



HAL
open science

Description des trajectoires fonctionnelles rénales après une insuffisance rénale aiguë en réanimation : une cohorte prospective bordelaise de 5 ans

Arthur Orioux

► To cite this version:

Arthur Orioux. Description des trajectoires fonctionnelles rénales après une insuffisance rénale aiguë en réanimation : une cohorte prospective bordelaise de 5 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03011904

HAL Id: dumas-03011904

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03011904>

Submitted on 18 Nov 2020

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 MÉDICALES

Année : 2020

Thèse n°3154

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DISCIPLINE : NÉPHROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2020

par **Arthur ORIEUX**

né le 14 mai 1993 à la Roche-sur-Yon (85)

**DESCRIPTION DES TRAJECTOIRES FONCTIONNELLES RÉNALES
APRÈS UNE INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË EN RÉANIMATION :
UNE COHORTE PROSPECTIVE BORDELAISE DE 5 ANS**

Sous la direction de :

Monsieur le Docteur Sébastien RUBIN

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Christian COMBE	Président du Jury
Monsieur le Professeur Emmanuel CANET	Rapporteur
Monsieur le Professeur Alexandre BOYER	Membre du Jury
Monsieur le Professeur Lionel COUZI	Membre du Jury
Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE	Membre du Jury
Monsieur le Docteur Sébastien RUBIN	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A **Monsieur le Professeur Christian COMBE**. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Vous m'avez accordé votre confiance et m'avez aidé à progresser depuis le début de mon internat et mes « balbutiements » néphrologiques. Votre passion pour l'enseignement est très appréciable et vos visites professorales dans le service de Néphrologie, resteront un très bon souvenir de mon internat. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A **Monsieur le Professeur Emmanuel CANET**. C'est un honneur que tu aies accepté de rapporter ce travail. Ton expertise et tes travaux en réanimation néphrologique sont une source d'inspiration pour moi. Mon court passage dans le service de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Nantes durant l'été 2018 restera un excellent souvenir de ma formation. Ton encadrement et tes conseils pour mon « premier congrès » ont été précieux. J'espère que ce travail sera le début de collaborations futures entre les services de Médecine Intensive Réanimation de Nantes et Bordeaux. Reçois ici le témoignage de ma grande estime.

A **Monsieur le Professeur Alexandre BOYER**. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait confiance, très tôt dans mon internat, bien avant même d'être passé dans votre service. C'est à vos côtés que j'ai débuté mes premiers travaux de recherche clinique et que je souhaite les poursuivre. Je vous remercie d'avoir accepté ma venue dans le service pour mon clinicat afin de parfaire mon apprentissage. Je vous assure de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Lionel COUZI. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. C'est dans le service de Transplantation rénale, en tant que jeune interne, que j'ai appris à aimer la néphrologie. Merci pour ton soutien sans faille durant mon internat et ta bonne humeur permanente. Ton engagement pour notre formation d'interne en néphrologie est précieux et c'est avec un grand plaisir que j'ai pu échanger avec toi durant mon mandat d'interne référent. Reçois ici le témoignage de ma gratitude et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE. C'est un honneur de vous compter dans mon jury de thèse. J'admire vos travaux dans la thématique de réanimation néphrologique. Nos courtes entrevues durant les réunions de recherche « réanimation – néphrologie » m'ont permis d'apprécier votre expertise dans ce domaine. J'espère pouvoir poursuivre les travaux communs débutés entre nos services de réanimation à Bordeaux. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Sébastien RUBIN. Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Ta rencontre au début de mon internat de néphrologie a clairement été un déclic dans ma formation. Tes relations privilégiées avec le service de Médecine Intensive Réanimation ont contribué à développer mon intérêt pour l'association de ces deux disciplines. Tes conseils rigoureux mais avisés ont été d'une grande aide pour ce travail et m'ont permis d'apprendre sans cesse à tes côtés. J'espère à l'avenir pouvoir garder cette relation privilégiée avec toi, que ce soit pour parler de réanimation, de néphrologie ou de nos vies privées. Je te remercie et t'exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

Aux médecins et aux équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler,

A **Madame la Professeure Claire RIGOTHIER**. Ta gentillesse et ta disponibilité associées à tes connaissances en néphrologie sont pour moi une source d'inspiration. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée durant le semestre dans ton service.

A **Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE**. Votre dévouement pour la formation des étudiants en médecine et des internes en néphrologie est un exemple. Votre investissement permanent dans le service de Transplantation est inspirant. Ce fut un plaisir d'effectuer des biopsies de greffon et des poses de cathéter à vos côtés, au cours de ce dernier semestre. Vous m'avez soutenu à des moments clés de mon internat, et je vous en remercie.

A **Monsieur le Professeur Didier GRUSON**. Votre sens clinique et vos connaissances inépuisables enrichissent vos visites et contre-visites dans le service. J'ai un profond respect pour votre engagement pour la recherche clinique et fondamentale. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Aux **Professeurs HILBERT et VARGAS** pour votre investissement pour la formation des internes à la réanimation. Je vous remercie pour vos conseils lors de nos échanges pour la préparation des présentations de DESC de Réanimation Médicale.

Aux **Docteurs DE PRECIGOUT, DELMAS, KAMINSKI, MOREAU, MOREL, DE LA FAILLE et TATON**. Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon internat. Je ne doute pas un instant que j'aurai de nouveau besoin de vous solliciter pour vos compétences respectives dans le futur.

Aux **Docteurs SAZIO, PILLET, CHAMPION, CLOUZEAU** et **BUI** pour les deux semestres passés à vos côtés. Vos parcours variés et vos connaissances complémentaires font du service de Médecine Intensive Réanimation un lieu d'enseignement privilégié. **Charline**, toujours de bon conseil, merci de partager tes bons plans culinaires en garde, autour d'un verre de sirop. **Odile** (alias « maman »), je te remercie de partager ton expérience et tes anecdotes toujours croustillantes. **Suzanne**, ta bonne humeur (et ta rigueur) ont marqué mon semestre à l'aile 1. Merci pour la confiance que tu m'accordes, y compris pour les parties de coinche. **Benjamin**, ton flegme et tes conseils sont toujours très précieux et ta culture médicale est une source d'inspiration permanente. **Nam**, je te remercie pour ta pédagogie sans limite et ton humour décapant.

Au **Professeur REIGNIER**, au **Docteur LASCARROU** et à toute l'**équipe du service de Médecine Intensive Réanimation (MIR) de Nantes**. Je vous remercie de m'avoir accueilli avec bienveillance durant ce semestre dans votre service. Encore jeune interne et surtout novice en réanimation, ce semestre aura confirmé mon souhait de conjuguer la néphrologie et la réanimation pour ma pratique future. Vos démarches pour encourager la recherche clinique auprès de vos internes font de votre service un exemple.

Au **Docteur PUGES**, au **Docteur DUTRONC** et au **Professeur CAZANAVE**. Merci pour ce semestre passé à vos côtés et pour tout ce que vous m'avez transmis. **Mathilde**, j'ai un profond respect pour toi. Tu es l'exemple de ce que tout interne en médecine souhaite être dans le futur. Une encyclopédie médicale, un sens clinique aiguisé et une gentillesse exceptionnelle. Ne change rien !

À **tous mes chefs de clinique**, qui m'ont tant apporté durant mon internat (en ordre chronologique), Ludivine (cardiologie), Alessandra, Charlotte et Benjamin (transplantation), Simon (dialyse et néphrologie), Maëlle, Arnaud-Félix, Julien et Anthony (médecine intensive réanimation), Mathilde (infectiologie), Aurore (néphrologie), Maxime, Alexandre, Philippe et Pierre (réanimation), Agathe, Julie, Manon, Frédéric et Pierre (hôpital de jour).

À tous mes **collègues internes de néphrologie**. Hugo et Arthur, Marine et Mathieu, Coline, Sarra et Antoine, Clémence, Raphaëlle et Yoann, Élise, Gabriel et Jules. Ces quatre années de formation à vos côtés ont été un véritable plaisir.

À **tous mes co-internes**, qui ont contribué à rendre mes quatre années mémorables. Gabriel, Thomas et Thomas (cardiologie), Romane (transplantation), Alice (x2), Élise, Robert, Rémi, Antoine, Nicolas, Marc, Emmanuel (MIR Nantes), Camille, Fleur, Julie et Juliette (infectiologie), Aude, Charlotte, Julia, Maëlig, Erwann, Jean, Félix, Gauthier, David, Gabriel, Julien (MIR Bordeaux), Lucie, Marion, Stéphanie, Hugo, Clément (x2), Cédric, Florent, Hamza, Alexandre et Simon (MIR Bordeaux)

À tous les **soignants des services du pôle de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèse**, de **Médecine Intensive Réanimation**, mais aussi des autres services dans lesquels je suis passé, qui m'ont fait partager leurs expériences.

À mes amis,

À **Erwan**, « la Boule pour les intimes ». Mon soutien indéfectible depuis la première année de médecine. Que de chemin parcouru depuis ! Ces six années à Nantes à tes côtés ont été un réel amusement grâce à ta bonne humeur permanente. Je suis très fier de ce que tu es devenu et ce que tu deviendras (mais n'oublie pas de passer ta thèse !). Merci d'être toujours là, dans les bons moments et dans ceux de doute.

À **Alex**. Inséparable depuis le lycée et les apéros du vendredi midi chez toi. Les premières années avec Erwan, dans notre « quartier de la Madeleine » à Nantes restent inoubliables ... difficile de garder une hygiène de vie correcte dans ces conditions. J'espère que nous aurons encore beaucoup de moment de partage à vivre ensemble. Je suis impatient de pouvoir te retrouver sur Paris.

Aux **amis du « lycée » et à la bande de Montaigu**, Antoine, Antonin, Romain, Brice, Kéké et les autres. Ces années resteront inoubliables et pour moi celles de l'insouciance et surtout des moins bons résultats scolaires, nos « tours de France », nos week-ends arrosés en France (merci les demi-finales du Top 14) ou à l'étranger. J'ai hâte de vous retrouver pour la plupart pour cette année parisienne.

Aux **amis médecins nantais**, Dahna, Chloé, Pauline, Antoine, Jean, Louis, Nicolas, Pierre, Quentin et tous les autres. Merci d'avoir rendu ces années aussi sympathiques et d'avoir supporté l'insupportable durant l'externat de médecine (mes accès de panique, mes trop nombreuses questions en conférences...). C'est toujours un plaisir de vous retrouver et de se remémorer nos bons moments.

Aux **copains d'enfance de l'Herbergement** et des environs. Merci pour votre soutien sans faille durant ces longues années. Vous m'avez toujours gardé dans votre cœur malgré mes très nombreuses absences. C'est toujours un plaisir de vous retrouver. Sachez que je ne vous oublie pas !

À mes proches,

À **mes parents**. Merci pour l'amour et le soutien inconditionnel que vous m'apportez depuis toujours. Sans aucun doute, vous m'avez transmis votre exigence et votre persévérance. Vous nous avez toujours soutenu, Camille, Lucien et moi, et pour cela je ne vous remercierai jamais suffisamment. Je vous aime.

A **Camille** et à **Lucien**. Je vous remercie d'avoir été à mes côtés durant ces années, même à distance. Je n'ai pas l'occasion de vous le dire très souvent, mais je suis très fier de vous deux.

A **ma famille**. Un message particulier pour mes grands-parents, que je vois trop rarement. Veuillez excuser mes absences répétées lors des repas de famille. Malgré la distance, je pense à vous. Merci d'avoir inculqué, à tous vos enfants et petits-enfants qu'aucune récompense ne vient sans travail.

À **Élise**. Il m'est impossible de résumer en quelques lignes ce que tu m'as apporté ces dernières années. Ton soutien indéfectible m'est précieux. Nul doute que je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui, si tu n'avais pas été là. Tu es la personne la plus brillante que j'ai eu l'occasion de rencontrer. Le travail finira par payer, crois-moi ! Merci pour les bons moments passés à tes côtés, en attendant les prochains.

Merci à chacun de votre soutien, **et à tous ceux que j'ai oublié** dans ces quelques lignes.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES ET TABLES	12
INTRODUCTION	13
MISE AU POINT	14
1. INTRODUCTION	18
2. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË, PHYSIOPATHOLOGIE, AGRESSION RÉNALE	19
3. RÉCUPÉRATION RÉNALE : DÉFINITION, PHÉNOTYPES	34
4. STRATÉGIE PROPOSÉE	38
5. CONCLUSION	42
6. MESSAGES IMPORTANTS	42
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	43
ARTICLE ORIGINAL	44
INTRODUCTION	46
MATERIALS AND METHODS	47
RESULTS	50
DISCUSSION	62
DISCUSSION	65
CONCLUSION	67
RÉFÉRENCES	68
ANNEXES	75
SERMENT MÉDICAL D'HIPPOCRATE	102
ABSTRACT	103
RÉSUMÉ	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACEi : angiotensin-conversion enzyme inhibitor
ADQI : Acute Disease Quality Initiative
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AKD : acute kidney disease
AKI : acute kidney injury
AKIKI : Acute Kidney Initiation in Kidney Injury
AKIN : Acute Kidney Injury Network
ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
ARB : angiotensin receptor blocker
ATP : adénosine triphosphate
AVK : anti-vitamine K
CKD : chronic kidney disease
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology
CI : confidence interval
CPT-1 : carnitine palmitoyltransferase-1
CTGF : connective tissue growth factor
CVVHD : continuous veno-venous hemodialysis
DAMP : damage-associated molecular pattern
DFG : débit de filtration glomérulaire
EER : épuration extra-rénale
eGFR : estimated glomerular filtration rate
EMT : transition épithélio-mésenchymateuse
GP : general practitioner
HDI : hémodialyse intermittente
HEA : hydroxyéthylamidon
ICU : intensive care unit
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGFBP7 : insuline-like growth factor-binding protein 7
IHD : ischemic heart disease
INR : international normalized ratio
IPP : inhibiteur pompe à protons
IQR : interquartile range
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRC : insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MAKE : Major Adverse Kidney Event
MEC : matrice extra-cellulaire
MRA : maladie rénale aiguë
MRC : maladie rénale chronique
NaCl 0,9% : chlorure de sodium 0,9%
NAD : nicotinamide adénine di nucléotide
NAM : nicotinamide
No. : number
NTA : nécrose tubulaire aiguë
NTIA : néphropathie tubulo-interstitielle aiguë
OAG : oxydation des acides gras
OR : odd ratio
PAMP : pathogen-associated molecular pattern
PEP : pression expiratoire positive
PGC-1 α : co-activateur gamma 1-alpha
RASi : renin angiotensin system inhibitor
RFE : Recommandations Formalisées d'Experts
RIFLE : Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage renal disease
RRT : renal replacement therapy
SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II
SCr : serum creatinine
SD : standard deviation
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
TGF- β : transforming growth factor
TIMP-2 : tissue inhibitor of metalloproteinase 2
TLR : Toll-like receptor

LISTE DES FIGURES ET TABLES

FIGURES :

Figure 1, page 21 : Continuum entre insuffisance rénale aiguë (IRA), maladie rénale aiguë (MRA) et insuffisance rénale chronique (IRC)

Figure 2, page 25 : Représentation du néphron avec la médullaire externe, zone à risque d'inadéquation des besoins/apports en oxygène

Figure 3, page 30 : Représentation schématique des mécanismes de reprogrammation métabolique cellulaire aboutissant à la fibrose rénale

Figure 4, page 35 : Représentation schématique des différents profils de récupération rénale selon Kellum *et al.*

Figure 5, page 41 : Tableau d'aide au suivi néphrologique, durant la consultation post-réanimation

Figure 6, page 51 : Flow-chart

Figure 7, page 54 : Prevalence of chronic kidney disease (CKD) at three years

Figure 8a, page 55 : Cumulative chronic kidney disease (CKD) incidence curve, with confidence interval (CI) 95%

Figure 8b, page 56 : Chronic kidney disease (CKD) occurrence during 5-years follow-up by acute kidney injury (AKI) stage

Figure 9, page 58 : Clinical trajectories after acute kidney injury (AKI)

TABLES :

Table 1, page 19 : Définitions de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon le consensus KDIGO

Table 2, page 23 : Principales études épidémiologiques sur l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation

Table 3, page 32-33 : Agressions rénales surajoutées en réanimation, conséquences et stratégies préventives

Table 4, page 52-53 : Descriptive characteristics of patients enrolled in the cohort

Table 5, page 57 : Major Adverse Kidney Event (MAKE) criteria at day 90, year three and year

Table 6, page 59 : Logistic regression for chronic kidney disease (CKD) at 3-years follow-up among alive patients

Table 7, page 61 : Comparative descriptive characteristics of patients with early recovery who presented a chronic kidney disease (CKD) and patients with early recovery without CKD

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est caractérisée par une baisse brutale du débit de filtration glomérulaire et survient chez 10 à 15% des patients admis à l'hôpital¹.

Elle concerne plus de 50% des patients hospitalisés en réanimation². L'IRA est responsable d'une augmentation de la morbidité (durée d'hospitalisation, dépendance à la dialyse) mais également d'une surmortalité. Elle est le plus souvent la conséquence d'un sepsis³.

Le devenir à long terme d'une IRA sévère ou non sévère est connu : risque de maladie rénale chronique (MRC) et de dépendance à la dialyse, augmentation de la morbidité cardiovasculaire et risque de mortalité 5 fois plus important⁴⁻⁶.

Depuis quelques années, les services de réanimation développent une activité de consultation de suivi à la sortie de l'hospitalisation. Cette dernière est généralement organisée dans les 3 à 6 mois après la sortie de la réanimation. L'un des objectifs de cette consultation est de dépister les complications à court et à moyen terme (séquelles respiratoires, neurologiques ou néphrologiques par exemple). Le dépistage de la maladie rénale chronique (MRC) est essentiel en raison de sa gravité. Il a été mis en évidence que le devenir fonctionnel rénal n'était pas linéaire (rechute, récupération, nouvel épisode d'IRA ou développement d'une insuffisance rénale chronique (IRC))⁷. Cependant, les trajectoires d'évolution de la fonction rénale ne sont pas bien décrites et semblent importantes à connaître pour organiser une consultation de post-réanimation.

L'objectif de ce travail est de décrire précisément l'évolution de la fonction rénale au décours d'un épisode d'IRA en réanimation à l'aide d'une cohorte prospective avec un suivi de 5 ans.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE EN SOINS INTENSIFS - RÉANIMATION ET SES CONSÉQUENCES : MISE AU POINT

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente en réanimation. Elle survient chez plus de 50% des patients. L'IRA est responsable d'une augmentation de la morbidité (durée d'hospitalisation, dépendance à la dialyse) et de la mortalité.

La définition de l'IRA communément admise est issue du travail collaboratif Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Elle a permis d'uniformiser les pratiques et de sensibiliser les praticiens à la surveillance de la créatinine plasmatique et de la diurèse.

L'IRA de réanimation est une maladie systémique comprenant une atteinte circulatoire, endothéliale, épithéliale et fonctionnelle cellulaire. Elle ne s'accompagne pas d'une réparation *ad integrum*. Après une agression prolongée, une réparation inadéquate débute avec l'installation de processus fibrotiques. De multiples mécanismes sont impliqués (arrêt du cycle cellulaire, transition épithélio-mésenchymateuse, dysfonction mitochondriale). Un continuum existe donc entre IRA et insuffisance rénale chronique (IRC), reliées par différents phénotypes de récupération rénale. Une théorie récente, dénommée « second hit », tend à montrer l'importance d'une seconde agression (choc, néphrotoxique) survenant sur un rein en réparation, à la suite d'un premier épisode. Ce « second hit » sur un épithélium tubulaire préalablement sensibilisé, pourrait aggraver la réparation inadéquate.

