



**HAL**  
open science

# Étude prospective sur la capacité du KeGFR à mettre en évidence des variations du débit de filtration glomérulaire en réanimation

Aurore Labat

► **To cite this version:**

Aurore Labat. Étude prospective sur la capacité du KeGFR à mettre en évidence des variations du débit de filtration glomérulaire en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624808

**HAL Id: dumas-01624808**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624808>**

Submitted on 26 Oct 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.

# Étude prospective sur la capacité du KeGFR à mettre en évidence des variations du débit de filtration glomérulaire en réanimation

Aurore Labat

► **To cite this version:**

Aurore Labat. Étude prospective sur la capacité du KeGFR à mettre en évidence des variations du débit de filtration glomérulaire en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01624808>

**HAL Id: dumas-01624808**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624808>**

Submitted on 26 Oct 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  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

N° : 3125

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

Présentée et soutenue publiquement

Par Aurore LABAT

Née le 23 aout 1988 à Avignon (84)

Lundi 2 Octobre 2017 à Bordeaux

Dans le service de Néphrologie de l'hôpital Pellegrin

Titre de la thèse

Etude prospective sur la capacité du KeGFR à mettre en évidence des variations du débit de filtration glomérulaire en réanimation

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Antoine Dewitte

Jury

Monsieur le Professeur Christian Combe, président

Monsieur le Professeur Alexandre Boyer, rapporteur

Monsieur le Professeur Gilles Hilbert, membre

Monsieur le Professeur Didier Gruson, membre

Monsieur le Professeur Lionel Couzi, membre

Monsieur le Docteur Antoine Dewitte, directeur de thèse

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	3
<b>ABREVIATIONS</b> .....	6
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	7
<b>INTRODUCTION</b> .....	8
I. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aigue .....	8
1. Définition de l'insuffisance rénale aigue .....	8
a. Classification RIFLE .....	8
b. Classification AKIN .....	10
c. Classification KDIGO 2012 .....	11
2. Epidémiologie .....	12
II. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aigue en réanimation .....	12
1. Autorégulation du débit sanguin rénal .....	12
2. IRA et choc septique.....	16
3. Objectif tensionnel dans le choc septique .....	18
III. Evaluation de la fonction rénale et de la filtration glomérulaire .....	20
1. Evaluation de la filtration glomérulaire lors de l'insuffisance rénale chronique .....	20
a. Les équations.....	20
b. Limites de ces mesures.....	22
c. La créatinine .....	22
d. Les mesures isotopiques .....	26
2. Evaluation de la fonction rénale lors de l'insuffisance rénale aigue.....	27
a. Les biomarqueurs .....	28
b. Estimation du DFG par la formule $U*VP$ .....	32
c. Formule du DFG cinétique.....	33
IV. Objectifs de l'étude .....	34
<b>ARTICLE</b> .....	36
I. Introduction.....	36
II. Patients and methods .....	38
1. Setting and patients .....	38
2. Definitions .....	39
3. Data collection.....	40
4. Statistical Analysis .....	42
III. Results .....	44
1. Study Populations.....	44

2. eGFR comparison .....	46
3. eGFR evolution according to the MAP target .....	48
4. Adverse events of high norepinephrine infusion rate.....	49
IV. Discussion.....	51
V. Conclusion .....	56
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>57</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>68</b>

# REMERCIEMENTS

Aux Membres du jury,

## **M. le Professeur Christian Combe, Président du Jury**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. C'est l'occasion pour moi de vous remercier pour votre confiance et votre soutien au cours de ces années d'internat. Merci pour le semestre passé dans votre service où votre rigueur, votre expertise médicale et vos qualités humaines sont autant d'atouts qui m'ont permis de progresser quotidiennement. J'espère pouvoir les acquérir un jour. Voyez en ces mots, Professeur, l'expression d'un respect sincère.

## **M. le Professeur Alexandre Boyer, rapporteur**

Merci Alexandre d'avoir accepté de rapporter cette thèse, c'est pour moi un grand honneur compte tenu de ton expertise sur le sujet. Je tiens à te remercier pour ta grande réactivité et à t'assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que tu portes à ce travail.

## **M. le Professeur Gilles Hilbert, membre**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci pour le semestre passé dans votre service. Vous savez à quel point j'ai apprécié ces 6 mois, ce fut réellement un des stages marquant de mon internat. Vous trouverez ici l'expression de ma gratitude et de ma considération.

## **M. le Professeur Didier Gruson, membre**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Je n'ai malheureusement pas eu la chance de pouvoir travailler à vos côtés, cependant vos activités de recherches et vos connaissances sont pour moi la source d'un profond respect.

## **M. le Professeur Lionel Couzi, membre**

Tu as accepté de juger ce travail de thèse, et je t'en remercie. Malgré des débuts difficiles en transplantation c'est toujours un réel plaisir de travailler à tes côtés. Merci pour ta bonne humeur permanente et ton enthousiasme constant, à tes côtés la médecine paraît presque simple.

## **M. le Docteur Antoine Dewitte, directeur de thèse**

Merci pour la confiance que tu m'as témoignée en acceptant de diriger ce travail. Il n'aurait pas été possible sans ton investissement du début à la fin. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta patience surtout ce dernier mois. Promis je reste zen.

Aux médecins que j'ai eu la chance de rencontrer durant cet internat et qui m'ont tant appris,

Au docteur Claire Rigothier, merci d'avoir été une vraie « maman » durant mon semestre en néphrologie. Ta gentillesse et ta disponibilité alliée à tes connaissances sans failles sont pour moi un exemple à suivre.

Aux docteurs Valérie De-Précigout, la patronne, et Karine Moreau, aux côtés de qui j'ai eu la chance de me former à la dialyse péritonéale et à l'hémodialyse. Votre pragmatisme et votre esprit de synthèse sont de grands atouts indispensables que j'espère acquérir.

Au docteur Mathilde Reydit, merci d'avoir été une co-interne de folie, puis une chef de folie et bientôt une consœur de folie.

Au docteur Céline Nodimar, merci pour ce semestre à l'AURAD. Merci de ta patience certes pour m'expliquer la dialyse mais surtout pour m'avoir répété 100 fois qu'à G3.2 on passe tous les aprem, mais pas à G2 et des fois à G3.1 (promis maintenant j'ai tout compris). Travailler à tes côtés va être un réel plaisir.

Au docteur Philippe Chauveau, merci de ton enseignement et de ta gentillesse. Tes connaissances et ton expertise néphrologique sont immenses. Merci pour les nombreux articles reçus à 7h du matin ou à 23h le dimanche soir (et j'avoue, pas forcément lus instantanément). J'ai hâte de travailler et de me perfectionner à tes côtés. L'année à venir va encore être une source d'enrichissement énorme.

Au docteur Benjamin Taton, merci pour ta disponibilité constante durant cette dernière année et ton aide statistique précieuse. Ta gentillesse est l'égale de tes connaissances, immense.

Au docteur Sébastien Rubin, merci pour ton enseignement sur ce dernier semestre. Ton champ de compétences est vaste s'étendant de l'HTA à la lessive. Nos visites communes ont toujours été un vrai plaisir (même quand je m'agace) alliant formation et bonne humeur. Je t'ai évalué, tu es vraiment un CCA au top.

Au docteur Yahsou Delmas, merci de nous transmettre quotidiennement ta passion de la médecine. Merci également pour toutes ces anecdotes extra-médicales qui divertissent nos pauses. J'attends la crémaillère avec impatience.

A toute l'équipe médicale de néphrologie, dialyse, transplantation qui m'ont chacun transmis leur savoir et leur expérience : Emma, Catherine, Delphine, Alessandra, Charlotte, M. Pierre Merville, Renaud.

A toute l'équipe de la réa-med de Pellegrin, à Susu, Charline, Nam. J'ai fortement apprécié ce semestre en votre compagnie. Sans doute votre humour et votre bonne humeur y sont pour beaucoup.

Aux docteurs des équipes de Saint Martin, Saint Augustin et Bordeaux Nord, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir confié mes premiers remplacements. Une belle expérience.

A toutes les équipes paramédicales de néphrologie ou de réanimation avec qui j'ai eu la chance de travailler. Merci de m'avoir guidée, de mes premiers pas d'interne à ce jour. Vous êtes bien plus importants dans notre formation que vous ne le pensez.

A vous, maman, papa. Merci pour l'amour et le soutien que vous m'avez apporté depuis mon enfance. Merci de m'avoir permis de m'épanouir, personnellement et professionnellement. Sans vous rien n'aurait été possible. Vous trouvez ici l'expression de mon profond amour et de ma reconnaissance.

A Julien, tu as toujours fait preuve d'un grand courage lors de tes longs séjours hospitaliers, ton expérience m'a permis de comprendre l'hôpital « coté patient ». Je suis fière du petit garçon que tu étais et qui grandit si vite.

A mes cousin(e)s. Merci à Laeti, Bulu, Alban et Clément pour vos messages quasi-quotidiens qui ont toujours su me redonner le sourire. Merci aux autres à qui je pense souvent malgré l'éloignement.

A mes grand-parents et surtout à ma grand-mère qui met constamment un point d'honneur à entretenir mon état nutritionnel. Votre maison reste un havre de paix rempli de souvenirs et d'amour. Une pensée en ce jour à ceux qui sont partis depuis trop longtemps. Vous me manquez.

A toute ma famille, que je ne vois malheureusement pas assez, mais qui a toujours su être présente.

A Morgane et Laura, mon duo de choc depuis toujours. Merci pour nos fous rires, nos voyages, nos coloc improvisées, notre passion commune pour la gastronomie durant ces 15 dernières années. Merci d'être toujours là malgré la distance.

A Guillaume, je n'en serai pas là sans toi. Tu restes la rencontre la plus importante de mon externat. On ne se voit pas assez mais tu te rappelles on ne se lâche pas. PG's.

A la team babylove. Merci de votre présence depuis le début de cette aventure bordelaise. Merci certes pour les barbec/soirée/plage mais merci surtout d'avoir été là dans les moments difficiles.

A la fine équipe agenaise, Emeline, Carole, Rachel et Anissa. Merci d'avoir transformé ces 6 mois au fin fond du Lot et Garonne en un semestre incroyable. Le début d'une profonde amitié. Je suis fière de vos parcours respectifs les poupinettes, princesse et autre bébé schtroumf.

A mes copains de glomérule : Arthur, Hugo, Maxou, Pierre, Julie et tous les autres. Merci de galérer autant que moi à comprendre l'alcalose métabolique. Merci de rendre ces journées de stage aussi folles que nos soirées. Un grand merci particulier à mon bébé néphrologue préféré. Merci Marine de m'avoir supportée ces 6 derniers mois, en vrai ta bonne humeur quotidienne fut un rayon de soleil.

A mes copains non glomérulaires : à Maëlig, Kiki, parce que pour toi il n'y a rien à dire, juste ne change rien, tu es un génie. A Laure et Flo, les plus néphrologues des endocrinologues. Notre semestre passé ensemble reste un des doux souvenirs de cet internat. A Dounia, rencontre fortuite bayonnaise transformée en belle amitié.

A mes co-internes de réa, Chloé, Vicky et Renaud, initialement camarade de galère, puis compagnons de soirée et finalement devenus de réels amis (oui même toi Prevel).

A Pierre-Antoine et Simon pour leur contribution précieuse dans ce travail et leur soutien.

A Jérôme, tu as été la bouffée d'oxygène de cet été studieux. Maintenant c'est que du bonheur.

A tous ceux dont j'ai eu la chance de croiser la route durant ces quatre ans, et à tous mes amis pour ce qu'ils sont.

Au finish, ce fut de belles années.

# ABREVIATIONS

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration formula

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EER : Epuration Extra Rénale

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IGFBP7 : Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7

IL-18 : Interleukine 18

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

KeGFR : DFG cinétique

KIM-1 : Kidney Injury Molecule-1

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NGAL : Neutrophile Gelatine Associated Lipocalin

NO : Monoxyde d'Azote

PAM : Pression Artérielle Moyenne

TIMP-2 : Tissue inhibitor of metalloproteinases-2

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Relation entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de la créatinine plasmatique .....	24
Figure 2a: Study design during escalation of MAP-target.....	41
Figure 2b: Study design during de-escalation of MAP-target .....	41
Figure 3: MAP according to the norepinephrine infusion rate .....	45
Figure 4: Bland-Altman diagram: study of concordance of UV/P and KeGFR formulas for estimation of GFR .....	47
Table 1 : Classification RIFLE.....	9
Table 2 : Classification AKIN .....	10
Table 3 : Classification KDIGO 2012.....	12/40
Table 4 : Demographic patients' characteristics .....	46
Table 5 : Evolution of mean blood and urine parameters according MAP level .....	49
Table 6 : Adverse events of high levels of MAP .....	50

# INTRODUCTION

## I. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë

### 1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale est définie par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) (1). Elle est caractérisée d'aiguë lorsque l'altération de la fonction rénale est inférieure à 3 mois. Plus de 30 définitions différentes de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) ont été utilisées dans la littérature aboutissant à une disparité dans l'interprétation des données épidémiologiques et pronostiques (2–4).

#### a. Classification RIFLE

Afin de rendre consensuel la définition de l'IRA, le groupe ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) s'est réuni en 2004. Cette réunion a abouti à la classification RIFLE, permettant de définir l'IRA en fonction de l'augmentation par rapport à la créatininémie de base du patient et/ou par rapport à la diminution de sa diurèse horaire. Dans cette classification, il existe ainsi 3 stades principaux caractérisant une atteinte aiguë (*risk of renal dysfunction ; injury to the kidney ; failure of kidney function*) et 2 stades supplémentaires définissant les insuffisances rénales persistantes avec nécessité d'épuration extra rénale (EER) prolongée (*loss of kidney function; end stage renal disease*) (5). Le but initial était de déterminer un degré d'atteinte rénale et d'individualiser les patients ayant la nécessité de recours à une épuration extra-rénale (*Table 1*). Uchino *et al.* ont analysé de manière prospective l'intérêt de la classification RIFLE chez environ 30 000 patients hospitalisés en soins intensifs. Dans cette étude, 10 % des patients avaient un score RIFLE-R, 5 % avaient un score RIFLE-I et 3,5 % avaient un score RIFLE-F. La mortalité était corrélée avec la gravité de l'IRA avec un odds ratio respectivement à 2,5 ; 5,4 et 10,1

fois (6). Une autre étude réalisée chez 120 000 patients confirme le lien entre IRA et mortalité chez les patients en réanimation (7). De même il existe une corrélation entre les scores de gravité APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) et la classe F de la classification de RIFLE (8). Ces résultats sont en accord avec ceux d'études plus récentes (9–11) et prospectives (12,13).

