-1917.

67. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill

patients: a cohort analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R73.

68. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(2):R31.

69. Yan X, Jia S, Meng X, Dong P, Jia M, Wan J, et al. Acute kidney injury in adult postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation: evaluation of the RIFLE classification and the Acute Kidney Injury Network criteria. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* févr 2010;37(2):334-338.

70. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller G-P, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care.* août 2013;28(4):389-396.

71. Chang C-H, Lin C-Y, Tian Y-C, Jenq C-C, Chang M-Y, Chen Y-C, et al. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock Augusta Ga.* mars 2010;33(3):247-252.

72. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care Lond Engl.* 4 févr 2013;17(1):204.

73. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.* avr 2013;3(1):26-37.

74. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 27 févr 2014;

75. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 13 févr 1998;273(7):4135-4142.

76. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* juill 2002;62(1):237-244.

77. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal*

Physiol. mars 2004;286(3):F552-563.

78. Kwon TH, Frøkiaer J, Han JS, Knepper MA, Nielsen S. Decreased abundance of major Na⁽⁺⁾ transporters in kidneys of rats with ischemia-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* juin 2000;278(6):F925-939.

79. Du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, Ramakers M, Houillier P, Charbonneau P, et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2003;42(3):497-506.

80. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* févr 2008;73(4):465-472.

81. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 6 févr 2013;17(1):R25.

82. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2 avr 2005;365(9466):1231-1238.

83. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* sept 2006;105(3):485-491.

84. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2008;52(3):425-433.

85. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2011;22(9):1737-1747.

86. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2011;22(9):1748-1757.

87. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med.* févr 2009;37(2):553-560.

88. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a

systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2011;58(3):356-365.

89. Koyner JL, Garg AX, Shlipak MG, Patel UD, Sint K, Hong K, et al. Urinary cystatin C and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 2013;61(5):730-738.

90. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Bruno H, éditeur. PLoS ONE.* 3 janv 2014;9(1):e84131.

91. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery. *PloS One.* 2014;9(3):e93460.

92. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* mars 2010;36(3):444-451.

93. Constantin J-M, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care.* mars 2010;25(1):176.e1-6.

94. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* mars 2010;36(3):452-461.

95. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling C-R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* août 2010;36(8):1333-1340.

96. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int.* mai 2011;79(10):1119-1130.

97. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, Eastwood GM, Young H, Peck L, et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* oct 2013;39(10):1714-1724.

98. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.*

3 juin 2008;148(11):810-819.

99. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 17 janv 2012;59(3):246-255.
100. Soto K, Papoila AL, Coelho S, Bennett M, Ma Q, Rodrigues B, et al. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. déc 2013;8(12):2053-2063.
101. De Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, le Noble JLML. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2011;183(7):907-914.
102. Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. nov 2011;39(11):2464-2469.
103. Siew ED, Ware LB, Bian A, Shintani A, Eden SK, Wickersham N, et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function. *Kidney Int*. oct 2013;84(4):786-794.
104. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 13 juill 2013;382(9887):170-179.
105. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 12 mai 2009;119(18):2444-2453.
106. Palevsky PM, Molitoris BA, Okusa MD, Levin A, Waikar SS, Wald R, et al. Design of clinical trials in acute kidney injury: report from an NIDDK workshop on trial methodology. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2012;7(5):844-850.
107. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(6):R127.
108. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2013;24(6):877-888.
109. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study

equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2010;55(4):648-659.

110. Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T, et al. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int.* nov 2012;82(10):1114-1120.

111. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2014;189(8):932-939.

112. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet.* 29 nov 2008;372(9653):1863-1865.

113. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2010;25(6):1833-1839.

114. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 15 juin 2006;354(24):2564-2575.

115. Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care.* déc 2009;15(6):467-473.

116. Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin.* avr 2005;21(2):197-210.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

RESUME

Introduction: Les patients admis en réanimation avec de multiples défaillances d'organes présentent souvent une atteinte rénale dès l'admission. Faire la différence précocement entre une insuffisance rénale aiguë (IRA) persistante et transitoire pourrait guider les cliniciens vers de meilleurs choix thérapeutiques. Les nouveaux biomarqueurs de souffrance tubulaire pourraient aider à faire ce diagnostic. L'objectif de cette étude était d'analyser et de comparer la valeur diagnostique du NGAL plasmatique (NGALp) et du NEPHROCHECK® à prédire la réversibilité d'une IRA chez des patients de réanimation.

Patients et Méthodes: Cette étude prospective observationnelle incluait tous les patients admis dans notre unité de réanimation médico-chirurgicale entre novembre 2012 et avril 2013 ayant présenté une IRA dans les 24 premières heures de prise en charge. Un dosage de NEPHROCHECK®, de NGALp, un ionogramme sanguin et urinaire et la mesure de l'index de résistance vasculaire rénal (IR) étaient réalisés à l'inclusion (J0) et 24 heures après (J1). Le débit de filtration glomérulaire dynamique (DFGeC) était calculé à J1. L'IRA était définie par la classification KDIGO, le caractère transitoire ou persistant de l'IRA était défini par une récupération complète ou non de la fonction rénale au 3ème jour. Le pronostic des patients a été étudié grâce au MAKE₃₀ (*Major Adverse Kidney Events*), un indice composite comprenant la mortalité à J28, la nécessité d'une épuration extra-rénale (EER) et la persistance d'une IRA à 30 jours.

Résultats: 57 patients présentant une IRA ont été inclus, 29 avec une IRA transitoire et 28 avec une IRA persistante. Neuf (16%) patients, tous présentant une IRA persistante, ont été traités par EER. La performance des indices urinaires à prédire la réversibilité de l'IRA était faible alors que l'IR, le NGALp et le NEPHROCHECK® à l'inclusion avaient une performance moyenne (aires sous la courbe ROC (AUC) respectivement à 0,69 [0,56-0,81], 0,70 [0,57-0,82] et 0,71 [0,57-0,82]). La meilleure performance diagnostique était retrouvée pour le calcul du DFGeC à J1 avec une AUC à 0,87 [0,73- 0,94]. Les meilleures AUC pour prédire le MAKE₃₀ à J1 étaient présentées par le NEPHROCHECK® et le DFGeC (respectivement 0,81 [0,67-0,91] et 0,81 [0,67-0,96]).

Discussion: La performance diagnostique de l'IR, de la NGALp et du NEPHROCHECK® pour prédire la réversibilité à court terme d'une IRA chez des patients admis en réanimation est limitée pour une utilisation en pratique quotidienne. Le calcul d'un DFGeC grâce au suivi des valeurs de créatinine plasmatique impose un certain délai mais offre la meilleure performance diagnostique. Le calcul du DFGeC et le NEPHROCHECK® offrent les meilleures valeurs pronostiques.

MOTS-CLES : Insuffisance rénale aiguë, biomarqueur de lésion tubulaire, NGAL, NEPHROCHECK®, débit de filtration glomérulaire cinétique.

DISCIPLINE : Anesthésie Réanimation

Université de Bordeaux
Collège Sciences de la Santé
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex

