



**HAL**  
open science

# ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients

Anne-Sophie Truche

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Truche. ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients. Human health and pathology. 2016. dumas-01366728

**HAL Id: dumas-01366728**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01366728>**

Submitted on 15 Sep 2016

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE  
Année 2016

**ICU survival and need of renal replacement therapy with  
respect to AKI duration in critically ill patients**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Anne-Sophie TRUCHE, *[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE

Le : 06/09/2016

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE**

Président du jury : M. le Pr. PHILIPPE ZAOUI  
Membres :  
Directeur de thèse : M. le Pr. MICHAEL DARMON  
Co-directrice de thèse : Mme. le Pr. FITSUM GUEBRE-EGZIABHER  
Membres du jury : Mme. le Pr. CAROLE SCHWEBEL  
M. le Pr. JEAN-FRANÇOIS TIMSIT

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

**Année 2015-2016**

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

# REMERCIEMENTS

## **A M. le Pr. Philippe Zaoui,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour votre suivi bienveillant depuis mes premiers pas d'interne et l'aide précieuse que vous m'avez apporté dans mes différents projets.

## **A M. le Pr. Michael Darmon,**

Merci de m'avoir donné ce sujet de thèse passionnant et pour tout ce que vous m'avez appris sur l'AKI à travers votre expertise sur le sujet. Merci également pour votre disponibilité et votre réactivité tout au long de sa réalisation. J'ai vraiment apprécié de travailler sous votre direction.

## **A Mme le Pr Fitsum Guebre-Egziabher,**

Merci d'avoir accepté d'être co-directrice de cette thèse et de l'implication dont tu as fait preuve dans ce projet. Merci pour ton soutien et ton dynamisme au cours de ces derniers mois.

## **A Mme le Pr Carole Schwebel,**

Je suis heureuse de vous compter parmi les membres du jury. Grâce à vous, j'ai pu découvrir le monde de la réanimation. Merci de m'avoir guidée dans le DESC et de m'accueillir en Novembre au sein de votre service.



**A M. le Pr Jean-François Timsit,**

Merci pour cette année de master 2 au sein de votre laboratoire et pour votre encadrement sans faille. Merci de tous ces moyens que vous avez mis à ma disposition, vous m'avez permis de découvrir toutes ces personnes passionnées, médecins, statisticiens et ARCs, au sein du réseau OUTCOMEREA qui se sont mobilisées pour mener ce projet à terme. Cette année fut riche d'enseignements. Merci enfin pour votre assistance lors de la réalisation de cette thèse.

Je souhaite remercier le **Pr ROSTAING** et toute **l'équipe médicale de Néphrologie**, pour l'enseignement qu'ils m'ont dispensé au cours de mon internat. Un merci particulier à **Pierre-Louis**, pour ses conseils avisés.

Aux **médecins et équipes de Réanimation**, pour m'avoir donné l'impression d'apprendre de nouvelles choses chaque jour passé à vos côtés. Et pour votre accueil. J'ai hâte de vous retrouver à la détente.

A **Laure et Wen, aux co-internes passés de Néphrologie** qui sont devenus de formidables assistants et PH, et **aux co-internes présents**, je suis vraiment heureuse que la Néphrologie nous ait permis de nous rencontrer. Les stages ne seraient pas pareils sans vous !

A **tous mes co-internes des autres spécialités** rencontrés au grès des stages, j'ai adoré travailler avec vous. A **Ophélie**, vive l'infectieux !

Aux **équipes du 3<sup>ème</sup> et du 14<sup>ème</sup>**, avec qui j'ai partagé tellement de bons moments. Vous êtes une seconde famille pour moi.

A **l'équipe DeSCID**, merci de m'avoir initié au monde passionnant des statistiques. Et un merci tout particulier à **Sébastien**, pour ta patience et tes précieuses explications.

**A mes parents**, pour leur amour inconditionnel et leur soutien indéfectible. Pour avoir partagé sans réserve ma joie dans les moments heureux et m'avoir accompagnée sans faille dans les mauvais. Vous êtes des parents merveilleux. **A Papou, et à Lily**, pour ta présence réconfortante pendant ces longues heures de travail.

**A Papy**, pour avoir créé Quaix. Pour ce sourire qui illuminait votre visage quand nous venions vous voir. J'aurais tellement aimé que vous soyez là en ce jour. **Je vous dédie cette thèse. Et à tous mes grands-parents.**

**A Gregory**, mon amour, la vie est tellement plus douce quand tu es là. Déjà 7 ans de bonheur à tes côtés ! Merci pour ton incommensurable patience, ta gentillesse et pour avoir été à mes côtés quand j'en ai eu besoin.

Et merci pour ton aide dans mes (nombreux) moments de désespoirs informatiques.

**A Danielle, Joseph, Christophe et Julie**. J'aimerais vous voir plus souvent. **A Christine**, ma marraine, et à **ma grande famille**.

**A la famille Hainaut**, pour leur accueil et leur gentillesse. Vive le Nord !

**Fanny**, que de chemin parcouru depuis le collège. Merci d'avoir consacré notre amitié en me faisant marraine d'**Odessa**. **Laura H.**, pour m'avoir fait découvrir tellement de choses même si cela donne parfois des passions un peu encombrantes ... **Manon**, grâce à toi je voyage ! Mais ne pars pas trop loin quand même ! **Laurence**, même si nous nous voyons moi qu'avant, je ne t'oublie pas ! **Nathalie**, promis nous mangerons ensemble un vendredi ! **Laura P.**, **Stéphanie**, ça y est c'est enfin fini ! **Emilie et Nantika**, quand est ce qu'on se voit ?

# SOMMAIRE

## Titres et résumés

Français .....	p 11
Anglais .....	p 13

## Introduction

De l'insuffisance rénale à l'agression rénale .....	p 14
Retentissement systémique de l'agression rénale aiguë à court et long terme... ..	p 15
Mécanismes de l'agression rénale, la remise en cause des évidences .....	p 19
Durée de l'insuffisance rénale aiguë : une variable d'intérêt ?.....	p 20
Objectif .....	p 23
Bibliographie .....	p 24

<b>Article</b> .....	p 27
----------------------	------

<b>Conclusion</b> .....	p 65
-------------------------	------

<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	p 67
-----------------------------------	------

# TITRES ET RESUMES

## Influence de la réversibilité précoce de l'insuffisance rénale aiguë sur le devenir des patients de réanimation

---

**Introduction :** Les insuffisances rénales aiguës (IRA) transitoires et persistantes pourraient partager des mécanismes physiopathologiques communs. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact pronostic de la durée de l'insuffisance rénale aiguë sur la mortalité en Réanimation.

**Méthodes :** Les patients d'une cohorte observationnelle multicentrique Française ont été inclus s'ils présentaient une IRA à l'admission en réanimation entre 1996 et 2015. Le critère de jugement principal était la mortalité à J28 en réanimation. L'analyse statistique principale s'est basée sur l'utilisation d'un modèle cause-spécifique, considérant la sortie vivant de réanimation comme un évènement compétitif de la mortalité et prenant en compte le caractère temps dépendant de la récupération rénale. Cette dernière était définie comme une diminution par rapport au jour précédent d'au moins une classe de sévérité selon la classification KDIGO.

**Résultats :** 5242 patients ont été inclus. La sévérité initiale basée sur la créatinine plasmatique était le stade 1 pour 2458 patients (46.89%), le stade 2 pour 1181 (22.53%) et le stade 3 pour 1603 (30.58%). La mortalité brute correspondante en réanimation à J28 était de 22.74% (n= 559), 27.69% (n= 327) et 26.26% (n= 421), respectivement. 3085 patients (58.85%) ont présenté une récupération rénale et ce taux était significativement différent entre les stades de sévérité (P<0.01). La mortalité à J28 en réanimation après ajustement était plus faible chez les

patients présentant une récupération rénale [CSHR 0.54 (95% CI 0.46-0.63),  $P < 0.01$ ]. Enfin, la nécessité d'une épuration extra rénale (EER) était fortement associée à la survenue d'une IRA persistante, quel que soit le seuil choisi entre J2 et J7 pour la délimiter.

**Conclusion:** L'IRA persistante est indépendamment associée à une augmentation de la mortalité et au recours à l'EER. La distinction entre insuffisance rénale aigue transitoire et persistante semble être un critère de jugement intermédiaire cliniquement pertinent afin d'évaluer les nouveaux biomarqueurs d'agression rénale en réanimation.

## ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients

---

**Purpose:** Transient and persistent acute kidney injury (AKI) could share similar pathophysiological mechanisms. The objective of our study was to assess prognostic impact of AKI duration on ICU mortality.

**Methods:** Patients of a French multicentric observational cohort were included if they suffered from AKI at ICU admission between 1996 and 2015. Main analysis was conducted with a cause specific model, considering discharge alive as a competing event and taking into account time dependent nature of renal recovery. Renal recovery was defined as a decrease of at least one KDIGO class compared to the previous day. The primary end point was 28-day ICU mortality.

**Results:** 5242 patients were included. Initial severity according to KDIGO creatinine definition was AKI stage 1 for 2458 patients (46.89%), AKI stage 2 for 1181 (22.53%) and AKI stage 3 for 1603 (30.58%). Crude 28-day ICU mortality according to AKI severity was 22.74% (n= 559), 27.69% (n= 327) and 26.26% (n= 421), respectively. Renal recovery was experienced by 3085 patients (58.85%) and its rate was significantly different between AKI severity stages (P<0.01). 28-day ICU mortality was independently lower in patients experiencing renal recovery [CSHR 0.54 (95%CI 0.46-0.63), P<0.01]. Lastly, RRT requirement was strongly associated with persistent AKI whichever threshold was chosen between day 2 and 7 to delineate transient from persistent AKI.

**Conclusion:** Persistent AKI was independently associated with higher mortality and RRT requirement. Distinction between transient and persistent AKI is consequently a clinically relevant surrogate outcome variable for diagnostic testing in critically-ill patients.

# INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquemment retrouvée chez les patients de réanimation. Elle est responsable d'une morbi-mortalité élevée à court et long terme (1-3) et représente un enjeu de santé publique du fait d'un coût élevé pour la société (4).

## De l'insuffisance rénale à l'agression rénale :

Il a été longtemps difficile de décrire correctement l'épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë, du fait de la très grande variabilité de sa définition dans les études (5). Elle est alors couramment nommée *acute renal failure* dans la littérature anglophone.