Niveaux	Critères de filtration glomérulaire	Critères de débit urinaire (DU)
1	Créatininémie $\times 1,5$ à 2 ou élévation $> 26,4 \mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) dans un délai $< 48$ heures	DU $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 6 heures
2	Créatininémie $\times 2$ à 3	DU $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 12 heures
3	Créatininémie $\times 3$ ou créatininémie $> 350 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) si élévation $> 44 \mu\text{mol/L}$ (0,5 mg/dL) ou épuration extrarénale	DU $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ pendant 24 heures ou anurie de 12 heures

Table 1 : Classification RIFLE

Néanmoins, cette classification présente de nombreuses limites :

- Elle est basée sur la créatininémie et sur la diurèse et évalue par conséquent uniquement la fonction glomérulaire. Or dans la physiopathologie de l'IRA, il existe un rôle majeur de l'atteinte de la fonction tubulaire qui n'est pas évaluée ici.
- Elle nécessite également de disposer d'une créatininémie de base du patient. Lorsque la créatininémie de base du patient n'est pas disponible, Manjunath *et al.* proposent de prendre comme référence la valeur de créatinine qui pour le patient permet d'obtenir un DFG à  $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en MDRD (14). Cette extrapolation n'est évidemment pas possible en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) préalable au risque de surestimer l'incidence de l'IRA (15). Un second inconvénient de cette extrapolation est le fait que la formule de MDRD utilisée pour déterminer le DFG s'applique à un état stable et non dans un contexte d'IRA (6,16). Chez ces patients présentant une IRC, l'augmentation de créatininémie est plus tardive avec un risque de retard au diagnostic d'IRA en utilisant les deltas de créatininémie proposés par la classification RIFLE (17).
- De plus, l'utilisation de la quantification de la diurèse présente là encore des biais non négligeables. En effet, la quantification du recueil urinaire peut être significativement très

différente en présence ou non de traitement diurétique. De plus afin d'être optimal, ce recueil nécessite la présence d'une sonde urinaire pour éviter les urines perdues.

- Enfin cette classification n'a aucune valeur étiologique et n'apporte aucune information sur le mécanisme de l'IRA et sur les lésions rénales présentes.

b. Classification AKIN

Plus récemment, Chertow *et al.* ont démontré qu'une augmentation même minime de la créatininémie était associée à un sur-risque de mortalité avec un odds ratio de 6,5 % [IC 95 % : 5,2-9] pour une majoration de 26,5  $\mu\text{mol/l}$  de créatininémie (18). En 2007 apparait donc la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network) qui reprend les critères de la classification RIFLE avec une modification pour le stade 1 puisqu'elle inclut maintenant les petites variations de créatininémie ( $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$  en 48h) (19). Elle s'affranchit des stade L et E de la classification de RIFLE et propose ainsi une vision beaucoup plus « aigue », la nécessité de mise en place d'une épuration extra rénale classant le patient dans le stade 3 (Table 2).

Niveaux	Critères de filtration glomérulaire	Critères de débit urinaire (DU)
1	Créatininémie $\times 1,5$ à 2 ou élévation $> 26,4 \mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) dans un délai $< 48$ heures	DU $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 6 heures
2	Créatininémie $\times 2$ à 3	DU $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 12 heures
3	Créatininémie $\times 3$ ou créatininémie $> 350 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) si élévation $> 44 \mu\text{mol/L}$ (0,5 mg/dL) ou épuration extrarénale	DU $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ pendant 24 heures ou anurie de 12 heures

Table 2 : Classification AKIN

Cette nouvelle classification est toujours basée sur des variations de créatininémie et de diurèse. Un de ses points forts est d'exclure la notion de DGF, et de s'assurer préalablement de l'optimisation du niveau d'hydratation du patient (excluant ainsi a priori les formes pré-rénales ou fonctionnelles d'IRA) et de l'élimination d'une étiologie obstructive. Elle s'affranchit également de la nécessité de disposer d'une créatininémie de base du patient. En effet, Mehta *et al.* recommandent la réalisation de deux créatininémies à 48h d'intervalle, la valeur la plus basse étant considérée comme la valeur de base du

patient (7). La classification d'AKIN étant une nouvelle version de la classification RIFLE, elle présente des limites similaires. A ces limites s'ajoute le delta de temps de 48h pendant lequel le patient peut avoir des nadirs de créatinine passés inaperçus.

Ces classifications ont été validées dans les milieux de soins intensifs et de réanimation avec une association entre leurs différents stades et la mortalité hospitalière imputable à l'IRA (20).

Des études comparant la classification de RIFLE et de AKIN ne montrent pas de supériorité d'une classification sur l'autre pour déterminer le pronostic des patients en réanimation (15,21–24). Une étude de cohorte réalisée sur environ 22 000 patients retrouve une plus basse performance de la classification de AKIN pour prédire la mortalité en réanimation (25).

#### c. Classification KDIGO 2012

En 2012 les KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) fusionnent les deux classifications précédentes afin de ne donner qu'une seule définition de l'IRA. Contrairement aux définitions précédentes, cette nouvelle classification inclut un critère temporel d'augmentation de la créatininémie de base entre 1,5 et 1,9 en 7 jours (26). Ainsi l'IRA se définit actuellement comme :

- Une augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$  (0,3 mg/dl) en 48 heures ou
- Une augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 1,5$  fois la créatinine plasmatique de base en sept jours ou
- Une diurèse  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  pendant 6h.

L'IRA est alors gradée en trois stades en fonction de la sévérité (*Table 3*).

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Table 3 : Classification KDIGO

## 2. Epidémiologie

L'IRA est responsable d'environ 2 millions de décès tous les ans dans le monde (27). Son incidence dans les milieux de réanimation est très variable selon le recrutement et varie entre 20 et 67 % (28), la plupart du temps s'intégrant dans un tableau de défaillance multiviscérale secondaire à un sepsis.

30 % des patients avec une IRA en réanimation ont une IRC pré-existante. L'apparition d'une IRA grève le pronostic vital avec une mortalité hospitalière de 60 % (2). Elle est également associée à un allongement du séjour en réanimation, à un coût de séjour important et à une altération de la qualité de vie à long terme avec une nécessité de dialyse chronique à l'issue de l'hospitalisation chez près de 14 % des patients survivants (29–31).

## II. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

### 1. Autorégulation du débit sanguin rénal

Le débit sanguin rénal représente 25 % du débit cardiaque soit 600 ml/min/1,75m<sup>2</sup> pour chaque rein.

La vascularisation rénale est complexe, comportant deux réseaux capillaires en série. Un, uniquement cortical artériolo-artériel, et correspondant aux capillaires glomérulaires, représente 95 % du débit

sanguin rénal et joue un rôle prépondérant dans la filtration glomérulaire. Un deuxième, artérioveineux étant à l'origine de la *vasa recta*. Se suivent ainsi les capillaires glomérulaires, où règne une pression hydrostatique élevée contribuant à l'ultrafiltration pour aboutir à la formation de l'urine primitive, les capillaires péri-tubulaires où règne une pression oncotique très élevée contribuant à la réabsorption puis les capillaires des *vasa recta* où règne une pression osmotique qui peut être la plus élevée de l'organisme jouant un rôle essentiel dans les mécanismes de concentration, dilution de l'urine.

Le rein est un organe très sensible à toutes baisses de la pression partielle en oxygène (PO<sub>2</sub>) et aux phénomènes d'ischémie-reperfusion fréquents en réanimation du fait de son organisation architecturale et de sa vascularisation médullaire. En effet, le débit sanguin médullaire ne représente qu'un quart du débit sanguin rénal et ce bien que les cellules tubulaires aient des besoins énergétiques très importants, liés à la présence d'une pompe NA-K-ATPase (32). La disposition des *vasa recta* explique la diffusion de l'oxygène de la branche descendante vers la branche ascendante, avec pour conséquence une diminution progressive du contenu en O<sub>2</sub> et une baisse de la PO<sub>2</sub> tissulaire, au fur et à mesure que l'on s'enfonce dans la médullaire. Ainsi les structures tubulaires à hautes contraintes métaboliques sont exposées à des apports d'oxygène limités et extrêmement sensibles aux variations de la perfusion rénale (33). Ceci est fortement contrebalancé par le haut pouvoir d'extraction en oxygène de la partie médullaire du néphron (80 %) (33,34).

Afin de s'adapter aux variations du débit sanguin rénal, le rein développe des mécanismes de protection par autorégulation :

- Autorégulation intrinsèque, dépendant essentiellement des adaptations des résistances artériolaires post et surtout pré-glomérulaires :
  - La vasodilatation de l'artériole afférente au glomérule et vasoconstriction de l'artériole efférente lorsque la pression artérielle systolique reste comprise entre des valeurs variant de 80 à 200 mmHg (35), permet même en cas de baisse de la pression artérielle moyenne (PAM) de maintenir une pression hydrostatique constante au niveau du glomérule et ainsi un DFG stable. Cette autorégulation est locale et persiste

même en cas de dénervation du rein (36). La vasodilatation est essentiellement secondaire aux prostaglandines et à la production locale de monoxyde d'azote (NO). Les prostaglandines sont synthétisées dans le cortex et la médulla à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase. Les prostaglandines I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> entraînent sur la micro circulation glomérulaire une vasodilatation entraînant une baisse des résistances artériolaires des artéoles afférentes et efférentes responsables d'une augmentation du débit sanguin glomérulaire et d'une augmentation du DFG. Les prostaglandines en particulier E<sub>2</sub> aurait un rôle tonique vasodilatateur sur la circulation des vasa recta médullaire. La vasoconstriction de l'artéole efférente est secondaire à l'activation du système juxta-glomérulaire et à l'action fortement vasoconstrictrice de l'angiotensine II (37,38). L'angiotensine II agit sur 3 niveaux dans le parenchyme rénal :

- Préférentiellement au niveau de l'artéole efférente. Elle entraîne une vasoconstriction de l'artéole efférente provoquant une chute du débit sanguin glomérulaire avec une augmentation de la pression hydrostatique capillaire glomérulaire et une augmentation de la fraction de filtration.
- Au niveau des cellules mésangiales glomérulaires qui comportent des récepteurs spécifiques. Ces cellules vont alors se contracter entraînant une baisse du coefficient de filtration glomérulaire
- L'angiotensine II a également un rôle tonique vasoconstricteur sur la circulation médullaire grâce à la présence de nombreux récepteurs spécifiques de l'angiotensine dans la zone profonde de la médulla externe.

Ce rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire repose sur l'appareil juxta glomérulaire et notamment sur la *macula densa*. Le signal au niveau de la *macula densa* serait une augmentation de la quantité de NaCl et en particulier de chlore arrivant dans le tube contourné distal. Ainsi, une augmentation de la pression de perfusion dans l'artère rénale augmente immédiatement le débit sanguin glomérulaire et de ce fait le DFG.

L'augmentation du débit d'eau et de NaCl au niveau de la *macula densa* et l'augmentation de la réabsorption de NaCl à ce niveau entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente et de ce fait une diminution du débit sanguin glomérulaire et du DFG proche de sa valeur initiale. Un mécanisme inverse intervient en cas de diminution de la pression de perfusion rénale. Ces mécanismes expliquent la grande susceptibilité des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) aux baisses de PAM, avec un risque de chute du DFG.

- Le réflexe myogène local est secondaire aux contraintes mécaniques d'étirement de la paroi artérielle lors du pic de pression artérielle systolique (39). Cette réaction met en jeu les cellules musculaires lisses de la paroi et permet rapidement de modifier le tonus vasculaire de l'artériole afférente au glomérule avec comme réponse à l'étirement une vasoconstriction réflexe (40,41). Ce mécanisme est lié à l'ouverture des canaux calciques et à l'entrée de calcium dans la cellule musculaire. Il est inhibé par les inhibiteurs calciques.
- Autorégulation extrinsèque, qui associe des effets extra rénaux et des effets sur l'hémodynamique intra rénale et participe à la régulation de la pression artérielle systémique
  - Une régulation nerveuse existe également due à l'innervation sympathique exclusive des vaisseaux corticaux (principalement noradrénergique, et à un degré moindre dopaminergique). Les terminaisons nerveuses sympathiques se distribuent à la totalité des vaisseaux du cortex, à tous les éléments de l'appareil juxta glomérulaire et aux tubules. L'activation sympathique permet de modifier le tonus vasculaire et ainsi, en situation d'hypovolémie, d'induire une vasoconstriction des vaisseaux glomérulaires (via un effet  $\alpha$ -adrénergique direct et par un effet  $\beta$ -adrénergique sur les cellules juxta-glomérulaires) permettant de maintenir une pression de perfusion glomérulaire satisfaisante et donc un DFG stable. Il est à noter que cette vasoconstriction touche à

la fois les artérioles pré et post glomérulaires avec un effet plus important sur ces dernières.

L'IRA est dite pré-rénale ou fonctionnelle dans les cas d'hypoperfusion lorsque les mécanismes cités plus haut sont dépassés. Cette hypoperfusion rénale apparaît dans des contextes de troubles hémodynamiques localisés (syndrome cardio-rénal, syndrome hépatorénal) ou systémiques (sepsis, déshydratation, choc cardiogénique). Initialement, le rein garde son pouvoir de concentration des urines car les fonctions tubulaires ne sont pas altérées. A ce stade, l'atteinte est réversible en cas d'amélioration de la perfusion rénale. Si l'hypoperfusion se prolonge ou en cas d'utilisation de produit néphrotoxique (produits de contraste iodés, antibiothérapie), une ischémie apparaît à l'origine de lésions tubulaires. Ceci est essentiellement à l'origine de lésions de nécrose tubulaire aiguë, aggravées lors de la reperfusion du rein par la libération de radicaux libres (42). Les cellules tubulaires vont alors perdre leur pouvoir de concentration des urines avec rétrodiffusion de l'urine primitive par perte des jonctions serrées aggravant les phénomènes inflammatoires.

## 2. IRA et choc septique

Le sepsis est défini comme une réponse systémique secondaire à une infection avérée ou présumée aboutissant à une ou plusieurs dysfonctions d'organes. Le choc septique correspond au stade le plus grave avec association d'un sepsis et d'une défaillance hémodynamique.

L'IRA est fréquente au cours du choc septique de l'ordre de 50 % (2,43), avec un recours à l'épuration extra-rénale dans environ 25 % des cas (44). De nombreux mécanismes vont s'intriquer aboutissant à une diminution du DFG :

- Une ischémie rénale par :
  - o L'apparition d'une hypovolémie vraie secondaire à l'hyperperméabilité capillaire, mais également relative dans le cadre de la vasoplégie. En effet, l'inflammation due au

sepsis va être à l'origine d'une libération systémique de NO puissant vasodilatateur (45). Le NO est un gaz très lipophile facilement diffusible synthétisé par les cellules endothéliales via deux voies : la voie de la NO synthase endothéliale constitutive soumise à un rétrocontrôle négatif et la voie de la NO synthase inductible sans rétrocontrôle, activée lors du choc septique (46). Le NO va être à l'origine d'une inhibition de la vasoconstriction et de la prolifération des cellules musculaires lisses, et à une diminution de l'agrégation plaquettaire.

