Évaluation du NephroCheck® au sein d'une population à haut risque de lésion rénale aiguë : une étude prospective

Audrey Destizons

▶ **To cite this version:**

Audrey Destizons. Évaluation du NephroCheck® au sein d'une population à haut risque de lésion rénale aiguë : une étude prospective. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01446835

HAL Id: dumas-01446835

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01446835

Submitted on 26 Jan 2017

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.

université de BORDEAUX

Année 2016 Thèse N° : 3167

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement par

Audrey DESTIZONS

Née le 07 décembre 1985 à Bayonne (64)

Le 19 octobre 2016

EVALUATION DU NEPHROCHECK® AU SEIN D'UNE POPULATION A HAUT RISQUE DE LESION RENALE AIGUE : Une étude prospective

Directeur de Thèse et membre du jury
Monsieur le Docteur Olivier JOANNES-BOYAU

Rapporteur
Madame le Professeur Carole ICHAI

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	**Président**
Monsieur le Professeur Christian COMBE	**Juge**
Madame le Docteur Marie-Lise BATS	**Juge**
Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE	**Juge**
Monsieur le Docteur Olivier JOANNES-BOYAU	**Juge**

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

A Notre Président du Jury, Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Chef de service du S.A.R. II

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Nous vous remercions pour votre enseignement et votre disponibilité tout au long de ces études. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A nos Juges,

A Monsieur le Professeur Christian Combe, membre du jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Néphrologie

Chef de service de Néphrologie Transplantation Dialyse

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Votre expertise dans le domaine rend votre jugement précieux. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre implication. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie Lise BATS, membre du Jury

Maitre de Conférences des Universités

Praticien hospitalier en Biochimie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'apporter votre expertise en biochimie. Nous vous remercions pour votre disponibilité. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et mon profond respect pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE, membre du jury

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Je suis honorée que tu aies accepté de juger cette thèse et te remercie pour ton implication dans ce travail. J'ai eu le plaisir et la chance de pouvoir travailler et apprendre à tes côtés lors de mes nombreux semestres à la MHL et je t'en remercie encore. Sois assuré de ma totale reconnaissance et ma profonde estime.

A notre directeur de thèse et membre du jury, Monsieur le Docteur Olivier JOANNES BOYAU,

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail. Ta patience, ton soutien et ta formidable disponibilité m'ont permis de mener à bien cette thèse. Travailler avec toi fut un véritable plaisir. Sois assuré de ma profonde gratitude et de toute mon estime.

A notre rapporteur de thèse,

A Madame le Professeur Carole ICHAI, rapporteur de thèse

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en anesthésie réanimation

Chef du service de Réanimation médico-chirurgicale.

Vous nous faites l'honneur d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail. Recevez toute ma gratitude et ma haute considération pour avoir accepté de donner de votre temps pour juger ce manuscrit.

A ma famille

A mes parents pour votre amour, votre soutien et vos encouragements depuis le premier jour de cette longue aventure. Un grand merci pour votre patience, voici enfin l'aboutissement de ces 11 années d'études. Je vous dédie ce travail et j'espère que vous en serez fiers.

A ma petite sœur Elorri pour tous ces éclats de rire, ces formidables moments passés ensemble, mais aussi pour ton soutien et tes encouragements. Sache que je suis aussi fière de toi !

A mon grand-père, ça y'est tu as enfin le droit de dire que ta petite fille est docteur !
A mes grands-mères, qui auraient tant aimé être là. J'espère que vous êtes fières de moi.
A toute ma famille, merci d'être là et de m'avoir soutenue durant toutes ces années.

A mes amis

A Clementine, mon acolyte depuis la P1…. Merci pour toutes ces après-midi sous colle, thé et petits gâteaux, pour nos petites soirées potins au *Petit Bois* et pour tout le reste ! Sans toi toutes ces années n'auraient pas été aussi chouettes ! Merci pour ces 11 années d'amitiés et toutes celles à venir !

A Marion, ma pharmacienne préférée ! Toujours présente malgré la distance.

A mes potes GENIAUX : Enio, Thomas, Emilie, Jeanne, Nadia, sans oublié Adeline notre anapath préférée ! Et à la chance que j'ai de vous avoir. Grâce à vous l'internat c'était aussi 5 ans de bonheur ! Merci à Jeanne pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail et surtout pour avoir subi mes harcèlements téléphoniques quotidiens durant ces dernières semaines sans jamais rien dire ! Merci à Thomas, Enio et Adeline pour tous ces bons moments parisiens qui ont illuminé ce DURPI.

Aux copains du tennis, Pat et Patounette, Tom, Mag, Krikri, Sophie, Véro, Ingrid et Fabienne. Merci pour ces apéros du vendredi soir, ces longs dimanches sur le terrain et surtout pour m'avoir fait sortir le nez de l'hôpital ! Votre « petit boulet » préféré est enfin docteur. Vous allez me manquer ….

A tous mes co-internes qui m'ont supporté de près ou de loin : On sait tous que ça n'a pas dû être facile tous les jours ! Mention spéciale pour mes co-internes palois Romain B, Romain D, Simon et Younes !

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales qui ont participé à ma formation durant ces 5 années. J'espère pouvoir exercer la médecine le mieux possible grâce à vous.

Je remercie tout particulièrement les équipes médicales et paramédicales de la MHL (maintenant Magellan !) où j'ai effectué une bonne partie de mon internat ! Merci de m'avoir supporté et tant appris durant ces 5 années. Merci à Antoine, Jojo, Cathy, Brigitte, Pauline, Guya, Guy, Benjamin, Arnaud, Hadrien, Virginie, Régis et Christelle pour votre bonne humeur constante ! Travaillez avec vous a été un véritable plaisir.

Merci à toute l'équipe de la réanimation paloise : Walter, Eloïse, Philippe, Paul, Jean-Noël, Mouna, Caro, Didier et Déborah ainsi qu'à toute l'équipe paramédicale. Merci pour votre soutien durant ces 6 derniers mois. Travailler à vos côtés est une chance inestimable. Et c'est avec une grande fierté que je rejoins l'équipe !

Merci à tous ceux que je n'ai pas cité mais qui ont participé de près ou de loin à ma réussite.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE : LESION RENALE AIGUE ET BIOMARQUEURS 12

1. LESION RENALE AIGUE EN REANIMATION 13

1.1 EPIDEMIOLOGIE 13

1.1.1 Incidence *13*
1.1.2 Etiologies *14*
1.1.3 Pronostic *14*

1.2 CLASSIFICATION 15

1.2.1 Classification de RIFLE *16*
1.2.2 Classification AKIN *18*
1.2.3 Classification de KDIGO *19*

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS RENALES AIGUES SEPTIQUES 20

1.3.1 Mécanisme hémodynamique *20*
1.3.2 Perturbation microcirculatoire *21*
1.3.3 La réponse inflammatoire systémique *22*
1.3.4 Coagulation intravasculaire rénale *22*

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION RENALE : MARQUEURS USUELS 24

1.4.1 Créatinine plasmatique *24*
1.4.2 Clairance de la créatinine *25*
1.4.3 Diurèse *26*
1.4.4 Index de Résistance vasculaire *27*
1.4.5 Ionogramme urinaire *27*

2. BIOMARQUEURS ET LESION RENALE AIGUE 29

2.1 INTERET DES BIOMARQUEURS 29

2.2 NOUVEAUX BIOMARQUEURS 30

2.2.1 Biomarqueurs de la filtration glomérulaire : Cystatine C *30*

2.2.2 Biomarqueur des lésions tubulaires rénales *30*
2.2.2.1 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) **30**
2.2.2.2 Kidney Injury Molécule -1 (KIM-1) **31**
2.2.2.3 Interleukine 18 (IL-18) **32**
2.2.2.4 Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) **32**

2.2.3 Biomarqueur d'arrêt du cycle cellulaire : LE NEPHROCHECK® *33*
2.2.3.1 Validation des biomarqueurs d'arrêt du cycle cellulaire **34**
2.2.3.2 Applications cliniques **35**

DEUXIEME PARTIE : EVALUATION DU NEPHROCHECK® AU SEIN D'UNE POPULATION A HAUT RISQUE DE LESION RENALE AIGUE : UNE ETUDE PROSPECTIVE 37

1. JUSTIFICATIF DE L'ETUDE 38

1.1 PROBLEMATIQUE 38

1.2 OBJECTIF 39

2. MATERIEL ET METHODE 40

2.1 SCHEMA DE L'ETUDE 40

2.2 RECUEIL DE DONNEES 41

2.2.1 Les prélèvements sanguins 41
2.2.2 Biomarqueurs urinaires 41

2.3 CRITERES DE JUGEMENT 42

2.4 ANALYSES STATISTIQUES 42

3. RESULTATS 44

3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION 44

3.2 EVOLUTION DES VALEURS DE CREATININE PLASMATIQUE, DE DIURESE ET DU NEPHROCHECK® PENDANT LES 7 PREMIERS JOURS. 47

3.3 PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU NEPHROCHECK® 49

3.4 PERFORMANCE PRONOSTIQUE DU NEPHROCHECK® 50

3.5 VARIATION DES VALEURS DU NEPHROCHECK® SELON LES INJECTIONS D'AMINOSIDES. 52

4. DISCUSSION 53

4.1 PRINCIPAUX RESULTATS 53

4.1.1 Performance diagnostique et Pronostique du NephroCheck® 53
4.1.2 Influence des aminosides 55

4.2 POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE 55

4.3 MISE EN PERSPECTIVE 56

5. CONCLUSION 57

ANNEXES 58

BIBLIOGRAPHIE 61

SERMENT D'HIPPOCRATE 70

RESUME 71

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AKI : Acute Kidney Injury

AKIN : Acute Kidney Injury Network

AUC- ROC : Area Under Curve Receiver Operating Characteristic

BES : Bilan Entrée Sortie

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

CPP : Comité de Protection des Personnes

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DSR : Débit Sanguin Rénal

EER : Epuration Extra-Rénale

FeU : Fraction excrétée de l'urée

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IGFBP-7 : Insuline like Growth Factor Binding Protein 7

IGS : Indice de Gravité Simplifié

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IL-18 : Interleukine 18

IL-6 : Interleukine 6

IR : Index de Résistance

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KeGFR : Kinetic Estimated Glomerular Filtration Rate

L-FABP : Liver Fatty Acid Binding Protein

KIM-1 : Kidney Injury Molecule 1

LPS : Lipopolysaccharide

LRA : Lésion Rénale Aigue

MAKE-30 : Major Adverse Kidney Events

MDRD : Modification of Diet In Renal Disease

NF-κB : Nuclear Factor Kappa B

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NTA : Nécrose Tubulaire Aigue

PDC : Produit de Contraste

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

TIMP-2 : Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinase 2

TLR-4 : Toll-Like Receptor 4

TNF-α : Tumor Necrosis Factor Alpha.

PREMIERE PARTIE :

LESION RENALE AIGUE ET BIOMARQUEURS

1. LESION RENALE AIGUE EN REANIMATION

1.1 EPIDEMIOLOGIE

L'insuffisance rénale aigue (IRA) est une défaillance fréquente en réanimation. Elle peut être isolée ou le plus souvent, s'intégrer dans un syndrome de défaillance multi-viscérale. Elle se définit comme une chute brutale du débit de filtration glomérulaire en réponse à une agression aigue. Elle se traduit par une incapacité du rein à éliminer les produits de dégradation du métabolisme azoté associée à une perte de l'équilibre acido-basique et hydro-électrolytique. Elle constitue un événement grave et un tournant dans l'évolution des malades de réanimation.

1.1.1 Incidence

L'incidence de l'IRA en réanimation varie grandement dans la littérature pouvant aller de 5 % à 65 % en fonction des définitions utilisées et des populations étudiées, rendant une vision épidémiologique globale très difficile [1,2,3].

Dans une large étude prospective observationnelle internationale incluant 29 269 patients de réanimation polyvalente, Uchino et al. ont rapporté une incidence de 5,7 % d'IRA définie par la nécessité de recours à une technique d'EER et/ou un débit urinaire inférieur à 200 ml/12h et/ou une élévation de l'urée plasmatique supérieure à 30 mmol/l [2]. La récente étude multicentrique AKI-EPI incluant 1802 patients de réanimation retrouve quant à elle une incidence d'IRA définie selon la classification KDIGO de 57, 3 % [3].

Le recours à une technique de suppléance rénale est également très variable en fonction des études allant de 4,2 à 23,5 % [2,3].

1.1.2 Etiologies

L'insuffisance rénale aigue complique environ 25 % des sepsis sévères en réanimation et environ 50 % des chocs septiques même si ces données sont encore une fois très variables en fonction des définitions utilisées [4,5]. Un quart de ces patients en choc septique nécessite une épuration extra-rénale (EER) [6].

A l'inverse si le sepsis est la principale cause d'IRA en réanimation (40,7 %), d'autres circonstances en sont également pourvoyeuses telles que l'hypovolémie (34 %), les médicaments néphrotoxiques (14,4%) et le choc cardiogénique (13,2 %). Les causes obstructives sont rares et ne représentent que 1,4 % des IRA en réanimation [3].

1.1.3 Pronostic

Malgré les nombreux progrès réalisés ces dernières années, notamment en terme de suppléance, l'IRA reste associée à une importante morbi-mortalité et ce quel que soit son étiologie. Actuellement, il est clairement établi que la présence d'une insuffisance rénale aigue chez un patient de réanimation est un facteur indépendant de mauvais pronostic.

- Mortalité :

Bien que l'évolution soit favorable pour une majorité des patients, la mortalité des patients atteint d'IRA reste très élevée (56,7 %) et ce d'autant plus qu'une épuration extra-rénale a été nécessaire (70 %) [7]. De plus la mortalité semble s'accroitre avec la sévérité de l'atteinte rénale avec un risque de décès multiplié respectivement par 2,19 (KDIGO 1), 3,88 (KDIGO 2) et 7,18 (KDIGO 3) en fonction de la classification KDIGO [3]. Par ailleurs, même une faible variation de la créatinine plasmatique (> 26,2 μmol) est associée à une augmentation de la mortalité [8].

- Morbidité :

Concernant le pronostic rénal, 74 % des patients récupèrent une fonction rénale normale à 1 an et 80 % à 10 ans [9] et le taux de patient dialysé à 3 ans est de 5 % [10]. La récupération complète étant définie par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) revenant aux valeurs de DFG pré-hospitalières. Environ 5 % des patients développeront une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale [11]. Cependant il semble exister une véritable continuité entre l'IRA et l'IRC. Le nombre, la durée et la sévérité des épisodes d'IRA semblent être des

facteurs prédictifs d'évolution vers une insuffisance rénale chronique s'expliquant par une réduction du capital néphronique, des phénomènes de fibrose cicatricielle et des lésions vasculaires [12]. Ainsi le risque de développer une insuffisance rénale terminale est lié à la gravité de l'atteinte : le risque à 1 an étant multiplié respectivement par 3,2 - 6 et 6,5 en fonction des stades Risk, Injury et Failure de la classification de RIFLE selon Horkan et al. [13]. L'hypertension artérielle (HTA) pourrait en être un facteur de risque puisque d'après Schiffl et al. 76 % des patients développant une IRC avaient une HTA contre 45 % pour les patients ayant une récupération complète de la fonction rénale [9].