Ainsi, les mesures de prévention afin d'éviter la survenue d'agression rénale prennent une place majeure à tous les stades de la prise en charge en réanimation.

Le néphrologue doit être impliqué dans toutes les étapes, de la prévention du premier épisode d'IRA (à l'arrivée en réanimation) jusqu'au suivi au long cours et la prise en charge d'une éventuelle maladie rénale chronique (MRC).

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in intensive care unit (ICU). Its incidence is variable according to the studies. It is considered to occur in more than 50% of patients. AKI is responsible for an increase in morbidity (length of hospitalization, renal replacement therapy) but also for excess mortality.

The commonly accepted definition of AKI comes from the collaborative workgroup named Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). It made it possible to standardize practices and raise awareness among practitioners about monitoring plasma creatinine and also diuresis.

AKI in ICU is a systemic disease including circulatory, endothelial, epithelial and cellular function involvement and an AKI is not accompanied by *ad integrum* repair. After prolonged injury, inadequate repair begins with a fibrotic process. Several mechanisms are involved (cell cycle arrest, epithelial-mesenchymal transition, mitochondrial dysfunction) and result in improper repair. A continuum exists between acute kidney disease (AKD) and chronic kidney disease (CKD), characterized by different renal recovery phenotypes. A recent theory, called « second hit », tends to show the importance of a second injury (shock, nephrotoxic) occurring on a kidney in repair, following a first episode of AKI. This « second hit », on a previously susceptible tubular epithelium could worsen the inadequate repair.

Thus, preventive measures to prevent the occurrence of kidney damage play a major role in management.

The nephrologist must be involved at every stage, from the prevention of the first AKI (upon arrival in ICU) to long-term follow-up and the care of a CKD.

Mots-clés: insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, réanimation, récupération rénale, réparation inadaptée, second hit

Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, intensive care unit, maladaptive repair, renal recovery, second hit

1. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) atteint jusqu'à 50 % des patients de réanimation, dont plus de 10% nécessiteront une épuration extra-rénale (EER)^{2,8}. Le sepsis est l'étiologie la plus fréquente d'IRA³. L'IRA est responsable d'une augmentation de la durée d'hospitalisation, du risque de ré-hospitalisations, du risque d'insuffisance rénale chronique (IRC)⁵ même dans le cas des IRA non sévères⁴ et de dépendance à la dialyse². Elle a également pour conséquence un risque de mortalité 5 fois plus important^{2,3,6}. La récupération rénale clinique est inconstante et conditionne le pronostic à moyen et à long terme de ces patients. Un épisode d'IRA ne s'accompagne pas d'une réparation *ad integrum* mais est responsable d'une cicatrice persistante, parfois infra-clinique, secondaire à la mise en jeu de processus fibrotiques⁹.

Les connaissances acquises au cours des dernières années ont sensibilisé les cliniciens à l'utilisation des mesures de prévention de l'IRA au cours de l'hospitalisation. Plus récemment, une attention particulière chez ces patients est maintenant recommandée après l'hospitalisation pour prévenir ou prendre en charge la maladie rénale chronique (MRC).

Nous proposons une mise au point concernant l'IRA en soins intensifs et réanimation et ses conséquences à court, moyen et long terme. L'implication du néphrologue est importante durant toutes les étapes de la prise en charge.

2. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË, PHYSIOPATHOLOGIE, AGRESSION RÉNALE

2.1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë et outils diagnostiques

Une IRA est caractérisée par une baisse brutale et importante du débit de filtration glomérulaire (DFG) d'une durée maximale de 7 jours. L'évaluation du DFG en situation aiguë est difficile. Depuis 2004, 3 groupes de travail se sont succédé pour élaborer des outils diagnostiques de l'IRA. Après RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage renal disease) en 2004¹⁰ et AKIN (Acute Kidney Injury Network) en 2007¹¹, une synthèse a eu lieu lors du travail collaboratif KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2012¹². La classification en trois stades permet de corréler l'intensité de l'IRA avec la mortalité en réanimation¹³ (Table 1).

	Créatinine plasmatique	Diurèse
Stade 1	Augmentation de 26,5 µmol/L par rapport à la créatinine de référence en 48 heures OU Augmentation de la créatinine plasmatique de 1,5 à 1,9 fois la créatinine de référence en 7 jours	< 0,5mL/kg/h sur 6 à 12 heures
Stade 2	Augmentation de 2 à 2,9 fois par rapport à la créatinine de référence en 7 jours	< 0,5mL/kg/h pendant ≥ 12 heures
Stade 3	Augmentation de 3 fois par rapport à la créatinine de référence en 7 jours OU Créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L OU Instauration d'une épuration extra-rénale	< 0,3mL/kg/h pendant ≥ 24 heures OU Anurie pendant ≥ 12 heures

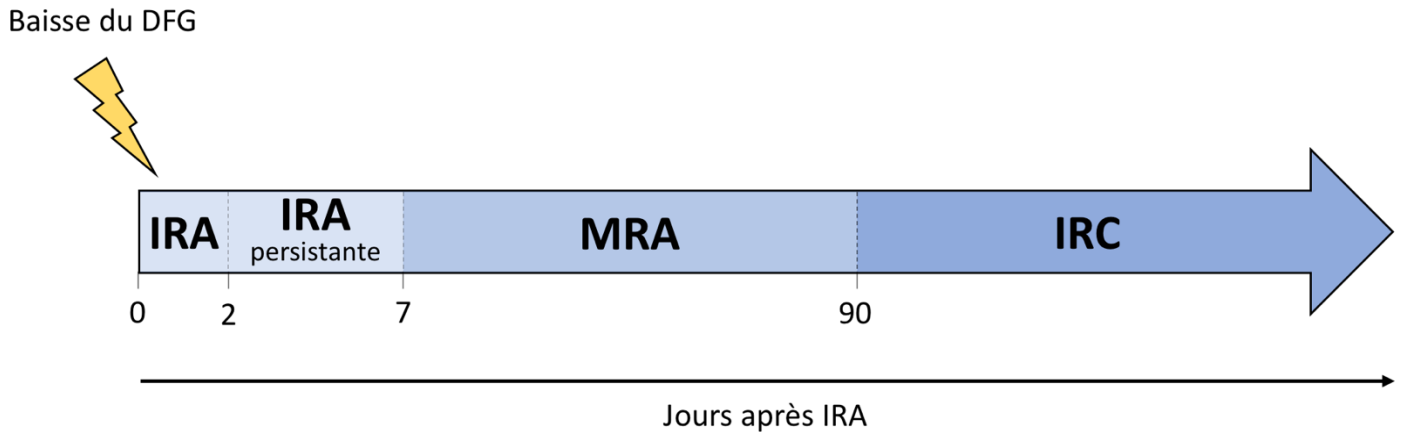
Table 1. Définitions de l'insuffisance rénale aiguë selon le consensus KDIGO¹²

Cette classification nécessite de surveiller étroitement la créatinine plasmatique et la diurèse. Il est nécessaire de connaître les limites de ces deux marqueurs :

- La relation qui lie la créatinine plasmatique au DFG suit une courbe exponentielle inverse : pour des valeurs basses de créatinine, une faible augmentation de celle-ci est associée à des variations importantes du DFG.
- La créatinine plasmatique est un marqueur peu sensible des variations de DFG¹⁴ : afin d'améliorer la sensibilité d'évaluation du DFG en réanimation, une formule dite de « DFG cinétique » a été développée¹⁵. Cette dernière, jusqu'à présent étudiée dans des petites cohortes¹⁶, nécessite d'être validée dans des études de plus grande envergure.
- La prescription des diurétiques, fréquente dans les services de réanimation peut masquer une IRA débutante par le maintien d'une diurèse « normale »¹⁷.

Il existe un continuum entre l'IRA et l'IRC :

- Une IRA persistante est définie par la persistance des critères KDIGO au-delà de 48 heures après le début de l'IRA¹².
- La maladie rénale aiguë (MRA) fait le lien entre l'IRA et l'IRC et correspond à une altération du DFG évoluant sur une durée de 7 à 90 jours après le début de l'IRA (Figure 1)¹².



DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRA : insuffisance rénale aiguë ;

IRC : insuffisance rénale chronique ; MRA : maladie rénale aiguë

Figure 1. Continuum entre insuffisance rénale aiguë (IRA), maladie rénale aiguë (MRA) et insuffisance rénale chronique (IRC)

Le biomarqueur rénal idéal pour diagnostiquer une IRA permettrait de détecter précocement et spécifiquement la baisse de DFG et de déterminer l'étiologie et le pronostic de celle-ci¹⁸. Au cours des dernières années, des dizaines de biomarqueurs ont été testés. Certains comme la cystatine C évaluent davantage le DFG, d'autres davantage l'atteinte cellulaire tubulaire comme NGAL ou KIM-1, d'autres encore sont des marqueurs d'anomalie fonctionnelle cellulaire tels que ceux inclus dans le test Nephrocheck[®] : tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) et insuline-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7). Cependant, leur place en pratique clinique semble faible : le coût est élevé (Nephrocheck[®] : plus de 80€ par test)¹⁹, ils restent peu spécifiques de l'IRA et n'impliquent pas, pour l'heure, de modifications des stratégies thérapeutiques.

2.2. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Les incidences d'IRA en réanimation rapportées dans la littérature sont variables selon les définitions choisies (Table 2). Lorsque seul le critère de créatinine plasmatique est pris en compte – comme c'est le cas dans les études réalisées sur des bases de données administratives – l'incidence est d'environ 35%. Désormais, la plupart des études de cohorte rapportent des incidences de plus de 50%. La raison principale est la prise en compte des critères de diurèse. Hoste *et al.* (2015) ont publié une importante étude et rapportent 57% d'IRA (critères KDIGO) et 13,5% d'épuration extra-rénale (EER) chez plus de 1 800 patients (soit 23,5% des patients avec une IRA)².

Comme dans la population générale, on observe une augmentation de l'incidence de l'IRA parmi les patients hospitalisés en réanimation (2,8% d'augmentation annuelle entre 1996 et 2005)²⁰. Cette dernière est en partie expliquée par la sensibilisation des cliniciens à la survenue d'agression rénale (y compris sans augmentation de la créatinine), par l'augmentation des comorbidités chez les patients admis en réanimation et par la fréquence importante de la iatrogénie²¹. Elle est aussi facilitée par l'obtention d'un consensus sur la définition de l'IRA.

Auteur	Année de publication	Nombre de patients	Nombre d'IRA parmi les patients	Définition de l'IRA utilisée	Définition de l'IRA à partir de créatinine et/ou de diurèse	Incidence de l'IRA (%)	Incidence d'épuration extra-rénale chez les patients avec IRA (%)
Hoste <i>et al.</i> ²²	2006	5 383	3 617	RIFLE	Créatinine et diurèse	67,2	6
Ostermann <i>et al.</i> ²³	2007	41 972	15 019	RIFLE	Créatinine	35,8	12,2
Bagshaw <i>et al.</i> ²⁴	2008	120 123	43 395	RIFLE	Créatinine et diurèse	36,1	
Ostermann <i>et al.</i> ¹³	2008	22 303	7 898	AKIN	Créatinine	35,4	23
Joannidis <i>et al.</i> ²⁵	2009	14 356	5 093/4 093*	RIFLE/AKIN	Créatinine et diurèse	35,5/28,5*	
Liborio <i>et al.</i> ²⁶	2014	18 410	10 245	KDIGO	Créatinine et diurèse	55,6	5,2
Kellum <i>et al.</i> ²⁷	2014	32 045	23 866	KDIGO	Créatinine et diurèse	74,5	7,5
Hoste <i>et al.</i> ²	2015	1 802	1032	KDIGO	Créatinine et diurèse	57,3	23,5

AKIN : Acute Kidney Injury Network ; KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; RIFLE : Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage renal disease.

**Nombre d'IRA et incidence de l'IRA selon définition AKIN*

Table 2. Principales études épidémiologiques sur l'insuffisance rénale aiguë en réanimation.

2.3. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation :

L'IRA de réanimation a longtemps été considérée comme une nécrose tubulaire aiguë (NTA) ischémique dont la physiopathologie pouvait s'expliquer de la façon suivante :

Le débit sanguin rénal représente 20% du débit cardiaque²⁸. La délivrance en oxygène au niveau du rein est la plus élevée de tous les organes (84mL d'oxygène délivré par minute pour 100 grammes de parenchyme rénal) alors que sa consommation moyenne est relativement faible (moins de 10% de l'oxygène délivré : 6,8mL/min/100g)²⁹. Il existe cependant des disparités topographiques dans la pression partielle en oxygène délivrée dans le rein. La partie corticale externe du rein reçoit une importante pression partielle en oxygène (70mmHg) et n'en consomme qu'une faible part. Alors qu'une zone dénommée médullaire externe – jouant un rôle fondamental dans les processus de réabsorption d'eau et de sodium – en reçoit une quantité beaucoup plus faible (pression partielle en oxygène à 20mmHg) et consomme presque intégralement l'oxygène reçu en situation physiologique (79%). Cette particularité la rend très sensible à l'ischémie en particulier le segment S3 du tubule proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé (Figure 2)^{30,31}. Ces zones sont à risque d'angor médullaire par inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène.

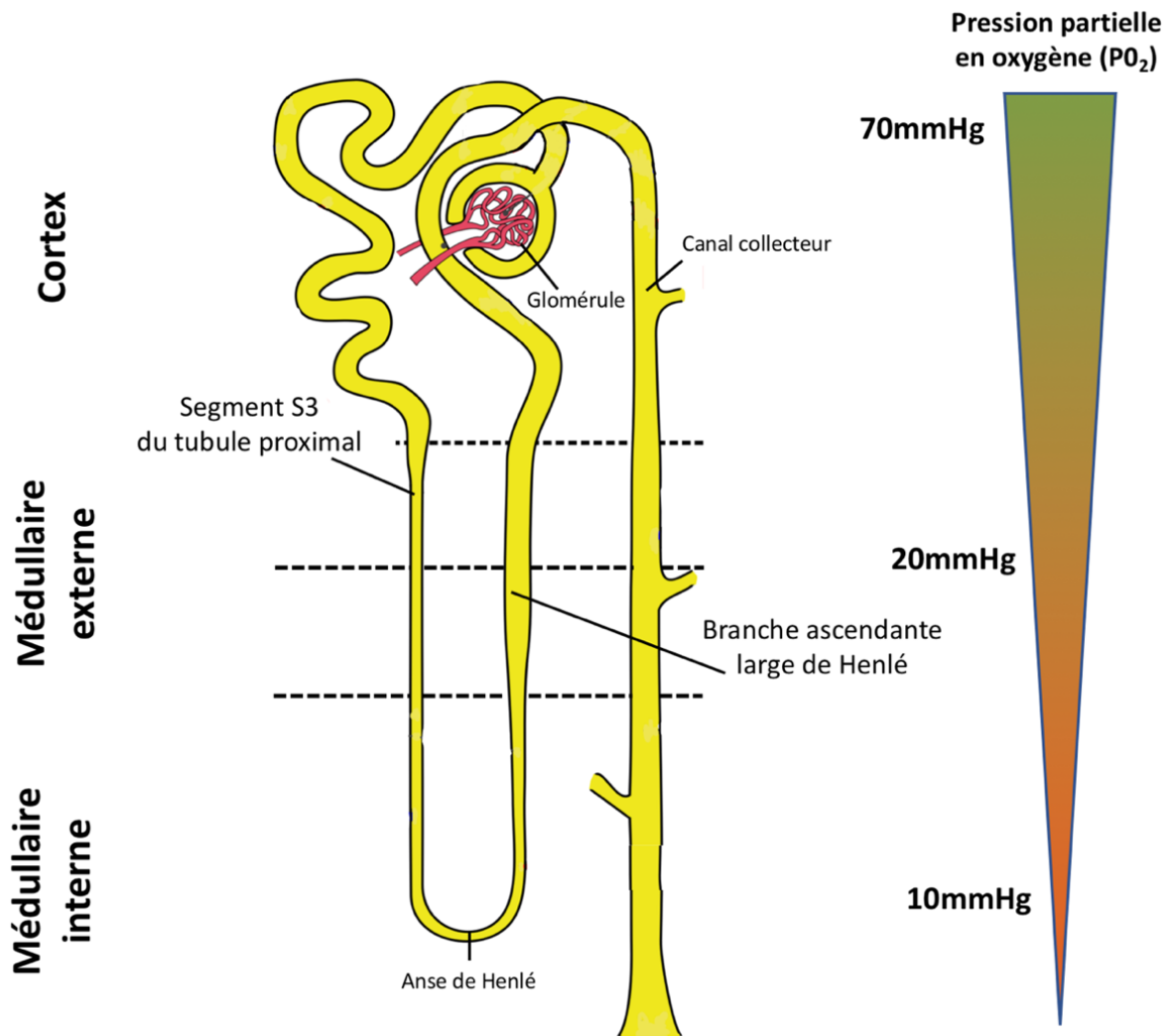


Figure 2. Représentation du néphron avec la médullaire externe, zone à risque d'inadéquation des besoins/apports en oxygène

Il a été montré qu'une IRA pouvait se développer en l'absence d'hypoperfusion rénale³² et que le modèle de NTA ischémique ne pouvait rendre compte de toutes les IRA de réanimation. Il est désormais admis que l'IRA s'intègre dans le cadre d'une atteinte systémique inflammatoire dont l'atteinte rénale cible l'endothélium, l'interstitium et les cellules tubulaires rénales, et qu'elle résulte de mécanismes hormonaux et d'une dysfonction circulatoire³³. L'IRA peut survenir dans différents contextes cliniques. En réanimation, elle est le plus souvent associée à un sepsis ou à un choc septique mais elle peut également survenir dans les suites d'une chirurgie ou être secondaire à une hypoperfusion rénale. La physiopathologie de ces différentes atteintes est proche, en lien avec l'inflammation (via le sepsis ou des mécanismes d'ischémie-reperfusion) et l'hypoperfusion. Enfin, en réanimation, il est fréquent d'observer

des IRA toxiques liées aux multiples néphrotoxiques rencontrés dont la physiopathologie est différente et ne sera pas détaillée ici.

2.3.1. Inflammation et atteinte endothéliale

Dans les situations d'IRA en réanimation (septique, post-opératoire, ischémique), il existe un dénominateur commun : l'inflammation. Dans le sepsis, elle apparaît particulièrement sévère. En situation de sepsis, certaines molécules dénommées PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) s'intègrent dans la réaction inflammatoire systémique et jouent un rôle majeur à l'instar des DAMPs (damage-associated molecular patterns) libérés à la suite de l'agression dans toutes les situations d'IRA. Ces molécules ont la capacité de se lier à des récepteurs TLR (Toll-like receptors) qui sont exprimés à la surface des cellules immunitaires, endothéliales et tubulaires. La conséquence est une cascade de signalisation pro-inflammatoire avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et un œdème interstitiel en regard de l'épithélium tubulaire limitant l'oxygénation tissulaire rénale³⁴. On observe une dysfonction microcirculatoire avec des anomalies de perfusion des capillaires sanguins, une atteinte endothéliale (perte du glycocalyx) aggravant la perméabilité endothéliale³⁵ et à une agrégation plaquettaire (jusqu'à la formation de thrombi plaquettaires occlusifs) responsables d'ischémie.