- Une atteinte cardiaque septique à l'origine d'une baisse du débit cardiaque et du transport en oxygène lorsque les capacités adaptatives sont dépassées. En effet les endotoxines bactériennes libérées lors du choc septique ainsi que les cytokines pro-inflammatoires sont à l'origine d'un effet inotrope négatif. A cela se surajoute des anomalies de la densité et de la fonction des récepteurs  $\beta$ 1-adrénérgiques et des anomalies du métabolisme phosphocalcique et donc du couplage excitation-contraction de la cellule myocardique (47,48). Ceci aboutit à une altération de la fonction systolique et diastolique (49,50).
- Une optimisation du débit sanguin cérébral au dépend des autres organes avec diminution du débit sanguin rénal.
- Une vasoconstriction des artéioles permettant la vascularisation des tubules secondaire à une agression de l'endothélium vasculaire par les molécules de l'inflammation telles que l'endothéline-1, le thromboxane A2, la prostaglandine H2, les leucotriènes C4 et D4. Cette vasoconstriction est majorée par la diminution des NO-synthases médullaires comme l'a montré *Langenberg et al* sur des biopsies rénales de moutons en choc septique avec une IRA. A noter que les auteurs montraient également que le taux de NO synthase était bien corrélé au débit sanguin rénal (51). Cette vasoconstriction est associée à des microthrombi obstruant la lumière des petits vaisseaux et majorant l'ischémie tubulaire (52).

- A ces lésions tubulaires secondaires à l'ischémie peuvent s'ajouter des atteintes glomérulaires, interstitielles et/ou vasculaires. Des biopsies réalisées en post-mortem chez 19 patients décédés de choc septique retrouvaient des lésions tubulaires avec perte de la bordure en brosse, aplatissement de l'épithélium, dilatation de la lumière tubulaire et débris cellulaires (53).

### 3. Objectif tensionnel dans le choc septique

Le traitement de la défaillance hémodynamique dans le choc septique repose sur l'association d'un remplissage vasculaire adéquate associé à l'administration d'agents vasoconstricteurs. L'objectif de ces mesures est de maintenir un niveau de PAM suffisant pour obtenir une pression de perfusion tissulaire permettant la bonne oxygénation des tissus.

La relation entre l'objectif de PAM et la survenue d'une IRA au cours du choc septique reste incertaine. Certaines données suggèrent que des niveaux de PAM supérieurs aux recommandations (c'est-à-dire > 65 mmHg) pourraient diminuer le risque de survenue d'IRA (54–56).

En 2014, une étude prospective multicentrique observationnelle finlandaise (étude FINNAKI) a inclus 423 patients en sepsis sévère. 153 ont eu une dégradation de leur fonction rénale dans les cinq jours. Comparés aux patients sans IRA, les patients ayant développés une IRA avaient des niveaux de PAM moyens plus bas quelque soit le seuil choisi excepté pour le seuil de 85 mmHg. Ainsi dans leur étude, la valeur seuil de PAM pour prédire la survenue d'une IRA était de 72,7 mmHg (aire sous la courbe 0,63 IC 95 % [0,71-0,81] ; sensibilité 0,44 IC 95 % [0,36-0,52] et spécificité 0,76 IC 95 % [0,71-0,81]). Cette étude présente néanmoins certains biais avec notamment l'exclusion de tous les patients décédés dans les cinq premiers jours (57).

D'anciennes études rétrospectives avançaient déjà ces résultats. En 2005, Varpula *et al.* rapportaient que la mortalité augmentait avec le temps que passaient les patients en deçà de 65 mmHg dans une cohorte de 111 patients (58). Dans une cohorte de 290 patients, Dunser *et al.* ne retrouvaient pas de

surmortalité associée à des valeurs de PAM à 70 mmHg (59). Une autre analyse rétrospective de 274 patients en choc septique rapportait des niveaux de PAM plus élevés (73 vs 66 mmHg) chez les survivants à la 24<sup>ème</sup> heure (55).

Quatre études prospectives ont comparé l'effet d'une titration de noradrénaline pour obtenir des niveaux de PAM jusqu'à 90 mmHg. Elles n'ont pas montré d'amélioration des paramètres métaboliques ou d'amélioration sur la perfusion tissulaire à des hauts niveaux de PAM (60–63).

Enfin d'autres études prospectives également dont l'objectif premier n'était pas d'évaluer l'effet de différents niveaux de PAM rapportent que des PAM aux alentours de 75-90 mmHg ne sont pas plus associées à des effets indésirables (64–67).

En 2014, l'étude française SEPSISPAM, multicentrique et randomisée étudie la mortalité à J28 de près de 800 patients hospitalisés en réanimation pour un choc septique sous deux régimes de PAM différents : 65-70 mmHg conforme aux recommandations actuelles vs 80-85 mmHg, obtenue dans les six heures suivant le diagnostic de choc septique, par remplissage vasculaire et titration de noradrénaline. Sur le critère de jugement principal, on ne met pas en évidence de différence statistiquement significative avec une mortalité de 36,6 % dans le groupe sous haut régime de PAM vs 34 % dans le groupe à faible régime de PAM ( $p=0,57$ ). Dans l'analyse en sous-groupe, on relève un taux plus faible de patients ayant doublé leur créatininémie chez ceux qui étaient à haut régime de PAM et qui avaient un antécédent d'hypertension artérielle (HTA) (52 % pour les patients avec des objectifs tensionnels bas vs 38,9 % pour les patients avec des objectifs tensionnels hauts,  $p=0,02$ ). Il en est de même pour le recours à l'épuration extrarénale (42,2 % vs 31,7 %  $p=0,04$ ) (68). A noter dans cette étude que 3,6 % des patients du groupes à haut niveau de PAM ont dû avoir une réduction des doses d'amines vaso-actives afin d'avoir des cibles plus basses de PAM suite à l'apparition de troubles du rythme supraventriculaires ( $p=0,02$ ). Il est à noter que l'interprétation des résultats est gênée par la difficulté des patients à rester dans la cible de l'objectif tensionnel. En effet, chez les patients du groupe bas régime de PAM, la PAM était constamment supérieure à 70 mmHg. De plus, les résultats de l'analyse en sous-groupe sont aussi à pondérer. En effet bien que significative, la différence de recours

à l'épuration extrarénale est faible, avec des critères de début d'épuration extrarénale propre à chaque clinicien.

### III. Evaluation de la fonction rénale et de la filtration glomérulaire

#### 1. Evaluation de la filtration glomérulaire lors de l'insuffisance rénale chronique

##### a. Les équations

##### a) Cockcroft and Gault

Cette formule a été développée en 1976 à partir d'un faible effectif (249 hommes de 18 à 92 ans) et permet d'estimer la clairance de la créatinine et non le DFG. Elle reflète les capacités des reins à éliminer la créatinine sans tenir compte de sa sécrétion tubulaire. La clairance rénale de la créatinine est donc plus élevée que le DFG car la créatinine est certes filtrée au niveau glomérulaire mais également sécrétée au niveau des tubules. Elle intègre comme variable l'âge, le poids, le sexe et la créatininémie comme indicateur de la masse musculaire et donne des résultats en ml/min non indexés à la surface corporelle (69). Chez la femme, il existe un facteur d'ajustement théorique basé sur une masse musculaire 15 % inférieure à celle de l'homme.

En raison de l'inclusion directe du poids dans le numérateur, elle surestime la clairance de la créatinine chez certains patients ayant des masses musculaires atypiques (obèses, œdémateux ou cachectiques). De même en raison de l'inclusion de l'âge dans le numérateur, elle sous-estime la clairance de la créatinine chez les patients âgés.

A noter également dans les limites de cette formule, que le dosage de la créatininémie est établi via la technique ancienne colorimétrique de Jaffé, non standardisée. Actuellement, les KDIGO recommandent de ne plus l'utiliser bien qu'elle reste la référence dans certaines situations comme par exemple l'adaptation de la posologie des traitements (26).

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{140 - \text{age (years)} \times \text{bodyweight (kg)}^\dagger}{0.815 \times \text{serum creatinine (micromol/L)}}$$

Multiplié par 0,85 pour les femmes

Utiliser le poids idéal pour les personnes obèses

b) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

Cette formule plus récente a été développée dans une population plus importante de 1628 patients atteints de maladie rénale chronique de stade 2 à 5. Contrairement à la formule de Cockcroft and Gault, elle estime le DFG. La version simplifiée utilise quatre variables, à savoir l'âge, le sexe, l'ethnie afro-américaine et la créatininémie comme indicateur de masse musculaire (70). Sa performance chez les sujets obèses et âgés est meilleure que celle de Cockcroft and Gault (71).

$$e\text{DFG} = 175 \times \text{sCr (mg/L)}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (si femme)} \times 1.210 \text{ (si ethn timer afro-américaine)}$$

Elle présente néanmoins également des limites, avec un risque de sous-estimation du DFG pour des DFG > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> et une perte de précision pour les DFG élevés. Comme toutes les équations, elle est influencée par les méthodes de dosages de la créatinine d'où l'intérêt de méthode de dosage standardisées.

c) Chronic Kidney Disease EPidemiology collaboration formula (CKD-EPI)

Publiée en 2009, cette formule est dérivée des mêmes paramètres que le MDRD. Elle a été réalisée dans une population nord-américaine, à partir de 8254 patients issus de 10 études. 16 études complémentaires (soit 3896 patients) ont permis sa validation externe. Sa principale caractéristique est une modélisation différente en fonction des valeurs de créatininémie visant à corriger la sous-

estimation systématique du DFG pour les DFG>60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (72). Elle comprend ainsi une pondération différente en fonction du niveau de créatininémie.

Actuellement, l'HAS au niveau national et les KDIGO au niveau international recommandent son utilisation à condition d'utiliser un dosage calibré de la créatininémie par méthode enzymatique (26).

Cependant cette formule reste encore peu validée chez la personne âgée puisque dans la cohorte originale, seuls 220 patients avaient plus de 70 ans.

En 2012, une nouvelle formule CKD-EPI basée non plus sur la créatinine plasmatique mais sur le dosage de Cystatine C sérique est évaluée chez 3552 patients avec une validation externe chez 1110 patients.

#### b. Limites de ces mesures

Toutefois, une des principales limites de ces formules est la nécessité d'un état stable afin qu'elles soient interprétables. En effet, elles se basent essentiellement sur la créatininémie sans prendre en compte les paramètres pouvant l'influencer. Elles apparaissent donc comme peu fiables dans le contexte d'insuffisance rénale aigüe notamment en réanimation (73). De même, les KDIGO recommandent de ne pas les utiliser en cas d'âge extrême, de poids ou de taille extrême, de régime végétarien ou végétalien, de maladies neuromusculaires, de grossesse ou en pré don de rein (26).

#### c. La créatinine

La créatinine est une protéine d'origine musculaire totalement filtrée par le glomérule. Elle est actuellement le seul marqueur utilisé en pratique courante pour évaluer la fonction rénale, bien que son utilisation reste problématique pour des raisons à la fois physiologiques et analytiques.

- En situation d'équilibre, la concentration de créatinine est stable chez un même individu, reflétant sa production (74). Cette production musculaire endogène est influencée par différents facteurs tels que l'âge, le sexe, la race, le poids. De même la concentration de créatinine dépend également de la créatininurie et de la sécrétion tubulaire de créatinine. En

effet, 10 à 40 % de l'élimination urinaire de la créatinine est due à sa sécrétion tubulaire. Ceci a été suspecté dès les années 1930, car la clairance de la créatinine surestimait la clairance de l'inuline d'un ration 1,1 à 1,4 en l'absence d'IRA (74–79). Ce mécanisme est amplifié lors de la baisse du DFG pouvant ainsi conduire à une surestimation de la fonction rénale chez le patient insuffisant rénal aigu (78). De même, de nombreux médicaments utilisés en réanimation inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine conduisant ainsi à une augmentation de la créatininémie et ce en l'absence d'IRA sous-jacente. Enfin, il est important de souligner que cette sécrétion tubulaire est très variable d'un individu à l'autre. Chez le sujet Afro-Américain, cette sécrétion tubulaire pourrait être moins importante que chez le sujet caucasien. Ainsi, une majoration rapide de la créatininémie pourrait être liée non pas à une baisse importante du DFG mais à une moindre sécrétion tubulaire (80). Un autre facteur fréquemment retrouvé en contexte aigu chez les patients de réanimation rend l'interprétation de la créatininémie comme marqueur de DFG difficile. En effet, la créatinine ne se distribue pas uniquement dans le volume plasmatique, mais dans toute l'eau corporelle. Son espace de dilution est important, (environ 60 % du poids du corps) et très variable en situation pathologique. Beaucoup de patients admis en réanimation ont de grosses variations de l'état d'hydratation extracellulaire. Ils bénéficient souvent d'une expansion volémique dont l'effet secondaire le plus fréquent est une surcharge hydrique. C'est le cas lorsque les apports hydriques ne sont pas compensés parfaitement et à la même vitesse par une perte des volumes administrés. Cette situation se rencontre par exemple au cours des états septiques. Ainsi une faible augmentation de créatininémie pourra correspondre à une diminution plus importante de DFG. De façon symétrique le patient déshydraté (occlusion intestinale, brûlures, diurétiques...) voit son volume extracellulaire diminué et, à production constante, sa créatininémie s'élève plus rapidement que d'habitude.

L'évolution de la créatininémie n'est pas donc parfaitement corrélée à l'évolution de la filtration glomérulaire (17,81). La relation qui lie la créatininémie au DFG est en fait une hyperbole inverse (*Figure 1*), ce qui signifie que même de minimes variations de la créatinine

plasmatique autour des valeurs normales peuvent être à l'origine de grandes variations de DFG surtout pour des valeurs basses de créatininémie (78).