En 2004, sous l'égide du groupe *Acute Dialysis Quality Initiative*, une première classification consensuelle est proposée, la **classification RIFLE** (Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Renal Disease) (6). L'insuffisance rénale aiguë est alors définie comme une augmentation de la créatinine de 50% par rapport à sa valeur de base ou une diminution du débit de filtration glomérulaire d'au moins 25% ou une oligurie <0.5ml/kg/H pendant 6h. Le terme *acute kidney injury* (AKI) est introduit parallèlement à cet effort de standardisation. Il rend compte de la diversité de ce syndrome et souligne 1) le délai nécessaire entre l'agression rénale et le développement d'une baisse du débit de filtration glomérulaire significative, notamment du fait d'une importante réserve fonctionnelle glomérulaire (7) et 2) l'existence, là encore, d'un délai de plusieurs heures entre la baisse du débit de filtration glomérulaire et une manifestation



clinique (oligurie) ou biologique (élévation de la créatinine) (8). Ce double retard explique l'influence pronostique de faibles variations de créatinine (4) et a abouti à l'affinement de la classification existante afin d'en tenir compte (classification **AKIN** (9)).

A l'heure actuelle, les classifications disponibles, en l'absence d'outil diagnostique validé, restent dépendantes de la créatinine, marqueur tardif et inexact de la survenue d'une altération du débit de filtration glomérulaire (10).

### **Retentissement systémique de l'agression rénale aiguë à court et long terme**

Pendant longtemps, il a été considéré que les patients de Réanimation mouraient avec une insuffisance rénale aiguë mais pas à cause de cette dernière, notamment grâce à l'existence d'une technique de suppléance, l'épuration extra rénale, permettant de pallier à cette défaillance (11). Cette idée a été remise en cause. D'une part, les études les plus récentes ont souligné l'influence délétère de l'agression rénale y compris après ajustement sur les principaux facteurs confondants (12). Une étude portant sur le registre finlandais FINNAKI a ainsi suggéré une mortalité attribuable de 19.6% (10.3–34.1%) (13). D'autre part, un nombre croissant de données expérimentales suggère une influence directe de l'agression rénale sur les autres organes, expliquant par la même, ses conséquences systémiques (14, 15).

Au-delà des complications classiques de l'urémie (hyperkaliémie, acidose métabolique, ou hypothétique retentissement clinique de l'urémie), plusieurs facteurs participent à ce sur-risque. La surcharge hydro-sodée a plus spécialement attiré l'attention des cliniciens ces dernières années, du fait d'un retentissement sur l'ensemble des organes et d'un sur-risque de

décès (16). De plus, le rein étant un organe encapsulé, la surcharge hydro-sodée, et la congestion rénale qui en résulte, pourrait participer à la progression de l'insuffisance rénale (17, 18).

L'AKI est associée à un **retentissement systémique** par l'existence d'interactions complexes entre le rein et les autres organes de l'organisme. Plusieurs voies ont été soulignées par les études expérimentales animales et les premières études humaines confirmant cet impact sont maintenant disponibles (19).

Une des principales voies impliquées dans la pathogénicité de l'AKI est la survenue d'une **inflammation systémique** se traduisant par une accumulation de cytokines pro inflammatoires dont l'interleukine 6 (IL-6), 8 (IL-8) et le Tumor necrosis factor (TNF), par un effet probablement conjugué d'une augmentation de production et d'un défaut de clairance. En réponse, les cytokines anti-inflammatoires sont également accrues, résultant ainsi en une dysrégulation immunitaire pouvant participer à la survenue et à la gravité d'un sepsis (20).

Parmi les interactions entre le rein et les autres organes, celles avec le poumon et le cœur ont été les plus étudiées à l'heure actuelle.

Au niveau **pulmonaire**, au-delà de l'effet d'une surcharge hydro-sodée, en présence ou non d'une insuffisance cardiaque aiguë, sur les difficultés de sevrage de la ventilation mécanique, un œdème lésionnel a également été mis en évidence (14, 21). Ces lésions semblent secondaires à l'inflammation, médiée en particulier par l'IL6 et à une infiltration neutrophilique via une chemokine, Chemokine (C-X-C motif) ligand-1 ou CXCL1. Par ailleurs, les macrophages pourraient participer à une altération de la perméabilité vasculaire. Une induction de phénomène apoptotique est également retrouvée. La libération par les corps apoptotiques

d'une protéine médiatrice de l'inflammation, la high mobility group box 1 (HMGB1), reconnue par les récepteurs Toll Like Receptor-4 (TLR-4) macrophagiques, contribuerait ensuite à l'amplification de l'inflammation (22). Enfin, la clairance alvéolaire en sodium et en eau pourrait être réduite, par altération des pores sodiques épithéliaux et des aquaporines (23).

Les **syndromes cardio rénaux**, particulièrement le 3 où une dysfonction rénale aiguë induit une dysfonction cardiaque, témoignent des interactions existantes entre les deux organes (24). L'AKI participe à l'altération de la fonction cardiaque via l'acidose, les troubles hydro électrolytiques et la surcharge hydrosodée. Chez les patients nécessitant le recours à l'épuration extra rénale, des épisodes de sidération myocardique induits par les hypotensions survenant au décours des séances d'hémodialyse pourraient participer à la dysfonction cardiaque, comme pour le modèle de l'insuffisance rénale chronique terminale (25). D'autres mécanismes ont été évoqués : participation là aussi de cascades cytokiniques (23), activation du système nerveux sympathique et du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et survenue d'un stress oxydant (22). Un modèle animal d'ischémie reperfusion rénale a également mis en évidence la présence d'une fragmentation mitochondriale dans les cardiomyocytes suivie d'une apoptose (26).

Bien que moins bien décrit à l'heure actuelle, il apparaît que l'AKI ait également un retentissement au niveau cérébral, hépatique et splénique (15, 27).

L'AKI présente des **conséquences à long terme** non négligeables. La première concerne le risque de progression vers l'insuffisance **rénale chronique**. Dans l'étude de Gammelager et al. (3), 8.5% des patients restaient dépendants à la dialyse à 6 mois parmi les patients ayant nécessité une épuration extra rénale au décours de leur séjour en réanimation en comparaison à

0,1% dans le reste de la population. Ce sur-risque persistait à 5 ans. La constitution d'une insuffisance rénale chronique relève probablement d'un mécanisme de « réparation inadaptée », se traduisant par une raréfaction vasculaire et une formation accrue de tissu fibreux (28-31).

Par ailleurs, il a été constaté que, dans les suites d'une AKI de novo requérant un recours transitoire à l'épuration extra rénale, il existait une augmentation de l'incidence **d'évènements ischémiques cardiaques et cérébraux** indépendamment de la progression vers l'insuffisance rénale chronique. Ce risque était comparable à celui induit par l'existence d'un diabète (32, 33). Des conséquences sur l'os et le développement ultérieur d'une néoplasie ont aussi été évoquées (27). Enfin, la **mortalité à long terme** de ces patients est drastiquement augmentée (34, 35), passant par exemple à 5 ans dans une cohorte de réanimations suédoise de 39.2% en l'absence d'AKI à 61.8% (36).

Le mécanisme par lequel une AKI réversible peut induire de telles conséquences est encore mal connu : s'agit-il de la persistance des facteurs à l'origine du développement de l'AKI ? De modifications phénotypiques, notamment au niveau endothélial, induites par un épisode d'AKI ? Ou indiquent-elles des patients plus fragiles et donc plus prompts à développer une AKI pour une agression donnée?

## **Mécanismes de l'agression rénale, la remise en cause des évidences**

Deux entités cliniques ont pendant longtemps été classiquement distinguées : l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, résultant d'une hypo perfusion en l'absence de toute lésion anatomique et l'insuffisance rénale organique, le plus souvent représentée par des lésions de nécrose tubulaire aiguë (5, 37, 38). Ce concept classique a cependant été remis en cause.

Les indices urinaires utilisés en routine clinique (fraction excrétée de sodium, d'urée, rapports créatinine et urée urinaire sur plasmatique) semblent être peu performants pour distinguer ces deux entités en réanimation (39-42). Les nouveaux biomarqueurs de lésions tubulaires tels que la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, l'interleukine18 ou Kidney Injury Molecule-1 ont également été pris en défaut dans la distinction entre les deux mécanismes, soulignant l'existence d'altérations tubulaires non négligeables, y compris dans les atteintes rénales considérées comme fonctionnelles (43, 44).

Les modèles animaux disponibles ont montré que les lésions de nécrose tubulaire aiguë au décours d'une AKI en contexte septique sont rares (45, 46). Dans une série autopsique menée chez des patients ayant présenté un choc septique, ces lésions étaient uniquement focales en microscopie optique, touchant 10.3% +/- 9.5% des tubes de la jonction cortico médullaire et apparaissaient insuffisantes pour expliquer le degré de l'insuffisance rénale. L'augmentation du marquage positif pour la protéine Ki67 au niveau des cellules tubulaires indiquait la mise en œuvre de phénomène de régénération et ainsi une réversibilité possible de ces lésions même tardivement (47).

Enfin, dans une large population de 20 126 patients, une AKI transitoire définie comme durant moins de 72h était déjà associée à une surmortalité. Cet effet était retrouvé même lorsque la durée d'insuffisance rénale était limitée à 24h (48).

En réanimation, les deux mécanismes sont donc probablement intriqués et la prévalence de la nécrose tubulaire vraisemblablement surestimée. A la distinction classique s'est donc substituée une distinction basée sur la persistance de l'AKI à court terme, supposée corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale et à l'importance de l'un des deux mécanismes sus-cités par rapport à l'autre.

### **Durée de l'AKI : une variable d'intérêt ?**

Dans ce contexte, la durée de l'AKI est-elle un reflet de la sévérité de la lésion initiale ou peut-elle indépendamment prédire le pronostic des patients ?

En effet, les classifications à notre disposition posent le diagnostic d'AKI et en décrivent la sévérité sans prendre en compte sa durée. Les études menées jusqu'à présent pour évaluer les performances pronostiques de ces classifications ne se sont donc pas intéressées à ce facteur.

Pourtant, la prise en compte de la durée de l'AKI pourrait améliorer les performances pronostiques des classifications actuelles. Une large cohorte de vétérans américains diabétiques ayant subi une chirurgie non cardiaque a permis de mettre en évidence qu'après stratification sur la durée de l'AKI, la sévérité n'était plus prédictive de la mortalité. Par ailleurs, la mortalité des patients en stade 3 de la classification AKIN pendant une courte durée ( $\leq 2$  jours) était

diminuée de moitié par rapport aux patients dont la sévérité maximale de l'AKI était plus modérée mais la durée plus longue (49). En post opératoire de chirurgie cardiaque, la durée de l'AKI s'est avérée proportionnelle à la mortalité (50). Dans le contexte de la réanimation, une étude portant sur 2143 patients retrouvait une association avec la mortalité indépendamment de la sévérité après ajustement sur les principaux facteurs de confusion et les performances pronostiques de la sévérité de l'AKI combinée avec la durée de celle-ci étaient significativement meilleures par rapport à la sévérité considérée de façon isolée (51). Cependant, le sepsis était faiblement représenté dans cette étude comme cause d'admission (4.5%). Lorsque l'admission en réanimation faisait suite à une chirurgie non cardiaque, chaque jour supplémentaire d'AKI dans les deux premières semaines était associé de manière significative à une augmentation de 2.5% de la mortalité (52).