Par ailleurs le développement d'une IRA est également associé à une réduction de la qualité de vie à 6 mois [14], une augmentation de la durée de séjour et à une élévation importante des coûts des soins [8].

1.2 CLASSIFICATION

Avant 2004, il existait de nombreuses définitions de l'IRA (plus de 30 définitions) sans réel consensus rendant la comparaison des différentes études délicate voire impossible [16]. Une définition consensuelle par analogie aux définitions existantes pour le sepsis ou le syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) est donc nécessaire pour unifier les pratiques. Plusieurs définitions et classifications ont donc été proposées. Elles sont toutes basées sur l'idée que des modifications mineures de la fonction rénale aboutissent à des conséquences significatives sur le devenir des patients à court terme et probablement à long terme.

De la même manière, l'appellation d'IRA a été remplacée par le terme de lésion rénale aigue (LRA) ou Acute Kidney Injury (AKI). Cette nouvelle dénomination inclut tout le spectre de la défaillance rénale aigue depuis des modifications mineures de la fonction rénale jusqu'à la nécessité de recours à une technique d'épuration extra-rénale.

C'est dans ce but que les définitions des LRA ont été revues et standardisées, prenant en compte ces phénomènes d'agressions précoces et permettant d'harmoniser les pratiques et pouvoir mieux caractériser le degré de la défaillance rénale.

1.2.1 Classification de RIFLE

Le groupe d'expert *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) a proposé en 2004 une définition des LRA basée sur le taux de créatininémie et le débit urinaire. Il s'agit de la classification de RIFLE, acronyme de *Risk of renal dysfunction, Injury of the Kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function* et *End-stage of kidney disease*. [15]. Cette classification a été proposée pour définir les LRA mais aussi pour classer leur sévérité.

Les 3 premiers stades correspondent à 3 niveaux de LRA de gravité croissante : Risque d'atteinte rénale (R), atteinte rénale (I), déficit de la fonction rénale (F). Les 2 derniers stades quant à eux représentent 2 niveaux d'évolution clinique décrivant des insuffisances rénales persistantes nécessitant une épuration extra-rénale pendant plus de quatre semaines (L) et chronique ou permanente nécessitant le recours à l'épuration extra-rénale pendant plus de 3 mois (E) (Tableau 1).

STADE	CRITERE DE DFG	CRITERE DE DIURESE
Risk	Augmentation de créatinine x 1,5 ou Diminution du DFG > 25%	< 0,5 ml/kg/h pendant 6h
Injury	Augmentation de créatinine x 2 ou Diminution du DFG > 50 %	< 0,5 ml/kg/h pendant 12h
Failure	Augmentation de créatinine x 3 ou Diminution du DFG > 75% Ou créatininémie ≥ 352µmol/l (avec augmentation aigue> 44 µmol/l)	< 0,3 ml/kg/h pendant 24h ou Anurie > 12h
Loss	IRA persistante avec perte complète de la fonction rénale plus de 4 semaines	
End Stage kidney Disease	Dépendance à la dialyse plus de 3 mois	

Tableau 1 : Classification RIFLE

Un patient peut donc entrer dans cette classification soit par un critère de débit de filtration glomérulaire, soit par les critères de diurèse. Lorsque ces deux critères sont divergents, le niveau de gravité le plus élevé est alors retenu.

Concernant les patients septiques, cette classification paraît efficiente pour prédire la mortalité hospitalière et semble être corrélée à la sévérité des LRA [17]. Toutefois, il persiste encore une grande variabilité de l'incidence des LRA allant de 11 à 67 %, de même que le taux d'EER et de mortalité allant respectivement de 6 à 30 % et de 4% à 88 % [18,19,20,21,22]. Cette variabilité est probablement due à une grande hétérogénéité des populations étudiées (réanimation polyvalente, chirurgie cardiaque, cirrhose etc…).

Par ailleurs, elle nécessite de disposer d'une valeur de créatinine plasmatique ou d'un DFG de base. Lorsque le taux de créatinine de base n'est pas connu, l'utilisation d'une clairance de la créatinémie à 75ml/min/1,73m^2 selon la formule MDRD permet d'obtenir le taux de créatininémie de base ce qui sous-entend l'hypothèse d'une fonction rénale préalable normale.

De plus les critères d'augmentation de la créatininémie et de réduction de diurèse correspondant à une même classe sont hétérogènes en terme de valeur pronostique [18,23]. L'association de ces 2 critères aurait donc une meilleure valeur pronostique que chacun de ces critères pris indépendamment [19].

Malgré ces quelques limites et des données épidémiologiques qui restent parfois discordantes, certains résultats sont néanmoins constants : la mortalité s'accroit avec la sévérité des LRA.

1.2.2 Classification AKIN

En 2007, l'*Acute Kidney Injury Network* (AKIN) développe une nouvelle classification : AKIN [24]. Celle-ci est une version modifiée de la classification RIFLE toujours basée sur les variations de créatinine plasmatique et de diurèse mais prenant en compte les principales critiques adressées. Elle comprend 3 stades de gravité (tableau 2).

STADE	CRITERE DE CREATININE PLASMATIQUE	CRITERE DE DIURESE
1	Créatinine x 1,5 à 2 ou augmentation > 26,4µmol/L dans un délai < 48h	< 0,5 ml/kg/h pendant 6h
2	Créatinine > x 2 à 3	< 0,5 ml/kg/h pendant 12h
3	Créatinine > x 3 ou > 350 µmol/l (avec augmentation > 44 µmol/l) ou EER	< 0,3ml/kg/h pendant 24h ou anurie > 12h

Tableau 2 : Classification AKIN

En dehors de la plus faible variation de créatinine plasmatique prise en compte pour le stade 1 (augmentation d'au moins 26,4 µmol/l), cette définition introduit une notion de délai permettant de définir les LRA. Ils recommandent l'utilisation de deux valeurs de créatinine plasmatique à 48 heures d'intervalle pour rechercher une variation, excluant donc la notion de DFG dont le but est de contourner l'hypothèse que les patients sans valeur de créatininémie de base auraient une fonction rénale antérieure normale. Les patients ayant recours à une technique d'EER sont quant à eux classés dans le stade 3 quel que soit leur taux de créatininémie ou leur diurèse.

Cependant cet intervalle de 48 heures proposé pour l'évaluation de la créatininémie ne parait pas approprié pour des élévations lentes mais significatives de la créatininémie, au risque de passer inaperçu. On peut également lui adresser le même reproche que la classification de RIFLE concernant l'hétérogénéité des critères compris dans un même stade.

Encore une fois compte tenu de la grande hétérogénéité des populations étudiées, il persiste encore une importante variabilité de l'incidence des LRA allant de 22 à 50 %, de même que le taux d'EER et de mortalité allant de respectivement de 7 à 23 % et de 5 % à 46 % [4,22,25,26,27].

Toutefois, les données actuelles ne permettent pas de mettre en évidence une supériorité de la classification d'AKIN ou de RIFLE en terme de prédiction de mortalité. De plus l'incidence globale des LRA est globalement similaire dans les études utilisant les deux définitions [22,25,27,28].

1.2.3 Classification de KDIGO

En 2012, les experts regroupés au sein du groupe KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) ont harmonisé ces définitions et proposé une nouvelle classification : KDIGO [29].

STADE	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	Créatininémie x 1,5 à 1,9 ou augmentation ≥ 26,4 µmol/L	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	Créatinine x 2 à 2,9	< 0,5 ml/kg/h ≥ 12h
3	Créatinine x 3 ou augmentation ≥ 353,6 µmol/L ou EER ou chez les patients < 18 ans, diminution du DFG < 35 ml/min/1,73 m^2	< 0,3 ml/kg/h ≥ 24h ou anurie ≥ 12h

Tableau 3 : Classification KDIGO

Cette classification conserve l'augmentation de 26,4 µmol/l de la créatininémie en valeur absolue sur une période de 48 heures pour les augmentations minimes mais rajoute également une fenêtre de 7 jours pour des élévations lentes mais significatives. Elle intègre également pour le stade 3, une définition adaptée pour les patients de moins de 18 ans (tableau 3).

Selon Luo et al. la classification de KDIGO semble supérieure aux classifications d'AKIN et de RIFLE pour l'identification des patients présentant une LRA au sein d'une population de réanimation. Il retrouvait une incidence de LRA de 51 % (KDIGO), 46,9 % (RIFLE) et 38,4 % (AKIN). En ce qui concerne la prédiction de la mortalité hospitalière, les classifications de KDIGO et AKIN semblent être similaires mais tout de même supérieur à la classification de RIFLE [30].

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS RENALES AIGUES SEPTIQUES

Le sepsis, réaction inflammatoire systémique secondaire à une infection constitue la première cause de LRA en réanimation. La physiopathologie des LRA septiques est complexe et reste encore mal comprise.

1.3.1 Mécanisme hémodynamique

Les mécanismes hémodynamiques sont souvent considérés comme prépondérant pour expliquer le développement et la persistance d'une dysfonction rénale au cours du sepsis.
L'hypotension artérielle et le bas débit cardiaque observés au cours de la défaillance macro-circulatoire sont souvent considérés comme les principaux acteurs de la défaillance rénale. Ainsi on a longtemps pensé que les LRA au cours du choc septique résultaient d'une nécrose tubulaire aigue (NTA) lorsque l'hémodynamique systémique et régionale n'était pas rapidement restaurée. Donc si la seule explication physiopathologique des LRA était une hypoperfusion rénale, la restauration d'une hémodynamique satisfaisante permettrait d'en prévenir son apparition. Or au cours de modèles expérimentaux de LRA septique, l'optimisation hémodynamique ne permettait pas d'empêcher la survenue d'une oligurie [31]. De plus, les analyses histologiques rénales au cours de ces mêmes modèles animaux de LRA septique ou en post mortem immédiat de patients en choc septique révèlent le plus souvent des lésions limitées de NTA mais surtout la présence d'une infiltration interstitielle de cellules

inflammatoires, des lésions vasculaires à type de thrombose, des lésions d'apoptose tubulaire et parfois des lésions glomérulaires [32,33]. A noter toutefois que ces données proviennent essentiellement de modèles animaux non réanimés.

De plus il existe une relation complexe entre le débit sanguin rénal (DSR) et le DFG. Ni les études cliniques, ni les études expérimentales ne permettent de préciser avec certitude l'évolution du débit sanguin rénale au cours du sepsis. En utilisant un modèle de choc septique hyperdynamique chez les moutons, Bellomo a apporté la preuve qu'une LRA pouvait survenir alors même que le DSR était conservé voire augmenté [34]. La filtration glomérulaire est déterminée non seulement par le DSR mais également par la différence de pression entre l'artériole afférente et efférente, au niveau du capillaire glomérulaire. La vasoconstriction de l'artériole afférente entraine une diminution du DSR et du DFG alors qu'une vasoconstriction de l'artériole efférente entraine une diminution du DSR et une augmentation du DFG. De plus on observe également une redistribution du DSR avec une hypoperfusion corticale et une hyperperfusion médullaire majorée par l'utilisation de vasopresseurs [34]. Ces données suggèrent que la vasodilatation rénale joue un rôle important dans la diminution de la pression de filtration glomérulaire pendant les 24 à 48 premières heures du sepsis [35,36]. Cette perte de pression de filtration glomérulaire au cours du choc septique apparaît alors même que le débit sanguin rénal augmente.

1.3.2 Perturbation microcirculatoire

Plusieurs études animales ont mis en évidence des perturbations de la microcirculation rénale après ischémie / reperfusion ou sepsis [37]. La structure de l'endothélium se trouve alors désorganisée favorisant la perméabilité vasculaire et l'infiltration des tissus par les cellules de l'inflammation.

1.3.3 La réponse inflammatoire systémique

Que ce soit chez l'homme ou l'animal, l'importance des phénomènes inflammatoires dans la physiopathologie de la dysfonction rénale survenant au cours du sepsis est suggérée par l'élévation du taux plasmatique de TNF-α et de cytokines inflammatoires avec une infiltration rénale en lymphocytes, monocytes, polynucléaires neutrophiles et macrophages [38]. Ces lésions inflammatoires sont la conséquence directe de l'interaction entre le pathogène et les cellules rénales et en particulier les cellules épithéliales tubulaires ayant une forte affinité pour les lipopolysaccharides (LPS) via les Toll-like receptor 4 (TLR4).

L'activation du nuclear factor-kappa B (NF-κB) est un facteur critique dans la phase inflammatoire causant une production majeure de cytokines, chémokines et de molécules d'adhésion. Un taux d'IL-6 élevé, cytokine pro-inflammatoire, a été retrouvé comme facteur prédictif du développement de LRA lors du sepsis [39]**.** En effet, certains médiateurs de l'inflammation tel que le TNF-α, IL-6, Ligand CD 40 interagissent directement avec les cellules tubulaires épithéliales entrainant une perte de fonction et la mort cellulaire. Des cellules et débris cellulaires se retrouvent alors dans la lumière tubulaire et sont à l'origine d'une obstruction tubulaire contribuant à la réduction du DFG et à la dysfonction tubulaire.

1.3.4 Coagulation intravasculaire rénale

De plus, le sepsis affecte l'expression du complément, la coagulation et la cascade fibrinolytique. Il existe donc un état pro coagulant à l'origine d'une coagulation intra vasculaire responsable d'une coagulopathie de consommation, de thromboses et d'hémorragies. La coagulopathie intra vasculaire disséminée pourrait aussi participer à l'altération de l'hémodynamique intra glomérulaire par la formation de microthrombi (causés par les dommages endothéliaux des cytokines) au niveau glomérulaire.

La physiopathologie des LRA septiques semble donc plus complexe qu'il n'y paraît. Même s'il est difficile de savoir quel mécanisme est prépondérant, les LRA sont rarement dues à un mécanisme d'agression unique mais sont le résultats d'une agression multifactorielle (Figure1) [40]. L'hypoperfusion rénale étant certainement un facteur aggravant des lésions rénales mais probablement pas la cause primitive de l'atteinte rénale.