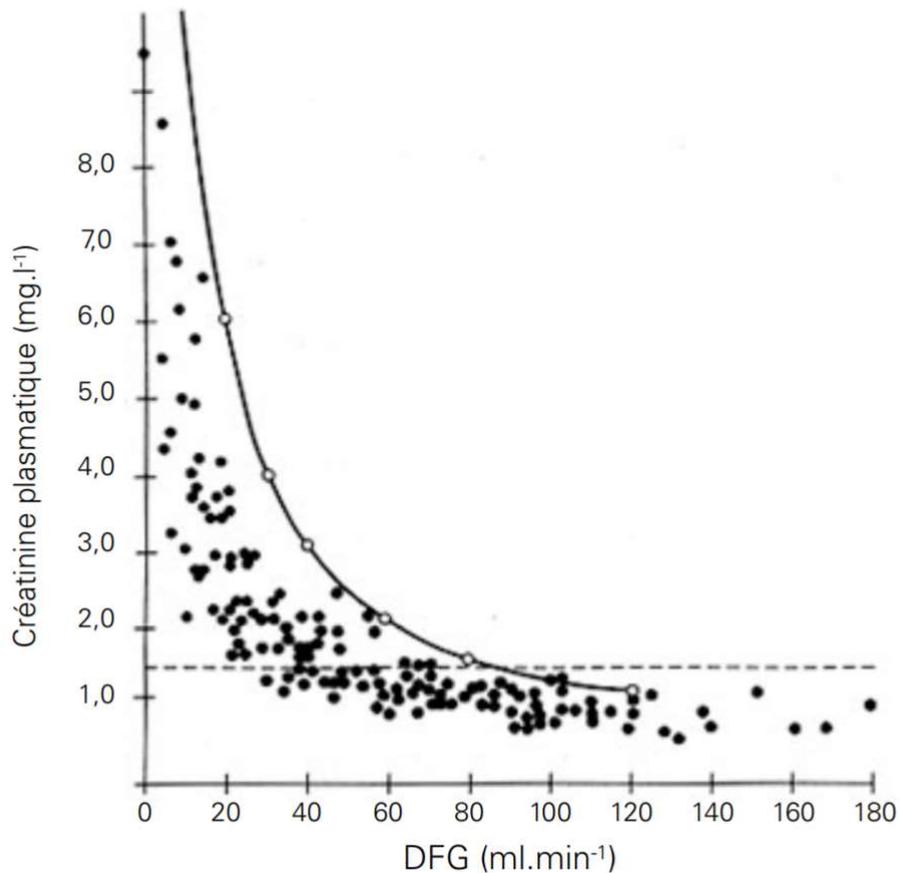


Figure 1: Relation entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de la créatinine plasmatique (78)

De même il est difficile de définir des valeurs seuils de créatininémie pour classer les patients en différents scores de gravité. Ainsi, plus qu'une valeur, c'est l'augmentation de créatininémie en un delta de temps qui apparait comme l'information la plus pertinente. Cette augmentation se fait par accumulation de créatinine dans le plasma lors d'une diminution d'au moins 50% du DFG. Elle est ainsi retardée par rapport à la baisse du DFG (17,82). *Brochner-Mortensen* dans son étude a montré que 60 % des patients avec une insuffisance rénale modérée (définie par un DFG entre 50 et 70 % de la normale) avait une créatininémie dans les normes du laboratoire (83). Ce manque de sensibilité de la créatininémie est d'autant plus important que la masse musculaire est réduite. 57 % des patients cirrhotiques décompensés ont une

créatininémie dans les normes alors que leur DFG mesuré par clairance de l'inuline est diminué (autour de 32 ml/min en moyenne) (84).

- Historiquement, la méthode de dosage de la créatininémie était basée sur la réaction de Jaffé, (coloration en orange d'une solution de picrate et de créatinine en milieu alcalin) (85). Cette technique historique était soumise à des interférences comme par exemple une élévation du taux en présence de certaines protéines. Ces composants interférant dans la réaction de Jaffé sont appelés pseudochromogènes (86). Au début des années 1970 apparaissent les premiers automates qui ne mesurent non plus la réaction de Jaffé à l'équilibre mais lors de sa formation. Ces nouvelles méthodes sont dites cinétiques (87–89). Elles prennent en compte les variations de pH, de température, de concentration de picrate. Ces méthodes ont ainsi permis de diminuer certaines interférences : par exemple, l'interférence due à l'acétoacétate, dont la concentration est élevée en cas d'acidose et qui réagit rapidement et de façon importante avec le picrate en milieu alcalin et majore ainsi faussement le taux de créatinine (90). Néanmoins, d'autres persistaient, secondaires à des réactions croisées avec d'autres chromogènes circulants dans le plasma. Par exemple, diminution de la créatininémie en cas d'hyperbilirubinémie qui masque le développement de la coloration lors de la réaction. Pour corriger le biais induit par les réactions non spécifiques avec les « chromogènes non-créatinine » le concept de « Jaffé compensé » a été instauré. L'idée était de recalibrer le taux de créatinine en soustrayant une correction ce qui était sensé refléter la concentration moyenne en pseudochromogènes. Ces méthodes sont basées sur des mesures comparatives avec une méthode de référence reposant sur la dilution isotopique associée à la spectrométrie de masse. Ainsi, selon le réactif et l'analyseur concerné, une correction de -26  $\mu\text{mol/l}$  ou -18  $\mu\text{mol/l}$  est automatiquement effectuée. Cependant cette extrapolation ne prend pas en compte la variation de concentration de pseudochromogène d'un individu à l'autre qui peut varier dans des cas particuliers tels que la néonatalogie, la pédiatrie, le sujet âgé ou dénutri (de 0 à 44  $\mu\text{mol/l}$ ) (91). Actuellement, les méthodes de dosage enzymatique de la créatinine restent la référence, plus précises bien que plus coûteuses. Ces méthodes sont dérivées d'un

principe ancien décrit en 1937 par *Dubos et Miller* qui évoquait que certaines bactéries étaient capables de dégrader la créatinine en urée et en ammoniac. La concentration de créatinine était mesurée par la réaction de Jaffé avant et après mise en contact avec les bactéries. On en déduisait alors la vraie créatininémie (92,93). Dans les dernières décennies, des auteurs ont décrit les différentes souches de bactéries capables de produire différentes enzymes dégradant la créatinine. Actuellement la réaction la plus utilisée est celle où la créatinine est d'abord dégradée en créatine par la créatininase puis convertie en sarcosine par la créatinase (87).

Il existe des différences significatives de résultats selon que la mesure de créatininémie soit faite avec la réaction de Jaffé ou par dosage enzymatique (94). De même au sein d'une même technique, il existe aussi une hétérogénéité des résultats (95). Ces différences ont des conséquences non négligeables, en particuliers lorsqu'il est nécessaire d'estimer le DFG, et surtout une de ses variations en période aigue, toutes les formules actuelles se basant sur le taux de créatinine (96–98). Cependant, compte tenu de sa simplicité de dosage, de sa disponibilité quasi-ubiquitaire dans les différents laboratoires et de son faible coût, la créatinine reste de nos jours un biomarqueur rénal encore largement utilisé dans les définitions de l'IRA.

#### d. Les mesures isotopiques

La mesure du DFG repose sur le concept de clairance rénale c'est-à-dire de la quantité de plasma totalement épuré d'une molécule par unité de temps. Cela implique que la molécule en question soit librement filtrée au niveau du glomérule puis transiter au niveau de tubule sans subir ni sécrétion, ni réabsorption ni métabolisation. Sa clairance urinaire serait alors égale au DFG.

Actuellement aucune substance endogène ne comporte ces caractéristiques. Des techniques ont alors été développées à base de traceur exogène afin d'évaluer le DFG. Historiquement, le premier traceur utilisé a été l'inuline (99). Cette technique est néanmoins complexe et coûteuse et par conséquent difficile à réaliser à grande échelle. Bien qu'elle reste encore le *gold standard*, d'autres marqueurs sont

de nos jours plus largement utilisés comme des marqueurs isotopiques (ex : EDTA marqué au <sup>51</sup>Cr) ou non radioactif (ex : l'iohexol).

## 2. Evaluation de la fonction rénale lors de l'insuffisance rénale aiguë

La recherche de marqueurs prédictifs solides de la survenue d'une IRA et de son évolution est au centre de toutes les préoccupations. En effet la question de l'initiation précoce ou tardive de l'EER en réanimation reste débattue et il serait intéressant de pouvoir dépister précocement les patients allant développer une IRA. L'étude randomisée monocentrique ELAIN en 2016 a évalué la mortalité à J90 de 115 patients de réanimation chirurgicale dialysés précocement (dans les 8h suivant la survenue d'une IRA KDIGO 2) et de 115 patients dialysés tardivement (dans les 12h de la survenue d'une IRA KDIGO 3 ou avec urgence métabolique). Cette étude retrouvait une réduction significative de la mortalité (toutes causes) à J90 dans le groupe « dialyse précoce » (39 % vs 55 % ; p=0,03) (100). Ces résultats sont en contradiction avec l'étude AKIKI, française, randomisée, multicentrique qui ne retrouvait pas de différence significative de mortalité à J60 entre les deux stratégies d'épuration : les patients du groupe « dialyse précoce » (dans les 6h suivant le diagnostic d'IRA KDIGO 3) avaient une mortalité de 49,7 % vs 48,5 % chez les patients du groupe « dialyse tardive » (épuration si critères d'urgence/ anurie ou oligurie >72h) (101). De nouveaux paramètres rénaux permettant un dépistage précoce des patients allant développer une IRA ont récemment été étudiés (index de résistance doppler, biomarqueurs tissulaires, fraction excrétée d'urée) (102–104). Cependant, ce problème reste complexe. Initialement, les marqueurs biologiques utilisés étaient des marqueurs de la filtration glomérulaire, à savoir recueil et quantification de la diurèse et créatininémie. Actuellement, de nouveaux biomarqueurs tendent à s'imposer comme étant le reflet d'atteinte tissulaire (26,105,106).

a. Les biomarqueurs

a) Cystatine C

La Cystatine C est un peptide appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéase. Elle joue un rôle de protection contre la destruction des tissus. Elle est retrouvée dans tous les liquides de l'organisme et est produite par toutes les cellules nucléées sans variations du cycle nyctéméral (107). Elle est librement filtrée au niveau glomérulaire et entièrement catabolisée par les cellules du tube contourné proximal.

Initialement, la Cystatine C se positionnait comme un biomarqueur rénal plus précoce et plus fiable que la créatinine plasmatique pour évaluer la filtration glomérulaire, sa production paraissant moins influencé par l'âge, le sexe ou la masse musculaire (108,109). Néanmoins, des travaux plus récents ont montrés que de nombreux paramètres influent sa concentration notamment le tabagisme, l'inflammation, les néoplasies, les désordres thyroïdiens (110).

Son augmentation pourrait être 24 à 48h plus précoce que l'augmentation de créatinine plasmatique (111)(112). Dans une méta-analyse regroupant 3336 patients, Shang *et al.* retrouvent une sensibilité de 71% et une spécificité de 92% du dosage plasmatique de la Cystatine C pour prédire la survenue d'une IRA (113). Une autre méta-analyse regroupant 46 études retrouve une meilleure corrélation entre DFG et Cystatine C plasmatique qu'entre DFG et créatinine plasmatique (112). Villa *et al.* dans une étude portant sur 50 patients de soins intensifs retrouvent que la Cystatine C sérique est un marqueur très discriminant de l'atteinte de la filtration glomérulaire, supérieur à la créatininémie avec une aire sous la courbe ROC de 0,927 IC 95 % [0,861-0,994] pour la Cystatine C vs 0,694 IC 95 % [0,541-0,846] pour la créatinine (114).

Dans un contexte d'IRA, la Cystatine C plasmatique présente des limites similaires à la créatinine plasmatique. En effet, son augmentation sérique est également la conséquence d'une accumulation sanguine et est donc également retardé par rapport à la baisse du DFG (bien que plus précoce que l'augmentation de la créatinine plasmatique).

## b) NGAL

Le Neutrophile Gelatine Associated Lipocalin (NGAL) est reconnu comme un marqueur d'agression tissulaire. Cette molécule sécrétée par les polynucléaires neutrophiles joue un rôle dans la défense antibactérienne ainsi que dans le transport transmembranaire du fer (115–117). Au niveau du rein, elle est exprimée lors des mécanismes d'ischémie-reperfusion au niveau des cellules tubulaires distales. Des études ont montré qu'en réponse à une lésion tubulaire, l'expression de NGAL augmentait de 1000 fois et pouvait également être dosée dans les urines (115). Des études animales ont montré qu'une perfusion de NGAL avant un épisode d'ischémie-reperfusion avait des effets « rénoprotecteurs » probablement par diminution de l'apoptose et l'augmentation de la prolifération des cellules tubulaires rénales (118). Ainsi, un grand nombre d'études s'est intéressé au dosage plasmatique et urinaire du NGAL et à son intérêt en tant que biomarqueur précoce de l'agression tubulaire, dans différentes situations cliniques telle que la chirurgie cardiaque ou le pontage coronarien, les patients admis en secteur de soins continus ou de réanimation, en choc septique ou non, le polytraumatisé (115,119–122). Dans un service de soins d'urgence sur 635 patients, Nickolas *et al.* retrouvaient une sensibilité et une spécificité respective de 90 % et 99 % d'un seul prélèvement urinaire de NGAL pour diagnostiquer une IRA (123). Tout comme la Cystatine C plasmatique, sa concentration sérique s'élèverait de manière plus précoce à l'élévation de la créatininémie. Une étude multicentrique sur environ 2300 patients montre que 20 % des patients ont une majoration précoce du taux plasmatique de NGAL, sans majoration de la créatininémie. Ces patients étaient sujets à une morbidité et une mortalité plus importante avec un recours tardif à la dialyse plus fréquent (124). Dent *et al.* ont montré que le taux sérique dans les deux heures post-opératoire de NGAL était fortement corrélé à la durée d'hospitalisation et au risque de développement d'une IRA avec une sensibilité à 84 % et une spécificité à 94 % pour des valeurs >150 ng/ml, alors que le taux à douze heures post opératoire était corrélé à la mortalité (125).

Le NGAL a également été comparé aux biomarqueurs existants. Chez 100 patients en post opératoire de chirurgie cardiaque, le dosage plasmatique de NGAL et de Cystatine C était indépendamment prédictif de la survenue d'une IRA avec des aires sous la courbes significativement supérieures à celle

de l'urée et de la créatinine ( $p=0,015$  pour le NGAL et  $0,007$  pour la Cystatine C) (126). Dans une étude prospective multicentrique réalisée chez environ 1000 patients en sepsis sévère dans un département de soins d'urgence, le NGAL apparaît comme le biomarqueur le plus prédictif de choc septique et de décès (par rapport à neuf biomarqueurs incluant la Cystatine C, l'IL 18) (127). Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études (128,129).