Néanmoins, les études disponibles sur des populations de réanimation étaient mono centriques et limitées à des sous-groupes de patients particuliers, ce qui en limitait la généralisation.

Dans une étude préliminaire de notre équipe, l'impact de la durée de l'AKI a été étudié dans une population de 447 patients non sélectionnés issue de 3 unités françaises de réanimation (53). L'AKI transitoire, définie comme une amélioration de la fonction rénale (disparition de l'oligurie en absence de diurétiques et/ou une diminution de 50% de la créatinine et/ou un retour à la créatinine de base) dans les 3 jours suivant l'admission, correspondait à 38.2% des diagnostics d'AKI. L'AKI persistante était plus fréquemment diagnostiquée par l'association du critère de créatinine plasmatique et du critère urinaire (30,3 vs 13%,  $p < 0.01$ ) et il existait une plus forte représentation du stade 3 de la classification AKIN (42.9% vs. 30.6%;  $P = 0.04$ ). Si l'AKI persistante était associée à la mortalité, cette association disparaissait en cas

d'ajustement sur la survenue d'un stade 3. L'hypothèse avancée était que la durée de l'AKI est un marqueur de la sévérité de l'agression initiale. Cependant, l'absence d'association entre durée de l'AKI et mortalité pouvait être secondaire à un manque de puissance et l'analyse nécessitait donc d'être répétée dans une cohorte multicentrique de plus grande ampleur pour confirmer ces données.

Par ailleurs, les études disponibles présentaient également des limites dans leur approche statistique. La première concernait la sortie vivant de réanimation, qui est une censure informative, puisque les patients sortants sont différents de ceux restants en réanimation. En conséquence, la probabilité de présenter un décès dans la population restante en réanimation est modifiée. Ce risque compétitif ne peut être pris en compte par le modèle de Cox classique (54). Deuxièmement, la durée et réversibilité de l'AKI étaient dans la plupart des études analysées comme si elles étaient connues depuis l'entrée en réanimation ou le début de l'AKI, ce qui n'est pas le cas. Ceci mène à un biais temps dépendant (55), la mortalité et l'absence de récupération de la fonction rénale pouvant être alors faussement associées. En effet, les patients décédant ne peuvent plus améliorer leur fonction rénale par la suite. Afin de ne pas être affectés par ces biais, nous avons utilisé pour notre étude un modèle cause-spécifique, permettant de prendre en compte le risque compétitif lié à la sortie vivant de réanimation, d'introduire la récupération de la fonction rénale en variable temps dépendante et enfin d'ajuster sur d'autres facteurs de gravité survenant au décours de l'hospitalisation en prenant également en compte leurs variations dans le temps.



## **Objectif :**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact pronostic de la durée de l'AKI sur la mortalité en réanimation à J28. L'objectif secondaire était d'étudier la relation entre le délai avant récupération de la fonction rénale et le recours à l'épuration extra rénale.

## **Bibliographie :**

1. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care*. 2011;15(3):R128.
2. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care*. 2014;18(5):492.
3. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care*. 2013;17(4):R145.
4. 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*. 2005 Nov;16(11):3365-70.
5. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996 May 30;334(22):1448-60.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
7. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care*. 2012;16(3):313.
8. Legrand M, Darmon M, Joannidis M. Fenoldopam and acute kidney injury. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):970-1.
9. 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*. 2007;11(2):R31.
10. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1115-22.
11. Druml W. Acute renal failure is not a "cute" renal failure! *Intensive Care Med*. 2004 Oct;30(10):1886-90.
12. Metnitz PG, 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*. 2002 Sep;30(9):2051-8.
13. Vaara ST, Pettila V, Kaukonen KM, Bendel S, Korhonen AM, Bellomo R, et al. The attributable mortality of acute kidney injury: a sequentially matched analysis\*. *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):878-85.
14. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jul;293(1):F30-40.
15. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;19(7):1360-70.
16. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Feb;6(2):107-15.
17. Herrler T, Tischer A, Meyer A, Feiler S, Guba M, Nowak S, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation*. 2010 Jan 15;89(1):40-6.
18. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013;17(6):R278.
19. Clemens MS, Stewart IJ, Sosnov JA, Howard JT, Belenkiy SM, Sine CR, et al. Reciprocal Risk of Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Burn Patients. *Crit Care Med*. 2016 Jun 23.

20. Faubel S, Shah PB. Immediate Consequences of Acute Kidney Injury: The Impact of Traditional and Nontraditional Complications on Mortality in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 May;23(3):179-85.
21. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Jan;12(1):48-60.
22. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):555-64.
23. Ologunde R, Zhao H, Lu K, Ma D. Organ cross talk and remote organ damage following acute kidney injury. *Int Urol Nephrol.* 2014 Dec;46(12):2337-45.
24. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527-39.
25. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 May;4(5):914-20.
26. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, et al. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2378-87.
27. Shiao CC, Wu PC, Huang TM, Lai TS, Yang WS, Wu CH, et al. Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Crit Care.* 2015;19:438.
28. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, et al. Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar;27(3):687-97.
29. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015 May;11(5):264-76.
30. Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jan;31(1):16-22.
31. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):1765-76.
32. Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;25(3):595-605.
33. Wu VC, Wu PC, Wu CH, Huang TM, Chang CH, Tsai PR, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug;3(4).
34. Fuchs L, Lee J, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, Celi L, et al. Severity of acute kidney injury and two-year outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2013 Sep;144(3):866-75.
35. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 1;189(9):1075-81.
36. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Martensson J, Martling CR, Walther SM, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care.* 2015;19:221.
37. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA.* 2003 Feb 12;289(6):747-51.
38. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):417-30.
39. Maciel AT, Vitorio D. Urine biochemistry assessment in critically ill patients: controversies and future perspectives. *J Clin Monit Comput.* 2016 Apr 1.
40. 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.* 2011;15(4):R178.
41. Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Royackers AA, Spronk PE, Hofstra LS, Kuiper MA, et al. Transient versus persistent acute kidney injury and the diagnostic performance of fractional excretion of urea in critically ill patients. *Nephron Clin Pract.* 2014;126(1):8-13.

42. Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesch R, Ezingear 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*. 2013;17(2):R56.
43. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int*. 2012 Jun;81(12):1254-62.
44. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1752-61.
45. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med*. 2014 Jan;42(1):e58-67.
46. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38.
47. 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*. 2013 Mar 1;187(5):509-17.
48. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1833-9.
49. Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*. 2010 Nov;78(9):926-33.
50. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct;90(4):1142-8.
51. Han SS, Kim S, Ahn SY, Lee J, Kim DK, Chin HJ, et al. Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*. 2013;14:133.
52. Wu HC, Wang WJ, Chen YW, Chen HH. The association between the duration of postoperative acute kidney injury and in-hospital mortality in critically ill patients after non-cardiac surgery: an observational cohort study. *Ren Fail*. 2015 Jul;37(6):985-93.
53. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015 Aug;43(8):e269-75.
54. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R5.
55. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol*. 2004 Jul;57(7):672-82.

# ARTICLE

Travail réalisé au sein du laboratoire INSERM  
UMR 1137, IAME – Infection, Antimicrobiens, Modelling, Evolution  
Equipe 5 DeSCID – Decision Sciences in Infectious Disease Prevention,  
Controle and Care  
Paris Diderot 7, site Bichat

Article en cours de soumission

# **ICU SURVIVAL and NEED of RENAL REPLACEMENT THERAPY with respect to AKI DURATION in CRITICALLY ILL PATIENTS**

A.S. Truche<sup>1,2,3</sup>; S. Perinel Ragey<sup>4</sup>, M.D.; B. Souweine<sup>5</sup>, M.D., Ph.D. ; S. Bailly<sup>1,5</sup> Pharm.D., Ph.D. ; L. Zafrani<sup>6</sup>, M.D., Ph.D.; L. Bouadma<sup>7</sup>, M.D, Ph.D.; C. Clec'h<sup>8</sup>, M.D.; M. Garrouste-Orgeas<sup>9</sup>, M.D., Ph.D.; G. Lacave<sup>10</sup>, M.D.; C. Schwebel<sup>2</sup>, M.D., Ph.D; F. Guebre-Egziabher<sup>3</sup>, M.D., Ph.D.; C. Adrie<sup>11</sup>, M.D.; AS. Dumenil<sup>12</sup>, M.D. ; Ph. Zaoui<sup>3</sup>, M.D., Ph.D.; L. Argaud<sup>13</sup>, M.D., Ph.D.; S. Jamali<sup>14</sup>, M.D.,Ph.D.; D. Goldran Toledano<sup>15</sup>, M.D.; G. Marcotte<sup>16</sup>, M.D.; JF. Timsit<sup>1,7</sup> M.D., Ph.D; M. Darmon<sup>17</sup>, M.D., Ph.D.

- 1 - UMR 1137 - IAME Team 5 – DeSCID : Decision Sciences in Infectious Diseases, control and care; Inserm/ Paris Diderot University, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France
- 2 - Medical Intensive care unit, Grenoble University Hospital, Grenoble 1 University, U823, La Tronche, France
- 3 - Nephrology Dialysis Renal Transplantation, Grenoble University Hospital, La Tronche, France
- 4 - Medical Intensive Care Unit, Croix Rousse Hospital, Lyon University Hospital, Lyon, France
- 5 - Medical Intensive Care Unit, Gabriel Montpied University Hospital, Clermont-Ferrand, France

- 6 - AP-HP, Saint Louis Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France; and Medicine University, Paris 5 University, Paris, France
- 7 - AP-HP, Bichat Hospital, Medical and infectious diseases Intensive Care Unit, Paris Diderot university, F75018, Paris, France
- 8 - AP-HP, Avicenne Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France; Medicine University, Paris 13 University, Bobigny, France.
- 9 - Intensive Care Unit, Saint Joseph Hospital Network, Paris, France; and Medicine University, Paris Descartes University, Sorbonne Cite, Paris, France
- 10 - Medical intensive care unit, André Mignot Hospital, Versailles, France
- 11 - Physiology department, Cochin University Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris Descartes University, Sorbonne Cite, Paris, France
- 12 - AP-HP, Antoine Bécclère University Hospital, Medical-surgical Intensive Care Unit, Clamart, France
- 13 - Medical Intensive Care Unit, Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France
- 14 - Critical care Medicine Unit Dourdan Hospital, Dourdan, France
- 15 - Gonesse Hospital, Intensive Care Unit, Gonesse, France
- 16 - Surgical ICU, Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France
- 17 - Saint Etienne University Hospital, Medical Intensive Care Unit, Saint-Etienne, France; and Jacques Lisfranc Medicine University, Jean Monnet University, Saint-Etienne, France

**Corresponding author:**

Pr Michael Darmon, M.D., Ph.D.