2.3.2. Atteinte circulatoire

Un second versant primordial de l'agression rénale fait intervenir une dysfonction circulatoire (hypodébites ou hyperdébites rénaux). On observe en réponse à l'ischémie rénale induite par l'atteinte endothéliale une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone responsable d'une modification de la vascularisation régionale rénale. Une vasoconstriction de l'artériole afférente et une dilatation de l'artériole efférente surviennent avec pour conséquence un shunt glomérulaire et une redistribution de la perfusion vers le cortex rénal³⁶ participant à l'ischémie tubulaire et à la baisse du débit sanguin glomérulaire et donc d'une

baisse du DFG. Dans ce contexte, tout paramètre modifiant l'hémodynamique globale peut entraîner une aggravation de la dysfonction circulatoire rénale. Par exemple, l'usage d'une ventilation mécanique utilisant une pression expiratoire positive (PEP) élevée aura pour résultat une diminution du débit cardiaque, du débit sanguin rénal, du DFG et de l'excrétion du sodium mais également une activation du système rénine angiotensine-aldostérone³⁷³⁸.

2.3.3. Reprogrammation métabolique cellulaire et liens entre atteinte aiguë et chronique

Au cours de l'IRA, le tissu rénal redéfinit ses priorités énergétiques pour répondre aux besoins vitaux métaboliques, en donnant la priorité à la survie cellulaire aux dépens de la fonction cellulaire. Ainsi, plusieurs fonctions très consommatrices d'adénosine triphosphate (ATP) sont régulées à la baisse pour économiser de l'énergie³⁹ (Figure 3).

Les cellules épithéliales tubulaires qui survivent à l'agression rénale présentent pour certaines un arrêt du cycle cellulaire (en phase pré-mitotique G2/M)⁴⁰ sous l'influence de TIMP-2 et IGFBP7, deux biomarqueurs d'IRA en cours de développement (cf. paragraphe 2.1). Ce blocage perdure dans le temps : les cellules rentrent en état de sénescence (vieillesse avec altération lente physiologique des fonctions cellulaires) et contribuent de manière importante à la fibrose en sécrétant des facteurs de croissance, des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires dont TGF- β (transforming growth factor) et CTGF (connective tissue growth factor) qui favorisent un microenvironnement pro-fibrosant et pro-inflammatoire.

Il existe également une anomalie du métabolisme des cellules épithéliales⁴¹ avec une diminution de l'expression des gènes du métabolisme des acides gras⁴². Une enzyme clé, la carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) est inhibée de manière irréversible. Or, l'oxydation des acides gras (OAG) est la principale source d'énergie des cellules tubulaires. En conséquence, on observe une capacité réduite des cellules épithéliales à produire de l'énergie via l'OAG.

Cela conduit à une accumulation pathologique de lipides à l'intérieur des cellules épithéliales tubulaires favorisant la fibrose par lipo-toxicité⁴³.

Via un mécanisme appelé transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), les cellules tubulaires perdent leurs spécificités, ce qui entraîne le recrutement de fibroblastes qui synthétisent de nombreuses protéines et polysaccharides formant la matrice extracellulaire (MEC). Deux facteurs de transcription, Snail1 et Twist1 (sous le contrôle de TGF- β), activés après une agression rénale favorisent l'expression de gènes pro-fibrosant^{44,45}.

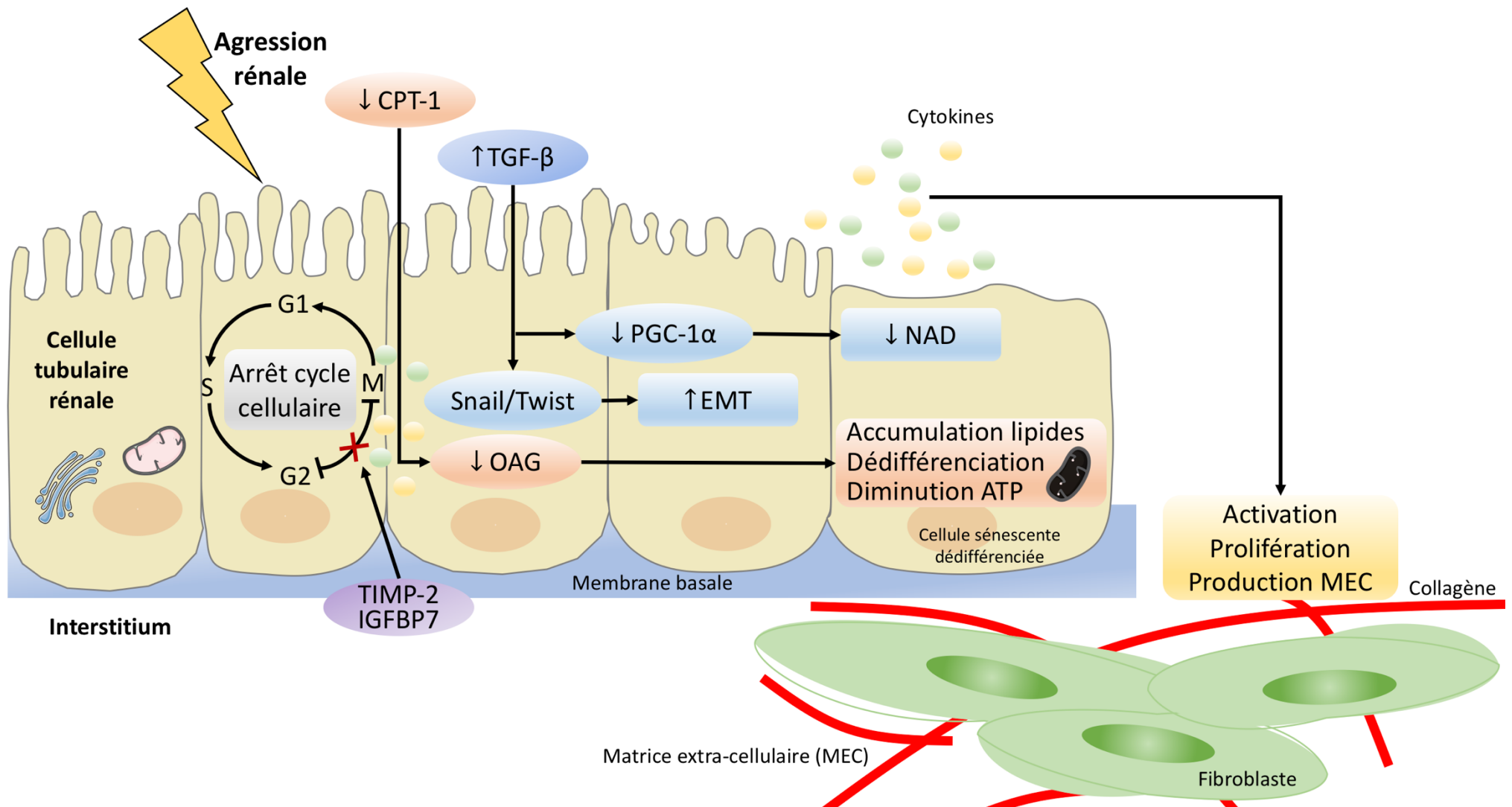
Par ailleurs, un régulateur de la biogénèse mitochondriale, le co-activateur gamma 1-alpha (PGC-1 α), semble être un pivot de la récupération rénale (sous le contrôle de TGF- β). Il régule la biosynthèse du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et les réponses adaptatives au stress⁴⁶. Son expression et son activation sont protectrices des lésions rénales dans les modèles murins d'ischémie rénale ou de néphrotoxicité^{47,48}. Une dysfonction de PGC-1 α est responsable d'une carence en NAD⁴⁷.

Différentes voies de recherches thérapeutiques qui visent à limiter l'apparition de la fibrose, sont en cours de développement. L'apport en nicotinamide (NAM), précurseur du NAD, pourrait prévenir l'IRA chez la souris mais également chez l'homme⁴⁹. D'autres molécules telles que les fénofibrates, permettraient d'atténuer la fibrose par augmentation de l'OAG⁴².

2.4. Réparation inadéquate et conséquences cliniques

On a longtemps pensé que l'épithélium récupérait *ad integrum*⁵⁰. La notion de réparation inadéquate (« maladaptive repair »)⁹ est née de l'observation du devenir des patients ayant présenté une IRA. Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont permis de montrer qu'il existait un lien entre IRA et IRC. Le risque de développer une IRC après un épisode d'IRA est 8 fois plus important qu'en l'absence d'épisode d'IRA⁵¹. On observe

un sur risque d'IRA en cas d'IRC préexistante⁵². Ishani *et al.* (2009) ont montré que les patients atteints d'IRC ayant présenté un épisode d'IRA ont 41 fois plus de risque de développer une IRC de stade 5 (terminale) que les patients sans IRC⁵³.



ATP : adenosine triphosphate ; CPT-1 : carnitine palmitoyltransferase-1 ; EMT : transition épithélio-mésenchymateuse ; IGFBP7 : insuline-like growth factor-binding protein 7 ; MEC : matrice extra-cellulaire ; NAD : nicotinamide adénine di nucléotide ; OAG : oxydation des acides gras ; PGC-1α : co-activateur gamma 1-alpha ; TGF-β : transforming growth factor ; TIMP-2 : tissue inhibitor of metalloproteinase 2

Figure 3. Représentation schématique des mécanismes de reprogrammation métabolique cellulaire aboutissant à la fibrose rénale

2.5. Contextes cliniques favorisant l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

En réanimation, il existe de très nombreux facteurs qui dans le contexte de l'atteinte systémique décrite ci-dessus favorisent l'apparition d'une IRA. Il appartient dès lors au clinicien d'éviter d'ajouter des situations à risque d'agression rénale : les principales sont décrites dans la Table 3.

Une théorie récente tend à montrer l'importance d'une seconde agression rénale : le « second hit » (infection, choc, néphrotoxiques, voire EER) se produit sur un rein en réparation ayant déjà subi une première agression⁵⁴. Ainsi, une seconde IRA survenant sur un épithélium tubulaire préalablement lésé pourrait altérer encore davantage la réparation déjà débutée (Figure 3). La transplantation rénale chez le donneur décédé en est un exemple. La survenue d'un arrêt cardiaque au cours de la réanimation du donneur est un évènement fréquent observé sur 30% des greffes de donneurs en état de mort encéphalique⁵⁵. Cet évènement représente la première agression rénale (« premier hit »). Les lésions rénales acquises lors de la réanimation du donneur et du greffon impactent négativement la fonction à long terme mais également la survie du greffon rénal. Un soin attentif est donc accordé à la néphro-protection dans ce contexte. Le « second hit » est représenté par l'ischémie durant la transplantation (ischémie chaude puis ischémie froide).

Le rôle du médecin réanimateur est alors de redoubler de vigilance quant aux situations néphrotoxiques chez un patient souffrant d'une IRA pour encadrer au mieux la réparation de l'épithélium tubulaire rénal.

Agression rénale	Mécanismes impliqués	Stratégies de prévention
Produits de contraste iodés ⁵⁶	Toxicité tubulaire directe aiguë sur nécrose tubulaire aiguë (NTA) « ischémique » : augmentation viscosité plasmatique (diminution perfusion) et urinaire (obstruction tubulaire)	Normaliser l'état d'hydratation (NaCl 0,9%) Produits de contraste iso-osmolaires ou hypo-osmolaires
Syndrome de lyse tumoral ⁵⁷	Dépôt de cristaux phosphocalciques et d'acide urique	Déterminer la chimio-sensibilité de la tumeur et son extension Hyperhydratation Administration traitement hypo-uricémiant (Rasburicase, Allopurinol, Febuxostat) Corriger les troubles ioniques
Rhabdomyolyse ⁵⁸	Vasoconstriction intrarénale Obstruction tubulaire distale par l'uromoduline et les cylindres pigmentés granulaires Dysfonction tubulaire proximale par agression oxydative	Corriger l'état d'hydratation (NaCl 0,9%) et rétablir l'hémodynamique systémique
Antibiotiques et antifongiques		
Amphotéricine B ⁵⁹	Toxicité tubulaire directe aiguë Vasoconstriction de l'artériole afférente Perte de la polarité des cellules tubulaires (tube contourné distal)	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale Privilégier les formulations lipidiques
Aminosides ⁶⁰	Toxicité tubulaire directe aiguë, réduction du DFG (atteinte cellules mésangiales) et réduction du débit sanguin rénal par augmentation des résistances vasculaires	Corriger l'état d'hydratation Dose unique journalière Adaptation pharmacologique (pic et résiduelle)
Vancomycine ⁶¹	Toxicité tubulaire directe et stress oxydatif Précipitation intra-tubulaire	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale (résiduelle)

Amoxicilline ⁶²	Cristallurie microscopique ou macroscopique	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale
Aciclovir ⁶³	Cristallurie	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale Administration lente par infusion
Autres traitements		
Inhibiteur pompe à protons (IPP) ⁶⁴	NTIA (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë)	Respecter les indications de prescription Prescription en fonction de la balance bénéfice/risque
Anti-vitamine K (AVK) ^{65,66}	NTIA (Fluindione) Néphropathie liée aux anticoagulants (hémorragie glomérulaire)	Privilégier autre anticoagulant oral que Fluindione Surveillance régulière de l'INR
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ⁶⁷	IRA fonctionnelle : vasoconstriction artériole rénale afférente NTIA Nécrose papillaire Atteinte glomérulaire immuno-allergique	Corriger l'état d'hydratation Prescription limitée dans le temps
Hydroxyéthylamidons (HEA) ⁶⁸	Néphrose osmotique : internalisation des solutés osmotiques avec accumulation des lysosomes et vacuolisation épithéliale jusqu'à l'obstruction luminale	Privilégier un autre soluté de remplissage (cristalloïdes ou albumine)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARAlI : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 ; AVK : anti-vitamine K ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IEC : inhibiteur enzyme de conversion ; INR : international normalized ratio ; IPP : inhibiteur pompe à protons ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; HEA : hydroxyéthylamidons ; NaCl 0,9% : chlorure de sodium 0,9% ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; NTIA : néphropathie tubulo-interstitielle aiguë

Table 3. Agressions rénales surajoutées en réanimation, conséquences et stratégies préventives.

3. RÉCUPÉRATION RÉNALE : DÉFINITION, PHÉNOTYPES

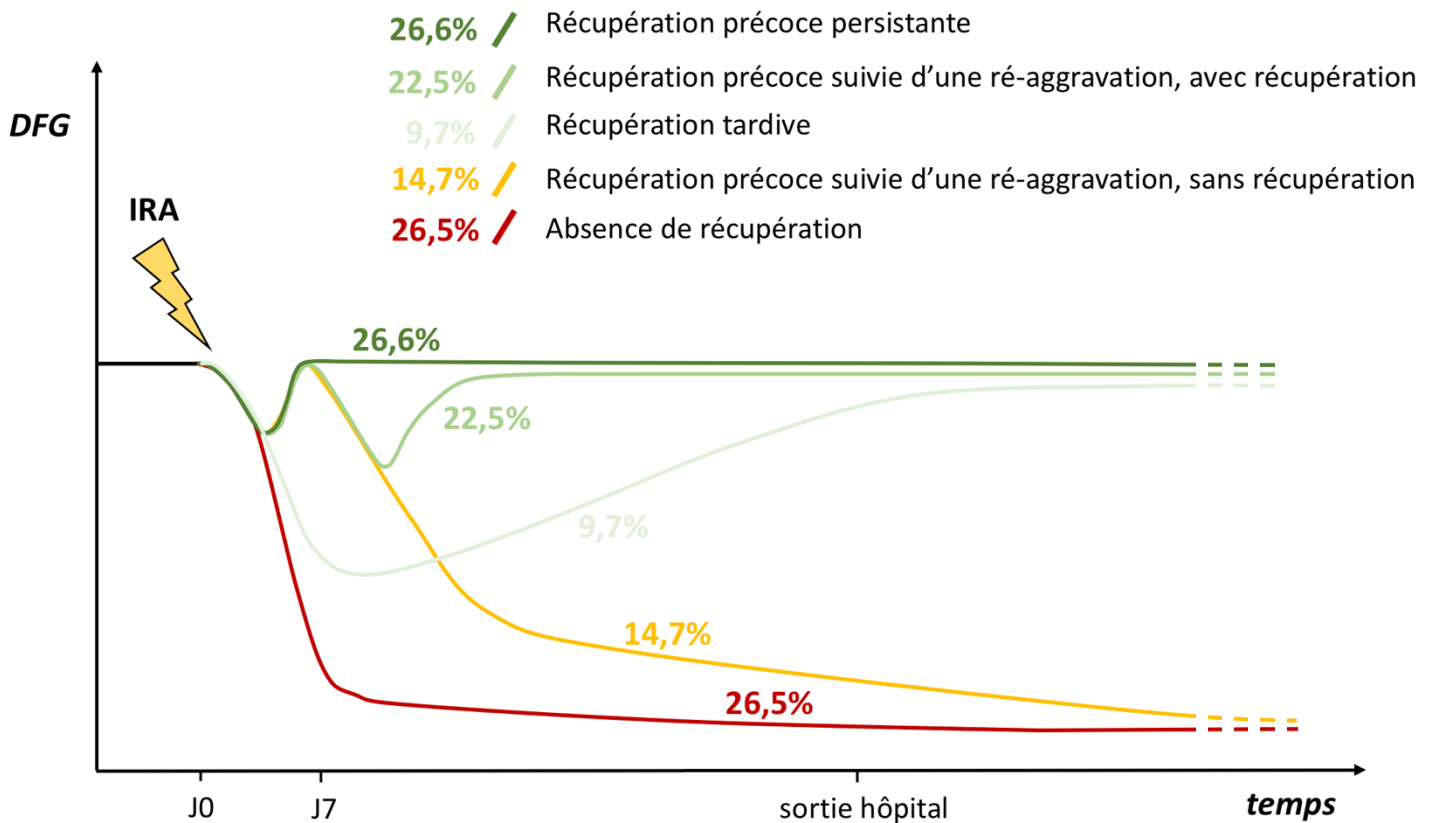
3.1. Définition de la récupération rénale après une insuffisance rénale aiguë

Depuis quelques années, une attention particulière est portée sur la récupération rénale après une IRA. Cependant, bien qu'il existe plusieurs définitions, aucune ne fait consensus⁶⁹. Le groupe ADQI (Acute Disease Quality Initiative) a proposé en 2017 des définitions de récupération rénale¹².

Un consensus français (2016) via des recommandations formalisées d'experts (RFE)⁷⁰ suggère de définir la récupération de la fonction rénale après une IRA comme une créatinine plasmatique inférieure à 125% de la créatinine de référence. Cette définition montre la nécessité d'obtenir une créatinine plasmatique de référence pour tous les patients admis en réanimation⁷¹.

3.2. Phénotypes de récupération rénale

Kellum *et al.* (2017) rapportent près de 17 000 cas d'IRA sévère (KDIGO 2 et 3) dans des services de réanimation médicale et chirurgicale et modélisent cinq différents phénotypes de récupération rénale (Figure 4)⁷². Le profil de récupération rénale était défini à la sortie de l'hôpital et chaque phénotype a été évalué vis à vis du devenir des patients à un an. L'objectif est d'établir un modèle pouvant être utilisé au lit du patient à sa sortie d'hospitalisation.



DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; J0 : jour 0 de l'insuffisance rénale aiguë ; J7 : jour 7 de l'insuffisance rénale aiguë

Figure 4. Représentation schématique des différents profils de récupération rénale selon Kellum *et al.*⁷²

- La récupération précoce persistante (26,6% des patients), est définie comme une récupération ayant débuté dans les 7 jours après l'IRA et persistante à la sortie de l'hospitalisation.
- La récupération précoce suivie d'une ré-aggravation, avec récupération de la fonction rénale à la sortie de l'hôpital concerne 22,5% des patients.
- La récupération précoce suivie d'une ré-aggravation, sans récupération de la fonction rénale à la sortie de l'hôpital concerne 14,7% des patients.
- La récupération tardive (survenant après 7 jours) et prolongée jusqu'à la sortie de l'hôpital est observée chez 9,7% des patients.