Cependant, l'utilisation quotidienne en pratique du NGAL plasmatique et/ou urinaire en tant que biomarqueur de l'atteinte rénale reste limitée. En effet, les études précédemment citées comprennent de nombreux biais. Pour la majorité, ceux sont des études monocentriques, de faible effectif, réalisées dans une population homogène n'incluant pas les patients ayant une IRC. De plus, le NGAL n'est pas spécifique des « agressions » rénales. Son taux est également augmenté dans d'autres situations où l'apoptose est importante telle que les tumeurs cérébrales (130), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (131) et la pré-éclampsie (132). Une des autres limites de son dosage plasmatique en réanimation est sa capacité à être ultrafiltré et adsorbé par les membranes de dialyse ou d'ultrafiltration en polysulfone (133).

c) IL 18

L'interleukine 18 (IL 18) est une cytokine participant à l'initiation et à la coordination de la réponse immunitaire. Elle est relarguée dans les urines en cas de lésions des cellules tubulaires rénales. Parikh *et al.* ont rapporté dans une étude de 72 patients que la concentration d'IL 18 était plus élevée dans les urines des patients avec une nécrose tubulaire aiguë ou une ischémie post transplantation (134). La sensibilité pour la nécrose tubulaire était de 85% et la spécificité de 88% pour un seuil urinaire d'IL 18  $>500$  pg/ml (technique ELISA). Cependant ces résultats sont à tempérer. En effet, les auteurs n'avaient pas réalisé de biopsies rénales au cours de l'étude afin d'objectiver des lésions rénales tissulaires. La même équipe a également mis en évidence en 2005 une différence significative des taux urinaires de IL 18 entre les patients vivants ou décédés au décours d'un séjour en réanimation (135). Haase *et al.* ont montré que la présence urinaire d'IL 18 était à rapporter à une inflammation systémique (dans les suites d'une chirurgie cardiaque dans l'étude) et non un marqueur prédictif d'IRA

(136). Une autre équipe a également montré que le taux d'IL 18 urinaire en réanimation chez des patients toutes pathologies confondues était faiblement associé au développement d'une IRA (49). Il semble donc que l'IL 18 urinaire soit un mauvais marqueur pour prédire la durée de l'IRA.

d) [TIMP-2]\*[IGFBP7]

Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) et insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) sont deux marqueurs urinaires qui ont été étudiés afin de dépister la survenue d'IRA. Ces deux biomarqueurs sont des protéines exprimées par le rein sain, et contribuent à l'interruption du cycle cellulaire dans les cellules des tubules rénaux en cas de lésions. Le test Nephrocheck® utilise la technologie de l'immunofluorescence pour détecter la présence dans les urines de ces deux biomarqueurs. Dans une étude réalisée chez 92 patients à faible risque rénal en post opératoire, le [TIMP-2]\*[IGFBP7] en post-opératoire immédiat était significativement plus élevé chez les patients qui allaient développer une AKI dans les 48 heures (1,11 [0,55-2,45] vs 0,37 [0,13-0,91]  $p < 0,01$ ). De même, la valeur maximale de [TIMP-2]\*[IGFBP7] dans les six premières heures post-opératoires était le facteur le plus fortement associé à la survenue d'une IRA (aire sous la courbe = 0,67 [IC 95 % (0,56–0,79)] ;  $p=0,0059$ ) (138). Dans leur étude, Gunnerson *et al.* ont montré que chez 375 patients à haut risque rénal, 9 % développaient une IRA modérée ou sévère et que l'aire sous la courbe du [TIMP-2]\*[IGFBP7] était de 0,84 (IC 95 % [0,76-0,90]) (139). La FDA a inclus deux essais comparant le dosage urinaire de [TIMP-2]\*[IGFBP7] et le diagnostic clinique chez 500 de soins intensifs. Bien que le test ait permis d'identifier 92 % et 76 % des patients avec une IRA, il est important de noter que le taux de faux positifs était fréquent, de l'ordre de 50 % (140).

e) KIM-1

La Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) est une protéine transmembranaire des cellules du tube proximal. En dehors de toute atteinte rénale, KIM-1 n'est pas détectable dans les urines des patients, cependant en cas d'ischémie tubulaire, il existe dans les 24-48h une surexpression à la surface des cellules tubulaires et son taux urinaire augmente (141). Son dosage se fait par technique ELISA sur des urines centrifugées. Les premières études l'évaluant comme biomarqueur d'atteinte tubulaire chez l'homme

datent de 2002, et montraient une augmentation de l'expression de KIM-1 sur les biopsies des patients présentant une nécrose tubulaire aigue ainsi que des très haut taux de KIM-1 urinaires chez les patients développant une IRA (142). Liangos *et al.* ont montré que KIM-1 était significativement associé chez les patients en réanimation au recours à l'épuration extrarénale et au décès et ceux même après ajustement sur les facteurs confondant comme la gravité lors de l'admission ou les comorbidités (143). Cette molécule présenterait comme avantage de pouvoir différencier les IRA d'étiologie parenchymateuses des IRA fonctionnelles ou des IRC (142). Deux études du même auteurs réalisées dans un contexte de post-opératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle montrent la bonne sensibilité de KIM-1 pour dépister précocement une IRA (AUC 0,68 pour KIM-1 et 0,59 pour NGAL) (144,145). Ainsi KIM-1 serait un très bon marqueur de l'IRA ischémique. Cependant des réserves ont été émises telles que l'absence de marquage de KIM-1 dans le segment S3 du tubule proximal, zone pourtant très sensible à l'ischémie rénale, et l'absence de validation sur des biopsies de patients ayant une IRA d'étiologie autre que le nécrose tubulaire aigue (146).

b. Estimation du DFG par la formule  $\frac{(U*V)}{P}$

L'IRA se définit par une augmentation de la créatininémie secondaire à une baisse du DFG. Il est actuellement admis que les formules estimées du DFG telles que Cockcroft and Gault, MDRD ou CKD-EPI ne doivent pas être utilisées car elles ont été élaborées pour des patients à l'état stable (147).

Dans un contexte d'IRA, bien qu'il n'existe aucun gold standard pour l'estimation du DFG, les RFE recommandent d'évaluer le DFG à partir des valeurs de la créatininémie et de la créatininurie via la formule :  $\frac{(U*V)}{P}$  en ml/min où U représente la créatininurie en  $\mu\text{mol/l}$ , V le volume urinaire en ml sur une période précise d'au moins une heure (par exemple 24h) et P la créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$  (148). Cette formule est néanmoins soumise aux mêmes limites que les équations précédentes, à savoir le caractère imprévisible de la sécrétion tubulaire de la créatinine (149).

c. Formule du DFG cinétique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation de la fonction rénale et du DFG en aigu est difficile du fait de l'absence d'état stable chez les patients. Waiker *et al.* ont étudié la cinétique de la créatinine en cas d'IRA. Ils ont montré que l'augmentation relative de la créatininémie était différente en fonction de la créatininémie de base du patient. Ainsi, après 24h et une diminution de 90 % de la clairance de la créatinine, la créatininémie augmentait de 246 % chez les patients sains, de 174 % chez les patients avec un DFG initial entre 60 et 90 ml/min, de 92 % pour les patients avec un DFG initial entre 30 et 60 ml/min et uniquement de 47 % pour les sujets avec un DFG inférieur à 30 ml/min (150).

En 2013, Chen développe la formule du DFG cinétique (KeGFR) (151) :

$$KeGFR = \frac{SSP_{Cr} \times CrCl}{MeanP_{Cr}} \times \left( 1 - \frac{24 \times \Delta P_{Cr}}{\Delta Time(h) \times Max \Delta P_{Cr} / Day} \right)$$

Dans cette formule,  $SSP_{Cr}$  correspond à la créatininémie de base du patient et  $CrCl$  à la clairance correspondante (en MDRD ou CKD-EPI). Le rapport  $SSP_{Cr} \times CrCl$  reflète le taux de production de créatinine du patient par rapport à sa masse musculaire (ce qui est à priori constant pour un même patient, qu'il soit en IRA ou non). Le dénominateur correspond à la moyenne de la créatininémie durant le delta de temps  $\Delta t$ .

$SSP_{Cr} \times CrCl / MeanP_{Cr}$  correspond donc au DFG du patient s'il était à l'état stable.

Ainsi, intuitivement, plus le delta de créatininémie sera important ou plus le delta de temps sera court, plus grand sera l'effet sur le DFG.

$\Delta P_{Cr}$  correspond à la différence de créatininémie durant le delta de temps défini  $\Delta t$  ( $\Delta Times(h)$ ).

$\text{Max}\Delta P_{Cr}/\text{Day}$  correspond à l'augmentation maximale de créatinine qui peut se produire par jour chez le patient considéré si la fonction rénale est totalement perdue. La littérature actuelle a montré qu'en cas d'IRA anurique, l'augmentation maximale de créatininémie quotidienne était de 1 à 1,5 mg/dl. Ceci n'est cependant pas vrai pour tous les patients et le  $\text{Max}\Delta P_{Cr}/\text{Day}$  devrait être choisi individuellement pour chaque patient. Une des solutions pour déterminer ce  $\text{Max}\Delta P_{Cr}/\text{Day}$  est de regarder la créatininémie en sortie de dialyse (lorsque le patient est suffisamment stable pour réaliser des séances d'hémodialyse intermittente quotidienne) et de la comparer à la créatininémie en entrée de dialyse de la séance suivante du lendemain. Par convention, Chen recommande d'utiliser un  $\text{Max}\Delta P_{Cr}/\text{Day}$  de 1,5 mg/dl lorsque le calcul de celui-ci n'est pas disponible.

A noter que le chiffre de « 24 » au numérateur correspond au nombre d'heures dans la journée, et est uniquement à utiliser si  $\Delta\text{Times}$  est donné en heures. Si ce delta de temps est donné en minutes, alors il faudra utiliser « 720 » comme constante et  $\text{Max } \Delta P_{Cr}/\text{Half-Day}$ .

En 2015, Dewitte *et al.* évaluent la capacité du KeGFR à prédire la régression à court terme de l'IRA en comparaison autres biomarqueurs connus. 245 patients ont été recrutés lors de leur admission en unité de réanimation pendant six mois et 57 ont été inclus car présentant une IRA dans les 24 premières heures. La récupération rénale était définie comme une normalisation des chiffres de créatininémie et une régression de l'oligurie pendant au moins 48 heures. Dans cette étude, NGAL et [TIMP-2]\*[IGFBP7] avaient une aire sous la courbe pour prédire la récupération rénale de 0,70 et 0,79 respectivement à l'inclusion. Le KeGFR avait l'aire sous la courbe la meilleure pour prédire la récupération rénale à 0,87. Cette étude s'est également intéressée à la capacité de ces biomarqueurs à prédire la survenue « d'évènements rénaux » tels que le décès, le recours à l'épuration extrarénale ou la persistance d'une insuffisance rénale au décours de l'hospitalisation. [TIMP-2]\*[IGFBP7] et KeGFR avait alors la meilleur aire sous la courbe (0,81 pour les deux) (103).

#### IV. Objectifs de l'étude

Actuellement, il n'existe aucune donnée dans la littérature comparant le KeGFR aux moyens usuels de détermination du DFG chez les patients en réanimation (les études précédentes étant basée sur une comparaison du KeGFR avec les marqueurs rénaux d'atteinte tissulaire).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la performance du KeGFR pour détecter des variations significatives de DFG estimé en comparaison à la formule UV/P utilisée classiquement en réanimation et recommandées par les guidelines (148).

Un des objectifs secondaires est d'évaluer les effets d'un haut régime de pression artérielle (PAM = 85 mmHg) sur la filtration glomérulaire chez les patients ayant un antécédent d'hypertension et hospitalisés en réanimation pour un choc septique.

# ARTICLE

## I. Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a common clinical problem in intensive care units (ICU) (occurring in 20 to 60 % of patients) and remains associated with a poor outcome (around 60 % mortality rate) (2,28). AKI is also associated with a prolonged stay in ICU, a high cost of treatment, and long term a deterioration of the quality of life with a need for chronic dialysis following hospitalization in nearly 14 % of surviving patients (29–31).

AKI in critically ill patients occurs mainly in a septic context and is associated with a decrease of the glomerular filtration rate (GFR) (33,35). One of the main treatments of AKI in this setting, apart from etiological management by antibiotics, is the optimization of blood pressure to maintain the kidney perfusion and therefore the GFR. This is made possible with vascular fillings and pressor amines such as norepinephrine (45). However, the mean arterial pressure (MAP) target to optimize the GFR remains debated (55,58,59). As prolonged hypotension increases mortality, international guidelines recommend a MAP target of 65 mmHg, usually sufficient in patients with septic shock. However, a MAP of around 75 to 85 mmHg may reduce the risk for patients with chronic arterial hypertension to develop acute kidney injury (68).

The GFR is also difficult to estimate as current equations (Cockcroft and Gault, MDRD, CKD-EPI) evaluate kidney function when sCr is stable and cannot be applied in the ICU setting (69,70,72). Thus, despite the absence of gold standard, it is recommended to calculate the eGFR from sCr, urinary creatinine (uCr) and urine output using the formula UV/P (148). A newly evaluated eGFR formula was recently proposed by Chen *et al.* (151). This formula calculates the kinetic eGFR (KeGFR) from the baseline sCr,

the volume of distribution, the creatinine production rate, and the quantitative difference between consecutive sCr over a given time. This formula has never been compared to those used in ICU though.

The main objectives of this observational study were (1) to assess the performance of the KeGFR to detect a significant variation in the eGFR compared to the UV/P formula and (2) to assess the value of high level of MAP on the eGFR in critically septic patients with a history of chronic hypertension.

## II. Patients and methods

### 1. Setting and patients

Approval was obtained from our institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, France, number of agreement DC 2016/81) for this non-interventional study. Data and blood samples were collected while patients were under care which conformed with standard procedures, at the time of inclusion or during hospitalization. All patients agreed to participate. If patients were unable to receive this information, it was given to their family.

During a 12-month study period (August 2016–July 2017), we included consecutive patients with a history of chronic hypertension diagnosed with AKI in the first 24 hours following the onset of a septic shock and after hemodynamic stabilization in two ICU's of the Bordeaux University Hospital: one medical and surgical ICU (thoracic or abdominal surgery) and one medical ICU. Non-inclusion criteria were pregnancy, patients aged  $\leq 18$  years, obstructive renal disease, known end-stage renal disease, or severe chronic kidney disease defined by a glomerular-filtration rate (GFR) of  $< 30 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ , RRT or anuria at the time of inclusion or a presumed life expectancy of  $< 24\text{h}$ .

The attending physician treated the selected cohort according to international recommendations and standards of care. Antibiotics were administered within the first hours after admission. Patients were included after the initial management including a fluid challenge to achieve a minimum of 30 ml/kg of crystalloids. Fluid administration was continued if there was hemodynamic improvement based on dynamic criteria (eg, change in pulse pressure, stroke volume variation). Transfusion of albumin or blood products were considered if large amounts of crystalloid solution were needed. The hemodynamic was monitored in all patients using an arterial line and echocardiography. According to the surviving sepsis campaign recommendations (56), the administration of norepinephrine targeted a minimum MAP as low as 65 mmHg. As a MAP of 65 mmHg might be too low in this cohort of patients

with previously known hypertension, the optimal MAP was individualized and titled by the physician in charge with additional endpoints to assess the regional and global perfusion, such as blood lactate concentrations, skin perfusion, mental status or urine output.