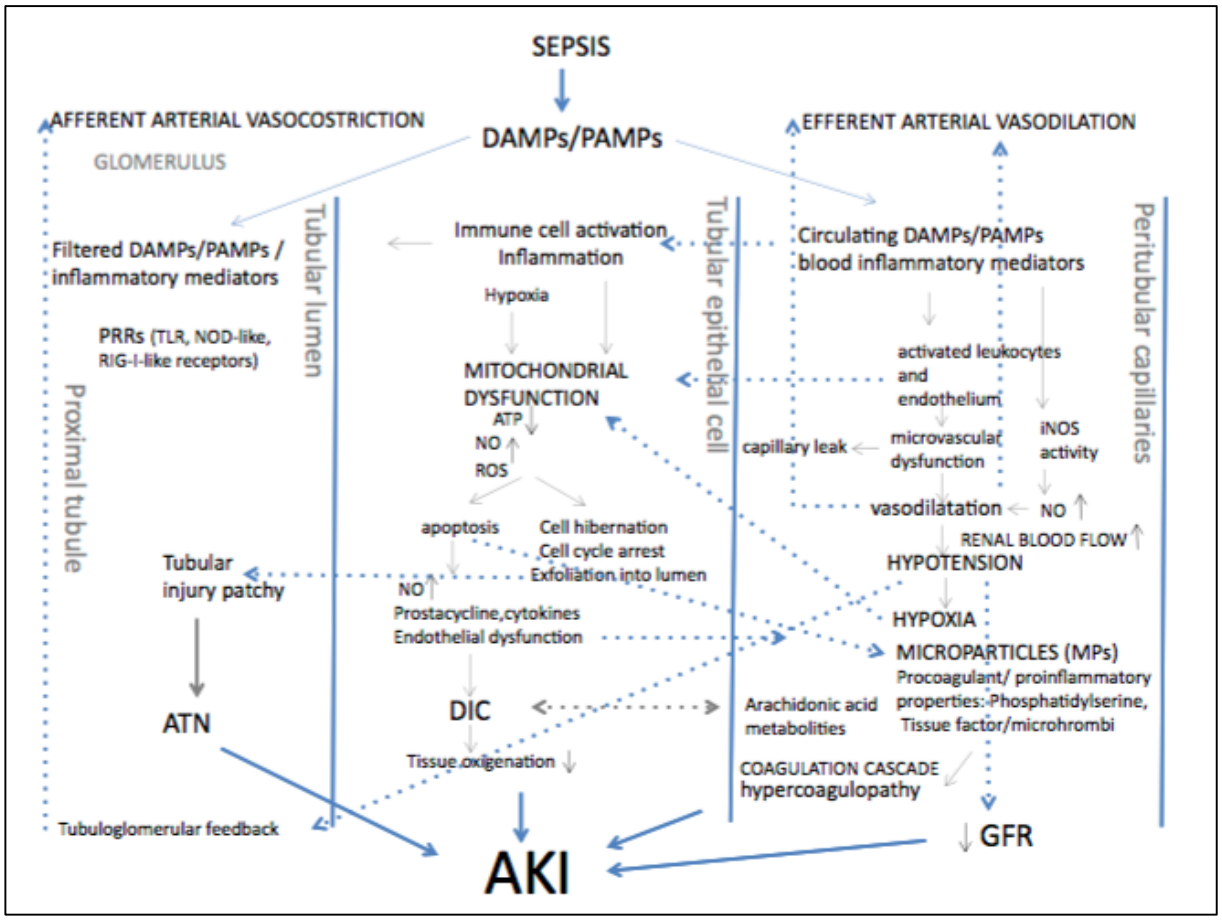


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de l'IRA septique. D'après Umbro et al. [40]
DAMPs : Damage Associated Molecular Patterns, PAMPs :Pathogen Associated Molecular Patterns, PRRs : Pathogen Recognition Receptors, TLR : Toll Like Receptor, ATN : Acute Tubular Necrosis, NO : Nitric Oxide, iNOS : inductible Nitric Oxide Synthetase, ROS : Reactive Oxygen Species, DIC : Disseminated Intravascular Coagulation, GFR : Glomerular Filtration Rate, AKI : Acute Kidney Injury.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION RENALE : MARQUEURS USUELS

1.4.1 Créatinine plasmatique

Classiquement, le diagnostic LRA repose essentiellement sur l'élévation de la créatinine plasmatique, marqueur de réduction du DFG le plus utilisé en routine. Son monitorage aisé en fait un marqueur de choix. Toutefois l'utilisation de la créatinine plasmatique présente d'importantes limites.

La filtration glomérulaire n'est pas le seul facteur influençant la concentration de la créatinine plasmatique, ce qui en fait un indicateur peu fiable des changements aigues de la fonction rénale. En effet d'autres facteurs tel que l'âge, le sexe, l'ethnie, l'état nutritionnel ou volémique influencent la concentration de la créatinine plasmatique. De plus son excrétion urinaire peut également être modifiée par certains médicaments. Le taux de créatinine plasmatique est donc fortement influencé par des facteurs extra-rénaux et en fait donc un mauvais marqueur de réduction du DFG.

Au cours de modèles animaux, lorsque la filtration glomérulaire est interrompue par clampage de l'artère rénale, l'élévation de la créatininémie plasmatique est retardée car il faut du temps à la créatinine provenant du métabolisme musculaire pour s'accumuler dans le plasma [41]. De plus on note une augmentation de la créatinine plasmatique qu'à partir d'une diminution de près de 50 % du DFG et une réduction néphronique de 30 % [42].

L'augmentation de la créatinine plasmatique est donc lente et imprévisible et n'est qu'un reflet tardif des conséquences fonctionnelles de l'agression rénale, alors que le capital néphronique a déjà diminué. Toutes ces caractéristiques en font un marqueur tardif à l'origine d'un retard diagnostique avec toutes les conséquences que cela impliquent.

1.4.2 Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine pourrait être un indicateur plus précis de la filtration glomérulaire. Différentes formules ont ainsi été développées dans le but de minimiser l'influence des facteurs extra-rénaux tel que l'âge, le sexe, la masse musculaire ou le facteur ethnique sur la créatinine plasmatique et donc d'améliorer l'estimation du DFG.

- *La formule de Cockroft et Gault* est la plus ancienne. Elle intègre l'âge, le poids et le sexe [43].

$$DFG = \frac{Poids\ x\ (140 - Age)\ x\ 1{,}23\ (homme)\ ou\ 1{,}04\ (femme)}{Créatinine\ plasmatique}$$

- *La formule MDRD* (*Modification of Diet in Renal Disease*) développée secondairement est plus complexe. Elle intègre l'âge, le sexe et l'ethnie dans sa version simplifiée et l'urémie et l'albuminémie dans sa version complète [44].

$$DFG = 170 \times \text{créatininémie}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0{,}742(\text{sexe féminin}) \times 1{,}80\ (\text{si race noire}) \times \text{Urée plasmatique}^{-0,17} \times \text{Albuminémie}^{0,318.}$$

- *La formule CKD-EPI* (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*) intègre quant à elle l'âge, le sexe et l'ethnie [45].

$$DFG = 141 \times \min(\text{créatininémie} / k)^{\alpha} \times \max(\text{créatininémie} / k)^{-1,209} \times 0{,}993^{Age} \times 1{,}018\ (\text{femme}) \times 1{,}159\ (\text{race noire})$$

Avec k = 0,7 chez femme et 0,9 chez l'homme / α = -0,329 chez femme et -0,411 chez l'homme.

Cependant l'ensemble de ces formules a surtout été étudié au cours d'insuffisance rénale chronique très différente de la population de réanimation ne permettant qu'une approximation du débit de filtration glomérulaire à l'état stable. Tous ces éléments en font

donc des outils peu fiables et limite leur utilisation chez les patients de réanimation présentant des LRA [46].

Chez le patient de réanimation, l'évaluation de la clairance de la créatinémie mesurée à partir des taux de créatinine urinaire et plasmatique semble donc plus appropriée.

$$DFG = \frac{\text{Créatinine urinaire x Volume Urinaire}}{Créatinine\ plasmatique}$$

Mais le DFG sur une période de 24 heures chez un patient de réanimation peut varier de manière très important. Ainsi, plus récemment une estimation d'un DFG cinétique, le KeGFR (*Kinectic estimated glomerular Filtration Rate),* a été proposée afin de mieux apprécier la fonction rénale en cas de LRA [47]. Cette formule du DFG cinétique prend en compte les variations de la créatinine plasmatique au cours d'une période définie et un coefficient de production endogène de créatinine pouvant avoir un intérêt chez le patient de réanimation.

1.4.3 Diurèse

L'oligurie (diurèse < 0,5 ml/kg/h) est un signe d'altération du DFG parfois plus précoce que l'élévation de la créatinine plasmatique lors d'une agression rénale. Cependant une oligurie peut témoigner d'une simple adaptation rénale à une hypovolémie et peut apparaître même sans baisse du DFG ni élévation de la créatininémie. De plus l'administration de diurétiques, fréquente en réanimation, peut masquer la baisse du débit urinaire.
La diurèse ne peut donc pas être utilisée seule comme un marqueur fiable de la fonction rénale en réanimation.

1.4.4 Index de Résistance vasculaire

La mesure de l'index de résistance vasculaire rénal par écho-doppler, reflet de la macrocirculation, a été proposée pour le diagnostic précoce de LRA mais également pour évaluer son caractère transitoire ou persistant.
L'analyse des vélocités au doppler des artères interlobaires rénales permet de calculer l'index de résistance (IR) vasculaire, reflet de la compliance rénale.

$$IR = \frac{pic\ de\ vélocité\ systolique - vélocité\ télédiastolique}{pic\ de\ vélocité\ systolique}$$ (Normale IR= 0,5 – 0,7)

Au cours du choc septique, une élévation de l'IR (au-delà de 0,74) permettrait de prédire l'apparition d'une dysfonction rénale dans les 5 jours [48]. De même sa diminution serait en faveur d'une récupération de la fonction rénale et pourrait la précéder de 3 à 7 jours.
D'autres part, certaines études rapportent également un intérêt de l'IR pour prédire la réversibilité des LRA. Ainsi un IR supérieur à 0,75 permettrait de prédire une LRA prolongée alors qu'un IR < 0,75 serait en faveur d'une LRA rapidement réversible [49].
Cependant, il existe de nombreux déterminants de l'IR (hypoxie, hypercapnie, ventilation mécanique, précharge dépendance …) et une grande variabilité interindividuelle des mesures de l'IR rendant son interprétation difficile [50,51].

1.4.5 Ionogramme urinaire

Les indices biochimiques urinaires peuvent parfois être utiles pour préciser le diagnostic de LRA et évaluer le caractère transitoire ou persistant de l'atteinte rénale. Cependant la physiopathologie des LRA en réanimation, et tout particulièrement au cours du sepsis, est complexe et multifactorielle rendant difficile l'interprétation de ces indices biochimiques notamment concernant le mécanisme des LRA.
La fraction excrétée de sodium (FeNa) est décrite comme pouvant aider à différencier une LRA de cause « organique » d'une cause « fonctionnelle » chez des patients n'ayant pas reçu de diurétiques. Une Fe Na élevée (> 2%) indique une dysfonction de la réabsorption par les cellules épithéliales tubulaires (NTA) alors que des valeurs faibles (< 1%) représentent plutôt

une diminution du volume sanguin pré-rénal. Mais malheureusement, l'administration de diurétique est fréquente en réanimation. La natriurèse et la fraction excrétée de Na (FeNa) sont donc non seulement peu discriminantes du mécanisme des LRA mais aussi du caractère réversible ou non [52].

La fraction excrétée d'urée (FeU) a également été proposée pour différencier les atteintes rénales transitoires ou prolongées. Mais là aussi les résultats sont variables en fonction des populations étudiées et du délai des prélèvements urinaires [53].

De plus le sepsis s'accompagne de modifications structurelles et fonctionnelles des échangeurs sodiques et des transporteurs d'urée, indépendamment de l'utilisation de diurétique, altérant les capacités de réabsorption tubulaire et rendant donc l'interprétation des indices urinaires difficiles.

2. BIOMARQUEURS ET LESION RENALE AIGUE

2.1 INTERET DES BIOMARQUEURS

Compte tenu des limites des marqueurs sanguins et urinaires usuels, le diagnostic de LRA est souvent trop tardif pour permettre d'optimiser les thérapeutiques et donc d'en prévenir la survenue (Figure 2).

C'est dans ce contexte que depuis quelques années une littérature abondante portant sur la découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs d'agression rénale a vu le jour.

Ainsi le biomarqueur idéal permettrait de détecter précocement une atteinte rénale, d'en préciser la localisation, de déterminer sa sévérité et de prédire son caractère transitoire ou permanent.

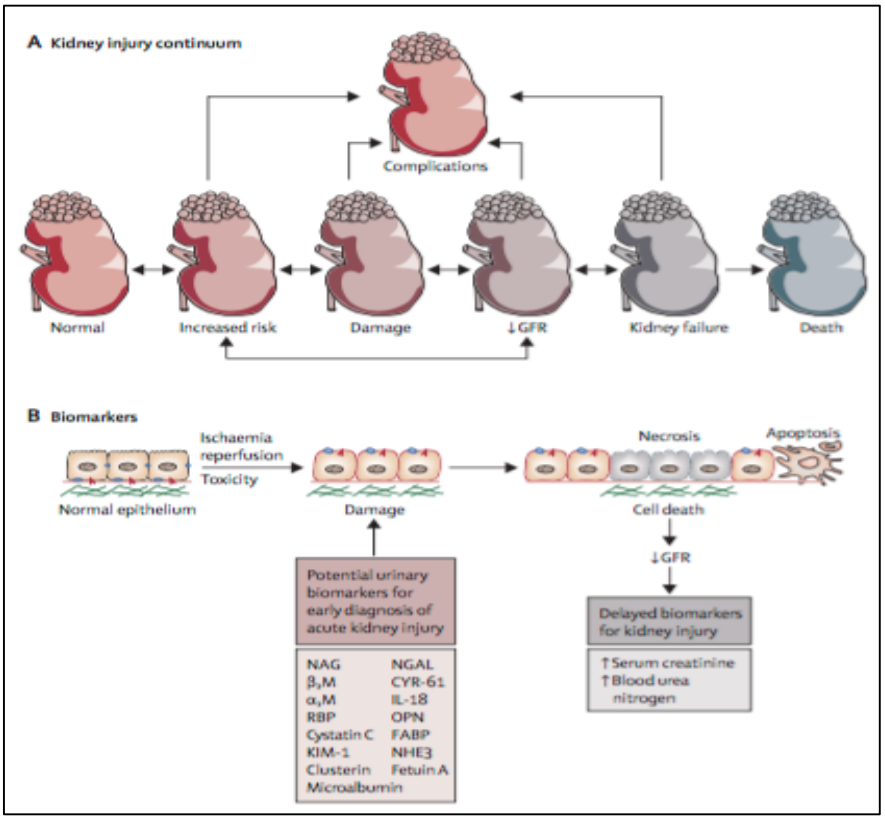


Figure 2 : (A) Continuum des LRA. (B) Biomarqueurs de LRA. D'après Vaidya et al. [54].
GFR : Glomerular filtration rate, NAG : N-acetyl-β-glucosaminidase, β2M : β2-microglobulin, α1M : α1-microglobulin, RBP : retinol-binding protein, KIM-1 : kidney injury molecule-1, NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin, CYR-61 : Cysteine-rich protein, IL-18 : interleukin 18, OPN : osteopontin, FABP : fatty-acid-binding protein, NHE3 : sodium/hydrogen exchanger isoform.