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Nord

CHU Saint Etienne

Avenue Alberte Raimond

42270 Saint-Priest-en-Jarez

EA3065

[michael.darmon@chu-st-etienne.fr](mailto:michael.darmon@chu-st-etienne.fr)

Phone: +33 477127853

Fax: +33 477120414

Faculté de Médecine Jacques Lisfranc

Saint Etienne

**Keywords:** Acute kidney injury. Intensive Care unit. Renal recovery. Renal Replacement Therapy. Epidemiology and Outcome.

**Abstract word count:** 247 words

**Text word count:** 2762 words



**Take-home message:**

Distinction between transient and persistent AKI seems to be a clinically relevant classification as regard to its prognostic value and its interest in delineating risk of subsequent renal replacement therapy.

This distinction appears to be a clinically relevant surrogate outcome variable for diagnostic testing in critically ill.

**Tweet:** Distinguishing transient and persistent AKI might help in assessing prognostic impact of AKI and subsequent renal replacement therapy.

**Abstract (247 words):**

**Purpose:** Transient and persistent acute kidney injury (AKI) could share similar physiopathological mechanisms. The objective of our study was to assess prognostic impact of AKI duration on ICU mortality.

**Methods:** Patients of a French multicentric observational cohort were included if they suffered from AKI at ICU admission between 1996 and 2015. Main analysis was conducted with a cause specific model, considering discharge alive as a competing event and taking into account time dependent nature of renal recovery. Renal recovery was defined as a decrease of at least one KDIGO class compared to the previous day. The primary end point was 28-day ICU mortality.

**Results:** 5242 patients were included. Initial severity according to KDIGO creatinine definition was AKI stage 1 for 2458 patients (46.89%), AKI stage 2 for 1181 (22.53%) and AKI stage 3 for 1603 (30.58%). Crude 28-day ICU mortality according to AKI severity was 22.74% (n= 559), 27.69% (n= 327) and 26.26% (n= 421), respectively. Renal recovery was experienced by 3085 patients (58.85%) and its rate was significantly different between AKI severity stages (P<0.01). 28-day ICU mortality was independently lower in patients experiencing renal recovery [CSHR 0.54 (95%CI 0.46-0.63), P<0.01]. Lastly, RRT requirement was strongly associated with persistent AKI whichever threshold was chosen between day 2 and 7 to delineate transient from persistent AKI.

**Conclusion:** Persistent AKI was independently associated with higher mortality and RRT requirement. Distinction between transient and persistent AKI is consequently a clinically relevant surrogate outcome variable for diagnostic testing in critically-ill patients.

## 1 **Introduction:**

2 One out of two intensive care units (ICUs) patients will experience an acute kidney injury (AKI)  
3 during his ICU stay [1]. This complication is responsible for a high burden: drastic short and  
4 long term mortality increase [2, 3] and persistent renal dysfunction [4]. Classifications such as  
5 the risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage renal disease (RIFLE) one [5],  
6 shortly followed by Acute Kidney Injury Network (AKIN) [6] and at last by Kidney Disease:  
7 Improving Global Outcomes (K-DIGO) [7] were developed in order to allow a better  
8 description of AKI spectrum. They provided a consensual definition for AKI diagnosis and  
9 staging and enabled comparability between studies. However, these classifications do not  
10 integrate AKI duration in their criteria.

11 Transient AKI was classically thought to be due to pre renal azotemia whereas persistent AKI  
12 was considered as a consequence of acute tubular necrosis (ATN) [8]. These last years, several  
13 studies have contributed to question this paradigm [9-12]. AKI duration appears rather to be  
14 linked to AKI severity than to distinct pathophysiological mechanism [13]. In a previous study  
15 [14] with unselected ICU patients', persistent AKI was far more frequent than transient AKI,  
16 associated with more severe AKI and more likely to fulfill both serum creatinine and diuresis  
17 criteria. When AKI severity was introduced into the model, the association between AKI  
18 duration and patients' outcome disappeared, leading to the hypothesis that transient and  
19 persistent AKI could share similar pathophysiological mechanisms. However, our results could  
20 have failed to demonstrate an association between AKI duration and outcome due to an  
21 insufficient statistical power. Additionally, in this previous study, time dependent nature of  
22 renal recovery (i.e. dead patients will never recover from their AKI) was only partly taken into  
23 account. Thus, a new and larger study was performed in a prospective multicentric French ICU  
24 cohort. By using a cause specific model, the aim was to take into account competitive risk  
25 arising from discharged alive patients and time dependent nature of renal recovery.

26 The primary objective of this study was to assess prognostic impact of AKI duration on 28-day  
27 ICU mortality. Secondary objective was to assess relationship between renal recovery at  
28 specific time frames and need for renal replacement therapy.

29 **Methods:**

30 *Study Population*

31 Patients of the OUTCOMEREA<sup>TM</sup> cohort were included in the study if they suffered from AKI  
32 at ICU admission during the period ranging from 1996 to 2015. OUTCOMEREA<sup>TM</sup> database  
33 has already been described in some details [15] (*see Supplementary Material, quality of the*  
34 *database*). Briefly, patients over 16 years of age admitted in 23 French ICUs were included in  
35 this observational prospective multicenter cohort. Patients' demographic, clinical and  
36 biological data were collected at baseline and daily during their ICU stay. The database was  
37 approved by CCTIRS and CNIL, respectively the French Advisory Committee for Data  
38 Processing in Health Research and the French Informatics and Liberty commission. The study  
39 was approved by the ethics committee of Clermont-Ferrand, France and was performed in  
40 accordance to the Declaration of Helsinki.

41 Exclusion criteria were: chronic kidney disease at ICU admission and absence of creatinine  
42 value recorded in the database the first day of ICU stay. In case of readmission, only the first  
43 ICU stay was considered.

44

45 *Definitions:*

46 AKI at ICU admission was defined according to KDIGO classification [7]. Since 6 and 12h  
47 diuresis were not available in the database, only the creatinine component of this classification  
48 was used. Similarly, initial AKI and changes in renal dysfunction severity were assessed  
49 according to KDIGO creatinine criteria.

50 Baseline creatinine value was estimated via inverse Modification of Diet in Renal Disease  
51 (MDRD) formula, considering normal baseline GFR (75 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)[7] for all included  
52 patients.

53 Renal recovery was considered as a decrease of at least one KDIGO class compared to the  
54 previous day. For sensitive analysis purpose, an alternative definition considering renal  
55 recovery as full recovery of AKI according to KDIGO criteria was used.

56 Discharge alive was defined as survival at discharge from the ICU.

57 Initial severity was assessed according to Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)  
58 [16] and Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) [17].

59

60

61 *Statistical analysis:*

62 Quantitative variables are presented as median, interquartile range and compared between  
63 groups with the Wilcoxon test. Qualitative variables are presented as frequency and  
64 corresponding percentage and compared with the chi square test.

65 In our first model, we aimed to assess the impact of renal recovery on 28-day ICU mortality. In  
66 this situation, discharge alive was considered as a competing event for the outcome. Cause-  
67 specific models are survival models used in presence of competing risk. They allow fitting  
68 separate Cox model for each endpoint. Hence, cause specific hazard ratio (=CSHR) obtained  
69 for the two endpoints can be concurrently interpreted for each model [18]. Renal recovery status  
70 was introduced as a time-dependent variable [19]. Variables identified in literature as potential  
71 confounding factors were introduced into the model for adjustment. Baseline variables were:  
72 shock and initial AKI severity class. Time dependent variables were Sequential Organ Failure

73 Assessment (SOFA) score components, except renal one, and nephrotoxic drug administration  
74 in the five previous days.

75 A sensitivity analysis was conducted considering a threshold of 3 days to distinguish transient  
76 and persistent AKI: a transient AKI was a renal recovery occurring within the first 3 days;  
77 otherwise it was a persistent AKI. Only patients still alive and in ICU for at least 72 hours were  
78 kept in the analysis, since the transient or persistent nature of AKI could not be determined  
79 before. A Cox model was used to assess the impact of AKI duration on 28-day ICU mortality,  
80 with adjustment on the worst value of the confounding risk factors during the first three days  
81 of ICU stay for patients with persistent AKI and before renal recovery for patients with transient  
82 AKI.

83 Last, performances of various definitions of persistent AKI (defined as a lack of renal recovery  
84 between day 2 and day 7) in predicting need for renal replacement therapy during ICU stay  
85 were evaluated in patients staying at least 8 days in ICU.

86 A P value of 0.05 was retained for statistical significance.

87 All statistical analyses were conducted with SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

88 **Results:**

89 *Initial characteristics:*

90 Of 18,684 patients screened, 5242 patients were finally included in the study (Figure 1).

91 The initial severity according to KDIGO definition was AKI stage 1 for 2458 patients (46.89%),

92 AKI stage 2 for 1181 (22.53%) and AKI stage 3 for 1603 (30.58%) (Table1).

93 Median age in the population was 70.2 years [58.0-78.9]. Diabetes was the most frequent

94 comorbidity (20.95%). Population initial severity was 50 [37-67] assessed by SAPSII score and

95 5 [3-10] by SOFA score. The majority of the included patients was admitted due to a medical

96 condition (77.15%). Shock and respiratory failure were the main organ dysfunctions at ICU

97 admission (respectively 40.98% and 22.57% of the included patients). Overall, 1355 patients

98 (25.85%) had received nephrotoxic agent at ICU admission and aminoglycoside was the main

99 nephrotoxic in this study (18.20%). 330 (6.30%) patients received iodinated contrast agents.

100

101 *Renal recovery impact on 28-day ICU mortality:*

102 Crude 28-day ICU mortality according to AKI severity was 22.74% (n= 559), 27.69% (n= 327)

103 and 26.26% (n= 421) for patients with AKI stage 1, 2 and 3 respectively.

104 Rate of renal recovery was significantly different between AKI severity stages (65.62%,

105 62.74% and 45.60% for AKI stage 1, 2 and 3 respectively; P<0.01). AKI lasted longer in

106 patients with AKI stage 3 (3 days [2-6] vs. 2 days [1-4] for stage 1 and 2). Among patients who

107 experienced renal recovery, 431 (13.97%) died, versus 876 (40.61%) patients without recovery.

108 Maximum AKI stage was stage 1 for 1829 patients (34.89%), stage 2 for 1155 (22.03%) and

109 stage 3 for 2258 (43.08%) patients (P<0.01). After adjustment for confounding factors, 28-day

110 ICU mortality was independently lower in patients experiencing renal recovery [CSHR 0.54



111 (95%CI 0.46-0.63), P<0.01; Table 2] whereas 28-day ICU discharge was significantly higher  
112 [CSHR 1.85 (95%CI 1.72-1.99), P<0.01; Table 2].