- Le phénotype « absence de récupération rénale » concerne 26,5% des patients qui ne présentent aucun critère de récupération rénale durant leur séjour à l'hôpital. Ces patients qui n'ont pas récupéré à la sortie de l'hôpital sont deux fois plus susceptibles de décéder à 1 an (60%) par rapport aux patients qui ont connu une récupération tardive.

Ce travail de grande envergure réalisé à partir de database (bigdata) ne permet pas de déterminer la cinétique précise de la fonction rénale de ces patients. Seuls les phénotypes néphrologiques dans les 7 premiers jours (récupération précoce ou non) et à la sortie de l'hôpital (récupération ou absence de récupération rénale) sont connus. Il n'évalue pas la période critique de MRA (entre 7 et 90 jours après l'IRA) et le devenir néphrologique à long-terme (un an de suivi seulement).

3.3. Épuration extra-rénale et récupération rénale :

Il semble qu'une dose d'EER élevée (en hémodialyse intermittente ou continue) retarde la récupération. Une méta-analyse publiée par Wang *et al.* (2018) regroupant 8 essais contrôlés randomisés évaluant différentes intensités d'EER a montré que le risque de dépendance à l'EER à 28 jours était plus fort en cas de dose élevée⁷³. Une dose usuelle était définie entre 20 et 25mL/kg/h en EER continue ou le maintien d'une urée sanguine entre 20 et 25mmol/L en hémodialyse intermittente (HDI). Une dose élevée était caractérisée par une prescription d'EER continue entre 25 et 48mL/kg/h et l'obtention d'une urée sanguine inférieure à 20mmol/L en HDI.

L'étude AKIKI⁷⁴, de Gaudry *et al.* (2018) a comparé deux stratégies d'EER chez 620 patients souffrant d'IRA sévère (KDIGO 3) en réanimation. L'EER dans le groupe « stratégie précoce » était débutée après la randomisation. L'EER dans la « stratégie tardive » était débutée en cas d'hyperkaliémie sévère, d'acidose métabolique, d'urée supérieure à 18,6mmol/L, d'œdème pulmonaire ou d'oligurie. Le critère de jugement principal était la survie

à 60 jours et n'était pas différent dans les deux groupes. Il a été observé une récupération d'un débit urinaire adéquat et une diminution spontanée de la créatinine plasmatique plus précoce dans le groupe de patients épurés tardivement. Ces observations cliniques semblent confirmer des analyses anatomopathologiques de rein post-mortem, chez des patients ayant présenté des IRA et ayant nécessité une EER. Ces analyses montrent des zones focales de nécrose tubulaire aiguë récentes alors que l'agression rénale s'était produite il y a plusieurs semaines. Il est également mis en évidence des lésions tubulaires plus importantes que chez les patients non dialysés^{75,76}. Ces « lésions rénales induites par le rein artificiel » liées à l'épuration extrarénale⁷⁷ pourraient être secondaires à l'hypotension intra-dialytique survenant de manière plus fréquente avec la stratégie d'épuration intensive (nombre de séances plus important). Cela serait lié à différents mécanismes : une baisse du débit cardiaque (favorisée par l'ultrafiltration) une sidération myocardique, une altération des résistances vasculaires et aux déplacements osmotiques et oncotiques. Ils suggèrent aussi l'implication potentielle de l'incompatibilité biologique entre le sang du patient et les membranes de dialyse synthétique avec la formation de micro-agrégats plaquettes-neutrophiles produisant un stress oxydatif⁷⁸.

4. STRATÉGIE PROPOSÉE

La première stratégie vise à limiter les agressions rénales à tous les stades de la prise en charge. Ainsi, les néphrotoxiques fréquemment rencontrés dans les services de réanimation (aminosides, injections de produits de contraste iodés...) sont à utiliser de manière raisonnée. Il est important de maintenir une hémodynamique stable et de limiter à la fois les épisodes d'hypoperfusion rénale et les états d'inflation hydrosodée (participant à l'œdème interstitiel par diminution du retour veineux et favorisant ainsi l'ischémie rénale)⁷⁹. Il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière de la créatinine plasmatique et un recueil de diurèse horaire afin de sensibiliser la détection d'une IRA.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations concernant d'éventuelles mesures thérapeutiques à mettre en place au décours de l'IRA, bien que certains néphroprotecteurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARAII) semblent être une piste par leurs activités anti-fibrotiques. Plusieurs études récentes ont observé une diminution de la mortalité à moyen terme (1 à 2 ans) lors de leur utilisation^{80,81}.

La suppléance rénale par l'intermédiaire de l'EER est fréquemment utilisée en cas d'IRA sévère. Il faut se rappeler qu'elle peut être associée à des complications (hypotension, saignement, infection ou hypothermie⁸²) et le moment approprié de son instauration a fait l'objet d'un débat intense au cours des dernières années. Trois essais randomisés multicentriques ont comparé une stratégie d'initiation précoce contre une stratégie d'instauration tardive^{74,83,84}. Le moment de l'initiation de l'EER n'affecte pas la survie des patients (en l'absence d'indication urgente de dialyse). Enfin, une stratégie d'initiation retardée implique une utilisation moins fréquente de l'EER (et donc un risque théorique moindre de « seconde agression »⁷⁷) et pourrait avoir l'avantage d'économiser des ressources de santé. Ainsi, l'instauration d'une hémodialyse semble pouvoir être reportée en l'absence d'indication urgente mettant en jeu le pronostic vital.

En sortie de réanimation, il est nécessaire d'effectuer une évaluation précise de la fonction rénale chez les patients ayant souffert d'une IRA en tenant compte du risque de rechute précoce. Il existe un risque de surestimer la fonction rénale par l'utilisation des formules d'estimation du DFG après une hospitalisation en réanimation, en raison principalement de la fonte musculaire⁸⁵. Le néphrologue peut aider à l'évaluation du patient, optimiser les traitements (adaptation posologique, néphroprotection) et anticiper le devenir et le suivi après l'hospitalisation.

Les RFE des sociétés savantes de réanimation et de néphrologie incitent à une « évaluation de la fonction rénale », 6 mois après la survenue de l'épisode aigu⁷⁰. La modalité de suivi reste controversée⁸⁶⁻⁸⁸. Un suivi néphrologique à la sortie de l'hospitalisation permet d'améliorer la survie des patients qui ont présenté une IRA⁸⁹. La recherche d'une protéinurie (et d'une albuminurie) au décours de l'IRA est fondamentale en raison du sur risque identifié de MRC à long terme⁸⁰.

Il semble donc légitime de proposer une consultation de néphrologie à tous les patients ayant présenté une IRA. Cela permettrait d'évaluer la fonction rénale et de prendre en charge les facteurs de progression vers la MRC (hypertension artérielle, protéinurie, diététique). Cependant, l'incidence élevée de l'IRA à l'hôpital rend difficile la généralisation de cette pratique. D'autant plus que certains patients (phénotype dit de « récupération rénale persistante ») sont susceptibles d'évoluer de manière satisfaisante et nécessiteront un rythme de surveillance moins soutenu. Encore faut-il identifier correctement ce type de patients. L'avenir se trouve probablement dans une coordination entre le réanimateur, le néphrologue et le médecin généraliste.

En l'absence de connaissances sur les trajectoires d'évolution de la fonction rénale après la sortie d'hospitalisation et les facteurs de risques spécifiques d'IRC chez ces patients, les modalités de suivi sont controversées. On pourrait proposer un bilan biologique, prescrit à la sortie du séjour en réanimation et réalisé à 3 mois de la sortie d'hospitalisation. Ce dernier

comporterait au minimum le dosage de la créatinine plasmatique avec une estimation du DFG (en CKD-EPI), une protéinurie et une analyse du sédiment urinaire (leucocyturie, hématurie). Une consultation de post-réanimation comportant une évaluation des facteurs de progression de la MRC (pression artérielle, diabète, interprétation du bilan biologique des 3 mois) devrait être conseillée.

Lors de cette consultation, nous proposons d'utiliser un tableau d'aide au suivi des patients ayant présenté une IRA en réanimation (Figure 5). Ce dernier stratifie différents facteurs de risque en trois gravités croissantes : risque « vert » (gravité faible), risque « orange » (gravité intermédiaire) et risque « rouge » (gravité élevée). Nous suggérons d'adresser le patient vers un néphrologue dans le mois suivant la consultation post-réanimation, en présence d'un risque « rouge ». Une consultation néphrologique est conseillée dans un délai de 3 à 6 mois en présence d'au moins un facteur de risque « orange ». Enfin, en présence uniquement de risque « vert », nous suggérons au médecin traitant d'entreprendre un suivi attentif et prolongé avec un bilan biologique annuel, comportant au minimum un dosage de créatinine sanguine avec une estimation du DFG et la recherche d'une protéinurie.

	RISQUE VERT	RISQUE ORANGE	RISQUE ROUGE
Gravité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation	IRA KDIGO 1 ou KDIGO 2 : - < 3 x la créatinine de référence - créatinine plasmatique < 354 µmol/L - pas d'épuration extra-rénale	IRA KDIGO 3 : - > 3 x la créatinine de référence - créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L - épuration extra-rénale	
Maladie rénale aiguë (MRA)	Absence de MRA	Présence d'une MRA	
Diabète	Pas de diabète	Diabète de type I ou de type II	
Hypertension artérielle (HTA)	Pas d'HTA (tension artérielle <140/90mmHg et pas de traitement antihypertenseur)	HTA déséquilibrée (>140/90mmHg)	
Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : DFG	DFG en CKD-Epi ≥ 60mL/min/1.73m ²	DFG en CKD-Epi : 30 à 60mL/min/1.73m ²	DFG en CKD-Epi < 30mL/min/1.73m ²
Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : récupération rénale	Récupération rénale (créatinine <125% créatinine de référence, si disponible)	Absence de récupération rénale (créatinine ≥125% créatinine de référence, si disponible)	
Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : protéinurie	Protéinurie < 50mg/mmol de créatininurie	Protéinurie > 50mg/mmol de créatininurie	

RISQUE ROUGE : consultation néphrologique dans un délai < 1 mois
≥ 1 RISQUE ORANGE : consultation néphrologique dans les 3 à 6 mois
RISQUE VERT uniquement : lettre au médecin traitant et bilan biologique annuel

Figure 5. Tableau d'aide au suivi néphrologique, durant la consultation post-réanimation

5. CONCLUSION

Les efforts de standardisation des définitions au cours des dernières années ont permis d'améliorer le diagnostic de l'IRA. Il a également été mis en évidence un continuum entre l'IRA et l'IRC. Ainsi, le risque de présenter une IRC au décours d'un épisode d'IRA est augmenté, y compris si ce dernier est faible ou modéré⁴, et particulièrement si une nouvelle agression rénale survient au cours de la récupération.

Des filières de soins doivent se créer pour organiser la prise en charge des patients atteints d'IRA, incluant le réanimateur, le néphrologue, le médecin traitant et le patient lui-même.

De la prévention à la gestion à moyen et long terme, en passant par le diagnostic et la prise en charge en situation aiguë (adaptation thérapeutique, prescription d'EER...), le néphrologue est l'un des acteurs centraux de la prise en charge de ces patients.

6. MESSAGES IMPORTANTS

Il est nécessaire d'obtenir une créatinine plasmatique de référence pour tous les patients admis en réanimation afin de définir de manière précise l'IRA et sa récupération.

Il est également important d'identifier le phénotype de récupération rénale du patient afin d'estimer le pronostic rénal à moyen et long terme.

Il semble utile d'organiser une filière de soins pour les patients ayant souffert d'une IRA. Celle-ci peut s'intégrer dans une consultation post-réanimation

Le néphrologue doit prendre une place centrale à toutes les étapes de la prise en charge du patient présentant une IRA en réanimation (prévention, dépistage, traitement, devenir).

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'**objectif principal** de notre étude est de déterminer les différentes trajectoires d'évolution de la fonction rénale après une IRA en réanimation et d'évaluer le risque et le moment de l'apparition d'une MRA et d'une insuffisance rénale chronique (IRC).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'incidence à long terme de l'IRC après une IRA et d'évaluer le moment idéal pour réaliser la consultation post-réanimation pour prévenir le risque de développer une maladie rénale chronique.

Nous avons mené une étude prospective avec un suivi de 5 ans, au CHU de Bordeaux, dans le service de Médecine Intensive Réanimation, en incluant les patients ayant nécessité une ventilation mécanique invasive ou un support par amines vasopressives et ayant présenté une IRA selon les critères KDIGO.

Cette cohorte a été publiée en 2019 dans le journal J. Clin. Med. ⁴ afin de présenter la prévalence de l'IRC à 3 ans (Annexe n°1). L'étude présentée ici a nécessité la collecte de données supplémentaires afin de répondre à l'objectif principal et de décrire l'incidence de l'IRC au cours des 5 ans.

CLINICAL TRAJECTORIES AFTER ACUTE KIDNEY INJURY IN INTENSIVE CARE UNIT: A 5-YEARS SINGLE-CENTER COHORT STUDY

ABSTRACT

Background

Patients suffering from acute kidney injury (AKI) in intensive care unit (ICU) could have various clinical trajectories and outcomes (early, late, or absence of recovery; early or late relapse; acute kidney disease (AKD); or chronic kidney disease (CKD)) after discharge. The objective was to assess the kidney disease progression after the ICU discharge and evaluate the risk and timing of AKD and CKD to improve the efficiency of post-ICU clinics.

Methods

We conducted a prospective five-year follow-up study in a medical ICU in Bordeaux University Hospital (France). The patients who received invasive mechanical ventilation, catecholamine infusion, or both, and developed an AKI (defined by KDIGO criteria) between September 2013 and May 2015 were included. We excluded the patients with a previous estimated glomerular filtration rate (eGFR) of $<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. AKD was defined as a condition wherein the criteria for AKI stage 1 or greater persists ≥ 7 days after exposure. CKD was defined by an eGFR of $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ at least 90 days after the AKI. Renal recovery was defined by serum creatinine $\leq 125\%$ of serum basal creatinine.

Results

Two hundred thirty-two patients were enrolled. SAPS II was 62 ± 19 , and the reason for admission was sepsis for 118/232 (51%). Renal replacement therapy (RRT) was needed for 73/232 (31%) patients. Among the included patients, 109/232 (47%) developed AKD and

63/232 (27%) developed CKD during the follow-up. CKD followed AKD for 47/63 (75%) patients, and 16/63 (25%) patients developed *de-novo* CKD after renal recovery during the five-year follow-up. AKD (OR = 218.6 [21.82–7010]); age (OR = 1.06 [1.00–1.14]); diabetes (OR = 11.5 [2.2–85.7]), and late recovery (OR = 0.002 [3,6.10⁻⁵–0.04]) were independently associated with CKD at three years. Cumulative incidence of CKD was 44% CI_{95%} [34–55] at a one-year follow-up, 50% CI_{95%} [41–60] at a three-year follow-up, and 58% CI_{95%} [50–66] at a five-year follow-up. A post-intensive care clinic 90 days after the ICU discharge could have failed to detect CKD in 16/63 (25%) patients.

Conclusion

There are different clinical trajectories after an AKI, and the path between AKI, AKD, and CKD is not linear. This helps to explain that a post-intensive care clinic within three months of ICU discharge fails to detect CKD in a quarter of patients. AKD, diabetes and age were the main risk factors to developing CKD at three years, assessable during the post-intensive care clinic. These results support the need of a systematically follow-up after an episode of AKI.

Keywords : acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease, intensive care unit, post-intensive care clinic

COMMUNICATION :

- Communication orale – Congrès SFNDT 2020 (Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation), le mercredi 7 octobre 2020

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is a complication commonly seen in intensive care units (ICU). Up to 50% of patients present an AKI, and more than 10% of them require renal replacement therapy (RRT)^{2,8}. Sepsis is the most common etiology of AKI in an ICU³. The short-term consequences of an AKI are well described (increased mortality³, longer of hospital stay⁹⁰, and deterioration in the quality of life⁹¹). The long-term implications are becoming better known: AKI is an important risk factor for developing chronic kidney disease (CKD)^{4,5,92}. CKD increases cardiovascular risk⁹³, decreases quality of life⁹⁴ and is a substantial cost to health systems⁹⁵. The term acute kidney disease (AKD) has been recently proposed to define the disease process after an AKI and before CKD among patients in which renal pathophysiologic processes are in progress⁹⁶ and cause a high vulnerable period. Therefore, specific care must be applied.

We know that patients who suffered from an AKI could have various clinical trajectories and outcomes (early, late, or absence of recovery; early or late relapse; AKD or CKD), but to date, no cohort study has been able to describe them precisely^{96,97}. A post-intensive care clinic is in the process of being developed and takes place within 3-6 months after the ICU discharge, according to recommendations⁷⁰. In the lack of detailed data on the clinical trajectories of patients, it is difficult to know whether this time frame is relevant to correctly prevent or screen the long-term consequences of an AKI.

The objective of this study was to assess the various clinical trajectories after AKI in ICU. Other objectives were to establish risk factors for developing CKD evaluable during a post-intensive care clinics 3 months after AKI and to assess the long-term incidence for developing CKD.

MATERIALS AND METHODS

Study design

We conducted a prospective cohort study in a medical ICU in Bordeaux University Hospital (France). The design and mid-term follow-up has been previously described⁴. In brief, our center participated in the Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI) study⁹⁸ during which all patients with an AKI from stage 1 of the KDIGO classification were prospectively and carefully screened from September 2013 to May 2015. The patients' data were routinely collected in dedicated electronic health records during their entire hospital stay. Intermediate data that allowed the characterization of renal impairment (AKI, AKD, or CKD; recovery or relapse) was recovered during the period of hospitalization or by using laboratory tests regularly conducted after hospitalization. After their discharge, the follow-up was carried out for five years after enrollment. Direct contact with the general practitioner (GP) and/or the patient was achieved to determine the kidney function. In order to carry out a prospective follow-up over a period of five years, we regularly recorded the patients' blood tests. According to French law, the database was declared to the French data protection authority (declaration number 2168624). The study obtained the approval of the ethics commission of the French Society of Intensive Care and was assigned as CE SRLF 18-20.

Participants

The patients were included if they were 18 years of age or older, had received invasive mechanical ventilation, catecholamine infusion, or both, and developed an AKI according to the KDIGO classification (an increase of serum creatinine (SCr) of ≥ 0.3 mg/dL ($26.5\mu\text{mol/L}$) within 48 hours or by 1.5–1.9 times the baseline value)⁹⁹. We excluded patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of < 90 mL/min/1.73m² prior to ICU admission. We used the Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula, and serum creatinine assays were standardized (IDMS calibration)¹⁰⁰. The enrollment and collection of the hospitalization data were recorded prospectively.