2.2 NOUVEAUX BIOMARQUEURS

2.2.1 Biomarqueurs de la filtration glomérulaire : Cystatine C

La Cystatine C est un polypeptide de bas poids moléculaire (13 kDa) composé de 122 acides aminés, appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine protéase. Elle est synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Son bas poids moléculaire lui permet d'être librement filtré au niveau glomérulaire pour ensuite être réabsorbée et totalement catabolisée au niveau du tube contourné proximal en situation physiologique. La concentration urinaire de Cystatine C est donc très faible, sauf en cas de tubulopathie proximale, et instable. Son dosage urinaire n'est donc pas utilisé. Cependant quand le DFG diminue, la concentration plasmatique de Cystatine C augmente progressivement. Contrairement à la créatinine plasmatique, sa concentration sérique n'est pas influencée par le sexe, l'âge ou la masse musculaire et est donc le reflet du taux de filtration glomérulaire. Il s'agit donc contrairement aux autres biomarqueurs, d'un marqueur fonctionnel. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale glomérulaire et devient détectable dans les urines en cas de lésions tubulaires proximales.
Le dosage de la Cystatine C plasmatique s'est montré supérieur à la créatinine plasmatique (augmentation de 50 %) pour prédire l'apparition d'une LRA 1 à 2 jours avant la créatinine plasmatique avec une bonne prédiction de recours à l'EER [55].

2.2.2 Biomarqueur des lésions tubulaires rénales

2.2.2.1 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

La NGAL est une protéine de bas poids moléculaire (25 kDa) appartenant à la famille des lipocalines aux propriétés de transport du fer et impliquée dans les mécanismes de croissance, de réparation cellulaire et de clairance bactérienne. Elle est naturellement exprimée à faible concentration dans les tissus tels que le rein, les poumons, l'estomac et le colon. Son expression au cours du sepsis ou de lésions épithéliales, joue un rôle sur le métabolisme du fer et aurait des propriétés bactériostatiques. En se liant aux sidérophores, la NGAL favoriserait la régénération épithéliale tout en ayant un effet proapoptotique.

La surexpression de son gène a été mise en évidence par Paragas et al. dans un modèle expérimental d'ischémie / reperfusion rénale chez la souris. Son expression au niveau des cellules tubulaires rénales était corrélée à la durée de l'ischémie [56].

De nombreuse études ont été publiées sur ce biomarqueurs mais il existe une grande hétérogénéité des résultats selon la population étudiée ou la définition de LRA utilisée.

Ce biomarqueur a d'abord été étudié chez l'enfant en post opératoire de chirurgie cardiaque montrant un élévation plasmatique et urinaire de la NGAL dès la deuxième heure post opératoire alors que le diagnostic de LRA reposant sur la créatininémie n'était possible que 24 à 72 heures après [57].

Concernant le patient septique, qui est pourtant la première cause de LRA en réanimation, les résultats des différentes études aboutissent à des résultats contradictoires rendant l'intérêt de la NGAL plasmatique discutable au cours du sepsis [58,59].

La NGAL est un marqueur d'agression rénale et non de fonction. Or il est certain que le type de lésion tubulaire dépend de la nature de l'agression. Les tubules distaux sont particulièrement vulnérables dans les situations d'ischémie / reperfusion ou de néphropathie aux produits de contraste, situations dans lesquelles l'élévation de la NGAL semble plus prédictive de la survenue d'une LRA en comparaison à une LRA septique dont la physiopathologie semble plus complexe.

2.2.2.2 Kidney Injury Molécule -1 (KIM-1)

La KIM-1 est un glycopeptide transmembranaire indétectable chez le sujet sain. En revanche, elle est produite par le tubule proximal en cas de lésions ischémiques ou néphrotoxiques au cours de modèles animaux. La KIM-1 n'est pas exprimée au niveau du rein humain en situation physiologique ce qui renforce le fait que la KIM-1 pourrait être un marqueur spécifique de lésions rénales tissulaires. Cette molécule semble précoce et spécifique de LRA après chirurgie cardio-vasculaire. Deux études réalisées en périodes post opératoires de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle sont en faveur d'une bonne sensibilité pour le diagnostic précoce de LRA [60,61]. Sa valeur pronostique concernant l'évolution de la fonction rénale et de la mortalité n'a pas encore été mise en évidence.

Cependant il existe encore trop peu de données pour connaître l'intérêt de KIM-1 dans le dépistage et l'évaluation des LRA notamment au cours du sepsis chez des patients de réanimation.

2.2.2.3 Interleukine 18 (IL-18)

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire produite en situation d'agression rénale par les cellules tubulaires proximales et par de nombreux autres organes. Elle est alors excrétée dans les urines environ 6 heures après l'agression.

Dans une cohorte prospective de patients admis en soins intensifs, l'élévation de l'IL-18 paraissait bien corrélée à l'apparition d'une LRA (classe R de RIFLE). On observait une élévation significative de l'IL-18 48 heures avant l'élévation de la créatininémie [62].

En revanche des résultats contradictoires sont retrouvés en réanimation ou en post opératoire de chirurgie cardiaque où le taux d'IL-18 urinaire à l'admission était faiblement corrélé au développement d'une LRA [65,64].

Parik et al. ont également rapporté que l'IL-18 urinaire pouvait prédire la mortalité chez des patients de réanimation avec des concentrations d'IL-18 > 200 pg/ml à J0 [62]. Bien que plus élevée chez les malades présentant une LRA, l'IL-18, cytokine pro-inflammatoire, est le reflet de l'inflammation systémique dont le rôle néfaste est déjà bien établi en réanimation.

Il n'existe actuellement pas suffisamment d'élément pour préciser la place de l'IL-18 dans la stratégie diagnostique d'une LRA.

2.2.2.4 Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP)

Les Fatty Acid Binding Protein (FABP) sont des protéines cytoplasmiques de bas poids moléculaire (14kDa) jouant un rôle dans la métabolisation des acides gras. Elle est exprimée dans tous les tissus métabolisant les acides gras. Au niveau rénal, deux formes ont été identifiées : la forme cardiaque (H-FABP) exprimée par les cellules du tube distal et la forme hépatique (L-FABP), d'abord identifiée dans les hépatocytes, exprimée par les cellules du tubule proximal. La L-FABP est filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule. Après une agression rénale, la L-FABP est surexprimée par les cellules du tubule proximal et son excrétion urinaire est augmentée la rendant détectable 4 heures après le début de l'agression [65].

L-FABP a montré d'excellente sensibilité et spécificité chez les patients en choc septique dans une étude monocentrique, ces données devant être confirmées [66].

2.2.3 Biomarqueur d'arrêt du cycle cellulaire : LE NEPHROCHECK®

Le NephroCheck® est un test combinant la mesure de 2 nouveaux biomarqueurs urinaires : l'Insuline Growth factor binding protein 7 (IGFBP-7) et le Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase 2 (TIMP-2). Ce test peut être réalisé au lit du patient et le résultat disponible en 20 minutes.

L'IGFBP-7 est une glycoprotéine exprimée notamment par les cellules glomérulaires et tubulaires. Cette protéine jouerait un rôle important dans l'arrêt du cycle cellulaire des cellules tubulaires agressées notamment lorsque l'ADN est endommagé et quel qu'en soit le mécanisme d'agression : inflammation, sepsis, ischémie, néphrotoxique etc… Ce processus pourrait représenter un mécanisme de protection cellulaire en réponse à une agression rénale aiguë empêchant ainsi la cellule endommagée de se diviser. La TIMP-2 est également une protéine exprimée par les cellules tubulaires impliquée elle aussi dans l'arrêt du cycle cellulaire.
Ces 2 protéines stimulent la cascade des protéines p (p53, p21 et p27) et bloquent les complexes cyclines protéines kinase, protéine régulatrice du cycle cellulaire, entrainant l'arrêt du cycle cellulaire à l'interphase G1. (Figure 3)

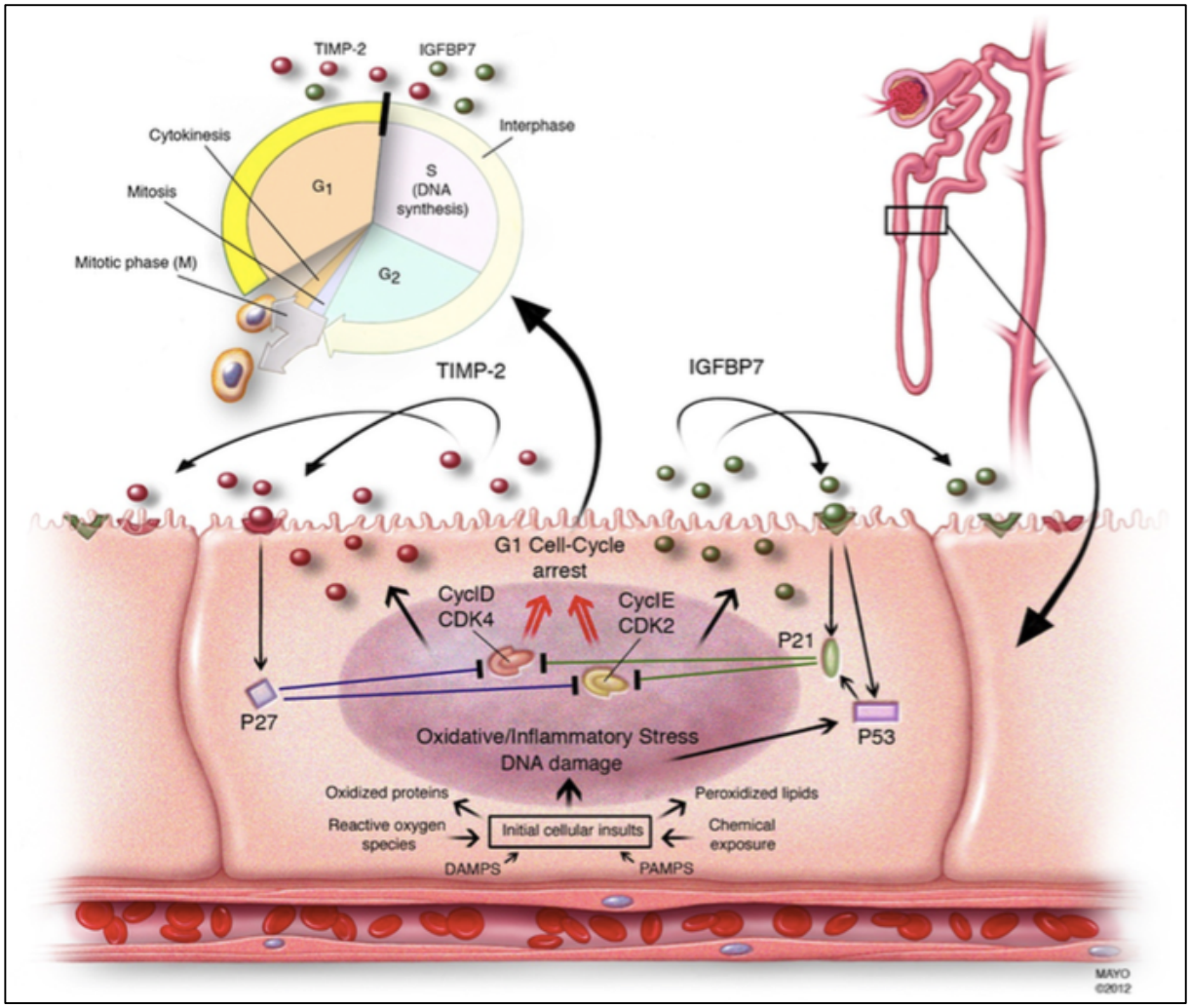


Figure 3 : Mécanisme d'action des biomarqueurs TIMP-2 et IGFBP7 dans l'arrêt du cycle cellulaire en interphase G1 au niveau tubulaire d'après Kashani et al. [67].

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

2.2.3.1 Validation des biomarqueurs d'arrêt du cycle cellulaire

Une récente étude multicentrique internationale, l'étude SAPPHIRE, a rapporté la découverte et la validation de ces 2 nouveaux biomarqueurs d'arrêt du cycle cellulaire. La première phase de l'étude (Discovery) a permis d'identifier les 2 meilleurs biomarqueurs prédictifs de LRA parmi plus de 300 biomarqueurs dans une population hétérogène de réanimation. Durant cette première phase, l'IGFBP-7 et TIMP-2 ont été les 2 meilleurs biomarqueurs pour prédire le développement d'une LRA (Stade I / R de RIFLE) dans les 12 à 36 heures. Durant la deuxième phase (Validation), il a été montré que les AUC-ROC pour prédire le développement d'une LRA

(stade 2 à 3 de KDIGO) dans les 12 premières heures étaient de 0,76 pour l'IGFBP7 et 0,79 pour le TIMP-2. De plus l'association de ces 2 marqueurs permettait une meilleure performance diagnostique avec une AUC-ROC à 0,8 et était significativement supérieure à tous les marqueurs précédemment décrits, notamment KIM-1 et NGAL. Les résultats de cette étude ont alors permis de fixer une valeur seuil à 0,3 $(ng/ml)^2/1000$ pour la détection du risque de LRA [67]. Il en est de même si l'on ne retient que les patients septiques avec une AUC-ROC de 0,82.

Ces résultats ont également été confirmés par l'étude OPAL, menée de 2012 à 2013. Elle a comparé les données de l'étude SAPPHIRE à celle d'une nouvelle cohorte de 154 patients de réanimation. Elle retrouve une sensibilité de 89 % et spécificité de 50 % pour la valeur seuil de 0,3 $(ng/ml)^2/1000$ et une sensibilité 42% et une spécificité de 95 % pour la valeur seuil de 2,0 $(ng/ml)^2/1000$ [68].

Une troisième étude, l'étude TOPAZ, incluant une cohorte hétérogène de 420 patients de réanimation a à nouveau confirmé ces 2 valeurs seuil. Les patients avec un NephroCheck® supérieur à 0,3 $(ng/ml)^2/1000$ avaient sept fois plus de risque de développer une LRA et 17 fois plus de risque de développer une LRA pour une valeur seuil supérieure à 2 $(ng/ml)^2/1000$ [69].

2.2.3.2 Applications cliniques

La chirurgie cardiaque sous CEC est une chirurgie à haut risque de LRA avec un temps d'agression rénale connu et est un domaine dans lequel les biomarqueurs ont été largement étudiés.

En 2014, une première étude sur 50 patients de chirurgie cardiaque a évalué la capacité du NephroCheck® à diagnostiquer précocement une LRA et à prédire une récupération de la fonction rénale. Les concentrations urinaires n'augmentaient pas de manière significatives chez les patients ne développant pas de LRA contrairement à ceux développant une LRA. De plus cette association de biomarqueurs avait une excellente valeur diagnostique avec des AUC-ROC à 0,81 pour le dosage de la 4ème heure et 0,90 pour le dosage maximal dans les 24

premières heures [70].