113

#### 114 *Sensitivity analysis*

115 A sensitivity analysis was performed assessing influence of renal recovery when defined by full  
116 recovery of AKI. According to this definition, 2184 (41.66%) patients experienced renal  
117 recovery. Rate of renal recovery was significantly different across class of renal dysfunction  
118 severity [1432 (58.26%), 418 (35.39%) and 334 (20.84%) respectively in patients with AKI  
119 stage 1, 2 and 3; P<.01)]. Using this definition, renal recovery remains independently associated  
120 with decreased 28-day ICU mortality [CSHR 0.55 (95%CI 0.47-0.66), P<0.01; Table E1].

121 Last, in order to compare our results with previous studies in this field, influence of recovery  
122 within 72 hours was assessed. After adjustment for confounding factors and AKI maximum  
123 severity in the first three days, transient AKI was independently associated to a decreased 28-  
124 day ICU mortality [HR 0.80 (95%CI 0.67-0.95), P=0.01; Table E2]. Corresponding survival  
125 curve is reported in Figure 2.

126

#### 127 *AKI duration and prediction of RRT requirement:*

128 Rate of renal replacement therapy according to renal recovery at various time frames is reported  
129 in Figure 3. Since day-2 threshold, persistent AKI appeared as a strong predictor of RRT  
130 requirement. Sensitivity decreased when choosing a higher threshold (from 93% at day 2 to  
131 67% at day 7) whereas specificity increased (from 30% at day 2 to 83% at day 7).

132 **Discussion:**

133 To the best of our knowledge, this is the first study based on a large multicentric ICU cohort  
134 assessing the prognostic impact of renal recovery when taking into account its time dependent  
135 nature. Reversibility of AKI appeared as a strong predictor of enhanced survival in a time-  
136 dependent cause-specific model while considering discharge alive as a competing event.  
137 Secondly, an incremental AKI duration was associated with a poorer prognosis when persistent  
138 AKI was defined as a lack of renal recovery within three days, as compared to transient AKI.  
139 Lastly, RRT requirement was drastically increased in patients experiencing persistent AKI  
140 whichever threshold between 2 and 7 days was chosen to delineate transient and persistent AKI.  
141 In our study, lack of renal recovery was associated with a significantly higher mortality.  
142 Interestingly, this effect persisted even after adjustment on initial AKI severity. Up until now,  
143 studies based on recent AKI classifications [6, 7] and aiming to assess AKI prognostic impact  
144 on short and long-term mortality have mainly focused on the effect of the maximum severity  
145 class reached [1, 20, 21] or AKI severity at ICU admission [3]. Whichever classification was  
146 considered, AKI occurrence was associated with a decreased survival. Of note, several studies  
147 found a similar risk for patients experiencing AKI-injury and AKI-failure class according to  
148 RIFLE classification [3, 22, 23], indicating that the maximum mortality risk was potentially  
149 reached as soon as a patient experiences AKI-injury class.

150 Several studies suggested that AKI duration and severity could be associated [10, 24]. One of  
151 the striking results of our previous study was that patients with persistent AKI, defined as an  
152 absence of renal recovery within three days, were more likely to meet both oliguria and serum  
153 creatinine elevation criteria for AKI and tended to experience more severe AKI than patients  
154 with transient AKI [14]. In a large cohort of 30,000 patients, short and long term outcomes  
155 appeared to be dramatically worse when a severity stage was reached by both criteria [25].

156 Transient and persistent AKI were classically thought to be due to distinct physiopathological  
157 mechanisms, namely pre renal azotemia and acute tubular necrosis [8]. This concept has been  
158 challenged these last years by experimental and clinical findings demonstrating the paucity of  
159 ATN features on renal biopsy [9] or its focal nature [11]. Urinary biomarker seemed also  
160 inefficient to predict an early renal recovery [12, 24, 26]. Hence, in accordance with these recent  
161 findings, transient and persistent AKI should rather be considered as a continuum of a same  
162 pathology with increasing severity [13].

163 Surprisingly, even though some data suggested that AKI duration could be a marker of severity,  
164 its impact, independently of those of AKI severity, and consequences of AKI reversible nature  
165 has poorly been studied in literature. In a large cohort of 20,126 patients, Uchino et al. showed  
166 an increasing mortality with AKI duration, this risk existing even for 1-day lasting AKI [27].  
167 Similar results were found in post-operative contexts [28] and in ICU settings [24].  
168 Interestingly, in a large multicentric cohort of diabetic patients who underwent non cardiac  
169 surgery, in each strata of AKI duration, mortality was no longer influenced by AKIN severity  
170 classes [29]. These studies are yet insufficient to conclude due to consequent limitations  
171 concerning study population and limiting external generalizability of their conclusions (specific  
172 ICU patients' subset [30, 31], use of monocentric cohorts [30, 32]). In a previous study [14],  
173 by including unselected critically-ill patients from a multicentric cohort, we were able to  
174 demonstrate a lower hospital survival in presence of persistent AKI, but this effect disappeared  
175 after adjustment on AKI severity. However, these results could have been influenced by a lack  
176 of statistical power and lead us to conduct another trial based on the high quality multicentric  
177 cohort OUTCOMEREA™.

178 Statistical tools used in previous studies are also questionable. A consequent methodological  
179 limitation is linked to competing risk resulting from patients discharged alive from ICUs. In  
180 ICU settings, discharge alive is an informative censoring because censored patients are different

181 from patients staying in ICU. It modifies the probability to observe the outcome, i.e ICU death  
182 in the population staying in the unit. Standard survival methods in this case can no longer be  
183 used [33]. By using a cause-specific model, we were able to bypass this limitation and to  
184 estimate simultaneously a cause-specific hazard ratio for each outcome, ICU mortality and  
185 discharge alive. Another limitation arises from assumption in most studies that AKI  
186 reversibility was known since admission, even in largest trials [25], leading to a time-dependent  
187 bias [34]. In the study of Kellum et al [35], patients without renal recovery has a decreased  
188 survival when compared to patients with partial or full recovery. This finding was however  
189 probably influenced by the time dependency of renal recovery, patients dying before the  
190 occurrence of renal recovery will never experience this event. As a consequence, the absence  
191 of renal recovery can falsely be associated with mortality. Thus, in our study, this variable was  
192 introduced as time-dependent. Another advantage to use cause-specific model is to adjust on  
193 confounding factors, i.e patients' severity represented by SOFA score component and  
194 nephrotoxic exposure, considering them not only at baseline but taking into account their  
195 evolution with respect to time sequence.

196 Lastly, as in our previous work [14], persistent AKI was associated with a much higher rate of  
197 RRT requirement than patients experiencing a renal recovery. A threshold between day 2 and  
198 day 7 for defining AKI duration could thus be used as a surrogate marker for further need of  
199 RRT during ICU stay. The threshold should be chosen according to clinician preference, a  
200 greater sensitivity (day 2) or specificity (day 7).

201 Recently, studies have pointed out the importance of the renal recovery definition considered  
202 [36-38]. Notably, KDIGO classification has rarely been used to assess recovery [37]. In our  
203 main model, we considered recovery as a decrease of at least one KDIGO class. In our sensitive  
204 analysis, taking into account an alternative definition of renal recovery which consisted in  
205 KDIGO AKI diagnostic criterion disappearance, we obtained similar results to the main model.

206 A partial recovery, defined as a reduction of at least one KDIGO severity class, seems  
207 consequently to be a clinically relevant objective.

208 Several limitations in our study should be acknowledged. First of all, baseline creatinine was  
209 not available, so we had to estimate this value thanks to MDRD equation. Even if this method  
210 is suggested in KDIGO [7], it can lead to an excess in AKI diagnosis and reduce renal recovery  
211 probability [37, 39]. Secondly, AKI staging was only based on creatinine criteria because hourly  
212 diuresis was not available in our database. As previously explained, reaching an AKI stage with  
213 both criteria could be associated with more severe AKI [14, 25] and it could have been  
214 interesting to include this data into the model. Due to muscle loss during ICU stay, renal  
215 recovery could have been over diagnosed. Lastly, although multicentric, our population was  
216 mainly admitted for medical condition, limiting potentially the extension of these conclusions  
217 to surgical patients.

218

219 According to our results, even if the classical paradigm concerning AKI physiopathology is  
220 being abandoned, distinction between transient and persistent AKI remains clinically relevant,  
221 the prognosis of persistent AKI being drastically poorer as regard to mortality and RRT  
222 requirement. This distinction appears to be a clinically relevant surrogate outcome variable for  
223 diagnostic testing in critically ill. Identifying prematurely patients with persistent AKI, at higher  
224 risk of complications, might help to set up optimal prophylactic and ultimately therapeutic  
225 measures.

**Competing financial interests:** The study was entirely funded by the OUTCOMEREA™ research network. AST received an educational grant from the French Kidney Foundation under the aegis of the French Medical Research Foundation, code DEA2014FDR/FRM04\_FdR-SdN-SFD\_FRM\_TRUCHE.

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interest related to the content of the manuscript.

## **MEMBERS OF THE OUTCOMEREA STUDY GROUP**

***Scientific Committee:*** Jean-François Timsit (Medical and Infectious Diseases ICU, Bichat-Claude Bernard Hospital, Paris, France; UMR 1137 Inserm –Paris Diderot university IAME, F75018, Paris); Elie Azoulay (Medical ICU, Saint Louis Hospital, Paris, France); Maïté Garrouste-Orgeas (ICU, Saint-Joseph Hospital, Paris, France); Jean-Ralph Zahar (Infection Control Unit, Angers Hospital, Angers, France); Christophe Adrie (ICU, Delafontaine Hospital, Saint Denis, and Physiology, Cochin Hospital, Paris, France); Michael Darmon (Medical ICU, Saint Etienne University Hospital, St Etienne, France); and Christophe Clec’h (ICU, Avicenne Hospital, Bobigny, and UMR 1137 Inserm –Paris Diderot university IAME, F75018, Paris, France).

***Biostatistical and Information System Expertise:*** Jean-Francois Timsit (Medical and Infectious Diseases ICU, Bichat-Claude Bernard Hospital, Paris, France; UMR 1137 Inserm – Paris Diderot university IAME, F75018, Paris); Corinne Alberti (Medical Computer Sciences and Biostatistics Department, Robert Debré Hospital, Paris, France); Adrien Français (Integrated Research Center U823, Grenoble, France); Aurélien Vesin (OUTCOMEREA organization and Integrated Research Center U823, Grenoble, France); Stephane Ruckly (OUTCOMEREA organization and Inserm UMR 1137 IAME, F75018, Paris); Sébastien Bailly (Grenoble university hospital Inserm UMR 1137 IAME, F75018, Paris) and Christophe Clec’h (ICU, Avicenne Hospital, Bobigny, and and Inserm UMR 1137 IAME, F75018, Paris, France); Frederik Lecorre (Supelec, France); Didier Nakache (Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France); and Aurélien Vannieuwenhuyze (Tourcoing, France).