Definitions

AKI was classified according to the KDIGO classification⁹⁹. KDIGO 1 was characterized by an increase of serum creatinine (SCr) of ≥ 0.3 mg/dL ($26.5\mu\text{mol/L}$) within 48 hours or by an increase of 1.5–1.9 times the baseline value within seven days. KDIGO 2 was defined by an increase of 2–2.9 times the baseline value. KDIGO 3 was determined by an increase of ≥ 3 times the baseline or ≥ 4 mg/dL ($353.6\mu\text{mol/L}$) or renal replacement therapy (RRT) initiation. AKD was defined as a condition whereby the criteria for AKI stage 1 or greater persists for ≥ 7 days after exposure¹². CKD was defined by an eGFR of < 60 ml/min/ 1.73m^2 persisting for at least three months corresponding to CKD stage 3 or more according to the KDIGO classification¹⁰¹. Renal recovery was defined by SCr $\leq 125\%$ of serum basal creatinine^{70,71}. Early recovery was kidney recovery within seven days, and late recovery was renal recovery from seven to 90 days after an AKI. A subsequent AKI of any KDIGO stage after the initial recovery was considered as a relapse. Major Adverse Kidney Events (MAKE) was a composite outcome defined by an SCr $> 200\%$ of the baseline, the need for RRT, or death.

Exposure Variables

Sex, age, hypertension, diabetes, stroke, reason of admission, mechanical ventilation, the catecholamine Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), the SOFA score, the length of hospitalization, the length of mechanical ventilation and catecholamine use, and the basal and maximum SCr were collected using prospectively recorded data and patient questioning if applicable. We collected prior medication using prospectively recorded data and patient and/or GP questioning. We only recorded the first RRT modality and the indication that was used during the ICU stay because some patients were treated with continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) and intermittent hemodialysis.

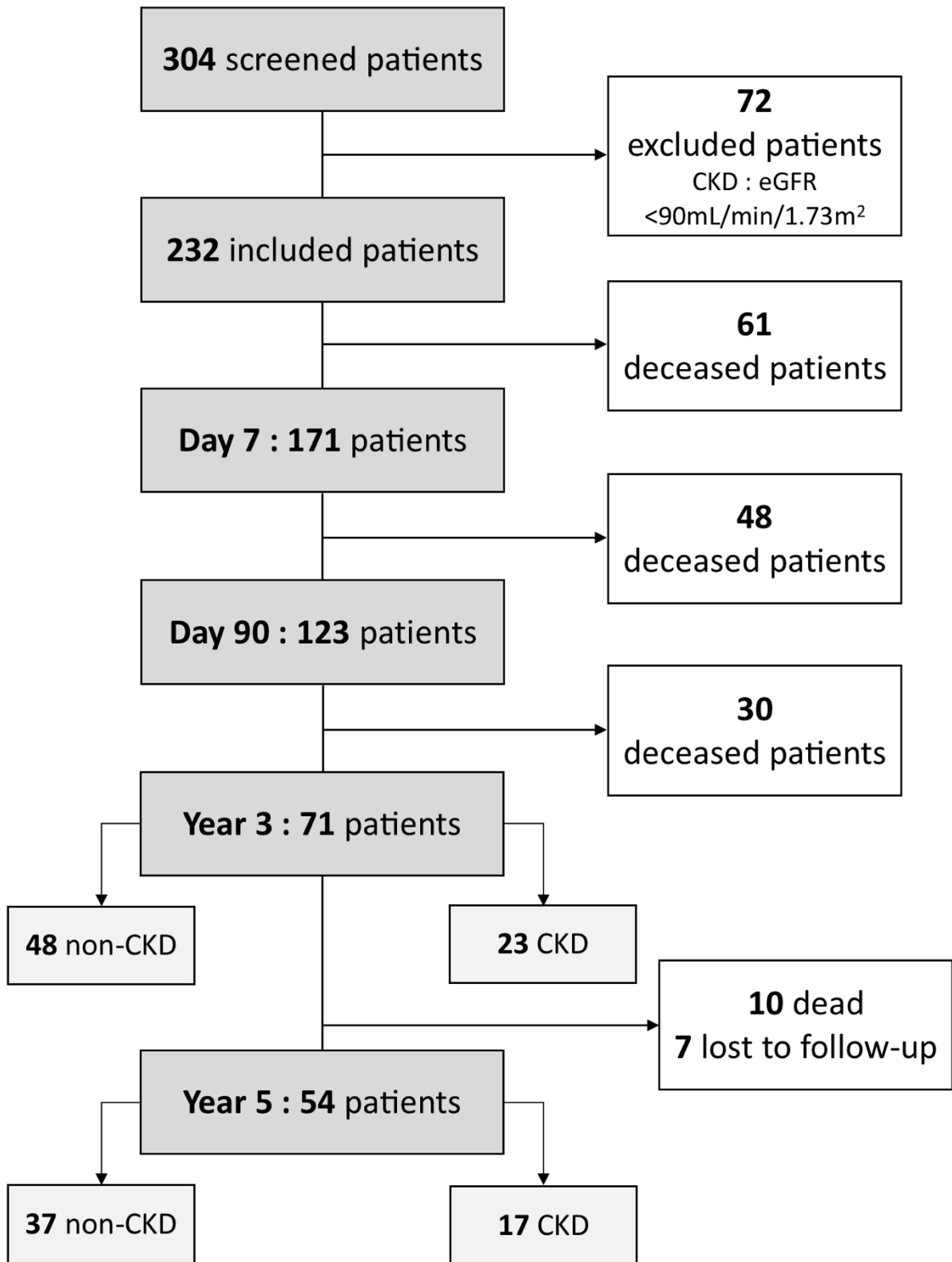
Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using JMP® Version 14, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1989–2007. The descriptive statistics included the mean \pm standard deviation (SD) or median (Quartile 1–Quartile 3). The quantitative variables were compared using a t-test or Mann and Whitney test if the variables did not follow a normal distribution. The qualitative variables were compared using the Fisher exact test. CKD occurrence (cumulative incidence of CKD) was studied using a Kaplan–Meier curve and was censored with deaths. The survival curves were compared using a log-rank test. Multivariate analysis was carried out using logistic regression. To choose the independent variables included in the model, we allowed one independent variable for every 10 patients analyzed. The interactions between the independent variables were checked using the Pearson correlation test for quantitative variables and the Chi2 test for ordinal or binomial variables before entering the model. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant (double-sided).

RESULTS

Participants characteristics

From September 2013 to May 2015, 304 patients suffered from an AKI. Among them, 72/304 (24%) had a prior eGFR of <90 ml/min/1.73m² and were excluded, and 232 patients were enrolled (Figure 6). The age was 62 ± 16 years, 142/232 (61%) were men. The length of mechanical ventilation and catecholamine use were, respectively, 4 [2–8] days and 2.5 [1–5] days. The SOFA score was 11.2 ± 3.4 , and the SAPS II was 62 ± 19 . The basal SCr was 78 ± 18 μ mol/l, and no patients had a missing baseline creatinine value. The SCr at admission was 217 ± 163 μ mol/L. AKI stage 1 was present in 62/232 (27%) patients, AKI stage 2 in 50/232 (21%), and AKI stage 3 in 120/232 (52%). All other baseline characteristics were presented in Table 4. At day seven, day 90, three years, and five years, because of died and lost to follow-up patients the number of patients were, respectively, 171/232 (74%), 123/232 (53%), 71/232 (31%), and 54/232 (23%) (Figure 6).



AKD : acute kidney disease ; AKI : acute kidney injury ; CKD : chronic kidney disease

Figure 6. Flow-chart

Baseline characteristics of patients	Patients enrolled <i>n</i> = 232
Males, No. (%)	142 (61)
Age (years), mean (SD)	62 ± 16
Hypertension, No. (%)	115 (50)
Diabetes, No. (%)	55 (24)
Stroke, No. (%)	42 (18)
RASi exposure, No. (%)	53/232 (23)
ACEi exposure, No. (%)	34/232 (15)
ARB exposure, No. (%)	19/232 (8)
Mechanical ventilation, No. (%)	192 (83)
Catecholamine use, No. (%)	191 (82)
Mechanical ventilation and catecholamine use, No. (%)	165 (71)
Length of mechanical ventilation (days), median [IQR]	4 [2-8]
Length of catecholamine use (days), median [IQR]	2.5 [1-5]
Sepsis, No. (%)	118 (51)
SAPS II, mean (SD)	62 ± 19
SOFA, mean (SD)	11.2 ± 3.4
<i>Respiration, mean (SD)</i>	2.03 ± 0.7
<i>Coagulation, mean (SD)</i>	0.71 ± 1.1
<i>Liver, mean (SD)</i>	0.67 ± 1
<i>Cardiovascular, mean (SD)</i>	2.78 ± 0.9
<i>Central nervous system, mean (SD)</i>	3 ± 1.4
<i>Renal, mean (SD)</i>	2 ± 1.4
Basal SCr (µmol/L), mean (SD)	78 ± 18
SCr at admission (µmol/L), mean (SD)	217 ± 163
SCr max (µmol/L), mean (SD)	266 ± 181
KDIGO 1, No. (%)	62 (27)
KDIGO 2, No. (%)	50 (21)
KDIGO 3, No. (%)	120 (52)
Time between admission and AKI (days), median (IQR)	0 [0-0]

RRT, No. (%)	73 (31)
Intermittent hemodialysis, No. (%)	57/73 (78)
CVVHD, No. (%)	16/73 (22)
Indication of RRT initiation, No. (%)	
Oliguria or anuria \geq 72h	41/73 (56)
[K+] > 6 mmol/L	4/73 (5)
pH < 7.15	24/73 (33)
Acute pulmonary edema	6/73 (8)
Urea > 40mmol/L	12/73 (16)
ICU length of stay (days), mean (SD)	9 \pm 10
Hospital length of stay (days), mean (SD)	36 \pm 100
ICU mortality, No. (%)	91 (39)

ACEi : angiotensin-conversion enzyme inhibitor ; AKI : acute kidney injury ; ARB : angiotensin receptor blocker ; CVVHD : continuous veno-venous hemodialysis ; ICU : intensive care unit ; IQR : interquartile range ; KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes; No. : number ; RASi : renin angiotensin system inhibitor ; RRT : renal replacement therapy ; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II; SCr : serum creatinine; SD : standard deviation; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

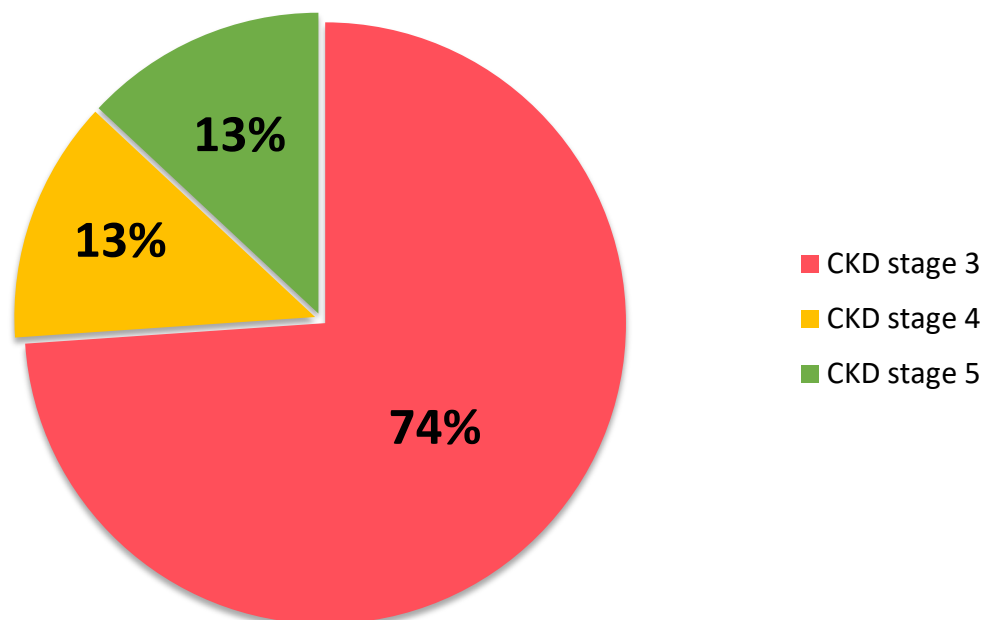
Table 4. Descriptive characteristics of patients enrolled in the cohort

Chronic kidney disease after acute kidney injury in critically ill patient

CKD was assessed in 123 patients (not died and not lost to follow-up at D90) with a follow-up of 8.6 [3–46] months. At the end of the follow-up, 63/123 (51%) patients had developed CKD.

As already described⁴, at the three-year follow-up, the prevalence of CKD among patients who survived was 23/71 (32%). CKD stage 3 was present in 17/23 (74%) patients (60 mL/min/1.73m² < eGFR ≤ 30 mL/min/1.73m²). Only 3/23 (13%) patients suffered from CKD stage 4 (30 mL/min/1.73m² < eGFR ≤ 15 mL/min/1.73m²), and 3/23 (13%) developed CKD stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73m²) (Figure 6 and 7).

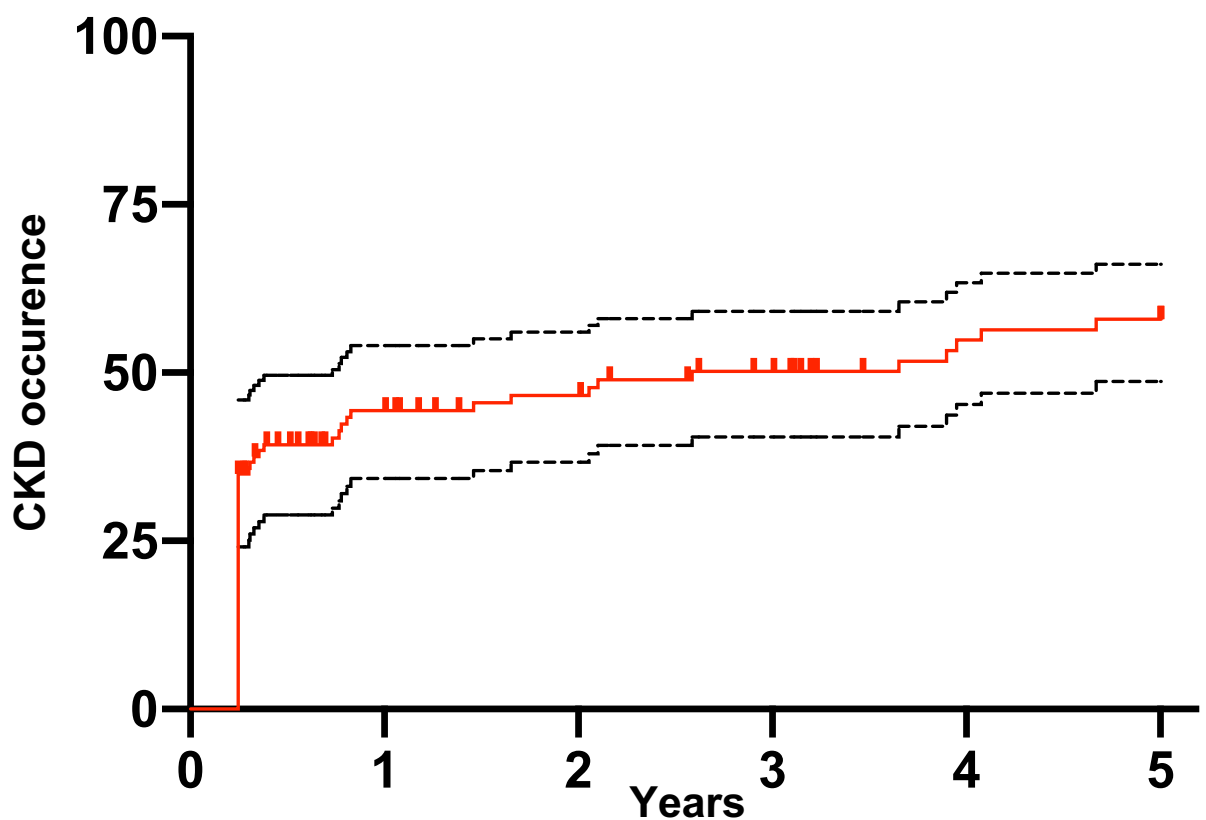
At five-years follow-up, 11/17 (65%) patients presented CKD stage 3. Only 1/17 (6%) patients suffered from CKD stage 4, and 5/17 (29%) developed a CKD stage 5, of which 3 needed chronic intermittent hemodialysis.



CKD : chronic kidney disease

Figure 7. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) at three years

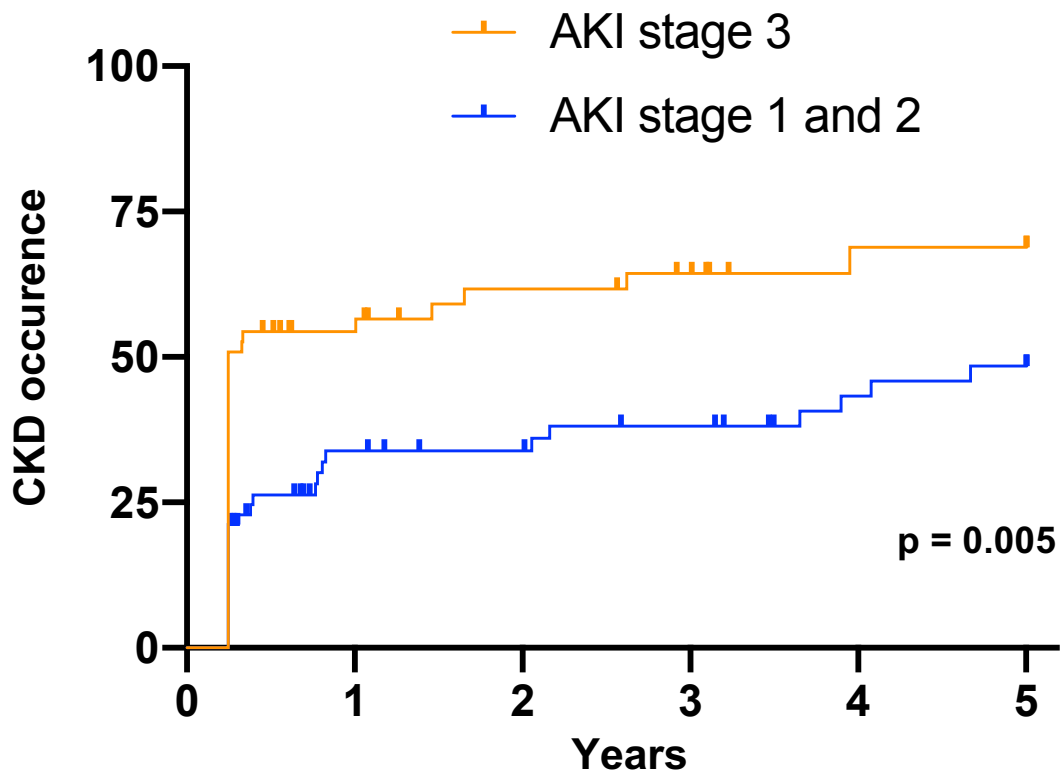
The cumulative incidence of CKD has regularly increased during the follow-up. For example, it was 44% CI_{95%} [34–55] at the one-year follow-up, 50% CI_{95%} [41–60] at the three-year follow-up and 58% CI_{95%} [50–66] at the five-years follow-up. Forty-seven patients developed CKD at the end of the AKD period (47/63, 75%) and 16/63 (25%) during the five-year follow-up. The occurrence of CKD is presented in Figure 8a and the occurrence by AKI stage in Figure 8b.



Years	0	1	2	3	4	5
Patients at risk	123	56	48	42	31	29

CKD : chronic kidney disease.

Figure 8a. Cumulative chronic kidney disease (CKD) incidence curve, with confidence interval (CI) 95%



Years	0	1	2	3	4	5
AKI stage 3	57	22	16	13	8	8
AKI stage 1-2	66	36	32	29	23	21

AKI : acute kidney disease ; CKD : chronic kidney disease

Figure 8b. Chronic kidney disease (CKD) occurrence during 5-years follow-up by acute kidney injury (AKI) stage

Major Adverse Kidney Events (MAKE)

At year five after an AKI, 27/232 (12%) had an SCr of >200% of the baseline, 6/232 (3%) remained dependent on RRT, and 149/232 (67%) died, accounting for 164/232 (70%) patients reaching the MAKE criteria (Table 5).