En 2016, une étude s'est intéressée aux patients chirurgicaux admis en réanimation en post opératoire qu'il s'agisse ou non d'une chirurgie cardio-thoracique. Cette étude est réalisée à partir des deux cohortes des études princeps SAPPHIRE et TOPAZ incluant au total 375 patients. Parmi ces 375 patients 9 % développeront une LRA modérée à sévère en post opératoire (KDIGO 2-3). Le dosage urinaire de TIMP-2 et IGFBP-7 permettait d'identifier les patients à risque de développer une LRA dans les 12 heures (AUC-ROC 0,84) [71].

Une étude récente à également étudié l'intérêt du NephroCheck® ainsi que du NGAL et d'un paramètre dynamique d'évolution du DFG (Kinetic eGFR) pour la prédiction de la récupération rénale et le risque d'évènements rénaux majeurs (Major Adverse Kidney Event : $MAKE_{30}$, paramètre composite prenant en compte la mortalité, le recours à une EER et la persistance d'une LRA à J30). Cette étude montre une relative pertinence du NephroCheck® à prédire la récupération rénale ou le $MAKE_{30}$, mieux que le NGAL, mais aussi bien voire moins bien que le Kinetic eGFR, avec des AUC-ROC autour de 0,8 ce qui reste malgré tout insuffisant pour en faire un marqueur infaillible de LRA [72].

La plupart des études réalisées apportent des résultats encourageant mais cependant très peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux patients septiques en réanimation, une population à très haut risque de LRA. Les mécanismes physiopathologiques étant multiples et complexes, les performances de ces nouveaux biomarqueurs pourraient être altérées au cours des états septiques. Une récente étude, réalisée à nouveau à partir des cohortes des études SAPPHIRE et TOPAZ, s'est intéressée en particulier cette population de patients septiques. L'association des 2 biomarqueurs permettait de prédire une LRA avec une bonne précision (AUC- ROC de 0,84) et n'était pas influencée par l'existence d'une défaillance d'organe autre que la défaillance rénale [73].

Il est également important de signaler que les valeurs du NephroCheck® ne semblent pas être influencées par l'existence de comorbidités y compris une IRC [74].

DEUXIEME PARTIE :

EVALUATION DU NEPHROCHECK® AU SEIN D'UNE POPULATION A HAUT RISQUE DE LESION RENALE AIGUE : Une étude prospective.

1. JUSTIFICATIF DE L'ETUDE

1.1 Problématique

L'insuffisance rénale aigue est une complication fréquente et grave en réanimation, elle atteint 5 à 70 % des patients selon les définitions utilisées [1,2]. Le sepsis en est la principale cause en réanimation. Elle complique 25 % des sepsis sévères et environ 50 % des chocs septiques [4,5]. Les LRA sont actuellement un facteur reconnu de mauvais pronostic quel qu'en soit l'étiologie et reste associées à une importante morbi-mortalité avec une mortalité proche de 55 % [7]. Compte tenu de ses conséquences en terme de santé publique, les LRA sont devenues une véritable préoccupation quotidienne en réanimation. Les progrès réalisés ces dernières années en terme de suppléance de la fonction rénale n'ont cependant pas permis d'en réduire la mortalité, le diagnostic de LRA étant souvent bien trop tardif.

De nombreuses définitions ont été publiées ces dernières années afin de mieux définir les LRA. La classification KDIGO, la plus récente, intègre une variation minime de la créatininémie ainsi que les valeurs de diurèses [29]. Mais ces deux derniers critères ont progressivement montré leurs limites : l'oligurie étant peu spécifique d'une dysfonction rénale et la créatininémie un marqueur retardé, son élévation n'apparaissant qu'après une réduction de 50 % du DFG [42]. Malgré ces nouvelles définitions, il persiste toujours un retard diagnostique. Le bénéfice de l'instauration de mesures préventives et thérapeutiques précoces est donc difficile à établir car elles sont souvent initiées de manière tardives alors que les lésions rénales sont déjà constituées.

De nouveaux biomarqueurs ont donc vu le jour dont l'intérêt serait de diagnostiquer précocement une LRA afin de pouvoir optimiser la prise en charge. Malheureusement les biomarqueurs les plus étudiés NGAL et KIM 1 sont peu discriminants notamment au cours du sepsis [58, 59]. Plus récemment, le NephroCheck®, test urinaire combinant l'analyse de deux marqueurs, *l'Insuline Growth Factor-Binding Protein 7* (IGFBP-7) et le *Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinases-2* (TIMP-2), a été validé en réanimation pour prédire l'apparition d'une LRA modérée à sévère (KDIGO 2 et 3) [67]. Ces 2 biomarqueurs sont des marqueurs de stress cellulaire à la phase précoce des lésions tubulaires pouvant être causées par une grande variété d'agression (sepsis, ischémie, stress oxydatif, néphrotoxique …) et entrainent ainsi

l'arrêt du cycle cellulaire à l'interphase G1 empêchant la division cellulaire lorsque la cellule est potentiellement lésée.

Cependant, compte tenu des mécanismes physiopathologiques complexes des LRA, les performances de ces biomarqueurs pourraient en être altérées.

1.2 Objectif

Ainsi, nous avons cherché à évaluer d'une part les performances diagnostiques et pronostiques du NephroCheck® au sein d'une population à haut risque de LRA en réanimation.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1 Schéma de l'étude

Nous avons conduit une étude prospective monocentrique observationnelle de mars 2015 à juillet 2016 réalisée au sein de trois services de réanimation du CHU de Bordeaux : la réanimation digestive et thoracique de l'hôpital Haut Lévêque et la réanimation médicale de l'hôpital Pellegrin. Le protocole de l'étude a obtenu l'approbation du Comité de Protection des Personnes (CPP) du Sud-Ouest et Outre-Mer. L'étude étant non interventionnelle et les données recueillies dans le cadre des soins courants, l'obtention d'un consentement écrit n'était pas jugé nécessaire.

Nous avons inclus tous les patients admis en réanimation présentant un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) défini par la présence d'au moins deux critères parmi : Température > 38°C, une fréquence cardiaque > 90/min, une fréquence respiratoire > 20/min ou une $PaCO_2$ < 32 mmHg ou ventilation mécanique et leucocyte > 12000/mm^3 ou < 4000/mm^3 ou > 10 % de formes immatures. Les patients âgés de moins de 18 ans, anuriques, l'absence de sondage vésical et les femmes enceintes ont été exclus.

Le suivi des patients s'étendait de l'inclusion jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Tous les patients recevaient des soins standards respectant les recommandations internationales. Les antibiotiques étaient administrés dans les 6 premières heures de l'admission pour les patients septiques. L'Amikacine et la Gentamicine étaient administrés respectivement à la dose de 30 mg/kg et 8 mg/kg de poids réel. Le remplissage vasculaire était initié en priorité avec des cristalloïdes et la noradrénaline était le traitement vasopresseur principalement utilisé. Si une ventilation mécanique était nécessaire, les patients étaient ventilés avec un volume courant à 6ml/kg de poids idéal théorique et la pression de plateau maintenu inférieure à 30 cmH_2O. Afin de pouvoir évaluer les variations du NephroCheck® les patients ont été séparés en 2 groupes en fonction de l'injection ou non d'aminosides.

2.2 Recueil de données

2.2.1 Les prélèvements sanguins

Les prélèvements biochimiques comportaient un dosage de créatinine et d'urée plasmatique. Ils étaient réalisés 4 heures après l'admission (H4) puis au 1er (J1), 2ème (J2), 3ème (J3) et 7ème jour (J7) (Annexe N°1).

Le pic d'Amikacine ou de Gentamicine était prélevé 30 minutes après la fin de la perfusion et la vallée 20 heures après la fin de la perfusion sur un tube hépariné de 5ml selon les recommandations en vigueur.

2.2.2 Biomarqueurs urinaires

Les prélèvements urinaires ont été prélevés à la 4ème heure (H4), 10ème heure (H10) et à la 28ème heure (H28) après l'admission en réanimation. Ils ont été prélevés à partir de la diurèse de la dernière heure sur un tube sec (volume minimum nécessaire 500 µL). La feuille de demande du dosage de NephroCheck® était jointe au prélèvement urinaire en précisant la cinétique du prélèvement (Annexe N°2).

Les concentrations de [TIMP2] et [IGFBP7] sont mesurées par immunofluorescence par un appareil de mesure Astute 140® Meter (Astute Medical, San Diego, CA) certifié CE depuis juin 2012. Les mesures étaient effectuées selon les recommandations du fabricant. L'Astute 140® Meter multiplie automatiquement les concentrations des deux biomarqueurs et divise le produit par 1000 pour obtenir un résultat numérique unique exprimé en $(ng/mL)^2/1000$.

2.3 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était d'évaluer la performance diagnostique du NephroCheck® pour prédire la survenue d'une LRA au sein d'une population de réanimation à haut risque. La LRA était définie selon la classification de KDIGO par une élévation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 26,4 µmol/L dans un délai de 48 heures, une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure à 1,5 fois la créatinine basale, sur une période de 7 jours, ou une diurèse inférieure à 0,5 ml/Kg/h pendant 6 heures [29]. La valeur la plus basse de créatinine plasmatique mesurée le mois précédent l'admission en réanimation était utilisée comme valeur de référence. Si celle-ci était indisponible, la valeur d'admission était alors utilisée comme référence.

Les critères de jugement secondaires comportaient les performances pronostiques du NephroCheck® pour la prédire le recours à une EER, le décès à J90 et le risque de $MAKE_{30}$ *(Major Adverse Kidney Events).* Le $MAKE_{30}$ est un critère composite comprenant le décès, le besoin d'une EER ou la persistance d'une dysfonction rénale à la sortie de l'hôpital (définie par une créatinine plasmatique ≥ 200% de la valeur basale), raccourcie à 30 jours [75]. Nous avons également évalué les variations des valeurs du NephroCheck® selon les injections d'aminosides.

2.4 Analyses statistiques

Les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane et écart interquartile et les paramètres qualitatifs nombre et pourcentage. Les variables qualitatives sont comparées par un test de $\chi 2$ ou un test exact de Fisher. Les variables quantitatives sont comparées par un test de Wilcoxon ou de Kruskall-Wallis. Les performances diagnostique et pronostique sont évaluées par des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et les aires sous la courbe (AUC-ROC) ont été comparées. Les adjectifs suivants ont été utilisés pour décrire les AUC-ROC obtenues : de 0,90 à 1,0: excellent; de 0,80 à 0,89: bon; de 0,70 à 0,79: moyen ; de 0,60 à 0,69 : faible et de 0,50 à 0,59 : inutile [76]. La différence moyenne des valeurs de NephroCheck® entre les groupes est étudiée par une analyse de variance multivariée (MANOVA). Tous les tests étaient

bilatéraux et une valeur de $p<0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels MedCalc (version 12.2.1.0, MedCalc Software, Broekstraat 52,9030 Mariakerke, Belgium) et GraphPad Prism (version 6.00, GraphPad Software, La Jolla California USA).

3. RESULTATS

3.1 Description de la population

Entre mars 2015 et juillet 2016 148 patients ont été inclus dans l'étude. Sur les 148 patients inclus, 85 (57%) ont reçu des aminosides. Les patients provenaient principalement de la réanimation digestive (75 %) mais également de réanimation thoracique (38 %) et de la réanimation médicale (11 %).

Le motif d'admission en réanimation était principalement chirurgical pour 127 patients (86 %) et médical pour 21 patients (14%). Au total, 111 patients (75 %) présentaient un sepsis. Celui-ci était majoritairement d'origine pulmonaire (63 %) et digestif (28 %). (Figure 4)

A l'inclusion, le score IGS II (Indice de gravité simplifié) médian était de 35 [24-47] et le SOFA score médian était de 3 [1-7]. Les principaux facteurs de risque de LRA étaient le sepsis (75%), une antibiothérapie par aminoside (57 %) et un diabète (20%). Les caractéristiques de la population à l'admission sont détaillées dans le tableau 4.

L'Amikacine était l'aminoside principalement utilisée dans 93 % des cas et la gentamicine dans seulement 7 %. Les patients recevant un aminoside étaient dans 26 % des cas exposé à un autre néphrotoxique tel que : la Ciclosporine, les Anti Inflammatoires Non stéroïdiens (AINS), les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les diurétiques, la Vancomycine ou un produit de contraste iodé (PDC). Les patients ne recevant pas d'aminosides étaient quant à eux exposés à un néphrotoxique dans 30 % des cas.

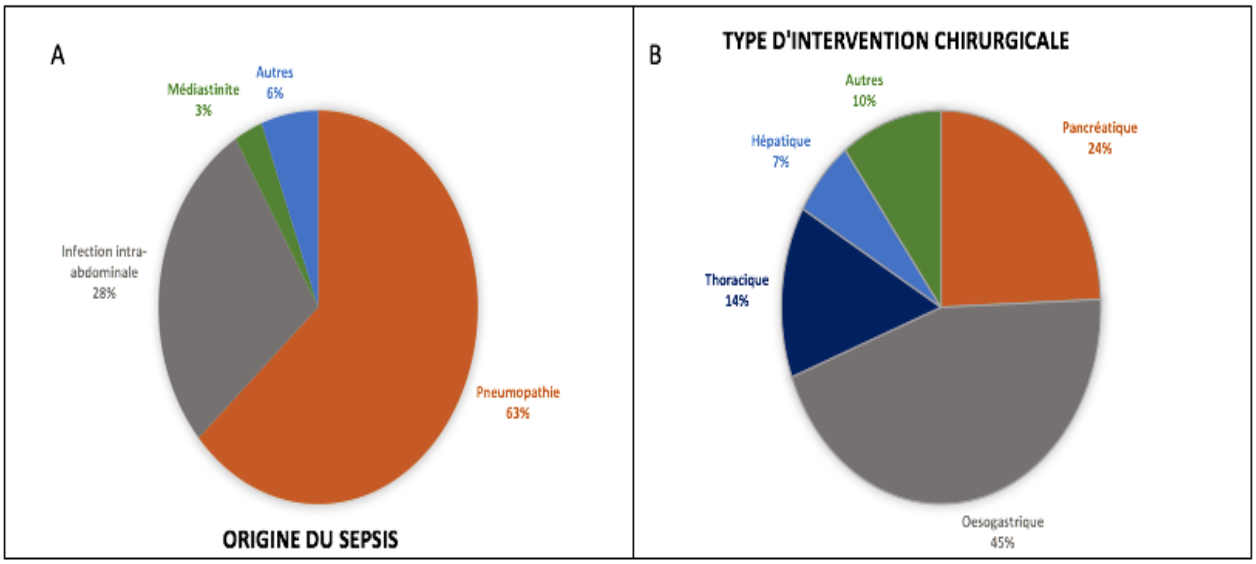


Figure 4 *:* **Motif d'admission**

A. Origine du sepsis
B. Type d'intervention chirurgicale.

	Total (n=148)	Aminosides (n = 85)	Pas d'aminosides (n=63)	Valeur p
Caractéristiques des patients				
Age (années)	63 [54-71]	61 [54-71]	63 [57-74]	0,38
Male	93 (63)	50 (59)	43 (68)	0,24
IMC (kg/m^2)	24 [21-28]	23 [22-29]	24 [21-27]	0,82
SOFA	3 [1-7]	4 [2-8]	3 [1-5]	0,03*
IGS II	35 [24-47]	42 [25-56]	31 [23-42]	0,001*
Noradrénaline	49 (33)	40 (47)	9 (14)	0,0001*
Ventilation	55 (37)	48 (56)	7 (11)	0,0001*
Comorbidités				
Insuffisance rénale chronique	10 (7)	2 (2)	8 (13)	0,013*
Diabète	30 (20)	16 (19)	14 (22)	0,61
Insuffisance cardiaque	10 (7)	7 (8)	3 (5)	0,40
Coronaropathie	18 (12)	6 (7)	12 (19)	0,027*
Hypertension artérielle	80 (54)	47 (55)	33 (52)	0,72
Cirrhose	7 (5)	2 (2)	5 (8)	0,11
Néoplasie	76 (51)	37 (43)	39 (62)	0,027*
Insuffisance respiratoire chronique	19 (13)	13 (15)	6 (10)	0,30
Fonction rénale de base				
Créatininémie basale	65 [56-77]	61 [52-71]	73 [60-85]	< 0,0001*
Outcomes				
Epuration Extra-rénale	13 (9)	11 (13)	2 (3)	0,04*
$MAKE_{30}$	32 (22)	28 (33)	4 (6)	0,0001*
Durée de séjour en réanimation	6 [3-15]	9[5-20]	4 [1-7]	0,0001*
Mortalité à J90	30 (20)	27 (32)	3 (5)	0,0001*

Tableau 4 : Caractéristiques des patients

Résultats exprimés en médiane [écart interquartile] ou en nombre (pourcentage).
* désigne une différence significative entre les 2 groupes (p<0,05)
IGS = Indice de Gravité Simplifié ; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment ; IMC= index de masse corporelle ; $MAKE_{30}$: Major adverse kidney events

3.2 Evolution des valeurs de créatinine plasmatique, de diurèse et du NephroCheck® pendant les 7 premiers jours.

L'évolution de la fonction rénale durant les sept premiers jours est représentée par la figure 5.