## 2. Definitions

Patients were defined as chronic hypertensive if there was at least one antihypertensive treatment (calcic inhibitor, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), beta-blockers or thiazide diuretic) in their usual medical treatment.

Sepsis was defined by a life-threatening organ dysfunction caused by the inappropriate host to an infection with an increase of SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) of at least 2 points (153).

Septic shock was defined by a persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP  $\geq 65$  mmHg and a serum lactate level  $>2$  mmol/l (18 mg/dl) despite adequate volume resuscitation.

AKI was defined according to the KDIGO classification as urine volume  $<0.5$  ml/kg/h for 6h, a sCr increase of  $\geq 0.35$ mg/dl within 48h, or a sCr increase of 1.5 times the baseline value, which was known to have occurred in the previous 7 days (5) (*Table 3*). The baseline sCr level was obtained by calling the referring doctor or by analyzing the patient's medical record. It was supposed to be less than 3 months old.

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.5$ $\mu$ mol/l) increase	$<0.5$ ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	$<0.5$ ml/kg/h for $\geq 12$ hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to $\geq 4.0$ mg/dl ( $\geq 353.6$ $\mu$ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients $<18$ years, decrease in eGFR to $<35$ ml/min per $1.73$ m <sup>2</sup>	$<0.3$ ml/kg/h for $\geq 24$ hours OR Anuria for $\geq 12$ hours

Table 3: KDIGO classification

### 3. Data collection

Data was collected for each patient during two different periods of MAP target proposed by the attending physician, a high-target period with a MAP of either 80 to 85 mmHg and a low-target period with a MAP of either 65 to 70 mmHg. All data was consecutively collected during 6 hours for each MAP target and indifferently during the escalation or the de-escalation of the MAP target.

Demographic and clinical data was obtained from our computer medical database. Thanks to our patient monitoring software (Metavision, iMDSof), all clinical variables were continuously recorded and averaged, including the MAP, fluids administration and norepinephrine dose. SCr and urine creatinine and electrolytes were collected at each change in MAP target.

Adverse events of high dose of norepinephrine was also researched by analyzing supraventricular arrhythmias events or clinical signs of cutaneous necrosis.

Variation of eGFR have been studied at H6 and H12 using the KeGFR and the UV/P formula (Figure 2a and b).

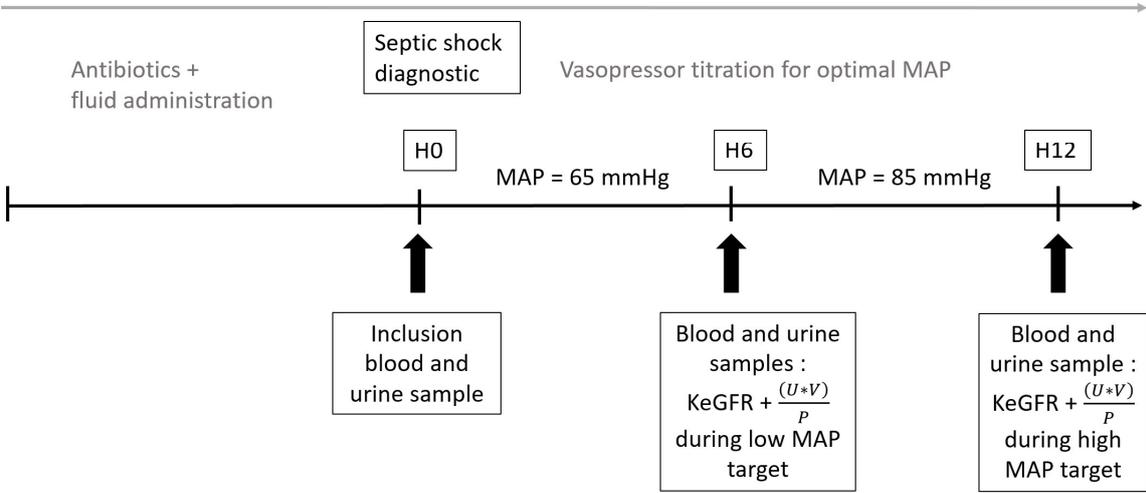


Figure 2a: Study design during escalation of MAP-target

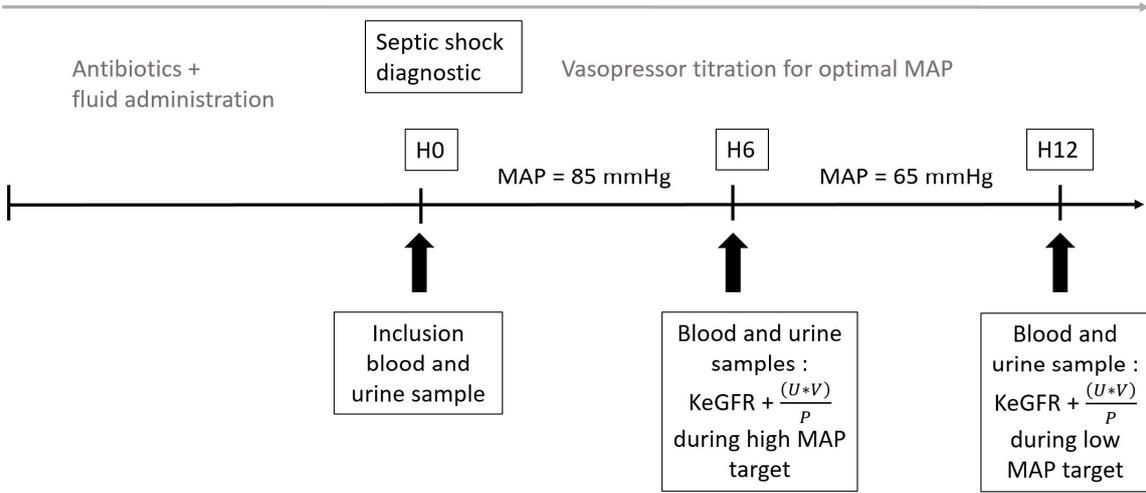


Figure 2b: Study design during de-escalation of MAP-target

In UV/P formula, U is the creatinine urine concentration, V is the volume of urine on 6 hours, and P is the creatinine plasma concentration (152).

The KeGFR formula is calculated as follow:

$$KeGFR = \frac{SSP_{Cr} \times CrCl}{MeanP_{Cr}} \times \left( 1 - \frac{24 \times \Delta P_{Cr}}{\Delta Time(h) \times Max\Delta P_{Cr}/Day} \right)$$

It included baseline sCr ( $SSP_{Cr}$ ) and the corresponding GFR calculated by CKD-EPI equation (CrCl) in order to avoid overestimation of GFR in undernourished patients (153). For the patients without reference value, we used inverted MDRD formula with an arbitrary GFR at 75 ml/mn/1.73m<sup>2</sup> (147,154).  $SSP_{Cr} \times CrCl$  ratio reflects the creatinine production rate of the patient in relation to his muscle mass (which is a priori constant for the same patient, with or without AKI).  $MeanP_{Cr}$  corresponds to the average of sCr during the delta of time  $\Delta t$  (in our study,  $\Delta t = 6h$ ).  $\Delta P_{Cr}$  corresponds to the creatinine difference during  $\Delta t$ . Going from the sCr at inclusion (T0) to the sCr 6 hours later (T6), we used the maximal increase in sCr that could occur if renal function was completely lost ( $Max\Delta P_{Cr}/Day = 1.5$  mg/dl per day, so 0,425 mg/dl per 6 hours), as described by Chen (151). We did the same thing for 6 to 12 hours period.

#### 4. Statistical Analysis

Quantitative parameters are reported as their medians and interquartile ranges, and qualitative parameters are expressed as numbers and percentages. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, when appropriate. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney U test. Matched sets of variables were compared with the Wilcoxon's signed-rank test. A two-factor analysis of variance for repeated measurements (ANOVA) was performed to assess the GFR variation during the high and low MAP target according to the initial GFR at the time of inclusion

assessed by the UV/P formula (below or above 30ml/mn). Correlations between estimated GFR calculations were analyzed using the Spearman's correlation coefficient ( $\rho$ ). Concordance between eGFR was evaluated using the Bland and Altman method. Bias was defined as the mean difference between measurements, whereas precision was defined as the mean absolute value of this difference. The limits of agreement were calculated as the bias  $\pm$  1.96 SD.

The sample size of the study (15 patients) was computed to achieve 90 % power in showing a 10 % eGFR variation during each MAP target.

All tests were two-sided, and a P-value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Statistical analysis were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) and GraphPad Prism version 6.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA).

### III. Results

#### 1. Study Populations

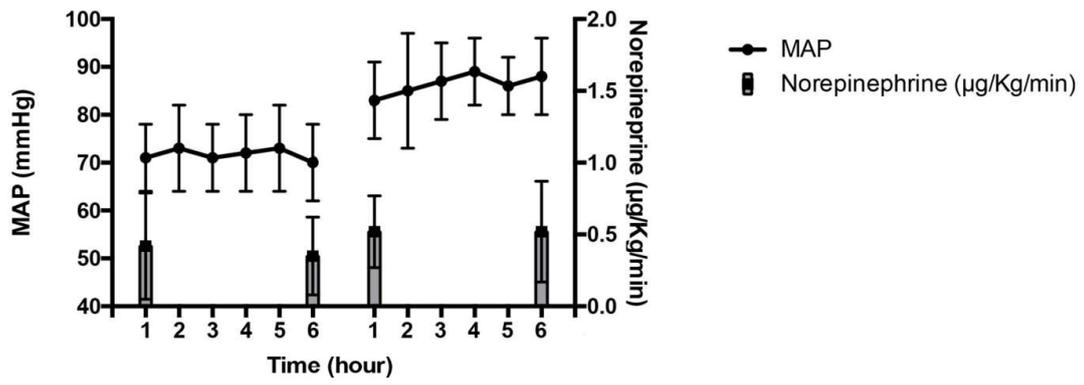
We enrolled 26 patients and followed them for 12 hours during two distinct periods of MAP target. Main baseline characteristics were described in table 4. Data was collected for 12 patients during the escalation of the MAP target and for 14 patients during the de-escalation of the MAP target.

According to our inclusion criteria, all patients presented AKI at inclusion with a KDIGO 2 stage in half of the cases and all patients had chronic hypertension before hospitalization, treated by a calcic inhibitor (50 %), an angiotensin converting enzyme inhibitor (39 %), beta-blockers (42 %) or thiazide diuretics (8 %).

The sCr baseline was 71 [53-90]  $\mu\text{mol/l}$  and the eGFR baseline, calculated according to the CKD-EPI formula, was 92 [75-104]  $\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ .

The fluid balance was largely positive before the introduction of norepinephrine with an input-output balance of 3750 [2950-7000] ml.

MAP was significantly different between the two distinct periods of study ( $P < 0.001$ ). During the six-hour period targeting a low MAP level, the MAP was 69 [67-75] mmHg. During the six-hour period targeting a high MAP level, the MAP was 85 [82-88] mmHg (*Figure 3*). To obtain a high MAP target, patients had a significantly greater need for norepinephrine (0.3 [0.13-0.5]  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$  vs 0.5 [0.33-0.6]  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ ;  $P < 0.001$ ). There was no difference in the fluid balance during the two MAP target period (500 [275-825] ml vs 500 [375-900] ml in the low and high MAP target respectively,  $P = 0.4$ ).



	Objective MAP = 65 mmHg	Objective MAP = 85 mmHg	p
MAP -mmHg	69 [67-75]	85 [82-88]	P < 0.001
Norepinephrine infusion rate µg/kg/mn	0.3 [0.13-0.5]	0.5 [0.33-0.6]	P < 0.001

Figure 3: MAP according to the norepinephrine infusion rate

Characteristics	n= 26
Age -yr	69 [61-75]
Male sex -no. (%)	21 (80%)
Size -cm	170 [165-175]
Weight -kg	80 [65-94]
BMI	27 [24-32]
<b>Comorbidity</b>	
Hypertension -no. (%)	26 (100%)
Coronaropathy -no. (%)	7 (27%)
Valvular disease -no. (%)	3 (12%)
Rhythmic disease -no. (%)	8 (31%)
Heart Failure -no. (%)	4 (15%)
Peripheral arterial disease -no. (%)	1 (4%)
Ischemic stroke -no. (%)	1 (4%)
Chronic kidney failure -no. (%)	4 (15%)
Respiratory disease -no. (%)	8 (31%)
Diabetes mellitus -no. (%)	10 (39%)
Thromboembolic disease -no. (%)	1 (4%)
Hepatic disease -no. (%)	1 (4%)
Neoplastic disease -no. (%)	10 (39%)
Smoke -no. (%)	7 (27%)
Medical/Surgical patients -no (%)	12 (46%)/14 (54%)
sCr baseline - $\mu\text{mol/l}$	71 [53-90]
CKD-EPI baseline -ml/mn/1,73m <sup>2</sup>	92 [75-104]
<b>Antihypertensive treatment</b>	
calcium channel blocker -no. (%)	13 (50%)
angiotensin converting enzyme inhibitor -no. (%)	10 (39%)
beta-blocker -no. (%)	11 (42%)
thiazide diuretic -no. (%)	2 (8%)
SOFA (admission)	9 [7-13]
IGS2 (admission)	52 [36-62]
<b>KDIGO</b>	
	1 9 (35%)
	2 13 (50%)
	3 4 (15%)
Input-output balance before norepinephrine initiation -ml	3750 [2950-7000]
MAP -mmHg	71 [65-72]
Norepinephrine initiation-inclusion -hours	19 [12-42]
Serum lactate levels after fluid optimization -mmol/l	1.5 [1.1-2.8]
Nephrotoxic treatment -no. (%)	24 (92%)
Treatment affecting tubular creatinine secretion -no. (%)	1 (4%)

Table 4 : Demographic patients 'characteristics

## 2. eGFR comparison

Spearman’s correlation coefficient ( $\rho$ ) between eGFR calculations was 0.71 ( $P < 0.001$ ).

The analysis of the concordance of the two formulas used for the estimation of GFR via Bland Altman method finds a bias at 1.3 ml/mn. The limits of agreement were very wide [-53 to 55 ml/mn] (Figure 4).