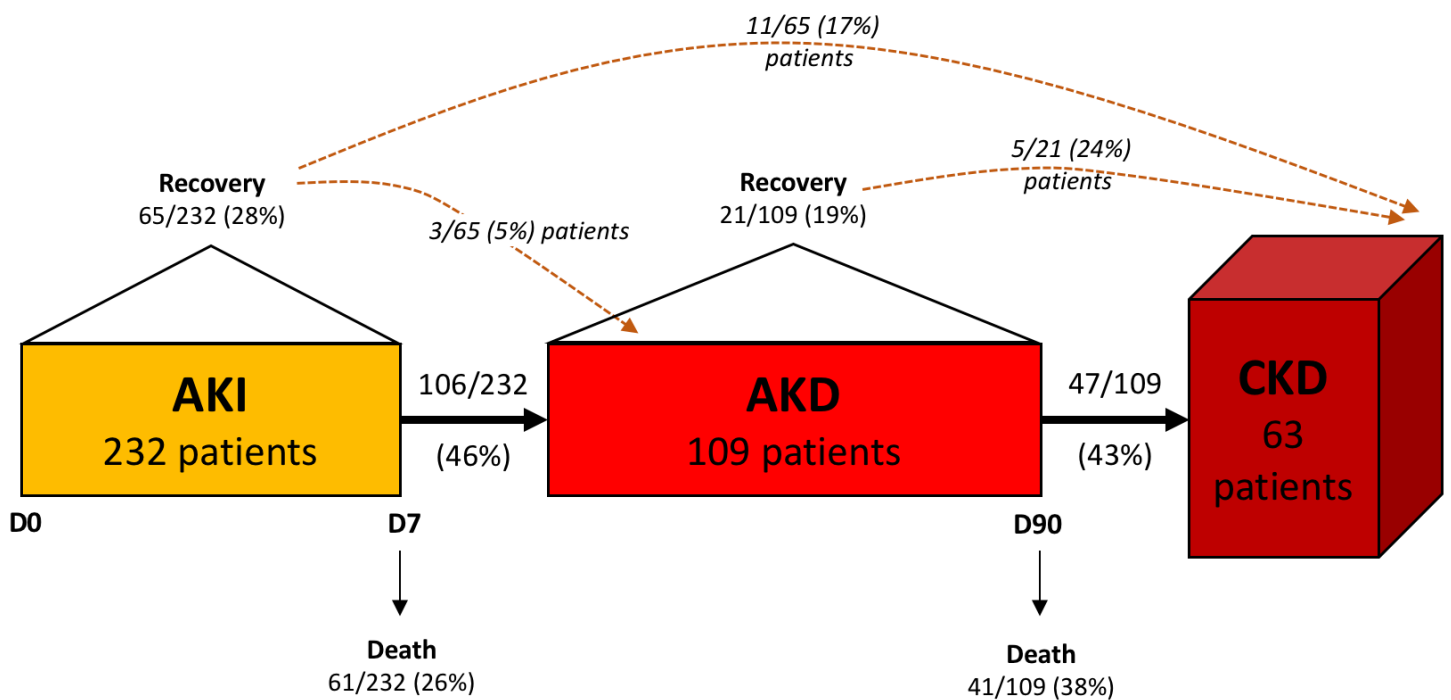
MAKE D90, No. (%)	126/232 (54)
SCr > 200 % basal creatinine at day 90 (µmol/L)	22/232 (9)
Dialysis at day 90	5/232 (2)
Death at day 90	109/232 (47)
MAKE Y3, No. (%)	154/232 (66)
SCr > 200 % basal creatinine at Y3 (µmol/L)	24/232 (10)
Dialysis at Y3	5/232 (2)
Death at Y3	139/232 (60)
MAKE Y5, No. (%)	164/232 (70)
SCr > 200 % basal creatinine at Y5 (µmol/L)	27/232 (12)
Dialysis at Y5	6/232 (3)
Death at Y5	149/232 (67)

D : day ; MAKE : Major Adverse Kidney Event ; SCr : serum creatinine ; Y : year

Table 5. Major Adverse Kidney Event (MAKE) criteria at day 90, year three and year five

Clinical trajectories from acute kidney injury to recovery or chronic kidney disease

Among patients with an AKI, 65/232 (28%) recovered early. At day seven, 3/65 (5%) who had a prior recovery had relapsed and were categorized as AKD, resulting in 106/232 (46%) who had been progressing to AKD (Figure 9). AKD also developed secondary in 3/65 (5%) patients who recovered early but relapsed for a total of 109/232 (47%) patients with AKD. Among the AKD patients, 21/109 (19%) had late recovery, and 47/109 (43%) progressed to CKD. CKD also developed in 11/65 (17%) and 5/21 (24%) patients who recovered early and late, respectively. During the five years follow-up, 63/232 (27%) had CKD. Despite an early recovery, 14/65 (22%) patients presented a second renal injury responsible for the development of an AKD (3 patients) or a CKD (11 patients).



AKI : acute kidney injury ; AKD : acute kidney disease ; CKD : chronic kidney disease

Figure 9. Clinical trajectories after acute kidney injury (AKI)

Post-intensive care clinics

In this cohort, a post-intensive care clinic 90 days after the ICU discharge could have failed to detect the risk of CKD in 16/63 (25%) patients (Figure 9). In these 16 patients, 11/16 (69%) had recovered in the seven days, and 5/16 (31%) had recovered between day seven and day 90 and could be misclassified with only one post-intensive care clinic without another follow-up.

Risk factors for CKD development evaluable at D90

Using logistic regression to predict the risk of developing CKD at three-year follow-up, AKD (OR = 218.6 [21.82–7010]); age (OR = 1.06 [1.00–1.14]); diabetes (OR = 11.5 [2.2–85.7]), and late recovery (OR = 0.002 [3,6.10⁻⁵–0.04]) were independently associated with CKD (Table 6).

	Odd ratio (OR)	95% CI
AKD	218.6	[21.82–7010]
Age (per year)	1.06	[1.00–1.14]
Diabetes	11.5	[2.2–85.7]
AKI stage 3	6.07	[0.79–59.56]
Late recovery	0.002	[3,6.10 ⁻⁵ –0.04]

AKD : acute kidney disease ; AKI : acute kidney injury ; CI : confidence interval ; OR : odd ratio

Table 6. Logistic regression for chronic kidney disease (CKD) at 3-years follow-up among alive patients

Prognostic factors for chronic kidney disease after early recovery

We determined the prognostic factors of CKD after early recovery (patients who were susceptible to having apparent normal renal function during the post-ICU clinic). We compared the group of patients who had recovered on D7 (early recovery) but developed CKD (11 patients) with those who had recovered early and did not develop CKD (54 patients) (Figure 9). Age (66 ± 10 vs. 55 ± 17 years; $p=0.045$) and hypertension (91% vs. 40%; $p=0.008$) were associated with CKD (Table 7).

Characteristics of patients	Early recovery with CKD (n = 11)	Early recovery without CKD (n = 54)	p value
Males, No. (%)	6 (55)	34 (63)	0.74
Age (years), mean (SD)	66 ± 10	55 ± 17	0.045
Hypertension, No. (%)	10 (91)	25 (46)	0.008
Diabetes, No. (%)	3 (27)	10 (19)	0.68
RASi exposure, No. (%)	4 (36)	14 (26)	0.48
RASi after ICU hospitalization, No. (%)	2 (18)	7 (13)	0.64
Mechanical ventilation, No. (%)	7 (63)	40 (74)	0.48
Catecholamine use, No. (%)	9 (82)	42 (78)	1
Length of mechanical ventilation (days), No. median [IQR]	4 [2-6]	4.5 [3-12.7]	0.11
Length of catecholamine use (days), No. median [IQR]	2 [1-2.5]	2 [1-5]	0.43
SAPS II, mean (SD)	64 ± 20	53 ± 16	0.055
SOFA, mean (SD)	9.6 ± 3.5	9.4 ± 2.7	0.84
<i>Respiration, mean (SD)</i>	2 ± 0.8	1.9 ± 0.8	0.72
<i>Coagulation, mean (SD)</i>	0.4 ± 0.8	0.7 ± 1.1	0.51
<i>Liver, mean (SD)</i>	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.71
<i>Cardiovascular, mean (SD)</i>	2.7 ± 0.9	2.6 ± 0.9	0.75
<i>Central nervous system, mean (SD)</i>	2.7 ± 1.6	2.6 ± 1.6	0.77
<i>Renal, mean (SD)</i>	1.3 ± 1	1.1 ± 0.9	0.57
Basal SCr (µmol/L), mean (SD)	76 ± 14	74 ± 21	0.75
SCr at admission (µmol/L), mean (SD)	156 ± 92	151 ± 71	0.89
KDIGO 1, No. (%)	6 (55)	30 (56)	1
KDIGO 2, No. (%)	3 (27)	13 (24)	1
KDIGO 3, No. (%)	2 (18)	11 (21)	1
RRT, No. (%)	0 (0)	3 (6)	1
Delay between AKI and CKD, mean (SD)	677 ± 621		

AKI : acute kidney injury ; CKD : chronic kidney disease ; KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes ; IQR : interquartile range ; RASi : renin angiotensin system inhibitor ; RRT : renal replacement therapy ; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II ; SCr : serum creatinine ; SD : standard deviation ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Table 7. Comparative descriptive characteristics of patients with early recovery who presented a chronic kidney disease (CKD) and patients with early recovery without CKD.

DISCUSSION

Almost half of the patients suffering from an AKI in the ICU progressed to AKD and half of the patients with AKD progressed to CKD. AKD, diabetes and age were the main risk factors to developing CKD at three years assessable during a post-intensive care clinic 90 days after AKI. For patients who had early recovery, 22% (14/65) developed AKD or CKD. CKD also developed in a quarter of the patients who had late recovery. Cumulative incidence of CKD was more than 50% at the five-year follow-up.

This study is the first, to our knowledge, to assess kidney disease progression and evaluate the risk and timing of AKD and CKD after an AKI in critically ill patients. These results confirm the appearance of sequelae, sometimes infra-clinical, resulting from an AKI. Despite early recovery in some patients, inflammation, endothelium lesions, circulatory damage, and cellular metabolic reprogramming after renal injury causes senescence of the tubular epithelial cells, which promote fibroblast and renal fibrosis³³ with a high risk of becoming symptomatic in the medium to long term⁹. AKD is probably the initial step of this process and a main risk factor to developing CKD. An AKI and CKD often form a continuum of disease as opposed to being separate entities, with an intermediary critical period called AKD. Clinical trajectories are punctuated by possible recoveries or new episodes of an AKI. These results were confirmed by Vanmassenhove *et al.* (2017) who suggested that kidneys are more susceptible to further injury (second hit theory)⁵⁴. Over the past decade, evidence has accumulated suggesting that progression to CKD in patients with multiple hits of AKI or who have pre-existing CKD is accelerated¹⁰².

We show that the evolution of renal function is variable for each patient over time, and it is hard to anticipate the clinical trajectory of each patient. The risk of developing CKD after an AKI in ICU, including several months after the initial episode, supports the need for prolonged follow-up for these patients.

Distinct recovery phenotypes on the basis of the clinical course over the first week after an AKI manifestation were recently described by Kellum *et al.* (2017)⁷. Mortality one year after hospital discharge was associated with renal recovery. However, the design of the study (creatinine dosage at D7, at discharge, and at one-year follow-up) could not assess AKD and the incidence of CKD only prevalence at one-years follow-up). The length of the hospital stay was shorter than in our study (36 ± 100 days vs. fewer than 23 days). Thus, the risk of developing AKD (the main risk factor of progression to CKD) was not assessed. In addition, the follow-up was limited to one year (death or RRT) while, as shown in our study, the risk of CKD persists in the long term. Here, because of prospective follow-up, we could precisely describe the evolution of renal function and the timing of CKD development five years after the AKI.

No study has focused on the ideal timing of a post-intensive care clinic after an AKI. In a cohort of American veterans who presented an AKI (defined with KDIGO criteria, without the diuresis criteria), only 8.5% of the patients were referred for nephrology care after the first year of follow-up¹⁰³. However, nephrologist specialist care after an AKI seems efficient. A Canadian study of 3 877 patients, of which 1 153 were referred to a nephrologist at three months after their AKI, showed that their survival was significantly better compared to a control group (RR 0.76, 95% CI 0.62-0.93)⁸⁹. In our cohort, at three months after the AKI, a single measurement of eGFR failed to detect CKD for a quarter of our patients due to the development of CKD more than three months after the AKI for some patients, which underlines the necessity to evaluate not only the eGFR but also all the risk factors of the progression to CKD. Some patients seem to be at a high risk of relapsing and progressing to CKD (older, hypertensive patients and diabetes¹⁰⁴). Unfortunately, we have not measured many other altered eGFR risk factors (proteinuria, sodium excretion, acidosis), which were important to better evaluate the risk of CKD stage 3 development. The post-intensive care clinic needs to include an assessment of progression factors to CKD (hypertension, diabetes, proteinuria, drugs). A urinary analysis, including proteinuria, is essential in addition to an assessment of the renal function (SCr and

eGFR). There is no ideal date for the post-intensive care clinic. We propose to refer the patient to a nephrologist after the post-intensive care clinic if the patient has an eGFR of $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (CKD-EPI), proteinuria ($>50\text{mg}/\text{mmol}$ creatininuria), abnormalities in urinary sediment or if the patient presents an AKD. Patients who do not meet these criteria also require careful monitoring through their general practitioner (GP). Care chains must be created to organize the patients' management, including intensivists, nephrologists, GPs, and the patient himself.

These results can therefore be applied to patients with an AKI in ICU, mainly secondary to septic AKI. However, they could be probably generalized to other causes of non-septic AKI (except toxic AKI) due to a comparable pathophysiology and therefore similar nephrological consequences³³. It is possible that the consequences of non-septic AKIs are less significant due to less post inflammation-induced fibrosis.

The main limitation was its single-center characteristic with a consecutive low number of surviving patients at five years. We have screened more than 300 patients in three years, and enrollment was exhaustive because it was integrated into a clinical trial in which the medical team was very involved. Moreover, only 29 patients were lost to follow-up. Another limitation was the difficulty of monitoring the patients from the hospital discharge to the first biological assessment. It is possible that we missed an event (recovery, new AKI episode) during the critical period of AKD.

In conclusion, there were many clinical trajectories after an AKI in ICU. An apparent recovery did not exclude the risk of developing CKD. The risk persists until five years of follow-up. AKD, diabetes and age were the main risk factors to developing CKD. All patients who had suffered from an AKI in ICU (whether they have recovered or not at discharge) need a post-intensive care clinic within three months of hospital discharge with an assessment of all CKD risk factors.

DISCUSSION

Ce travail suggère l'importance d'instaurer un suivi au décours d'un épisode d'IRA en réanimation. Nous retrouvons les différentes trajectoires d'évolution de la fonction rénale précédemment décrites⁷². Elles semblent être non linéaires^{33,97}.

Ce travail rappelle la nécessité d'une communication étroite entre le réanimateur et le néphrologue pendant et après l'IRA. Cette relation est importante dès l'entrée du patient dans le service de réanimation, afin de prévenir la survenue d'une IRA, limiter les conséquences d'une première agression ou éviter le risque de « second hit », et jusqu'à la sortie d'hospitalisation, pour envisager un suivi rapproché.

Le risque de développer une IRC persiste dans le suivi après l'hospitalisation en réanimation. Il intéresse tous les stades de sévérité d'IRA, bien que l'entrée en IRC soit plus précoce en cas d'IRA sévère. Les facteurs de risque identifiés d'IRC sont la MRA, le diabète et l'âge.

La mise en place d'une consultation post-réanimation dans un délai de 90 jours après l'épisode d'IRA a pour objectif de dépister les complications survenant au décours de l'hospitalisation. Dans notre étude, une simple évaluation du DFG à 3 mois n'aurait pas suffi pour détecter l'ensemble des patients dont l'IRA se complique d'une entrée en IRC car celle-ci se fait parfois tardivement. Cela renforce l'intérêt d'évaluer les marqueurs biologiques de progression de la MRC.

On peut proposer d'effectuer un bilan systématique pour tout patient ayant présenté un épisode d'IRA en réanimation comprenant au minimum le dosage de la créatinine sanguine et l'estimation du DFG ainsi que la recherche d'une protéinurie (Annexe 3). Ce bilan pourrait être réalisé quelques jours avant la consultation post-réanimation prévue à 3 mois de l'hospitalisation initiale (Annexe 4).

Durant cette consultation post-réanimation, il est très important d'obtenir une valeur de créatinine de référence pour chaque patient, à l'aide de bilans biologiques réalisés antérieurement, afin de classer précisément le stade de l'IRA mais aussi une récupération éventuelle ou l'entrée en MRA.

Il est aussi nécessaire de réaliser une évaluation globale du patient. Tout d'abord, en prenant en compte les caractéristiques de l'hospitalisation en réanimation dont la gravité du tableau clinique et biologique (gravité de l'IRA, nécessité d'EER) mais également la présence d'une éventuelle MRA. Le clinicien devra considérer le risque global de MRC, en évaluant entre autres la tension artérielle ou la présence d'un diabète. On pourrait ainsi recueillir différents éléments cliniques et biologiques résumés dans une « check-list » (Annexe 5).

On peut proposer une aide à l'évaluation du risque de progression vers la MRC, basée sur notre étude et les données acquises dans la littérature (Annexe 6)¹⁰⁵. En présence d'au moins un critère de gravité élevée (risque rouge), il serait souhaitable d'organiser une consultation avec un néphrologue dans un délai d'un mois. En présence de critères de gravité intermédiaire (risque orange), une réévaluation par un néphrologue serait proposée dans les 3 à 6 mois. Enfin, en l'absence de critère de gravité intermédiaire ou élevée (uniquement des critères de gravité faible, vert), il serait proposé au médecin traitant de poursuivre le suivi du patient et de réaliser une évaluation biologique annuelle (Annexe 7). Une telle pratique mériterait d'être évaluée par un suivi de cohorte prospective, en particulier afin d'affiner les catégories de risque proposées en Annexe 6.

Enfin, cette consultation post-réanimation permet également de dépister d'éventuelles autres complications, séquellaires de l'hospitalisation en réanimation. Il s'agit de patients complexes, présentant souvent de multiples comorbidités qui nécessiteront un suivi pluridisciplinaire (cardiologue, pneumologue, neurologue). Comme pour le rein, une coordination entre réanimateur, médecin spécialiste d'organe et médecin généraliste semble être fondamentale.

CONCLUSION

Dans notre cohorte, parmi les patients qui présentent une IRC au décours d'une IRA, certains (75%) suivent une trajectoire linéaire d'évolution de la fonction rénale : IRA, puis MRA, puis IRC. Pour ces patients, une consultation post-réanimation à J90 permettra de détecter leur entrée en IRC à l'aide du dosage seul de la créatinine et l'estimation du DFG.

Cependant, d'autres patients (25% dans notre étude) ne suivent pas cette évolution linéaire. Ils récupèrent précocement ou tardivement et subiront un nouvel épisode d'IRA qui les feront rentrer en IRC dans un second temps. C'est pour cette raison qu'une consultation post-réanimation réalisée à J90, ne permettra pas de détecter chez eux l'entrée en IRC.