Au total, 79 patients (50 %) ont développé une LRA à J1, 49 (34 %) à J2, 35 (24 %) à J3 et 20 (15 %) à J7. Les patients ayant reçu des aminosides ne présentaient statistiquement pas plus de LRA à J1, J2, J3 ou J7.

Le recours à l'EER a été nécessaire chez 13 patients (9%) et était significativement plus important dans chez les patients recevant des aminosides (13 % *vs* 8 %, p = 0,04)

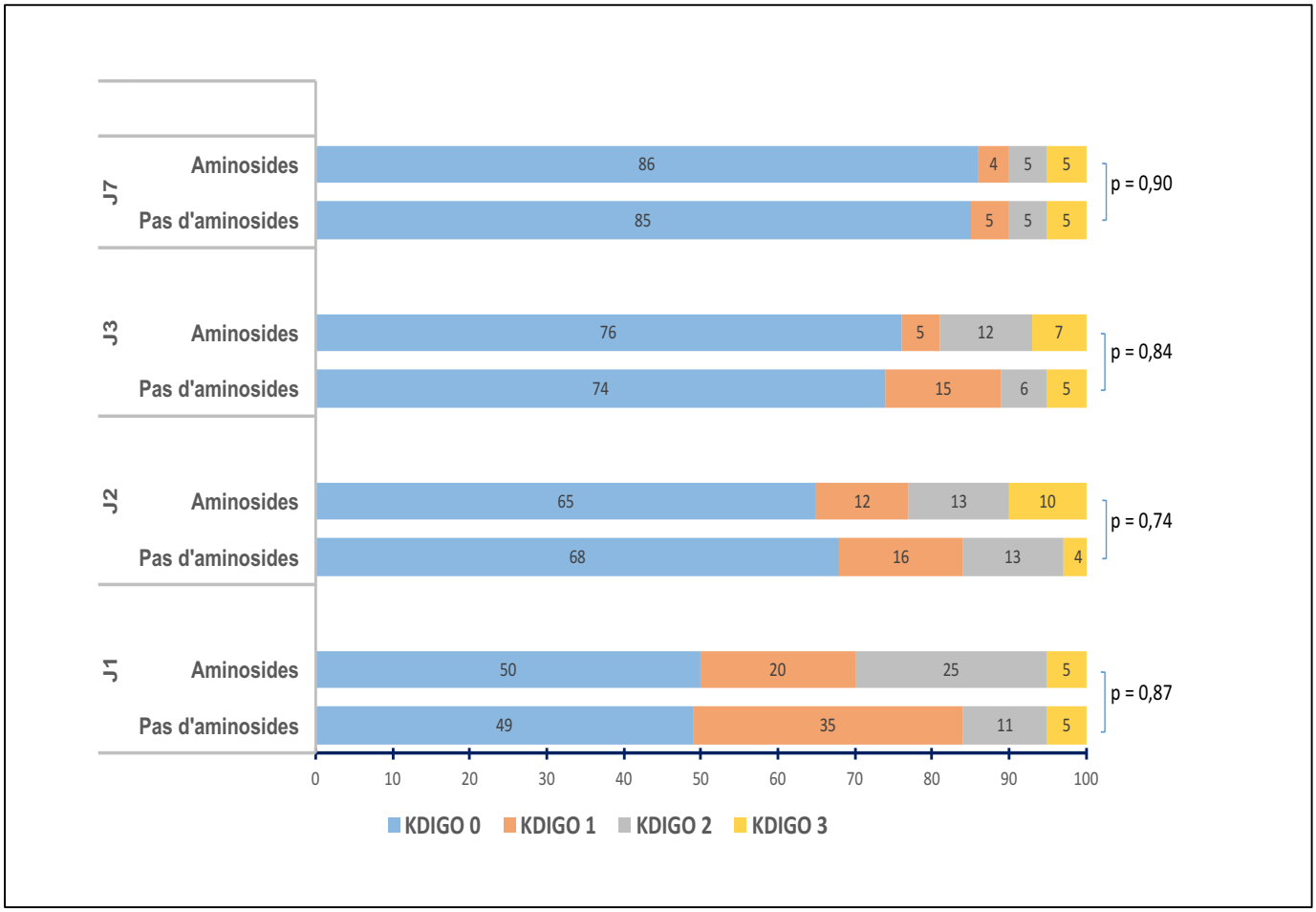


Figure 5 : Evolution de la fonction rénale pendant les 7 premiers jours

L'évolution du NephroCheck®, de la diurèse et de la créatinine plasmatique sont représentées dans le tableau 5.

Les patients recevant des aminosides ont une valeur de NephroCheck® à H10 significativement plus élevée que les patients ne recevant pas d'aminoside. Cependant il n'existe pas de différence significative en terme d'incidence de LRA (Figure 5).

	Total n=148	**Aminoside n=85**	**Pas d'aminoside n=63**	**p**
NEPHROCHECK®				
H4	0,8 [0,2-1,0]	0,4 [0,2-1,5]	0,3 [0,1-0,6]	0,088
H10	0,6 [0,2-1,3]	0,7 [0,3-1,7]	0,3 [0,2-0,8]	0,0004*
H28	0,5 [0,2-1,0]	0,6 [0,2-1,3]	0,4 [0,2-0,7]	0,067
DIURESE / 24H				
J1	1200 [840-1779]	1500 [900-2115]	1100 [800-1375]	0,048*
J2	1419 [1061-2196]	1595 [995-2363]	1350 [1100-2699]	0,47
J3	1862 [1200-2536]	1933 [1200-2684]	1847 [1080-2225]	0,6
CREATININEMIE				
J1	58 [52-91]	62 [48-87]	72 [59-102]	0,016*
J2	65 [49-93]	63 [48-83]	69 [55-104]	0,057
J3	60 [46-80]	59 [43-80]	62 [51-81]	0,36

Tableau 5 : Evolution des valeurs de NephroCheck®, diurèse et créatininémie au cours du temps

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

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

3.3 Performance diagnostique du NephroCheck®

Le tableau 6 présentent les performances diagnostiques du NephroCheck® pour la prédiction de survenue d'une LRA selon les critères de KDIGO (KDIGO 1, 2 et 3).

Le NeprhoCheck® à H4 prédit avec une faible performance diagnostique une LRA à J1 (AUC-ROC à 0,62). Le NeprhoCheck® à H10 prédit avec une faible performance diagnostique une LRA à J2 (AUC-ROC à 0,61). Le NeprhoCheck® à H28 prédit avec une faible performance diagnostique une LRA à J3 (AUC-ROC à 0,63).

Les courbes ROC sont présentées dans la figure 6.

	NephroCheck® H4	**NephroCheck® H10**	**NephroCheck® H28**
LRA J1	AUC 0,62 [0,52-0,71]	AUC 0,59[0,49-0,69]	AUC 0,57 [0,47-0,67]
LRA J2	AUC 0,59 [0,49-0,68]	AUC 0,61 [0,51-0,70]	AUC 0,57 [0,47-0,66]
LRA J3	AUC 0,58 [0,48-0,67]	AUC 0,61 [0,51-0,70]	AUC 0,63 [0,53-0,72]
LRA J7	AUC 0,52 [0,42-0,62]	AUC 0,51 [0,41-0,61]	AUC 0,57 [0,47-0,66]

Tableau 6 : Performance diagnostique du NephroCheck®
Résultats exprimés en aire sous la courbe ROC (receiver-operating characteristic) et [intervalle de confiance 95%].

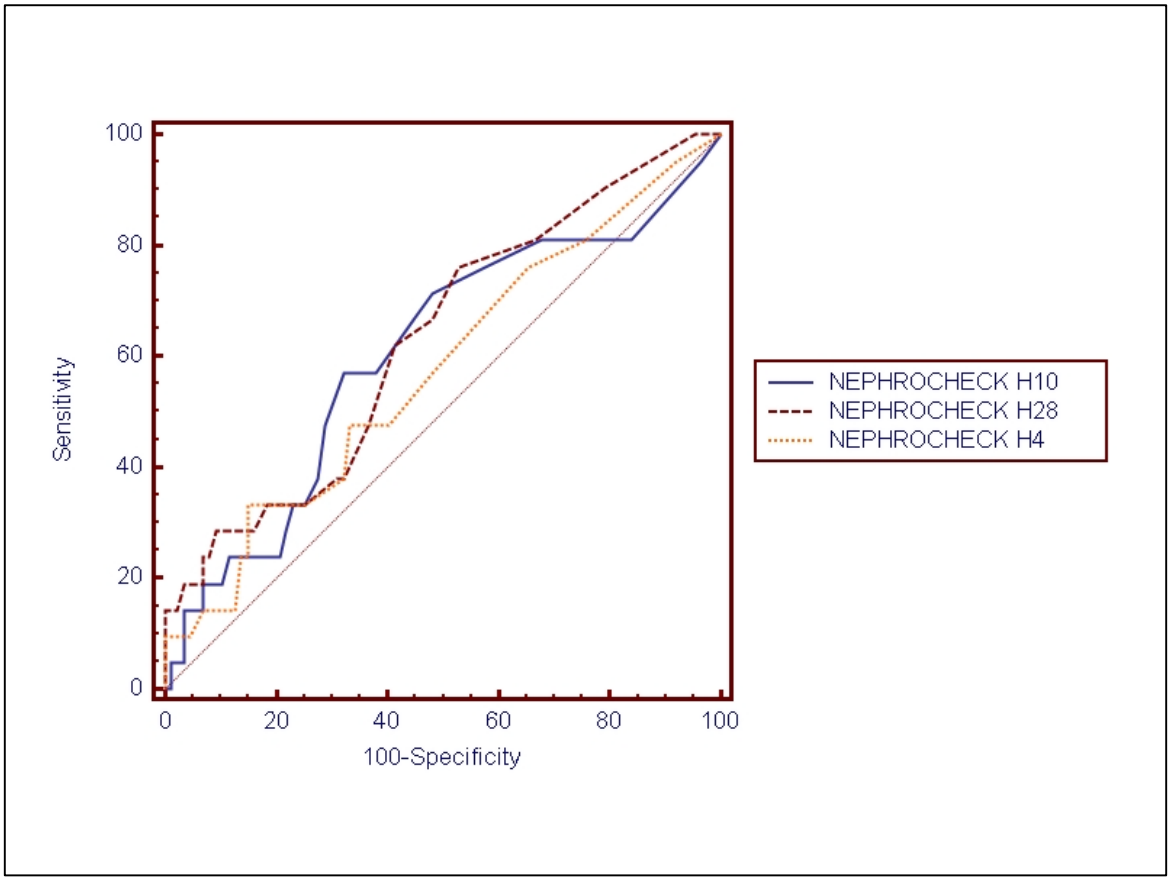


Figure 6 : Courbes ROC montrant la performance diagnostique du NEPHROCHECK® à H4, H10 et H28 pour prédire la survenue d'une LRA à J3.

3.4 Performance pronostique du NephroCheck®

Le tableau 7 présente les performances pronostiques du NephroCheck® pour prédire le risque de $MAKE_{30}$, de décès à J90 et d'EER. Les performances pronostiques du NephroCheck® à H4, H10 et H28 sont médiocres pour prédire le risque de $MAKE_{30}$, de décès et d'EER. La performance pronostique du NephroCheck® à H28 pour prédire le risque de recours à une technique d'EER est légèrement supérieure avec une AUC-ROC de 0,74.

Les courbes ROC sont présentées dans la figure 7.

	NephroCheck® H4	NephroCheck® H10	NephroCheck® H28
Décès J90	AUC 0,51 [0,41-0,61]	AUC 0,60 [0,50-0,69]	AUC 0,54 [0,45-0,64]
EER	AUC 0,74 [0,65-0,82]	AUC 0,60 [0,50-0,70]	AUC 0,74 [0,64-0,82]
MAKE$_{30}$	AUC 0,52 [0,42-0,62]	AUC 0,53 [0,43-0,63]	AUC 0,53 [0,44-0,63]

Tableau 7 : Performance Pronostique du NephroCheck®
Résultats exprimés en aire sous la courbe ROC (receiver-operating characteristic) et [intervalle de confiance 95%].