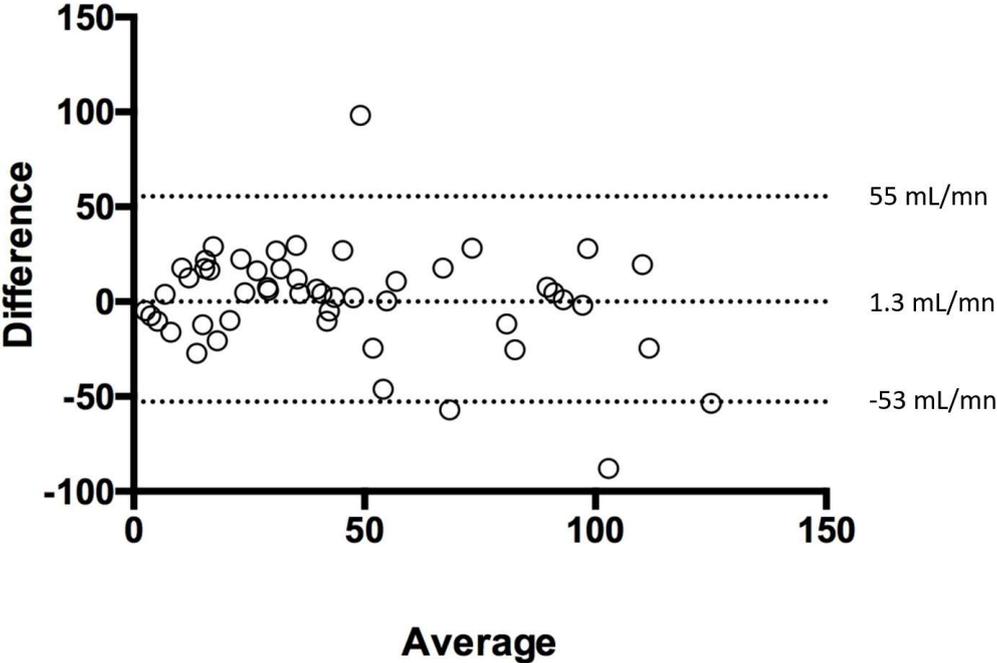


Figure 4: Bland-Altman diagram: study of concordance of UV/P and KeGFR formulas for estimation of GFR

### 3. eGFR evolution according to the MAP target

Table 5 summarizes the evolution of the main blood and urinary parameters according to the MAP target.

The eGFR calculated with the UV/P formula increases with the rise of the MAP from 35 [22-61] ml/mn during the low-target period to 49 [24-88] ml/mn during the high-target period (P=0.001). This increase was not retrieved when eGFR was estimated using the KeGFR formula with a value ranging from 42 [26-62] ml/mn/1,73m<sup>2</sup> to 40 [16-78] ml/mn/1,73m<sup>2</sup> (P=0.93) during the low and the high-target period respectively. The MAP increase was associated with a significant improvement in the diuresis (0.7 [0.3-1] ml/kg/h to 0.9 [0.4-1.4] ml/kg/h; P=0.05), in natriuresis (30 [22-55] mmol/l to 48 [29-71] mmol/l; P=0.04) and a significant sCr decrease (128 [84-192] μmol/l to 126 [76-196] μmol/l; P=0.008). However, there was no improvement in the tubular function with a persistent proteinuria without albuminuria (1 [0.7-1.5] g/l to 1.2 [0.6-1.5] g/l; P=0.43), and no change in urinary osmolarity (408 [350-420] mOsm/l to 410 [359-486] mOsm/l; P=0.75).

The eGFR at the time of inclusion estimated by the UV/P formula interacted on the eGFR variation during the two MAP target period. Patients with an eGFR below 30 ml/mn at inclusion presented a mean eGFR variation of 10 (+/-22) ml/mn during the high MAP target period vs 37 (+/-62) ml/mn for patients with an eGFR at inclusion above 30ml/mn (P=0.05).

	Inclusion	Low MAP target period	High MAP target period	P
<b>MAP</b> mmHg	71 [65-72]	69 [67-75]	85 [82-88]	P < 0.001
<b>Norepinephrine infusion rate</b> µg/kg/mn	0.3 [0.2-0.5]	0.3 [0.13-0.5]	0.5 [0.33-0.6]	P < 0.001
<b>sCr</b> µmol/l	124 [75-192]	128 [84-192]	126 [76-196]	P = 0.008
<b>uCr</b> mmol/l	5.5 [3.5-9.3]	5.9 [3.2-9.7]	5.7 [3.3-13.6]	P = 0.06
<b>Diuresis</b> ml/kg/h	0.6 [0.3-1]	0.7 [0.3-1]	0.9 [0.4-1.4]	P = 0.05
<b>Proteinuria</b> g/l	1.2 [0.5-1.6]	1 [0.7-1.5]	1.6 [0.6-1.5]	P = 0.43
<b>Albuminuria</b> g/l	0.05 [0.01-0.3]	0.04 [0.02-0.09]	0.04 [0.01-0.2]	
<b>Urinary osmolarity</b> mOsm/l	420 [353-466]	408 [350-420]	410 [359-486]	P = 0.75
<b>Urinary sodium</b> mmol/l	37 [20-57]	30 [22-55]	48 [29-71]	P = 0.04
<b>eGFR by KeGFR</b> ml/mn/1,73m <sup>2</sup>	NA	42 [26-62]	40 [16-78]	P = 0.93
<b>eGFR (CICr) by UV/P</b> ml/mn	35 [22-61]	35 [22-61]	49 [24-88]	P = 0.001

Table 5: Evolution of mean blood and urine parameters according MAP level

#### 4. Adverse events of high norepinephrine infusion rate

The use of a higher dose of norepinephrine to obtain a higher level of MAP was not at the origin of a more important rate of adverse events (*Table 6*). Seven patients (27 %) presented with rhythm disorders in the type of atrial fibrillation and those regardless of MAP level. In our study, no patient suffered from acute coronary events or cutaneous necrosis.

Severity of the patients remained the same if we base ourselves on the hepatic readings (TGO = 51 [30-109] UI/l and TGO = 56 [36-105] UI/l for two periods of MAP; P= 0.22) or cardiac disorders (troponin =0.06 [0.005-0.145] ng/ml vs 0.03 [0-0.11] ng/ml for two periods of MAP; P=0.42). Similarly, lactate levels remained no different (1.4 [1.1-1,2] mmol/l vs 1.4 [1-1.9] mmol/l for two periods of MAP; P=0.70), as blood pH (7.40 [7.32-7.44] vs 7.39 [7.33-7.44] respectively; P=0.13).

	<b>MAP = 65 mmHg</b>	<b>MAP = 85 mmHg</b>	<b>p</b>
<b>TGO -UI/l</b>	51 [30-109]	56 [36-105]	P = 0.22
<b>Atrial Fibrillation -no. (%)</b>	7 (27%)	7 (27%)	P = 1
<b>Troponin -ng/ml</b>	0,06 [0,005-0,145]	0,03 [0-0,11]	P = 0.42
<b>Acute Coronary Events -no. (%)</b>	0(0%)	0 (0%)	P = 1
<b>Lactates -mmol/l</b>	1.4 [1.1-1.2]	1.4 [1-1.9]	P = 0.70
<b>Blood pH</b>	7.40 [7.32-7.44]	7.39 [7.33-7.44]	P = 0.13
<b>Cutaneous Necrosis -no. (%)</b>	0(0%)	0 (0%)	P = 1

Table 6: Adverse events of high levels of MAP

## IV. Discussion

In this observational study, the main objective was to compare the reference formula for the estimation of GFR in the ICU setting with the KeGFR formula. Our study found a poor but significant correlation. However, the concordance between these two formulas was low.

UV/P formula is recommended in ICU to estimate the eGFR (148). This formula presents the advantage of involving diuresis on a period and thus can be used in absence of the stable state on the opposite other equations (Cockcroft and Gault, MDRD, CKD-EPI) (149). It is nevertheless subject to the same limitations than those equations, namely the unpredictable character of tubular secretion of creatinine (149). Indeed, in a stable situation, the concentration of creatinine remains stable in the same patient, reflecting its production (74). This endogenous muscle production is influenced by different factors such as age, sex, race, weight. Similarly, creatinine concentration also depends on glomerular creatinine filtration and tubular creatinine secretion (10 to 40 % of the urinary elimination of creatinine is due to its tubular secretion). Furthermore, many drugs used in ICU inhibit tubular creatinine secretion, leading to an increase in serum creatinine and this in the absence of AKI. In our study, only one patient received this type of treatment.

Waiker *et al.* have studied the kinetics of creatinine in patients with AKI. They showed that the relative increase in sCr was different depending on the patient's baseline sCr. Thus, after 24 hours and a 90 % decrease in creatinine clearance, sCr increased by 246 % in healthy patients, 174 % in patients with an initial GFR between 60 and 90 ml/mn, 92 % in patients with an initial GFR between 30 and 60 ml/mn and only 47 % in subjects with a GFR of less than 30 ml/mn (149). KeGFR developed by Chen *et al.*, including the patient's baseline sCr and its corresponding clearance, means that his endogenous production that is a priori stable for a same patient whether with AKI or not (151).

To our knowledge, few studies have evaluated this formula. In 2015, Dewitte *et al.* evaluated in 245 ICU patients the ability of KeGFR to predict short-term regression of AKI in comparison with other biomarkers (NGAL; [TIMP-2]\*[IGFBP7]). KeGFR had the best area under curve (AUC) to predict kidney

recovery (AUC=0,87). KeGFR also had the best ability to predict the occurrence of “kidney events” such as death, use of renal replacement therapy (RRT) or persistence of kidney failure at the time of hospitalization (AUC=0,81) (103).

One of the main reasons of this poor concordance is the lack of integration of diuresis variation in the KeGFR calculation. However, in our study, it is the parameter that varies most. Indeed, this formula includes Max $\Delta$ PCr/Day which corresponds to the maximum creatinine increase that can occur per day in the patient under consideration if renal function is totally lost. Current literature has shown that in the case of an AKI with anuria, the maximum increase in daily sCr was 1 to 1.5 mg/dl. But is not true for all patients and the Max $\Delta$ PCr/Day should be chosen individually for each patient. One way to determine this Max $\Delta$ PCr/Day is to assess the sCr at the end of dialysis (when the patient is stable enough to perform daily intermittent hemodialysis sessions) and compare it to the sCr at the beginning of dialysis during the next session the next day. By convention, Chen *et al.* recommends using a Max $\Delta$ PCr/Day of 1.5 mg/dl when this calculation is not possible and this is the value that has been used in our study.

Concerning the secondary endpoint and the comparison of eGFR and blood and urine parameters during the two-distinct periods of MAP target, our study suggest that a high MAP target after fluid optimization may be beneficial on glomerular filtration, with a significant diuresis increase and a significant sCr decrease.

Acute circulatory failure is the main cause of AKI, during low cardiac output and/or low MAP. Relationship between the MAP target and occurrence of AKI during septic shock remains uncertain with conflicting results in the literature.

Some data suggest that MAP levels above the guidelines may decrease the risk of AKI (54-56). In 2014, an observational multicenter study (FINNAKI study) in 423 patients with sepsis showed that patients who developed an AKI had lower average MAP levels than those without AKI. Thus, in this study, the

MAP threshold value for predicting the occurrence of AKI was 72,7 mmHg (AUC 0,63, IC95 % [0,71-0,81]) (57).

However, four prospective studies compared the effect of titration of norepinephrine to have PAM levels around to 90 mmHg. They did not show improvement in metabolic parameters or improvement on tissue perfusion at high level of MAP (60-63).

In 2014, the multicenter, a randomized French study SEPSISPAM (68), studied the mortality at D28 of 800 patients in ICU with septic shock under two different regimens of MAP: 65-70 mmHg according to the current recommendations vs 80-85 mmHg, obtained with vascular filling and norepinephrine titration. Although there was no difference in mortality, the sub-group analysis showed lower rates of patients who had doubled sCr with high MAP levels and who had chronic hypertension (52 % for patients with lower MAP level vs 38,9 % for patients with high MAP level; P=0,02). The same applies to RRT (42,2 % vs 31,7 %; P=0,04). In this study, the interpretation of the results is hampered by the difficulty of patients remaining within the target of the MAP objective.

One of the strong points of our study is the difference in the MAP in each patient, which allows us to have two distinct periods of evaluation. Similarly, in the SEPSISPAM study, 3,6 % of patients in the high MAP group had to reduce their dose of norepinephrine after the onset of supraventricular rhythms disorders. In our study, we did not find any serious adverse events during the high MAP period. 27 % of patients had atrial fibrillation, but septic shock is a known trigger of supraventricular rhythm disorders (155).

The mean sCr is 151  $\mu\text{mol/l}$  for the low MAP period and 141  $\mu\text{mol/l}$  for the high MAP period (median: 128 [84-192]  $\mu\text{mol/l}$  to 126 [76-196]  $\mu\text{mol/l}$  respectively; P=0,008). sCr individual variations are weak, but they are already significant on a 6-hours period. Despite the little variation of sCr, there is a significant variation of eGFR via the UV/P formula probably due to a significant increase in diuresis. Although low, these sCr variations are reliable and are not secondary to being measured in an uncertain way. In our laboratory, sCr is measured via the Jaffe method with a correction of -18  $\mu\text{mol/l}$  corresponding to the non-creatinine chromogen. This assay method is calibrated by IDMS (Isotope

Dilution Mass Spectrometry). Since all samples were taken at the Bordeaux Hospital, there were no inter-laboratory variability. Concerning the intra-laboratory variability, the coefficient of the intra-automata variation and between the two automata performing the sCr measurements are less than 2,5 % and thus satisfy the SFBC (Société Française de Biologie Clinique) standards.

In this study, one of the parameters seems to be important in predicting a good improvement in glomerular filtration when MAP increases, is the eGFR at inclusion. Indeed, in our patients, we found that those with eGFR >30 ml/mn at inclusion improved their glomerular filtration at high MAP levels more than patients with eGFR <30 ml/mn at inclusion. These results may be the consequence of more severe renal lesions with tubular damage for patients with an eGFR <30 ml/mn at inclusion, that cannot be improved by the optimization of renal perfusion. However, these results must be interpreted with caution because they are sub-group analysis.

Similarly, in our study, we observed a significant improvement of diuresis with high MAP levels. That is can an advantage to control hydric overload which is not always easy to manage in ICU patients.

This observational study has several limits. The main limit is patient's severity, which was moderately low and does not allow us to generalize our results. The SOFA at inclusion was 9 [7-13] in our study, 9 [7-12] in the FINNAKI study and  $10.8 \pm 3.1$  in the SEPSISPAM study. The lactate level was also low at inclusion but it was measured after the hemodynamic stabilization of the patients (57, 68). The fluid loading was also optimized with a higher vascular filling than in previous studies (54,60–62,68). During the 12 hours of study, the lactate level and the pH were already corrected and did not change. However, patients with high MAP target had a better GFR, whether norepinephrine escalated or de-escalated. Thus, the improvement of the glomerular filtration in our patient may have been the consequence of better kidney perfusion pressure rather than the improvement of the general condition.

Despite good renal function improvement during the increase of MAP, in the SEPSISPAM study, mortality was similar under the two different regimens of MAP. So the prognostic advantage of

maintaining a high MAP could be questioned especially since the quality of life and the number of re-hospitalizations following ICU stay have not been studied. A decrease of the number of patients requiring RRT after ICU hospitalization could be an additional argument for targeting higher MAP levels in patients with chronic hypertension and could justify a randomized study to confirm our secondary endpoint.