Près de la moitié des patients présentant une IRA en réanimation ont évolué en MRA, qui est le facteur de risque principal pour développer une IRC. Dans le cas d'une récupération précoce après l'épisode d'IRA, il apparaît que près d'un quart des patients souffriront d'une MRA ou d'une IRC dont les facteurs de risques sont l'âge et l'hypertension. La moitié des patients atteints de MRA progressaient vers l'IRC. L'incidence cumulative d'IRC à 5 ans de suivi est de plus de 50%.

Cette étude suggère l'importance d'organiser une filière de soins post-réanimation dans laquelle l'évaluation du risque rénal devra être pris en compte.

RÉFÉRENCES

1. Ronco, C., Bellomo, R. & Kellum, J. A. Acute kidney injury. *The Lancet* **394**, 1949–1964 (2019).
2. Hoste, E. A. J. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* **41**, 1411–1423 (2015).
3. Uchino, S. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* **294**, 813 (2005).
4. Rubin, S. *et al.* The Incidence of Chronic Kidney Disease Three Years after Non-Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Single-Center Cohort Study. *J. Clin. Med.* **8**, 2215 (2019).
5. Gammelager, H. *et al.* Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit. Care* **17**, R145 (2013).
6. Murugan, R. & Kellum, J. A. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat. Rev. Nephrol.* **7**, 209–217 (2011).
7. Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Bihorac, A., Hoste, E. A. J. & Chawla, L. S. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**, 784–791 (2017).
8. Case, J., Khan, S., Khalid, R. & Khan, A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit. Care Res. Pract.* **2013**, 1–9 (2013).
9. Ferenbach, D. A. & Bonventre, J. V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat. Rev. Nephrol.* **11**, 264–276 (2015).
10. Bellomo, R. *et al.* 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.* **8**, R204-212 (2004).
11. Mehta, R. L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* **11**, R31 (2007).
12. on behalf of the Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. *et al.* Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* **13**, 241–257 (2017).
13. Ostermann, M., Chang, R. & Riyadh ICU Program Users Group, T. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit. Care* **12**, R144 (2008).
14. Star, R. A. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* **54**, 1817–1831 (1998).
15. Chen, S. Retooling the Creatinine Clearance Equation to Estimate Kinetic GFR when the Plasma Creatinine Is Changing Acutely. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 877–888 (2013).

16. Dewitte, A. *et al.* Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 1900–1910 (2015).
17. Ho, K. M. & Power, B. M. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* **65**, 283–293 (2010).
18. Malhotra, R. & Siew, E. D. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 149–173 (2017).
19. Hall PS, Mitchell ED, Smith AF, *et al.* The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2018 May. (Health Technology Assessment, No. 22.32.) Chapter 5, Economic evaluation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK506798/>. in.
20. Bagshaw, S. M., George, C. & Bellomo, R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit. Care* **11**, R68 (2007).
21. Wonnacott, A., Meran, S., Amphlett, B., Talabani, B. & Phillips, A. Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1007–1014 (2014).
22. Hoste, E. A. J. *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care Lond. Engl.* **10**, R73 (2006).
23. Ostermann, M. & Chang, R. W. S. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE*: *Crit. Care Med.* **35**, 1837–1843 (2007).
24. Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R. & the ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care* **12**, R47 (2008).
25. Joannidis, M. *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* **35**, 1692–1702 (2009).
26. Libório, A. B., Leite, T. T., Neves, F. M. de O., Teles, F. & Bezerra, C. T. de M. AKI Complications in Critically Ill Patients: Association with Mortality Rates and RRT. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 21–28 (2015).
27. Kellum, J. A. *et al.* Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 2231–2238 (2015).
28. Kaufman, D. P., Basit, H. & Knoch, S. J. Physiology, Glomerular Filtration Rate (GFR). in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
29. O'Connor, P. M., Anderson, W. P., Kett, M. M. & Evans, R. G. RENAL PREGLOMERULAR ARTERIAL-VENOUS O₂ SHUNTING IS A STRUCTURAL ANTI-OXIDANT DEFENCE MECHANISM OF THE RENAL CORTEX. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **33**, 637–641 (2006).

30. Evans, R. G., Gardiner, B. S., Smith, D. W. & O'Connor, P. M. Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **295**, F1259–F1270 (2008).
31. Brezis, M. & Rosen, S. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. *N. Engl. J. Med.* **332**, 647–655 (1995).
32. Prowle, J. R., Molan, M. P., Hornsey, E. & Bellomo, R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: A pilot investigation*. *Crit. Care Med.* **40**, 1768–1776 (2012).
33. Kellum, J. A. & Prowle, J. R. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat. Rev. Nephrol.* **14**, 217–230 (2018).
34. Maiden, M. J. *et al.* Structure and Function of the Kidney in Septic Shock. A Prospective Controlled Experimental Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **194**, 692–700 (2016).
35. De Backer, D. *et al.* Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intensive Care* **1**, (2011).
36. Ehling, J. *et al.* Quantitative Micro-Computed Tomography Imaging of Vascular Dysfunction in Progressive Kidney Diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* **27**, 520–532 (2016).
37. Husain-Syed, F., Slutsky, A. S. & Ronco, C. Lung–Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **194**, 402–414 (2016).
38. Annat, G. *et al.* Effect of PEEP Ventilation on Renal Function, Plasma Renin, Aldosterone, Neurophysins and Urinary ADH, and Prostaglandins: *Anesthesiology* **58**, 136–141 (1983).
39. Gómez, H., Kellum, J. A. & Ronco, C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat. Rev. Nephrol.* **13**, 143–151 (2017).
40. Yang, L., Besschetnova, T. Y., Brooks, C. R., Shah, J. V. & Bonventre, J. V. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat. Med.* **16**, 535–543 (2010).
41. Bataille, A. *et al.* Increased Fatty Acid Oxidation in Differentiated Proximal Tubular Cells Surviving a Reversible Episode of Acute Kidney Injury. *Cell. Physiol. Biochem.* **47**, 1338–1351 (2018).
42. Kang, H. M. *et al.* Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat. Med.* **21**, 37–46 (2015).
43. Goldberg, I. J., Trent, C. M. & Schulze, P. C. Lipid Metabolism and Toxicity in the Heart. *Cell Metab.* **15**, 805–812 (2012).
44. Lovisa, S. *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat. Med.* **21**, 998–1009 (2015).
45. Grande, M. T. *et al.* Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat. Med.* **21**, 989–997 (2015).

46. Fang, E. F. *et al.* NAD + in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications. *Trends Mol. Med.* **23**, 899–916 (2017).
47. Tran, M. T. *et al.* PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature* **531**, 528–532 (2016).
48. Funk, J. A. & Schnellmann, R. G. Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1 α activation following ischemia–reperfusion injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **273**, 345–354 (2013).
49. Poyan Mehr, A. *et al.* De novo NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat. Med.* **24**, 1351–1359 (2018).
50. Thadhani, R., Pascual, M. & Bonventre, J. V. Acute Renal Failure. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1448–1460 (1996).
51. Coca, S. G., Singanamala, S. & Parikh, C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* **81**, 442–448 (2012).
52. Chawla, L. S. & Kimmel, P. L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* **82**, 516–524 (2012).
53. Ishani, A. *et al.* Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 223–228 (2009).
54. Vanmassenhove, J., Kielstein, J., Jörres, A. & Biesen, W. V. Management of patients at risk of acute kidney injury. *The Lancet* **389**, 2139–2151 (2017).
55. Domínguez-Gil, B. *et al.* Current situation of donation after circulatory death in European countries: Donation after circulatory death in the council of Europe. *Transpl. Int.* **24**, 676–686 (2011).
56. Fähring, M., Seeliger, E., Patzak, A. & Persson, P. B. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* **13**, 169–180 (2017).
57. Durani, U. & Hogan, W. J. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br. J. Haematol.* **188**, 494–500 (2020).
58. Belliere, J., Chauveau, D., Bascands, J.-L., Schanstra, J.-P. & Faguer, S. Mécanismes et prise en charge de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse. *Médecine Intensive Réanimation* (2016) doi:10.1007/s13546-016-1229-9.
59. Deroure, B., Charpentier, B., Saliba, F. & Dürrbach, A. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B : mise au point. *J. Mycol. Médicale* **16**, 82–86 (2006).
60. Wargo, K. A. & Edwards, J. D. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. *J. Pharm. Pract.* **27**, 573–577 (2014).
61. Luque, Y. & Mesnard, L. Néphrotoxicité de la vancomycine : fréquence et mécanismes. *Néphrologie Thérapeutique* **14**, S133–S138 (2018).
62. Hentzien, M. *et al.* Macroscopic amoxicillin crystalluria. *The Lancet* **385**, 2296 (2015).
63. Richelsen, R. K. B., Jensen, S. B. & Nielsen, H. Incidence and predictors of intravenous

- acyclovir-induced nephrotoxicity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **37**, 1965–1971 (2018).
64. Al-Aly, Z., Maddukuri, G. & Xie, Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am. J. Kidney Dis.* **75**, 497–507 (2020).
65. Reynaud, F. *et al.* Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluidione. À propos de sept cas. *Néphrologie Thérapeutique* **5**, 292–298 (2009).
66. Brodsky, S., Eikelboom, J. & Hebert, L. A. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **29**, 2787–2793 (2018).
67. Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am. J. Med.* **106**, 13S-24S (1999).
68. Commereuc, M. & Schortgen, F. Néphrotoxicité des produits de remplissage. *Néphrologie Thérapeutique* **14**, 555–563 (2018).
69. Xu, J. *et al.* Evaluation of five different renal recovery definitions for estimation of long-term outcomes of cardiac surgery associated acute kidney injury. *BMC Nephrol.* **20**, (2019).
70. Ichai, C. *et al.* Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale). *Anesth. Réanimation* **2**, 184–205 (2016).
71. Pannu, N., James, M., Hemmelgarn, B., Klarenbach, S. & for the Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, Recovery of Renal Function, and Long-Term Outcomes after Hospital Discharge. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 194–202 (2013).
72. Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Bihorac, A., Hoste, E. A. J. & Chawla, L. S. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**, 784–791 (2017).
73. Wang, Y. *et al.* Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2017) doi:10.1093/ndt/gfx308.
74. Gaudry, S. *et al.* Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2018) doi:10.1164/rccm.201706-1255OC.
75. Conger, J. D. Does Hemodialysis Delay Recovery from Acute Renal Failure? *Semin. Dial.* **3**, 146–148 (2007).
76. Lerolle, N. *et al.* Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* **36**, 471–478 (2010).
77. Benichou, N., Gaudry, S. & Dreyfuss, D. The artificial kidney induces acute kidney injury: yes. *Intensive Care Med.* **46**, 513–515 (2020).
78. Itoh, S., Susuki, C. & Tsuji, T. Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. *J. Biomed. Mater. Res. A* **77A**, 294–303 (2006).
79. The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup *et al.* Fluid balance and

mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit. Care* **19**, (2015).

80. Hsu, C. *et al.* Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern. Med.* **180**, 402 (2020).

81. On behalf of FROG-ICU investigators *et al.* Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* **44**, 598–605 (2018).

82. Shingarev, R., Wille, K. & Tolwani, A. Management of Complications in Renal Replacement Therapy: COMPLICATIONS IN RENAL REPLACEMENT THERAPY. *Semin. Dial.* **24**, 164–168 (2011).

83. The STARRT-AKI Investigators. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N. Engl. J. Med.* **383**, 240–251 (2020).

84. Barbar, S. D. *et al.* Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1431–1442 (2018).

85. Prowle, J. R. *et al.* Serum Creatinine Changes Associated with Critical Illness and Detection of Persistent Renal Dysfunction after AKI. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1015–1023 (2014).

86. Flaatten, H. & Darmon, M. A nephrologist should be consulted in all cases of acute kidney injury in the ICU: yes. *Intensive Care Med.* **43**, 874–876 (2017).

87. Kellum, J. A. & Hoste, E. A. J. A nephrologist should be consulted in all cases of acute kidney injury in the ICU: No. *Intensive Care Med.* **43**, 877–879 (2017).

88. Schetz, M. & Legrand, M. A nephrologist should be consulted in all cases of acute kidney injury in the ICU: We are not sure. *Intensive Care Med.* **43**, 880–882 (2017).

89. Harel, Z. *et al.* Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int.* **83**, 901–908 (2013).

90. Horkan, C. M. *et al.* The Association of Acute Kidney Injury in the Critically Ill and Postdischarge Outcomes: A Cohort Study*. *Crit. Care Med.* **43**, 354–364 (2015).

91. Delannoy, B. *et al.* Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: a multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* **35**, 1907–1915 (2009).

92. Schifffl, H. & Fischer, R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 2235–2241 (2008).

93. Gansevoort, R. T. *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* **382**, 339–352 (2013).

94. Mujais, S. K. *et al.* Health-related Quality of Life in CKD Patients: Correlates and Evolution over Time. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1293–1301 (2009).

95. Honeycutt, A. A. *et al.* Medical Costs of CKD in the Medicare Population. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1478–1483 (2013).
96. Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Bihorac, A., Hoste, E. A. J. & Chawla, L. S. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**, 784–791 (2017).
97. Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H. & Kellum, J. A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* **96**, 1083–1099 (2019).
98. Gaudry, S. *et al.* Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.* **375**, 122–133 (2016).
99. Palevsky, P. M. *et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 649–672 (2013).
100. Levey, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604 (2009).
101. Levin, A. & Stevens, P. E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* **85**, 49–61 (2014).
102. Siew, E. D. *et al.* Predictors of Recurrent AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* **27**, 1190–1200 (2016).
103. Siew, E. D. *et al.* Outpatient Nephrology Referral Rates after Acute Kidney Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 305–312 (2012).
104. Thakar, C. V., Christianson, A., Himmelfarb, J. & Leonard, A. C. Acute Kidney Injury Episodes and Chronic Kidney Disease Risk in Diabetes Mellitus. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2567–2572 (2011).
105. Kashani, K. *et al.* Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 941–953 (2019).

ANNEXES

ANNEXE NUMÉRO 1 :

The Incidence Of Chronic Kidney Disease Three Years After Non-Severe Acute Kidney Injury In Critically Ill Patients : A Single-Center Cohort Study
Journal of Clinical Medicine, Décembre 2019 ; doi : 10.3390/jcm8122215

ANNEXE NUMÉRO 2 :

Characterization of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Severe Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)
Clinical Kidney Journal, Juin 2020 ; doi : 10.1093/ckj/sfaa099

ANNEXE NUMÉRO 3 :

Ordonnance de bilan biologique à réaliser pour la consultation post-réanimation

ANNEXE NUMÉRO 4 :

Convocation consultation post-réanimation

ANNEXE NUMÉRO 5 :

Check-list pour la consultation post-réanimation

ANNEXE NUMÉRO 6 :

Tableau de classification des patients à risque d'insuffisance rénale chronique, en consultation post-réanimation

ANNEXE NUMÉRO 7 :

Courrier au médecin traitant, en l'absence de critères de gravité lors de la consultation post-réanimation

ANNEXE NUMÉRO 1 :

The Incidence Of Chronic Kidney Disease Three Years After Non-Severe Acute Kidney Injury In Critically Ill Patients : A Single-Center Cohort Study

Journal of Clinical Medicine, Decembre 2019 ; doi : 10.3390/jcm8122215

- Communication orale – Congrès SRLF 2019 (Société Réanimation de Langue Française)
- Poster – Congrès SFNDT 2019 (Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation)



Article

The Incidence of Chronic Kidney Disease Three Years after Non-Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Single-Center Cohort Study

Sébastien Rubin ^{1,*}, Arthur Orioux ¹, Benjamin Clouzeau ², Claire Rigothier ¹,
Christian Combe ¹, Didier Gruson ² and Alexandre Boyer ²

¹ Service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse, Aphérèses, Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux CEDEX, France; arthur.orieux@chu-bordeaux.fr (A.O.); claire.rigothier@chu-bordeaux.fr (C.R.); christian.combe@chu-bordeaux.fr (C.C.)

² Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France; benjamin.clouzeau@chu-bordeaux.fr (B.C.); didier.gruson@chu-bordeaux.fr (D.G.); alexandre.boyer@chu-bordeaux.fr (A.B.)

* Correspondence: sebastien.rubin@chu-bordeaux.fr

Received: 21 November 2019; Accepted: 12 December 2019; Published: 14 December 2019



Abstract: The risk of chronic kidney disease (CKD) following severe acute kidney injury (AKI) in critically ill patients is well documented, but not after less severe AKI. The main objective of this study was to evaluate the long-term incidence of CKD after non-severe AKI in critically ill patients. This prospective single-center observational three-years follow-up study was conducted in the medical intensive care unit in Bordeaux's hospital (France). From 2013 to 2015, all patients with severe (kidney disease improving global outcomes (KDIGO) stage 3) and non-severe AKI (KDIGO stages 1, 2) were enrolled. Patients with prior eGFR < 90 mL/min/1.73 m² were excluded. Primary outcome was the three-year incidence of CKD stages 3 to 5 in the non-severe AKI group. We enrolled 232 patients. Non-severe AKI was observed in 112 and severe AKI in 120. In the non-severe AKI group, 71 (63%) were male, age was 62 ± 16 years. The reason for admission was sepsis for 56/112 (50%). Sixty-two (55%) patients died and nine (8%) were lost to follow-up. At the end of the follow-up the incidence of CKD was 22% (9/41); Confidence Interval (CI)_{95%} (9.3–33.60)% in the non-severe AKI group, tending to be significantly lower than in the severe AKI group (44% (14/30); CI_{95%} (28.8–64.5)%; *p* = 0.052). The development of CKD three years after non-severe AKI, despite it being lower than after severe AKI, appears to be a frequent event highlighting the need for prolonged follow-up.

Keywords: acute kidney injury; critically ill patients; renal recovery; chronic kidney disease; end stage renal disease

1. Introduction

Acute kidney injury (AKI) is very common in Intensive Care Unit (ICU) patients since it is estimated to develop in up to 50% of them [1]. The short-term implications have been studied extensively and include an increase in mortality [2], hospitalization length, rehospitalizations [3], and impaired quality of life [4]. The long-term implications in critically-ill patients are still not well known, except for severe AKI (defined most of the time by AKI-requiring renal replacement therapy (RRT)). In that category of patients, Schiffel et al. (2008) found that five years after RRT, 14% of them developed chronic kidney disease (CKD) [5]. Gammelager et al. (2013) demonstrated that among surviving patients requiring RRT, the incidence of end-stage renal disease (ESRD) at five years was 4% [6].

To date, non-severe AKI outcomes were predominantly studied in non-critically ill patients, using large administrative data sets [7], e.g., veterans' health administration data [8]. These analyses are known to have low sensibility [9] and to underestimate the less severe form of AKI [10]. Another big cohort including non-severe AKI in non-critically ill patients is the 5-year prospective case-control 'AKI Risk in Derby' study. Patients were divided into two groups according to the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) classification (severe AKI corresponding to KDIGO 3 and non-severe AKI corresponding to KDIGO 1 or 2) [11]. Preliminary results after a 12-month follow-up showed that patients with severe AKI had worse kidney function than patients with non-severe AKI, but kidney function declined in both groups compared to control patients [12]. These studies did not enroll many critically ill patients who typically present with a different spectrum of AKI etiologies [13]. These patients are often exposed to multiple nephrotoxic agents (antibiotics, iodine contrast products, etc.), severe hemodynamic variations, and inflammatory state ("sepsis"), each being able to worsen the long-term renal prognosis.