***Investigators of the OUTCOMEREA Database:*** Christophe Adrie (ICU, Delafontaine Hospital, Saint Denis, and Physiology, Cochin Hospital, Paris, France); Bernard Allaouchiche (ICU, Pierre benite Hospital, Lyon, France); Laurent Argaud (Medical ICU, Hospices Civils de

Lyon, Lyon, France); Claire Ara-Somohano (Medical ICU, University Hospital, Grenoble, France); Elie Azoulay (Medical ICU, Saint Louis Hospital, Paris, France); Francois Barbier (medical-surgical ICU, Orleans, France), Jean-Pierre Bedos (ICU, Versailles Hospital, Versailles, France); Julien Bohé (ICU, Hôpital Pierre Benite, Lyon France), Lila Bouadma (ICU, Bichat Hospital, Paris, France); Christine Cheval (ICU, Hyeres Hospital, Hyeres, France); Christophe Clec'h (ICU, Avicenne Hospital, Bobigny, France); Michael Darmon (ICU, Saint Etienne Hospital, Saint Etienne, France); Anne-Sylvie Dumenil (Antoine Béchère Hospital, Clamart, France); Claire Dupuis (Bichat hospital and UMR 1137 Inserm –Paris Diderot university IAME, F75018, Paris, France), Marc Gainier hôpital la Timone, Marseille, France), Akim Haouache (Surgical ICU, H Mondor Hospital, Creteil, France); Samir Jamali (ICU, Dourdan, Dourdan Hospital, Dourdan, France); Hatem Khallel (ICU, Cayenne General Hospital, Cayenne, France); Alexandre Lautrette (ICU, G Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France); Guillaume Marcotte (Surgical ICU, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France); Eric Le Miere (ICU, Louis Mourier Hospital, Colombes, France); Maxime Lugosi (Medical ICU, University Hospital Grenoble, Grenoble, France); Bruno Mourvillier (ICU, Bichat Hospital, Paris, France); Benoît Misset (ICU, Saint-Joseph Hospital, Paris, France); Delphine Moreau (ICU, Saint-Louis Hospital, Paris, France); Bruno Mourvillier (ICU, Bichat Hospital, Paris, France); Laurent Papazian (Hopital Nord, Marseille, France), Benjamin Planquette (pulmonology ICU, George Pompidou hospital Hospital, Versailles, France); Bertrand Souweine (ICU, G Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France); Carole Schwebel (ICU, A Michallon Hospital, Grenoble, France); Gilles Troché (ICU, Antoine Béchère Hospital, Clamart, France); Marie Thuong (ICU, Delafontaine Hospital, Saint Denis, France); Guillaume Thierry (ICU, Saint-Louis Hospital, Paris, France); Dany Toledano (ICU, Gonesse Hospital, Gonesse, France); and Eric Vantalou (SICU, Saint-Joseph Hospital, Paris, France).



***Study Monitors:*** Julien Fournier, Caroline Tournegros, Stéphanie Bagur, Mireille Adda, Vanessa Vindrieux, Loic Ferrand, Nadira Kaddour, Boris Berthe, Samir Bekkhouche, Kaouttar Mellouk, Sylvie Conrozier, Igor Theodose, Veronique Deiler, and Sophie Letrou.

## References:

1. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honore PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA, (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41: 1411-1423
2. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT, (2014) Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care* 18: 492
3. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT, (2012) One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care* 16: R124
4. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Martensson J, Martling CR, Walther SM, Karlstrom G, Bell M, (2015) Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care* 19: 221
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, (2004) 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* 8: R204-212
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
7. (2012) Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011) 2: 19-36
8. Parikh CR, Coca SG, (2010) Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research. *Nat Rev Nephrol* 6: 641-642
9. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R, (2014) Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med* 42: e58-67
10. Schneider AG, Bellomo R, (2013) Urinalysis and pre-renal acute kidney injury: time to move on. *Crit Care* 17: 141
11. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS, (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 509-517
12. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, Zeni F, Brochard L, Bernardin G, Cohen Y, Schlemmer B, (2011) Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care* 15: R178
13. Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C, Ronco C, (2007) Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contrib Nephrol* 156: 1-9
14. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Darmon M, (2015) Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med* 43: e269-275
15. Clec'h C, Alberti C, Vincent F, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Toledano D, Azoulay E, Adrie C, Jamali S, Zaccaria I, Cohen Y, Timsit JF, (2007) Tracheostomy does not improve the

- outcome of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a propensity analysis. *Crit Care Med* 35: 132-138
16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F, (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957-2963
  17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG, (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707-710
  18. Tai BC, Machin D, White I, GebSKI V, (2001) Competing risks analysis of patients with osteosarcoma: a comparison of four different approaches. *Stat Med* 20: 661-684
  19. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Barwolff S, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Schumacher M, (2008) Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit Care* 12: R44
  20. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojaranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Alakokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettila V, (2013) Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 39: 420-428
  21. Fuchs L, Lee J, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, Celi L, Mandelbaum T, Howell M, Talmor D, (2013) Severity of acute kidney injury and two-year outcomes in critically ill patients. *Chest* 144: 866-875
  22. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Golgran-Toledano D, Descorps-Declere A, Chemouni F, Hamidfar-Roy R, Azoulay E, Timsit JF, (2011) Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* 15: R128
  23. Ostermann M, Chang RW, (2007) Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35: 1837-1843; quiz 1852
  24. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH, (2012) Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int* 81: 1254-1262
  25. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G, (2015) Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 26: 2231-2238
  26. Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesch R, Ezingard E, Mariat C, Bernardin G, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Vincent F, Darmon M, (2013) Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care* 17: R56
  27. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D, (2010) Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1833-1839
  28. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR, (2010) Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 90: 1142-1148
  29. Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR, (2010) The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int* 78: 926-933
  30. Wu HC, Wang WJ, Chen YW, Chen HH, (2015) The association between the duration of postoperative acute kidney injury and in-hospital mortality in critically ill patients after non-cardiac surgery: an observational cohort study. *Ren Fail* 37: 985-993

31. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, Dial S, Wood G, Rigatto C, Kumar A, (2014) Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care* 29: 711-717
32. Han SS, Kim S, Ahn SY, Lee J, Kim DK, Chin HJ, Chae DW, Na KY, (2013) Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol* 14: 133
33. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S, (2006) Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care* 10: R5
34. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA, (2004) Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol* 57: 672-682
35. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL, Yealy DM, Huang DT, Angus DC, (2016) The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 193: 281-287
36. Schortgen F, (2015) Defining renal recovery: pitfalls to be avoided. *Intensive Care Med* 41: 1993-1995
37. Schetz M, Gunst J, De Vlieger G, Van den Berghe G, (2015) Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. *Intensive Care Med* 41: 1648-1657
38. Kellum JA, (2014) How can we define recovery after acute kidney injury? Considerations from epidemiology and clinical trial design. *Nephron Clin Pract* 127: 81-88
39. Siew ED, Matheny ME, (2015) Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron* 131: 107-112

## Figure Legends

### **Figure 1: Flow chart**

Abbreviations: AKI, Acute kidney injury; KDIGO, Kidney disease: improving global outcomes; ICU, Intensive care unit.

### **Figure 2: Survival curve according to persistence of AKI defined as an absence of renal recovery occurring within the first 3 days.**

n = 3584, Log rank <0.01

Abbreviations: AKI, acute kidney injury

### **Figure 3: RRT requirement according to persistent and transient AKI defined at various time frames: n =2055**

Abbreviations: AKI, acute kidney injury

**Table 1: Patients' initial characteristics in the overall population and according to KDIGO definition at day 1.** Qualitative variables are presented as frequency (and corresponding percentage), quantitative variables as median (interquartile range).

Variable	All (n=5242)	AKI stage 1 (n=2458)	AKI stage 2 (n=1181)	AKI stage 3 (n=1603)	P value
<b>Patients characteristics</b>					
Sex (male)	3176 (60.59)	1591 (64.73)	663 (56.14)	922 (57.52)	<.01
Age (years)	70.2 [58.0-78.9]	70.5 [58.4-78.9]	72.5 [60.9-80.1]	68.0 [56.2-77.4]	<.01
SAPS II	50 [37-67]	46 [35-61]	52 [39-69]	54 [41- 72]	<.01
SOFA <sup>a</sup>	5 [3 ; 10]	5 [3-8]	6 [3-8]	5 [3-9]	<.01
Pulmonary insufficiency	651 (12.42)	373 (15.17)	147 (12.45)	131 (8.17)	<.01
Immuno Suppression	946 (18.05)	389 (15.83)	223 (18.88)	334 (20.84)	<.01
<b>AKI risk factors</b>					
Cardiac insufficiency	961 (18.33)	434 (17.66)	247 (20.91)	280 (17.47)	0.03
Cirrhosis	344 (6.56)	147 (5.98)	79 (6.69)	118 (7.36)	0.22
Diabetes	1098 (20.95)	506 (20.59)	252 (21.34)	340 (21.21)	0.83
Nephrotoxic <sup>b</sup>	1355 (25.85)	611 (24.86)	322 (27.27)	422 (26.33)	0.26
Contrast agent	330 (6.30)	167 (6.79)	67 (5.67)	96 (5.99)	0.36
Aminoside	954 (18.20)	421 (17.13)	235 (19.90)	298 (18.59)	0.11
Glycopeptide	404 (7.71)	170 (6.92)	94 (7.96)	140 (8.73)	0.10
<b>Reason for ICU admission</b>					
Admission					<.01
Medical	4031 (77.15)	1870 (76.23)	919 (78.21)	1242 (77.77)	
Emergency surgery	827 (15.83)	356 (14.51)	197 (16.77)	274 (17.16)	
Scheduled surgery	367 (7.02)	227 (9.25)	59 (5.02)	81 (5.07)	
Shock	2148 (40.98)	862 (35.07)	554 (46.91)	732 (45.66)	<.01
ARF	1183 (22.57)	706 (28.72)	272 (23.03)	205 (12.79)	<.01
<b>Hospital stay before ICU</b>					
admission (days)	0 [0;3]	0 [0;2]	0 [0;3]	0 [0;3]	0.81
<b>Outcome</b>					
AKI duration	2 [1-5]	2 [1-4]	2 [1-4]	3 [2-6]	<.01

Day-28 renal recovery	3085 (58.85)	1613 (65.62)	741 (62.74)	731 (45.60)	<.01
Day-28 mortality	1307 (24.93)	559 (22.74)	327 (27.69)	421 (26.26)	<.01
Discharge alive at Day-28	3537 (67.47)	1704 (69.32)	769 (65.11)	1064 (66.38)	0.03
RRT requirement during ICU stay	1336 (25.49)	275 (11.19)	179 (15.16)	882 (55.02)	<.01

<sup>a</sup> except renal component

<sup>b</sup> the day of admission

Abbreviations: KDIGO, Kidney disease: improving global outcomes; SAPS, Simplified acute physiological score; SOFA, Sequential Organ Failure assessment; AKI, Acute kidney injury; ICU, intensive care unit; ARF, Acute respiratory failure; RRT, Renal replacement therapy

**Table 2: Discharge alive and 28-day mortality cause-specific model according to renal recovery defined as a decrease of at least one KDIGO class compared to the previous day.**