## V. Conclusion

The concordance between the KeGFR and the reference UV/P formula, to estimate the GFR during two consecutive blood pressure targets in septic critically ill patients with chronic hypertension, was low. The eGFR, assessed by the UV/P formula, and the diuresis significantly improved during a high MAP target period without causing serious adverse effects. Patients with a higher GFR, at the time of the MAP target increase, could have better improved their renal function.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 1 janv 2004;30(1):33-7.
2. Uchino S. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA.* 17 août 2005;294(7):813.
3. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* févr 1996;24(2):192-8.
4. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* déc 2002;8(6):509-14.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* août 2004;8(4):R204-212.
6. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R73.
7. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 8 janv 2007;23(4):1203-10.
8. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, Nahas AME. The Outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability. *Am J Kidney Dis.* déc 2005;46(6):1038-48.
9. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients\*: *Crit Care Med.* mai 2008;36(5):1397-403.
10. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery. *Circulation.* 12 mai 2009;119(18):2444-53.
11. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, et al. Long-Term Risk of Mortality and Acute Kidney Injury During Hospitalization After Major Surgery: *Ann Surg.* mai 2009;249(5):851-8.
12. Åhlström A, Kuitunen A, Peltonen S, Hynninen M, Tallgren M, Aaltonen J, et al. Comparison of 2 Acute Renal Failure Severity Scores to General Scoring Systems in the Critically Ill. *Am J Kidney Dis.* août 2006;48(2):262-8.
13. 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.* 11 avr 2007;2(3):418-25.

14. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. nov 2001;10(6):785-92.
15. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 1 sept 2009;24(9):2739-44.
16. O’Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute Renal Disease, as Defined by the RIFLE Criteria, Post-Liver Transplantation. *Am J Transplant*. janv 2007;7(1):168-76.
17. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 25 févr 2009;20(3):672-9.
18. Chertow GM. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*. 1 nov 2005;16(11):3365-70.
19. 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.
20. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. mai 2012;81(9):819-25.
21. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery–associated acute kidney injury: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2009;138(6):1370-6.
22. Ostermann M, Chang RWS. Challenges of defining acute kidney injury. *QJM*. 1 mars 2011;104(3):237-43.
23. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. oct 2009;35(10):1692-702.
24. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2011;15(1):R16.
25. Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU Program Users Group T. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*. 2008;12(6):R144.
26. Notice. *Kidney Int Suppl*. mars 2012;2(1):1.
27. 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*. 1 avr 2007;18(4):1292-8.
28. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boissramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* [Internet]. déc 2017 [cité 13 juill 2017];7(1). Disponible sur: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0260-y>
29. Bagshaw SM. Epidemiology of renal recovery after acute renal failure: *Curr Opin Intern Med*. févr 2007;6(1):31-7.

30. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WCS, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 5 juin 2007;22(9):2513-9.
31. Schifffl 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*. 1 août 2012;5(4):297-302.
32. Janssen WM, Beekhuis H, de Bruin R, de Jong PE, de Zeeuw D. Noninvasive measurement of intrarenal blood flow distribution: kinetic model of renal <sup>123</sup>I-hippuran handling. *Am J Physiol*. oct 1995;269(4 Pt 2):F571-580.
33. Epstein FH, Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. *N Engl J Med*. 9 mars 1995;332(10):647-55.
34. Zhang W, Edwards A. Oxygen transport across vasa recta in the renal medulla. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 1 sept 2002;283(3):H1042-55.
35. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *AJP Regul Integr Comp Physiol*. 7 sept 2006;292(1):R1-17.
36. Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol*. mai 1978;234(5):F357-370.
37. Johnson MD, Malvin RL. Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II. *Am J Physiol*. avr 1977;232(4):F298-306.
38. Porush JG, Kaloyanides GJ, Cacciaguida RJ, Rosen SM. The Effects of Angiotensin II on Renal Water and Electrolyte Excretion in Normal and Caval Dogs\*. *J Clin Invest*. 1 déc 1967;46(12):2109-22.
39. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L. Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role. *Circ Res*. 28 juin 2002;90(12):1316-24.
40. Flemming B, Arenz N, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Persson PB. Time-dependent autoregulation of renal blood flow in conscious rats. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2001;12(11):2253-62.
41. Takenaka T, Harrison-Bernard LM, Inscho EW, Carmines PK, Navar LG. Autoregulation of afferent arteriolar blood flow in juxtamedullary nephrons. *Am J Physiol*. nov 1994;267(5 Pt 2):F879-887.
42. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med Camb Mass*. août 2008;14(7-8):502-16.
43. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 11 janv 1995;273(2):117-23.
44. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2006;174(12):1319-26.
45. Russell JA. Management of Sepsis. *N Engl J Med*. 19 oct 2006;355(16):1699-713.

46. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG, Baines A, Grisham MB, Cockrell AS, et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Physiol.* juin 1999;276(6 Pt 2):H1943-1950.
47. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation.* 14 août 2007;116(7):793-802.
48. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* juin 2007;35(6):1599-608.
49. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* avr 1984;100(4):483-90.
50. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 20 mai 1993;328(20):1471-7.
51. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal Histopathology During Experimental Septic Acute Kidney Injury and Recovery\*: *Crit Care Med.* janv 2014;42(1):e58-67.
52. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* nov 2011;121(11):4210-21.
53. Lerolle N. submitted.
54. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, Skarzynski M, Bretagnol A, Buret J, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care.* 2011;15(3):R135.
55. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med.* juill 2009;35(7):1225-33.
56. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* févr 2013;41(2):580-637.
57. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen K-M, Korhonen A-M, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care.* 2013;17(6):R295.
58. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* août 2005;31(8):1066-71.
59. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(6):R181.
60. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* avr 2005;33(4):780-6.
61. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R92.

62. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med.* juin 2009;37(6):1961-6.
63. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* août 2000;28(8):2729-32.
64. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 28 févr 2008;358(9):877-87.
65. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert P-E, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 25 août 2007;370(9588):676-84.
66. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 19 oct 1995;333(16):1025-32.
67. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 4 mars 2010;362(9):779-89.
68. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 24 avr 2014;370(17):1583-93.
69. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
70. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 mars 1999;130(6):461-70.
71. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis.* janv 2003;41(1):1-12.
72. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 mai 2009;150(9):604-12.
73. Poggio ED. 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.* 12 janv 2005;16(2):459-66.
74. Shaffer. The excretion of creatinine and creatine in health and disease. *American Journal of Physiology.* 1908;
75. DeSanto NG. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *American Journal of Nephrology.* 1991;
76. Miller BF. The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest.* 1938;
77. Shannon JA. The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest.* 1935;

78. Shemesh O. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International*. 1985;
79. Smith, HW. *The kidney : structure and function in health and disease*. New York : Oxford University Press Inc. 1951;
80. Hsu C-Y, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. mai 2002;61(5):1567-76.
81. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*. juin 1985;27(6):928-37.
82. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 1 nov 2009;20(11):2305-13.
83. Brochner-Mortensen J, Jensen S, Rodbro P. Assessment of renal function from plasma creatinine in adult patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1977;11(3):263-70.
84. Papadakis MA, Arief AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med*. mai 1987;82(5):945-52.
85. Jaffe M. Ueber den Neiderschlag, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z Physiol Chem*. 1886;
86. Abderhalden E. Über die Anhydridstruktur der Proteine. *Z Physiol Chem*. 1924;
87. Cook JG, Association of clinical Biochemists' Scientific and Technica Committee. Factors influencing the assay of creatinine. *Ann Clin Biochem*. nov 1975;12(6):219-32.
88. Bowers LD, Wong ET. Kinetic serum creatinine assays. II. A critical evaluation and review. *Clin Chem*. avr 1980;26(5):555-61.
89. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*. janv 1986;23 ( Pt 1):1-25.
90. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol*. nov 1985;84(5):659-64.
91. Parry DM. Use of Single-Value Protein Compensation of the Jaffe Creatinine Assay Contributes to Clinically Significant Inaccuracy in Results. *Clin Chem*. 16 nov 2007;54(1):215-6.
92. Chan MH, Ng K, Szeto C, Lit LC, Chow K, Leung C, et al. Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem*. 1 nov 2004;41(6):482-4.
93. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. mars 2008;54(3):559-66.
94. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. juin 2004;344(1-2):137-48.

95. Thienpont LM, Van Landuyt KG, Stöckl D, De Leenheer AP. Candidate reference method for determining serum creatinine by isocratic HPLC: validation with isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and application for accuracy assessment of routine test kits. *Clin Chem.* juill 1995;41(7):995-1003.
96. Delanaye P. Importance of the creatinine calibration in the estimation of GFR by MDRD equation. *Nephrol Dial Transplant.* 19 déc 2005;21(4):1130-1130.
97. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: A practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int.* oct 2005;68(4):1884-7.
98. Séronie-Vivien S, Galteau M-M, Carlier M-C, Hadj-Aissa A, Hanser A-M, Hym B, et al. Impact of standardized calibration on the inter-assay variation of 14 automated assays for the measurement of creatinine in human serum. *Clin Chem Lab Med CCLM [Internet].* 1 janv 2005 [cité 25 juill 2017];43(11). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2005.43.issue-11/cclm.2005.213/cclm.2005.213.xml>
99. Shannon and Smith. renal clearance of inulin. 1938;
100. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 24 mai 2016;315(20):2190.
101. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 14 juill 2016;375(2):122-33.
102. Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Boer W, De Waele E, Van Gorp V, et al. Fractional excretion of urea to differentiate transient from persistent acute kidney injury: Should we still trust old tools in the biomarker era? *J Crit Care.* oct 2012;27(5):514-5.
103. Dewitte A, Joannes-Boyau O, Sidobre C, Fleureau C, Bats M-L, Derache P, et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 nov 2015;10(11):1900-10.
104. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care.* 2012;16(5):R165.
105. Cruz DN, Mehta RL. Acute kidney injury in 2013: Breaking barriers for biomarkers in AKI—progress at last. *Nat Rev Nephrol.* 24 déc 2013;10(2):74-6.
106. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury: *Crit Care Med.* avr 2008;36(Suppl):S159-65.
107. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem.* 1 janv 2000;37(1):49-59.
108. Norlund L, Fex G, Lanke J, von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum  $\beta_2$ -microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest.* janv 1997;57(6):463-70.
109. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* janv 1999;59(8):587-92.

110. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury: Curr Opin Crit Care. déc 2010;16(6):533-9.
111. Herget-rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int. sept 2004;66(3):1115-22.
112. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. Am J Kidney Dis. août 2002;40(2):221-6.
113. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. sept 2011;58(3):356-65.
114. Villa P, Jiménez M, Soriano M-C, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. Crit Care Lond Engl. avr 2005;9(2):R139-143.
115. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol JASN. oct 2003;14(10):2534-43.
116. Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, De Paola L, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1 nov 2009;24(11):3398-403.
117. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. déc 2009;54(6):1012-24.
118. Mishra J. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. J Am Soc Nephrol. 1 déc 2004;15(12):3073-82.
119. Cruz DN, Gaião S, Maisel A, Ronco C, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. Clin Chem Lab Med CCLM
120. 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. The Lancet. avr 2005;365(9466):1231-8.
121. Srisawat N, Murugan R, Lee M, Kong L, Carter M, Angus DC, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. Kidney Int. sept 2011;80(5):545-52.
122. Breidthardt T, Socrates T, Drexler B, Noveanu M, Heinisch C, Arenja N, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. Crit Care. 2012;16(1):R2.
123. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. Ann Intern Med. 3 juin 2008;148(11):810-9.
124. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. J Am Coll Cardiol. avr 2011;57(17):1752-61.

125. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127.
126. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study\*: *Crit Care Med*. févr 2009;37(2):553-60.
127. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis: *Crit Care Med*. janv 2009;37(1):96-104.
128. Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and  $\alpha$ 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. janv 2011;39(1):38-43.
129. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 déc 2010;5(12):2154-65.
130. Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA. Urinary Biomarkers Predict Brain Tumor Presence and Response to Therapy. *Clin Cancer Res*. 27 mars 2008;14(8):2378-86.
131. Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, Walker TR, Fox VL, Moses MA. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. août 2008;14(8):1091-6.
132. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. janv 2008;87(12):1370-3.
133. Bobek I, Gong D, De Cal M, Cruz D, Chionh CY, Haapio M, et al. Removal of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by extracorporeal therapies: Removal of NGAL by extracorporeal therapies. *Hemodial Int*. 10 mars 2010;14(3):302-7.
134. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mars 2004;43(3):405-14.
135. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. juill 2006;70(1):199-203.
136. 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.
137. 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*. 1 août 2010;5(8):1497-505.
138. Finge T, Bertran S, Louart B, Candela D, Lefrant JY, Muller L. Intérêt du dosage urinaire de [TIMP-2]\*[IGFBP7] (Nephrocheck©) en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

dans le dépistage précoce de l'acute kidney injury : résultats préliminaires. *Anesth Réanimation*. sept 2015;1:A284.

139. 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*. févr 2016;80(2):243-9.
140. FDA. FDA allows marketing of the first test to assess risk of developing acute kidney injury. 2014.
141. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJL, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. juin 2007;212(2):209-17.
142. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. juill 2002;62(1):237-44.
143. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-Acetyl-beta-(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 24 janv 2007;18(3):904-12.
144. 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*. 1 mai 2009;4(5):873-82.
145. 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*. avr 2008;73(7):863-9.
146. Rosen S, Heyman S. Concerns about KIM-1 as a urinary biomarker for acute tubular necrosis (ATN). *Kidney Int*. mai 2003;63(5):1955.
147. Hoste EAJ, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant*. 1 avr 2005;20(4):747-53.
148. Ichai, Vinsonneau C, souweine. Insuffisance rénale aigüe en périopératoire et en réanimation. *RFE*; 2015.
149. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. nov 2006;27(4):173-84.
150. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 25 févr 2009;20(3):672-9.
151. Chen S. Retooling the Creatinine Clearance Equation to Estimate Kinetic GFR when the Plasma Creatinine Is Changing Acutely. *J Am Soc Nephrol*. 1 juin 2013;24(6):877-88.
152. Smith. Renal clearance of substances with specific behaviour reflects GFR. *The kidney*. 1951.
153. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk Implications of the New CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Compared With the MDRD Study Equation for Estimated GFR: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. avr 2010;55(4):648-59.
154. Pickering JW, Endre ZH. Back-Calculating Baseline Creatinine with MDRD Misclassifies Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 juill 2010;5(7):1165-73.

155. Rudiger et al. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Medecine. Jun 2007.

# 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.