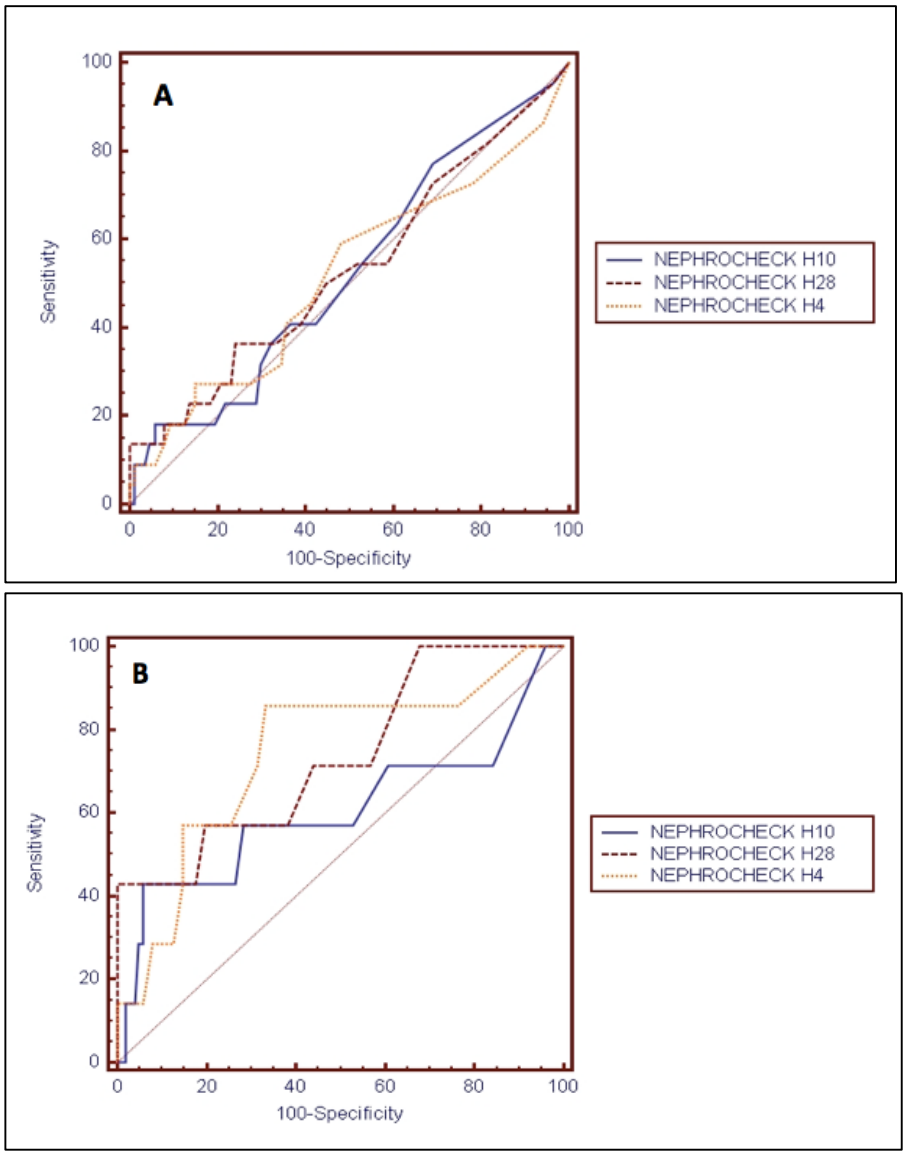


Figure 7 : Courbes de ROC montrant la performance du NephroCheck® à H4, H10 et H28 à prédire le critère MAKE 30 (A) et le recours à l'EER (B)

3.5 Variation des valeurs du NephroCheck® selon les injections d'aminosides.

La cinétique d'évolution du NephroCheck® est représentée par la Figure 8.

Il existe une augmentation significative du NephroCheck® après l'injection d'aminoside.

La différence moyenne de NephroCheck® entre les groupes est statistiquement plus importante dans le groupe aminoside en comparaison au groupe ne recevant pas d'aminoside.

La différence moyenne de NephroCheck® est significativement plus importante chez les patients recevant des aminosides entre H10 et H4 (1,15 vs 0,52, p = 0,012), entre H28 et H10 (1,29 vs 0,56, p = 0,0093) et entre H28 et H4 (1,13 vs 0,56, p= 0,038).

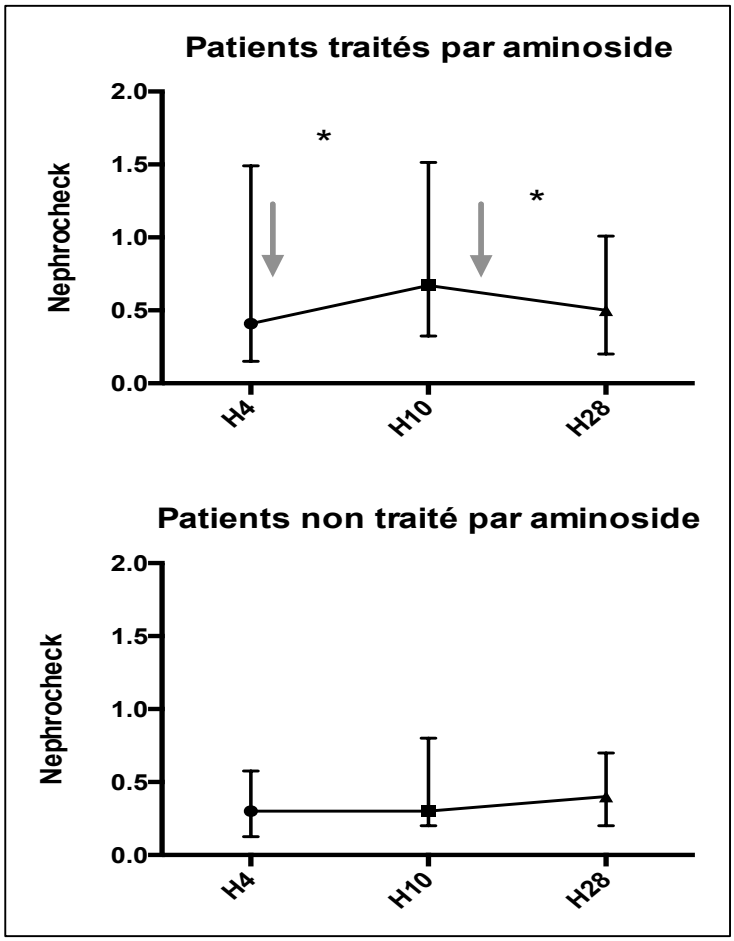


Figure 8 : Cinétique d'évolution du NephroCheck®

Flèche = Injection d'aminoside

* désigne une différence significative (p<0,05)

4. DISCUSSION

4.1 Principaux résultats

4.1.1 Performance diagnostique et Pronostique du NephroCheck®

Nous avons évalué la capacité du NephroCheck® à prédire le développement d'une LRA définie par la classification de KDIGO au sein d'une population de réanimation à haut risque.

Nos résultats sont néanmoins décevant et retrouvent une performance médiocre du NephroCheck ® pour la prédiction d'une LRA (KDIGO 1, 2 ou 3) dans les 24 à 48 heures avec une AUC-ROC de 0,63. Les performances pronostiques sont elles aussi décevantes pour prédire le risque de $MAKE_{30}$ avec une AUC-ROC de 0,53 mais apparaît être meilleure pour prédire le recours à une technique d'EER avec une AUC-ROC de 0,74.

Nos résultats sont cependant en discordant avec ceux retrouvés dans la littérature. En effet, l'étude princeps SAPPHIRE a constaté que les taux urinaires de TIMP-2 et IGFBP-7 étaient supérieurs à tous les autres biomarqueurs précoces de LRA dans une population générale de réanimation. Le NephroCheck® permettait de prédire le développement de LRA stade 2 – 3 de KDIGO dans les 12 heures (AUC-ROC = 0,8) [66]. Ces résultats ont été par la suite confirmés par l'étude OPAL retrouvant une spécificité de 95 % et une sensibilité de 37 % pour une valeur seuil de 0,3 $(ng/mL)^2/1000$ [68]. Si l'on s'intéresse uniquement aux patients septiques au sein de la cohorte de SAPPHIRE, il semblerait que le NephroCheck® conserve une excellente capacité à diagnostiquer précocement une LRA dans les 12 heures avec une AUC-ROC de 0,82. Il est important de signaler que malgré des résultats encourageant, le NephroCheck® apparaît tout de même insuffisant pour en faire un marqueur infaillible de LRA précoce pour un usage quotidien en réanimation.

Plus récemment, Honore et al. s'est exclusivement intéressé à cette population de patients septiques et là encore le NephroCheck® apparaît être efficient pour diagnostiquer une LRA avec une bonne performance diagnostique (AUC-ROC à 0,84) [72]. Il est important de préciser qu'au cours de cette étude, l'existence d'une défaillance d'organe autre que la défaillance rénale ne semblait pas influencer la valeur du NephroCheck®. Les principales critiques que l'on peut adresser cette étude sont d'une part son caractère rétrospectif et d'autre part sa

réalisation à partir des cohortes des deux études princeps SAPPHIRE et TOPAZ non conçues initialement pour évaluer les performances du NephroCheck® au sein d'une population ciblée de patients septiques.

Cependant l'étude de Bell et al. se rapprochent de nos résultats où le NephroCheck® apparaît être un biomarqueur médiocre pour la prédiction des LRA dans les 12 à 24 heures avec une AUC-ROC de 0,34 mais également dans les 24 à 48 heures avec une AUC-ROC de 0,43 au sein d'une cohorte prospective de 94 patients de réanimation polyvalente. De plus au cours de cette étude les valeurs du NephroCheck® semblaient être fortement influencées par l'existence de comorbidités et notamment par l'existence d'un diabète [77]. Ceci peut toutefois s'expliquer par l'existence d'une possible insuffisance rénale infra-clinique secondaire à une néphropathie diabétique.

Ces résultats discordant peuvent s'expliquer de plusieurs manières.

La TIMP-2 appartient à la famille des inhibiteurs tissulaires des métallo protéinases (TIMP) et l'IGFBP-7 est une glycoprotéine jouant un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire. Il a été supposé que ces 2 protéines étaient exprimées par les cellules tubulaires lors d'une LRA. Malgré des modèles expérimentaux de LRA retrouvant des niveaux urinaires accrus d'IGFBP-7 et de TIMP-2, le site exact de la synthèse de ces molécules reste encore inconnu [79]. De plus le rôle physiologique de ces 2 protéines dans l'arrêt du cycle cellulaire au niveau rénal repose lui aussi sur des études expérimentales réalisées sur des cellules micro vasculaires pour TIMP-2 et au cours de néoplasies colique et mammaire pour IGFBP-7 [78, 80, 81]. TIMP-2 et IGFBP-7 sont donc deux protéines non spécifiques des lésions rénales et jouent un rôle important dans la prolifération, l'adhésion, la senescence ou encore l'apoptose cellulaire et sont fréquemment exprimées au cours de nombreuses néoplasies [82]. Or il est important de constater qu'au sein de notre cohorte, il existe une grande proportion de patients atteint de néoplasie (51 %) ce qui pourrait en partie expliquer la faible valeur diagnostique du NephroCheck® au sein de notre cohorte. De plus, l'IGFBP7 apparaît être aussi un biomarqueur de dysfonction diastolique au cours de l'insuffisance cardiaque [83].

D'autre part l'atteinte rénale en réanimation est souvent multifactorielle résultant d'agressions variées glomérulaires, tubulaires, vasculaires ou encore du tissu interstitiel. La dysfonction endothéliale, les troubles de la coagulation, l'inflammation ou le stress oxydatif

jouent certainement un rôle crucial [40]. Les mécanismes physiopathologiques rentrant en jeu dans les lésions rénales sont donc complexes et la dysfonction tubulaire ne représente qu'une partie de l'atteinte rénale. De plus au sein de notre cohorte, 75 % de nos patients présentent un sepsis. Or l'inflammation systémique présente notamment au cours du sepsis pourrait être, elle aussi, responsable d'une production de TIMP-2 et d'IGFBP-7 non spécifique d'une lésion rénale.

4.1.2 Influence des aminosides

Il semble important de signaler que la néphrotoxicité des aminosides au cours de notre étude semble faible. En effet les patients exposés aux aminosides ne présentaient pas plus de LRA que les patients non exposés. La prévalence des LRA au cours d'un traitement par aminoside est de 7 à 14 %. Cette toxicité est secondaire à un effet cytotoxique direct sur les cellules tubulaires et apparait pour des durées de traitement supérieures à 5 à 7 jours. Cependant ces LRA sont réversibles à l'arrêt du traitement [84]. Nous avons pu observer une augmentation significative du NeprhoCheck® après l'injection d'aminoside. Cependant cette augmentation significative du NeprhoCheck® n'était pas corrélée à une augmentation du taux de LRA et est probablement le reflet d'une toxicité tubulaire infra-clinique. Au cours de notre étude la durée de traitement maximale par aminoside était de 3 jours. Or les LRA n'apparaissent que pour des durées de traitement prolongé au-delà de 5 jours ce qui pourrait expliquer l'absence d'augmentation du taux de LRA.

4.2 Points forts et limites de l'étude

Plusieurs points doivent être pris en considération lors de l'évaluation de la pertinence clinique de notre étude. Il s'agit à notre connaissance d'une des premières études prospectives évaluant la performance diagnostique et pronostique du NeprhoCheck® au sein d'une population de réanimation à haut risque et évaluant l'impact des aminosides sur les variations du NeprhoCheck® .

Cependant notre étude présente certaines limites. Premièrement, il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique dont les données doivent être interprétées avec précautions.

Deuxièmement, notre définition des LRA repose sur la récente classification de KDIGO. Or cette classification même consensuelle reste imparfaite. En effet elle basée d'une part sur la mesure de la créatinine plasmatique, avec les limites qu'on lui connaît chez des patients de réanimation, et non sur une mesure directe du débit de filtration glomérulaire. Et d'autre part le critère de diurèse n'est pas un critère infaillible, une oligurie pouvant être un simple reflet d'un mécanisme adaptatif face à une hypovolémie.

Et enfin, il aurait été également intéressant d'évaluer l'influence d'une défaillance d'organe autre que la défaillance rénale sur les performance diagnostique du NeprhoCheck®

4.3 Mise en perspective

En l'absence d'une meilleure approche physiopathologique ou d'une meilleure définition des LRA, la performance de tout test diagnostique risque d'être décevante et controversée.

La découverte de nouveaux biomarqueurs pour prédire la survenue d'une insuffisance rénale aigue chez des patients à haut risque reste encore une étape importante à franchir pour permettre d'améliorer leur pronostic. Les biomarqueurs ayant la capacité de prédire la survenue de LRA dans les 24 à 48 heures seront alors des outils important pour une pratique future. Ils permettront d'identifier les patients à risque, de préciser la localisation des dommages cellulaires et surtout de nous guider sur la mise en œuvre de mesures préventives simples tels que l'épargne des néphrotoxiques. Il pourrait également nous guider sur les délais d'initiation d'une EER. Les traitements futurs de prévention des LRA devront probablement se concentrer sur une connaissance des mécanismes physiopathologiques plus approfondi. Bien que cela semble impossible à l'heure actuelle, des techniques de purification sanguine des médiateurs inflammatoires pourrait représenter une piste pour atténuer les LRA. De même un blocage pharmacologique de la réponse inflammatoire pourrait faciliter la récupération rénale et orienter vers un processus de guérison rénale.