Parameter	Discharge alive		28-Day mortality	
	CSHR (95% CI)	P value	CSHR (95% CI)	P value
Shock at admission	0.90 (0.84-0.97)	0.01	1.27 (1.12-1.43)	<.01
KDIGO Day 1		0.68		0.25
1	ref		ref	
2-3	1.01 (0.95-1.08)		1.07 (0.95-1.20)	
Nephrotoxic in the 5 previous days <sup>a</sup>	0.79 (0.73-0.85)	<.01	0.93 (0.82- 1.05)	0.21
Daily Cardiological SOFA <sup>a</sup>		<.01		<.01
0	ref		ref	
1	0.88 (0.81-0.95)	<.01	2.07 (1.68-2.56)	<.01
2	0.78 (0.66-0.92)	<.01	2.19 (1.58-3.02)	<.01
3	0.54 (0.49-0.60)	<.01	1.86 (1.50-2.30)	<.01
4	0.49 (0.44-0.54)	<.01	3.09 (2.53-3.76)	<.01
Daily Liver SOFA <sup>a</sup>		<.01		0.03
0	ref		ref	
1	0.94 (0.84-1.05)	0.24	1.01 (0.83-1.22)	0.93
2	0.77 (0.68-0.88)	<.01	1.08 (0.90-1.29)	0.42
3	0.57 (0.44-0.75)	<.01	1.23 (0.93-1.63)	0.14
4	0.70 (0.55-0.89)	<.01	1.55 (1.18-2.04)	<.01
Daily Respiratory SOFA <sup>a</sup>		<.01		<.01
0	ref		ref	
1	0.73 (0.67-0.81)	<.01	0.79 (0.65-0.97)	0.02
2	0.67 (0.62-0.73)	<.01	0.84 (0.70-1.00)	0.05
3	0.41 (0.36-0.46)	<.01	1.15 (0.96-1.37)	0.12
4	0.36 (0.28-0.45)	<.01	1.78 (1.43-2.22)	<.01

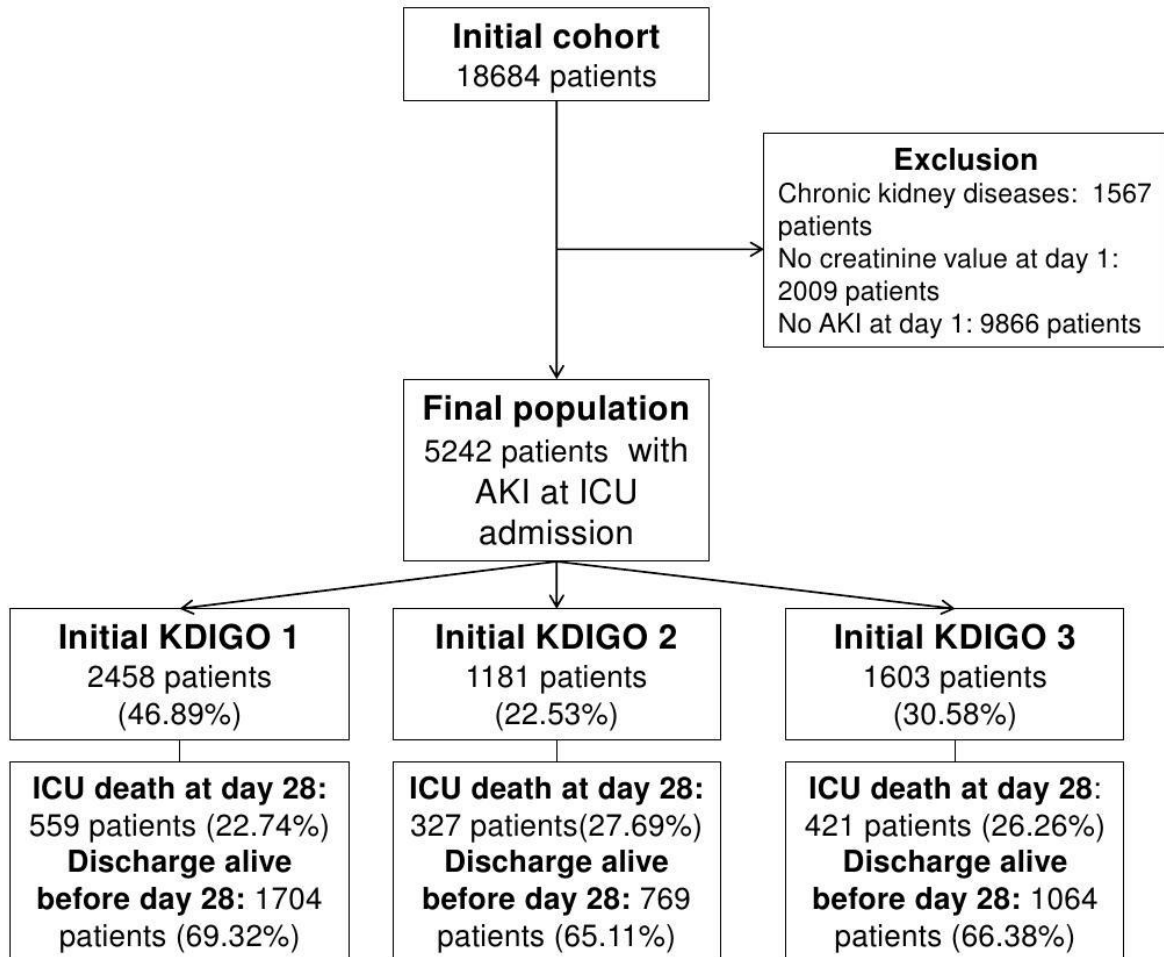


Daily Coagulation			0.13		<.01
SOFA <sup>a</sup>					
	0	ref		ref	
	1	0.92 (0.84-1.01)	0.07	0.96 (0.80-1.13)	0.60
	2	0.95 (0.86-1.05)	0.30	1.05 (0.88-1.26)	0.57
	3	0.91 (0.79-1.05)	0.21	1.39 (1.13-1.70)	<.01
	4	0.79 (0.60-1.03)	0.08	1.95 (1.52-2.52)	<.01
Daily Neurological			<.01		<.01
SOFA <sup>a</sup>					
	0	ref		ref	
	1	0.68 (0.61-0.77)	<.01	1.39 (1.13-1.69)	<.01
	2	0.61 (0.54-0.69)	<.01	1.56 (1.28-1.89)	<.01
	3	0.48 (0.42-0.55)	<.01	1.99 (1.64-2.40)	<.01
	4	0.36 (0.30-0.43)	<.01	3.99 (3.39-4.70)	<.01
Renal recovery <sup>a</sup>		1.85 (1.72-1.99)	<.01	0.54 (0.46-0.63)	<.01

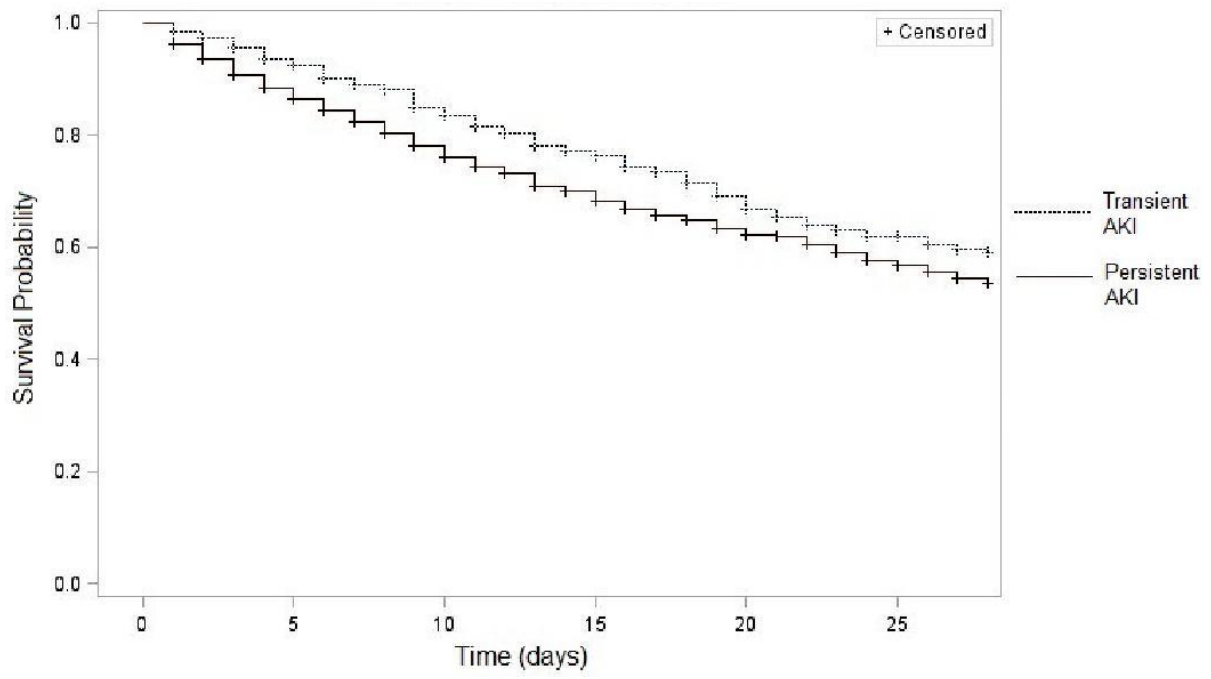
<sup>a</sup> all time dependent variables values are those of the previous day.

Abbreviations: CSHR, Cause specific hazard ratio; CI, Confidence interval; KDIGO, Kidney disease: improving global outcomes; SOFA, sequential organ failure assessment

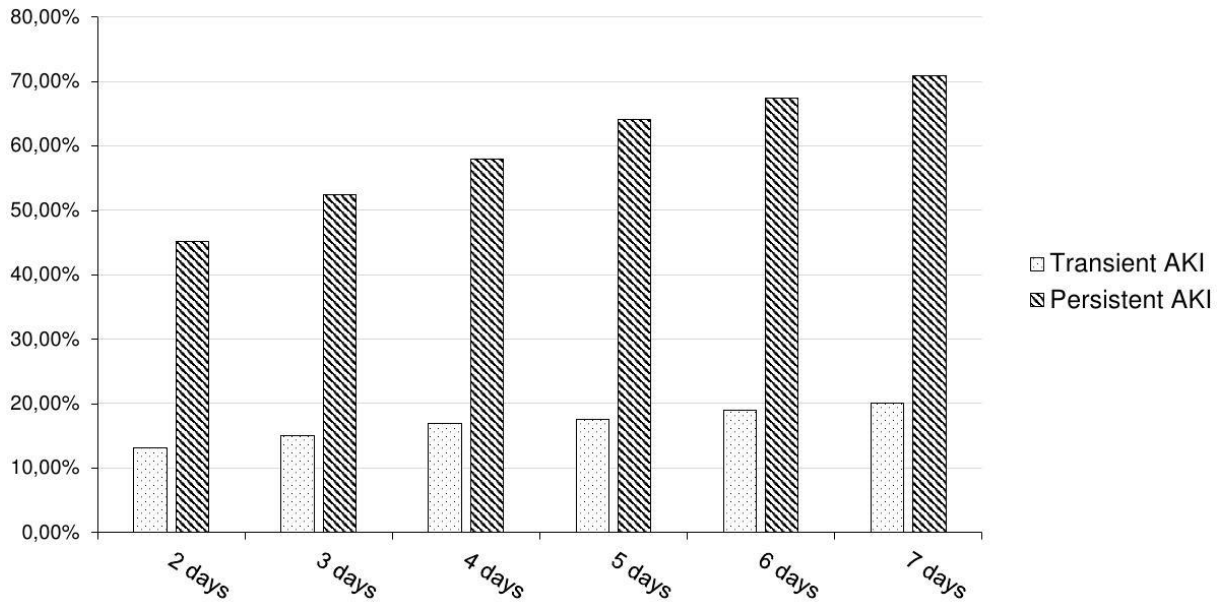
**Figure 1**



**Figure 2**



**Figure 3**



## **Electronic Supplementary Material**

### **ICU SURVIVAL and NEED of RENAL REPLACEMENT THERAPY with respect to AKI DURATION in CRITICALLY ILL PATIENTS**

A.S. Truche ; S. Perinel Ragey, M.D.; B. Souweine, M.D., Ph.D. ; S. Bailly Pharm.D., Ph.D. ;  
L. Zafrani, M.D., Ph.D.; L. Bouadma, M.D, Ph.D.; C. Clec'h, M.D.; M. Garrouste-Orgeas,  
M.D., Ph.D.; G. Lacave, M.D.; C. Schwebel, M.D., Ph.D; F. Guebre-Egziabher, M.D., Ph.D.;  
C. Adrie, M.D.; AS. Dumenil, M.D. ; Ph. Zaoui, M.D., Ph.D.; L. Argaud, M.D., Ph.D.; S.  
Jamali, M.D.,Ph.D.; D. Goldran Toledano, M.D.; G. Marcotte, M.D.; JF. Timsit, M.D., Ph.D;  
M. Darmon, M.D., Ph.D.

### *Quality of the database*

For most of the study variables, the data-capture software immediately ran an automatic check for internal consistency, generating queries that were sent to the ICUs for resolution before incorporation of the new data into the database. In each participating ICU, data quality was checked by having a senior physician from another participating ICU reviewing a 2% random sample of the study data on alternate years. A 1-day-long data-capture training course held once a year was open to all OUTCOMEREA™ investigators and study monitors. All qualitative variables used in the analyses had  $\kappa$  coefficients  $>0.8$  and all variables had inter-rater coefficients in the 0.67-1 range, indicating good to excellent reproducibility.

**Table E1: Discharge alive and 28-day mortality cause specific model according to renal recovery defined as disappearance of KDIGO AKI diagnostic criteria:**

Parameter	Discharge alive		28-Day mortality	
	CSHR (95% CI)	P value	CSHR (95% CI)	P value
Shock at admission	0.93 (0.86-0.99)	0.03	1.25 (1.11-1.41)	<.01
KDIGO Day 1		0.57		0.39
1	ref		ref	
2-3	1.02 (0.95-1.09)		1.05 (0.94-1.18)	
Nephrotoxic in the 5 previous days <sup>a</sup>	0.77 (0.71-0.83)	<.01	0.93 (0.82- 1.05)	0.23
Daily Cardiological SOFA <sup>a</sup>		<.01		<.01
0	ref		ref	
1	0.86 (0.79-0.92)	<.01	2.16 (1.77-2.65)	<.01
2	0.75 (0.63-0.89)	<.01	1.99 (1.41-2.80)	<.01
3	0.51 (0.46-0.57)	<.01	1.86 (1.51-2.30)	<.01
4	0.44 (0.39-0.49)	<.01	3.22 (2.65-3.90)	<.01
Daily Liver SOFA <sup>a</sup>		<.01		0.04
0	ref		ref	
1	0.94 (0.84-1.05)	0.26	1.00 (0.83-1.21)	0.99
2	0.81 (0.72-0.92)	<.01	1.11 (0.93-1.32)	0.26
3	0.48 (0.36-0.65)	<.01	1.19 (0.90-1.55)	0.22
4	0.77 (0.60-0.98)	0.03	1.51 (1.16-1.97)	<.01
Daily Respiratory SOFA <sup>a</sup>		<.01		<.01
0	ref		ref	
1	0.71 (0.64-0.77)	<.01	0.78 (0.63-0.95)	0.01
2	0.65 (0.60-0.70)	<.01	0.86 (0.73-1.02)	0.09
3	0.36 (0.32-0.41)	<.01	1.22 (1.02-1.45)	0.03
4	0.35 (0.27-0.44)	<.01	1.98 (1.60-2.44)	<.01

Daily Coagulation			0.05		<.01
SOFA <sup>a</sup>					
0		ref		ref	
1	0.95 (0.87-1.04)		0.24	0.97 (0.82-1.16)	0.76
2	0.90 (0.81-0.99)		0.04	1.06 (0.88-1.26)	0.56
3	0.93 (0.81-1.08)		0.34	1.47 (1.21-1.79)	<.01
4	0.73 (0.55-0.95)		0.02	2.17 (1.68-2.80)	<.01
Daily Neurological			<.01		<.01
SOFA <sup>a</sup>					
0		ref		ref	
1	0.66 (0.59-0.74)		<.01	1.39 (1.14-1.70)	<.01
2	0.53 (0.47-0.61)		<.01	1.68 (1.38-2.03)	<.01
3	0.42 (0.36-0.49)		<.01	2.17 (1.79-2.62)	<.01
4	0.31 (0.25-0.38)		<.01	4.52 (3.84-5.32)	<.01
Renal recovery <sup>a</sup>	1.66 (1.54-1.78)		<.01	0.55 (0.47-0.66)	<.01

<sup>a</sup> all time dependent variables values are those of the previous day.

Abbreviations: CSHR, Cause specific hazard ratio; CI, Confidence interval; KDIGO, Kidney disease: improving global outcomes; SOFA, Sequential organ failure assessment



**Table E2: Cox model of 28 day-mortality according to transient AKI defined as renal recovery occurring within the first 3 days as compared to persistent AKI: The fourth day is considered as T0 (n=3584)**

Parameter	HR (95% CI)	P value
Transient AKI <sup>a</sup>	0.80 (0.67 - 0.95)	0.01
Shock at admission	0.96 (0.81 - 1.13)	0.63
Maximum Cardiological SOFA <sup>b</sup>		
$\leq 2$	Ref	
$> 2$	1.07 (0.90 - 1.27)	0.43
Maximum respiratory SOFA <sup>b</sup>		
$\leq 2$	Ref	
$> 2$	1.38 (1.18 - 1.60)	<.01
Maximum Liver SOFA <sup>b</sup>		
$\leq 2$	Ref	
$> 2$	1.78 (1.39 - 2.27)	<.01
Maximum coagulation SOFA <sup>b</sup>		
$\leq 2$	Ref	
$> 2$	1.39 (1.14 - 1.69)	<.01
Maximum neurological SOFA <sup>b</sup>		
$\leq 2$	Ref	
$> 2$	1.91 (1.64 - 2.22)	<.01
Maximum KDIGO class <sup>b</sup>		
1	Ref	
2-3	1.02 (0.86 - 1.21)	0.85
Nephrotoxic <sup>b</sup>	0.85 (0.73 - 1.00)	0.05

<sup>a</sup>Defined as an AKI lasting less than 3 days.

<sup>b</sup> in the first three days of ICU stay for persistent AKI and before renal recovery for transient AKI.

Abbreviations: HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval; AKI, Acute kidney injury; SOFA, Sequential organ failure assessment; KDIGO, Kidney disease: improving global outcomes

# CONCLUSION

**THESE SOUTENUE PAR** : Anne Sophie TRUCHE

**TITRE** : ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients

**Introduction** : Les insuffisances rénales aiguës (IRA) transitoires et persistantes pourraient résulter de mécanismes physiopathologiques communs. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact pronostic de la durée de l'insuffisance rénale aiguë sur la mortalité en Réanimation.

**Méthodes** : Les patients d'une cohorte observationnelle prospective multicentrique Française ont été inclus s'ils présentaient une IRA à l'admission en réanimation entre 1996 et 2015. L'analyse statistique principale s'est basée sur l'utilisation d'un modèle cause-spécifique, considérant la sortie vivant de réanimation comme un événement compétitif et permettant de prendre en compte le caractère temps dépendant de la récupération rénale. Cette dernière était définie comme une diminution d'au moins une classe de sévérité KDIGO par rapport au jour précédent. Le critère de jugement principal était la mortalité à J28 en réanimation.

**Résultats** : 5242 patients ont été inclus. La sévérité initiale basée sur la créatinine plasmatique était le stade 1 pour 2458 patients (46.89%), le stade 2 pour 1181 (22.53%) et le stade 3 pour 1603 (30.58%) selon la classification KDIGO. La mortalité brute correspondante en réanimation à J28 était de 22.74% (n= 559), 27.69% (n= 327) et 26.26% (n= 421), respectivement. 3085 patients (58.85%) présentaient une récupération

rénale et ce taux était significativement différent entre les stades de sévérité ( $P < 0.01$ ). La mortalité à J28 en réanimation après ajustement était plus faible chez les patients présentant une récupération rénale [CSHR 0.54 (95%CI 0.46-0.63),  $P < 0.01$ ]. Enfin, la nécessité d'une épuration extra rénale était fortement associée à la survenue d'une IRA persistante, quel que soit le seuil choisi entre J2 et J7 pour délimiter IRA transitoire et persistante.

**Conclusion:** L'IRA persistante est indépendamment associée à une augmentation de mortalité et de recours à l'EER. La distinction entre IRA transitoire et persistante semble en conséquence être un critère de jugement alternatif cliniquement pertinent pour le développement de tests diagnostiques en réanimation.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/06/2016

LE DOYEN

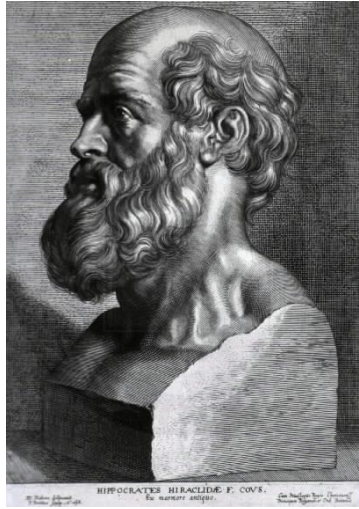
Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul ROMANET

J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. P. ZAOUÏ

# SERMENT D'HIPPOCRATE



*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*