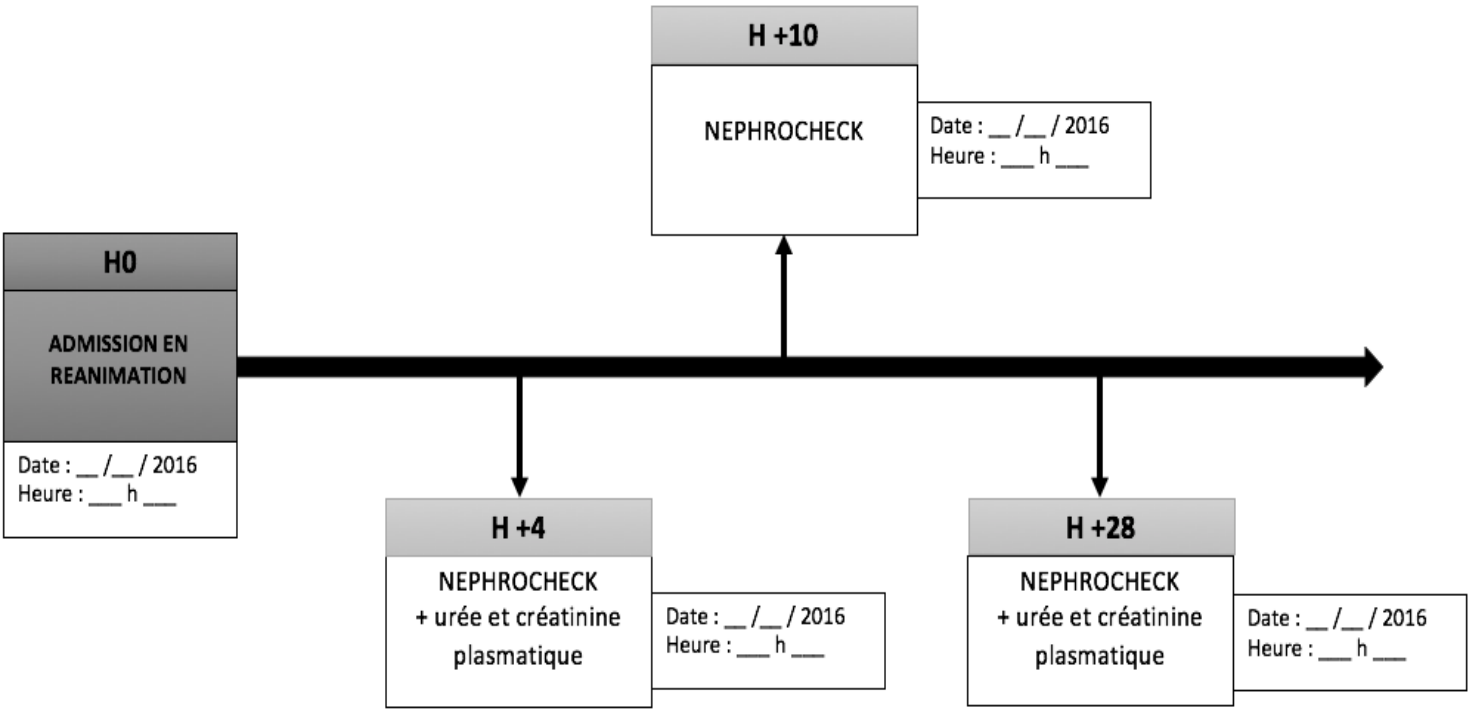
5. CONCLUSION

Nos résultats remettent donc en question la robustesse et l'utilité du NephroCheck® pour la prédiction de survenue des LRA en réanimation. Les performances diagnostiques et pronostiques sont décevantes et restent insuffisantes pour en faire un marqueur infaillible de LRA au sein d'une population de réanimation à haut risque. L'inflammation systémique et les mécanismes physiopathologies complexes des LRA peuvent expliquer les faibles performances du NephroCheck® mais ces données restent à confirmer.

ANNEXES

ANNEXE N°1

PROTOCOLE DE L'ETUDE



ANNEXE N°2

DEMANDE DE TEST NEPHROCHECK SUR PRELEVEMENT URINAIRE

Fiche à adresser au laboratoire de Biochimie avec le bon de demande de Biochimie et le prélèvement

POUR LE SERVICE :

- **Prélèvement** : Urine sur tube sec (volume minimum 500 µL)
- **Date et Heure du prélèvement** :
- **Etiquette patient** :
- **Service demandeur / Médecin prescripteur** : Dr JOANNES-BOYAU
- **Protocole BASK** : Merci de cocher le point de cinétique correspondant au prélèvement

  ☐ H+4 ☐ H+10 ☐ H+28

POUR LE LABORATOIRE :

- Heure d'ouverture du laboratoire : Prise en charge par l'interne de Biochimie => Cf P2-IN-LAB-017 Protocole Nephrocheck
- En dehors des heures d'ouverture du labo (soir, week-end et jour férié) : Cf P2-IN-LAB-017 Protocole Nephrocheck

CONTACTS :

- Service d'Anesthésie Réanimation Digestive :
  - Dr JOANNES-BOYAU
  - Interne : DESTIZONS Audrey
- Laboratoire de Biochimie – Plateau technique à Réponse Rapide
  - Dr Marie-Lise BATS : Poste 75709
  - Dr Marie-Christine BEAUVIEUX : Poste 75709 / 33661
  - Internes : Poste 75702

BIBLIOGRAPHIE

1. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Crit Care Med 2007;35(8):1837-43.

2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational multicenter study. JAMA 2005;294(7):813-8.

3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med 2015;41(8):1411-23.

4. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units : a Veterans Administration study. Crit Care Med 2009;37(9):2552-8.

5. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, IkizlerTA, Paganini EP, Chertow GM et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury : Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Intensive Care Med 2011;37(2):241-8.

6. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock : the CUB-Réa Network. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(2):165-72.

7. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU : predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. J Am Soc Nephrol 2003;14(4):1022-30.

8. 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;16(11):3365-70.

9. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy : a 10-year prospective cohort study. Clin Kidney J 2012;5(4):297-302.

10. Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care : extended follow-up of a randomized controlled trial. PLoS Med 2014;11(2):e1001601.

11. Schiffl H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008;23(7):2235-41.

12. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease : an integrated clinical syndrome. Kidney Int 2012;82(5):516-24.

13. Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes : a cohort study. Crit Care Med 2015;43(2):354-64.

14. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. Intensive Care Med 2000;26(12):1824-31.

15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8(4):R204-12.

16. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. Anesth Analg 1994;78(1):143-9.

17. Chen YC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Chang CC et al. Rifle classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. Shock 2009;31(2):139-45.

18. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients : a cohort analysis. Crit Care 2006;10(3):R73

19. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) : targeting the problem with the RIFLE Criteria. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2 :418-25.

20. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, Yang C, Liu NJ, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. Intensive Care Med 2007;33(11):1921-30.

21. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury : a comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol 2007;18(4):1292-8.

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

23. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury : Epidemiology and diagnostic criteria. Curr Opin Crit Care 2006;12(6):531-7.

24. 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.

25. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. Crit Care Med 2008;36(5):1397-403.

26. Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. Crit Care 2009;13(6):R175.

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

28. Bagshaw SM, George C, Bellomo R ; ANZICS Database Management Committe. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 2008;23(5):1569-74.

29. Kellum JA, Lameire N ; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury : a KDIGO summary (Part 1). Crit Care 2013;17(1):204.

30. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. Crit Care 2014;18(4):R144.

31. Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2006;21(12):3389-97.

32. Leroll N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury : apoptosis and leukocytic infiltration. Intensive Care Med 2010;36(3):471-8.

33. Takasu, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(5):509-17.

34. Di giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. Chest 2003;124(3):1053-9.

35. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. Kidney Int 2006;69(11):1996-2002.

36. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. Intensive Care Med 2007;33(9):1614-8.

37. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 2009;15(6):503-8.

38. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. J Clin Invest 2009;119(10):2868-78.

39. Cho E, Lee JH, Lim HJ, Oh SW, Jo SK, Cho WY, et al. Soluble CD25 is increased in patients with sepsis-induced acute kidney injury. Nephrology (Carlton) 2014;19(6):318-24.

40. Umbro I, Gentile G, Tinti F, Muiesan P, Mitterhofer AP. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. J Infect 2016;72(2):131-42.

41. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW. Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. J Clin Invest 1984;74(5):1830-41.

42. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2009;20(3):672-9.

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

44. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.

45. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150(9):604-12.

46. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16(2):459-66.

47. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. J Am Soc Nephrol 2013;24(6):877-88.

48. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock : predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. Intensive Care Med 2006;32(10):1553-9.

49. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. Am J Kidney Dis 2000;35(4):713-9.

50. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Roze H et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. Crit Care 2012;16(5):R165.

51. Sharkey RA, Mulloy EM, Long M, O'Neill SJ. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance : the influence of renal denervation. Crit Care 1999;3(1):33-7.

52. Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury : a prospective observational study. J Crit Care 2013;28(4):371-8.

53. Dewitte A, Biais M, Petit L, Cochard JF, Hilbert G, Combe C et al. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. J Crit Care 2012;27(5):505-10.

54. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008; 48:463-93.

55. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 2010;16(6):533-9.

56. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM et al. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. Nat Med 2011;17(2):216-22.

57. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 2005;365(9466):1231-8.

58. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. Intensive Care Med 2010;36(3):452-61.

59. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. Crit Care Med 2008;36(4):1297-303.

60. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. Kidney Int 2008;73(7):863-9.

61. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(5):873-82.

62. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. J Am Soc Nephrol 2005;16(10):3046-52.

63. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(8):1497-505.

64. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery : a prospective observational cohort study. Crit Care 2008;12(4):R96.

65. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int 2008;73(4):465-72.

66. Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock : effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. Shock 2009;31(5):454-9.

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

68. Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. Nephrol Dial Transplant 2014;29(11):2054-61.

69. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(8):932-9.

70. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. PLoS One 2014;9(3):e93460.

71. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, Bihorac A, Al-Khafaji A, Kashani K et al. TIMP2•IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. J Trauma Acute Care Surg 2016;80(2):243-9.

72. Dewitte A, Joannes-Boyau, O, Sidobre C, Fleureau C, Bats ML, Derache P et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ;10: 1900-10.

73. Honore PM, Nguyen HB, Gong M, Chawla LS, Bagshaw SM, Artigas A, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. Crit Care Med 2016 [Epub ahead of print].

74. Chindarkar NS, Chawla LS, Straseski JA, Jortani SA, Uettwiller-Geiger D, Orr RR et al. Reference intervals of urinary acute kidney injury (AKI) markers [IGFBP7]·[TIMP2] in apparently healthy subjects and chronic comorbid subjects without AKI. Clin Chim Acta 2016;452:32-7.

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

76. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery : a prospective cohort study. Crit Care Med 2009;37(2):553-60.

77. Bell M, Larsson A, Venge P, Bellomo R, Martensson J. Assessement of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. Dis Markers 2015;2015:158658.

78. Seo D, Li H, Guedez L, Wingfield P, Diaz T, Salloum R et al. TIMP-2 mediated inhibition of angiogenesis : an MMP- independent mechanism. Cell 2003 ;114:171-80.

79. Taulan M, Paquet F, Argiles A, Demaille J, Romey MC. Comprehensive analysis of the renal transcriptional response to acute uranyl nitrate exposure. BMC Genomics. 2006 ;7:2

80. Ma Y, Lu B, Ruan W, Wang H, Lin J, Hu H et al. Tumor suppressor gene insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1) induces senescence-like growth arrest in colorectal cancer cells. Exp Mol Pathol 2008;85:141-5.

81. Zuo S, Liu C, Wang J, Wang F, Xu W, Cui S et al. IGFBP-rP1 induces p21 expression through a p53-independent pathway, leading to cellular senescence of MCF-7 breast cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138:1045-55.

82. Rao C, Lin SL, Ruan WJ, Wen H, Wu DJ, et al. High Expression of IGFBP7 in Fibroblasts Induced by Colorectal Cancer Cells Is Co-Regulated by TGF-β and Wnt Signaling in a Smad2/3-Dvl2/3-Dependent Manner. PLoS ONE 2014;9(1): e85340.

83. Gandhi PU, Gaggin HK, Sheflel AD, Belcker AM, Weiner RB, Baggish AL et al. Prognostic Usefulness of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Novel Biomarker of Myocardial Diastolic Function. Am J Cardiol 2014;114 :1543-9.

84. Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside associated nephrotoxicity in the elderly. Ann Pharmacother 2003;37(2):182-6.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUME

Introduction : Malgré les nouvelles définitions des lésions rénales aigues (LRA), leur diagnostic reste difficile à définir et il persiste toujours un retard diagnostique. De nouveau biomarqueurs ont ainsi vu le jour dans le but d'améliorer le délai diagnostique et d'essayer d'optimiser la prise en charge afin d'en diminuer les complications à court et à long terme. Le NephroCheck®, test urinaire, combine la mesure de deux nouveaux biomarqueurs : *l'Insuline Growth factor binding protein 7* (IGFBP7) et le *Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase 2* (TIMP-2), tous deux marqueurs d'arrêt du cycle cellulaire. L'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques du NephroCheck® au sein d'une population de réanimation à haut risque de LRA.

Méthode : Etude prospective observationnelle monocentrique de mars 2015 à juillet 2016 incluant tous les patients admis en réanimation présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). Un dosage de NephroCheck® était réalisé à la 4ème, 10ème et 28ème heure après leur admission en réanimation. Le dosage de créatinine plasmatique était réalisé à l'admission et quotidiennement jusqu'à J7. Les LRA étaient définies par la classification de KDIGO (KDIGO 1, 2 et 3). La performance diagnostique du NephroCheck® était étudié. Le pronostic des patients était évalué grâce au $MAKE_{30}$ (Major Adverse Kidney Event), la nécessité d'une épuration extra-rénale et le risque de décès à J90. Les variations du NephroCheck® en fonction des injections d'aminosides ont également été observées.

Résultats : 148 patients ont été inclus dans l'étude, 85 (57%) ont reçu des aminosides. Au total 79 patients (50 %) ont développé une LRA et l'EER a été nécessaire chez 13 patients (9%). On retrouve une faible performance diagnostique du NephroCheck® pour prédire la survenue d'une LRA dans les 24 à 48 heures avec une AUC-ROC de 0,63 [0,53-0,72]. Les performances pronostiques sont insuffisantes pour prédire le risque de $MAKE_{30}$ avec une AUC-ROC de 0,53 [0,43-0,63] mais apparaît être meilleure pour prédire le recours à une EER avec une AUC-ROC de 0,74 [0,64-0,82]. On observe une augmentation significative du NephroCheck® après une injection d'aminoside.

Conclusion : Nos résultats remettent en question la robustesse et l'utilité du NephroCheck® pour la prédiction des LRA. Ses performances diagnostiques et pronostiques sont décevantes et restent insuffisantes pour en faire un marqueur infaillible de LRA au sein d'une population de réanimation à haut risque.

Mots clés : Lésion rénale aigue, NephroCheck®, Biomarqueurs, Insuline Growth factor binding proteine 7 (IGFBP-7), Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase 2 (TIMP-2)

Thèse de doctorat en médecine Spécialité : ANESTHESIE REANIMATION

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