To date, it is difficult to determine the real risk of developing CKD in critically ill patients with non-severe AKI. The incidence of CKD many years after a non-severe AKI in ICU could be thus underestimated. The main objective of this study was to evaluate the long-term incidence of CKD after non-severe AKI in critically ill patients. This would be the first study to address this issue. Secondary objectives were to compare CKD incidence after non-severe vs. severe AKI episodes, to evaluate risk factors for developing CKD, and to identify the proportion among CKD patients followed by a nephrologist.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This prospective three-year follow-up observational study was carried out in Bordeaux, France, from September 2013 to May 2015. Our center participated in the artificial kidney initiation in kidney injury (AKIKI) study [14], during which all patients with AKI from stage 1 of the KDIGO classification were prospectively and carefully screened. Data were collected during the period of hospitalization. After discharge, the follow-up was carried out three years after enrollment. A direct contact with the general practitioner (GP) and/or the patient was achieved. According to French law, the database was declared to the French data protection authority (declaration number 2168624). The study obtained the approval of the ethics commission of the French society of intensive care medicine and was assigned as CE SRLF 18-20.

2.2. Participants

Patients were enrolled if they were 18 years of age or older, received invasive mechanical ventilation, catecholamine infusion, or both, and developed AKI assessed by an increase of serum creatinine (SCr) of $>26.5 \mu\text{mol/L}$ within 48 h or an increase of >1.5 times the baseline value, according to KDIGO guidelines [11]. Patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) $< 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ prior to ICU admission, using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula, were excluded. Serum creatinine assays were standardized (IDMS calibration). Enrollment and collection of hospitalization data were recorded prospectively. Follow-up outcomes were collected prospectively three years after enrollment for each patient, in order to limit memorization bias or loss of data, using medical records and phone calls with GPs and patients.

2.3. Acute Kidney Injury Classification

The KDIGO staging of AKI was used to define non-severe AKI (AKI stages 1 and 2) and severe AKI (AKI stage 3) [11]. Only SCr was considered because of inconsistent urine output data. Baseline SCr were SCr at admission in the case of normal renal function or SCr less than 1 year in the case of abnormal SCr at admission. All baseline SCr were obtained by previous blood tests.

2.4. Exposure Variables

Information relative to smoker status, past medical history of hypertension, diabetes, chronic heart failure, ischemic heart disease (IHD), stroke, peripheral arterial disease (PAD), prior CKD, reason of admission, simplified acute physiology score II (SAPS II), length of hospitalization, catecholamine, aminoglycoside, contrast agent use, or death were collected using prospectively recorded data and patient questioning if applicable.

Because some patients were treated both with continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) and intermittent hemodialysis (IHD), we only recorded the first RRT modality that was used during the ICU stay.

2.5. Long-Term Incidence of CKD at Three Years

We defined CKD as eGFR <60 mL/min/1.73 m², using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) corresponding to CKD stage 3 or more according to the KDIGO classification. Creatinine level were collected by family calls or GP calls. In the case of abnormal creatinine level, absence of AKI was checked using an anteriority blood test.

2.6. Other Outcomes

Recovery from AKI was determined at ICU discharge. It was defined as a return of SCr to <26.5 $\mu\text{mol/L}$ (<0.3 mg/dL) above baseline for alive and non-dependent RRT patients. These data were collected using hospital records or using data from blood tests performed outside the hospital, with prior consent of the patient. We called CKD patients to ask if they were followed by a nephrologist. The survival state and date of death if applicable were collected using hospital records, GP, and family phone calls.

2.7. Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using JMP[®] Version 14, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1989–2007. Descriptive statistics included mean \pm standard deviation (SD) or median (Quartile 1–Quartile 3). Quantitative variables were compared using a *t*-test, and qualitative variables using Chi² Pearson test. The multivariate analysis was carried out using logistic regression. To choose independent variables included in the model, we allowed one independent variable for every 20 patients analyzed. Interactions between independent variables were checked using the Pearson correlation test for quantitative variables and the Chi² test for ordinal or binomial variables using Yates' correction if the sample size was <10 . Quantitative variables were stratified into a range when a constant magnitude of association was not consistent. Renal survival was studied using the Kaplan–Meier curve. Survival curves were compared using a log-rank test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant (double-sided).

3. Results

3.1. Participants

From 2013–2015, 304 patients with AKI were admitted to the ICU (Figure 1). Among them, 72 had prior CKD and were excluded and 232 patients were enrolled. No patients had missing baseline creatinine value. Non-severe AKI was present in 112 (AKI stage 1, 62; stage 2, 50) and severe AKI in 120 (AKI stage 3). In the non-severe AKI group, 71/112 (63%) were male with a mean age of 62 ± 16 years. In 56/112 (50%), the reason for admission was sepsis, 89/112 (79%) required catecholamines, and 92/112 (79%) were intubated. The simplified acute physiology score II (SAPS II) was 59 ± 17 . The duration of hospitalization was 9 ± 10 days. All descriptive characteristics and the comparison between non-severe AKI vs. severe AKI are presented in Table 1. In severe AKI, patients had a higher SAPS II (65 ± 20 vs. 59 ± 17 ; $p = 0.01$). The ICU mortality rate was also higher in the severe patients

group (57/120 (48%) vs. 34/112 (30%); $p = 0.01$). Renal replacement therapy was performed in 73/120 (61%) of patients with severe AKI, and CVVHD was used in 57/73 (78%) of these patients. One hundred and seven patients died in hospital (40 in the non-severe group and 67 in the severe group). Cause of death was multiple organ failure (35 patients), withholding or withdrawing of life-prolonging therapy (16), neurologic disorder (15), septic shock (11), acute respiratory distress syndrome (10), hemorrhagic shock (3), cardiac arrest (4), or others (13). Among the 78/112 (69%) patients with non-severe AKI who survived at ICU discharge, renal recovery was observed in 68/78 (87%) patients compared to 22/63 (35%) patients with severe AKI ($p < 0.001$).

Table 1. Descriptive characteristics of patients enrolled in the cohort and comparative descriptive characteristics of patients with non-severe AKI and severe AKI.

Characteristics of Patients	Patients Enrolled <i>n</i> = 232 (%)	Non-Severe AKI <i>n</i> = 112 (%)	Severe AKI <i>n</i> = 120 (%)	<i>p</i> Value
Males	142 (63)	71 (63)	71 (59)	0.5
Age	62 ± 16	62 ± 16	62 ± 16	0.8
Smoker	97 (42)	50 (45)	47 (39)	0.4
Hypertension	115 (50)	62 (55)	53 (44)	0.1
Diabetes	55 (24)	31 (28)	24 (20)	0.2
Heart failure	42 (18)	20 (18)	22 (18)	0.9
Stroke	21 (9)	12 (11)	9 (8)	0.4
PAD	17 (7)	6 (5)	11 (9)	0.3
IHD	33 (14)	19 (17)	14 (11)	0.2
Basal SCr	78 ± 18	78 ± 19	77 ± 17	0.6
Sepsis	118 (51)	56 (50)	62 (52)	0.8
Contrast agent	55 (24)	26 (23)	29 (24)	0.9
Aminosid use	84 (36)	43 (38)	42 (35)	0.6
NIV or HFNC	192 (83)	6 (5)	5 (4)	0.7
Orotracheal intubation	192 (83)	92 (82)	100 (83)	0.8
Catecholamine use	191 (82)	89 (79)	102 (85)	0.3
SAPS II	62 ± 19	59 ± 17	65 ± 20	0.01
Maximal SCr (µmol/L)	266 ± 181	153 ± 56	371 ± 195	<0.001
AKI stage:				
1	62 (27)	62 (55)	0 (0)	
2	50 (21)	50 (45)	0 (0)	
3	120 (52)		120 (100)	
RRT		0	73 (61)	
CVVHD		0	57 (48)	
IHH		0	16 (13)	
Renal recovery	90/141 (64)	68/78 (87)	22/63 (35)	<0.001
ICU length of stay (days)	9 ± 10	9 ± 10	9 ± 11	0.9
Intra-ICU deaths	91 (39)	34 (30)	57 (48)	0.01
Hospital length of stay (days)	36 ± 100	37 ± 109	34 ± 91	0.8

PAD: Peripheral arterial disease; IHD: Ischemic heart disease; HFNC: High-flow nasal cannula; NIV: Non-invasive ventilation; AKI: Acute kidney injury; SAPS II: Simplified acute physiology score II; SCr: Serum creatinine; ICU: Intensive care unit; RRT: renal replacement therapy; CVVHD: Continuous venovenous hemodialysis; IH: Intermittent hemodialysis.

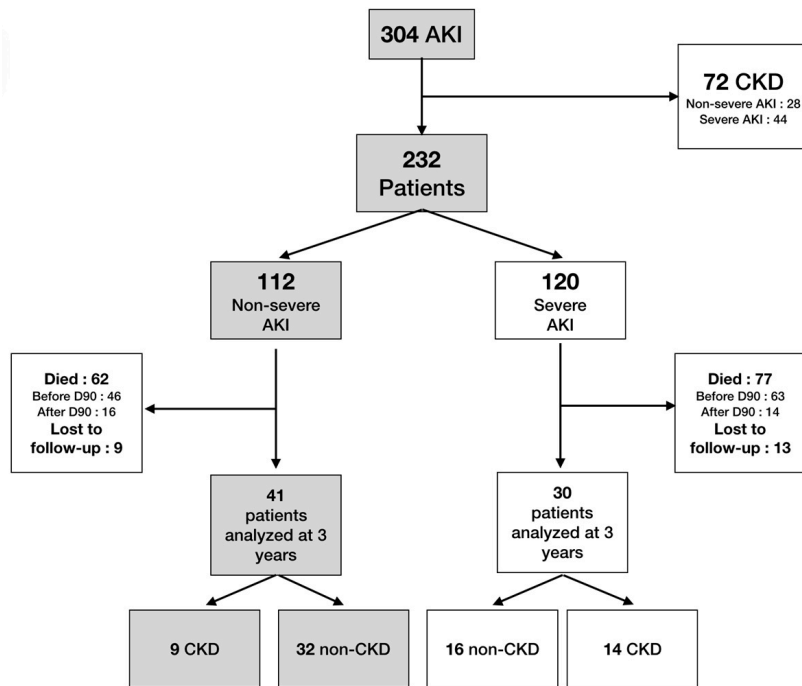


Figure 1. Flow chart. CKD: chronic kidney disease; AKI: acute kidney injury.

Descriptive characteristics of all patients enrolled (patients enrolled) and comparative descriptive characteristics between non-severe AKI and severe AKI. Statistical analysis was carried out to compare these two subgroups.

3.2. Follow-Up

A flow diagram is presented in Figure 1. In non-severe AKI, 34/112 (30%) died in the ICU and 28/112 (25%) during the follow-up. We lost 9/112 (8%) patients to follow-up. In this group, 41 patients completed the study.

3.3. Primary Outcome: Long-Term Incidence of CKD at Three Years

In non-severe AKI, the incidence of CKD during a three years follow-up amongst patients who survived was 9/41 (22% CI_{95%} (9.3–33.6)). It tended to be lower than in in the severe AKI group (14/30 (44% CI_{95%} (28.8–64.5)) $p = 0.052$). Among the 23 patients who developed CKD, whatever the group, 8 had recovered from AKI (6 in the non-severe group) and 9 had eGFR < 60 mL/min/1.73 m² (4 in the non-severe group) at ICU discharge. CKD stages at three years are summarized in Table 2.

Table 2. Chronic kidney disease stage at three years follow-up (eGFR (mL/min/1.73 m²)).

CKD Stages At 3 Years	Non-Severe AKI at Inclusion <i>n</i> = 41 (%)	Severe AKI at Inclusion <i>n</i> = 30 (%)	Total <i>n</i> = 71 (%)
CKD3 (60 < eGFR < 30)	7 (17)	10 (33)	17 (24)
CKD4 (30 < eGFR < 15)	2 (5)	1 (3)	3 (4)
CKD5 (eGFR < 15)	0	3 (10)	3 (4)

AKI: acute kidney injury; CKD: chronic kidney disease.

3.4. Secondary Outcomes

3.4.1. Risk Factors for CKD at Three Years

In the univariate analysis, hypertension (Odd Ratio (OR) = 3.5 (1.2–10.5)), diabetes (OR = 3.6 (1.2–10.3)), SCr (OR = 1.007 (1.002–1.011)), and severe AKI (OR = 3 (1.1–8.5)) were significantly associated with CKD at three years.

In the multivariate analysis, hypertension and diabetes presented interactions ($\text{Chi}^2 p = 0.004$), as well as Scr and severe AKI. Diabetes and severe AKI were the variables maintained in the analysis. In this model, only diabetes (OR = 3.3 (1.3–8.3)) was significantly associated with CKD at three years. Conversely, the severity of AKI was not associated with CKD (severe vs. non-severe) (OR = 1.96 (0.8–5)) (Table 3).

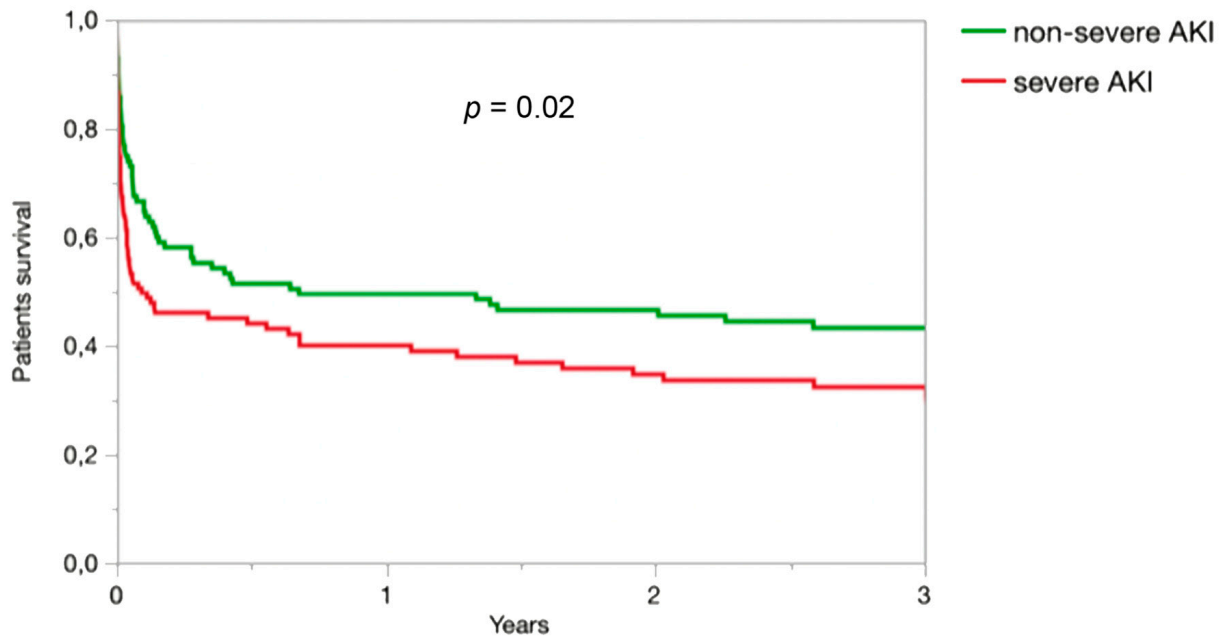
Table 3. Risk factors for developing CKD at three years.

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Odds Ratio eGFR < 60 (mL/min/1.73 m ²)	Confidence Interval 5%	Odds Ratio eGFR < 60 (mL/min/1.73 m ²)	Confidence Interval 5%
Male	0.5	(0.2–1.4)		
Age	1.1	(0.99–1.2)		
Smoker	1.8	(0.6–4.8)		
Hypertension	3.5	(1.2–10.5)		
Diabetes	3.6	(1.2–10.3)	3.3	(1.3–8.3)
Heart failure	2.3	(0.6–9.1)		
Stroke	0.3	(0.04–2.7)		
PAD	2.1	(0.3–16.3)		
IHD	1.8	(0.4–7.3)		
Sepsis	1.7	(0.6–4.6)		
Contrast agent	1.3	(0.4–3.8)		
Aminosid use	2.1	(0.8–5.8)		
Orotracheal intubation	0.7	(0.2–2.1)		
Vasopressor	1.6	(0.4–6.5)		
SAPS II	1.5	(0.2–12.9)		
Length of hospitalization in ICU (days)	0.97	(0.94–1.04)		
Hospital length of stay (days)	0.99	(0.98–1.01)		
Maximum SCr	1.007	(1.002–1.01)		
Non-severe AKI	1		1	
Severe AKI	3	(1.1–8.5)	1.96	(0.8–5)
AKI stage 1	0.2	(0.05–0.4)		
AKI stage 2	0.5	(0.2–1.5)		
AKI stage 3	1			
RRT	2.7	(0.9–8.2)		
CVVHD	0.8	(0.2–3.1)		
Readmission at hospital during follow-up	1.5	(0.5–4.3)		

Multivariate analysis was proceeded using logistic regression. PAD: Peripheral arterial disease; IHD: Ischemic heart disease; HFNC: High-flow nasal cannula; NIV: Non-invasive ventilation; AKI: Acute kidney injury; SAPS II: Simplified Acute physiology score; SCr: Serum creatinine; CVVHD: Continuous veno-venous hemodialysis; RRT: Renal replacement therapy; ICU: Intensive care unit.

3.4.2. Patients Survival

Patients survival was assessed in the set of 232 included patients. At three years, survival was 38% in our series. The three years survival was 43% in the non-severe AKI group and 32% in the severe AKI group with statistical difference ($p = 0.02$) (Figure 2).



Time	0	90 days	1 year	2 years	3 years
Non-severe AKI	n = 112	63	52	46	27
Severe AKI	n = 120	49	41	33	21

Figure 2. Patients’ survival rate. Renal survival was assessed in 232 patients. The three years renal survival was 43% in the non-severe AKI group and 32% in the severe AKI group with statistical difference. Comparison of renal survival rate using log-rank test.

3.4.3. Renal Specialist Following

Eleven out of twenty-three (48%) patients who developed CKD were followed by a nephrologist.

4. Discussion

This study is the first in the literature to estimate the incidence of CKD three years after non-severe AKI in critically ill patients. At three years, an eGFR of $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (defining CKD) was present in 22% CI_{95%} (9.3–33.6) in the non-severe AKI group, half of whom were not followed by a nephrologist.

Our study is original. The incidence of CKD only three years after non-severe AKI is high (22%). No study has focused on stage 1 and 2 AKI in critically ill patients while only a few studies have studied stage 1 and 2 AKI in non-critically ill patients. In the recent analysis of U.S. veterans’ health administration data, incidence of CKD (eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) at 1 year was 31% in AKI stage 1-patients and 27% in AKI stage 2-patients [15]. However, patients had more risk factor to develop CKD than ours; they were male (95%), older than ours, and basal eGFR was $84 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. We excluded patients with an eGFR of $<90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ prior to AKI. Many similar studies excluded patients with prior eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Indeed, patients with an eGFR of $60\text{--}90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ do not have normal renal function and it has been very well demonstrated that even a slight degree of chronic renal failure promotes future alteration of eGFR [16]. By excluding patients with DFG $< 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ at inclusion, we ensure a decrease of 30 mL/min in three years, which is clinically very significant.

Nevertheless, many factors may influence CKD development three years after an AKI in ICU and we cannot conclude whether non-severe AKI itself was independently implicated in the high CKD incidence at three years. First, AKI itself: in vitro studies have highlighted different mechanisms linking AKI and CKD, such as persistent interstitial inflammation or tubular’s vascular damages [16]. Secondly, individual factor can lead to the development of CKD at long-term. For example, diabetes is associated

with a decrease in kidney function in many studies. In the multivariate analysis, diabetes was a risk factor for a decline in kidney function in AKI patients without prior CKD. These results were already demonstrated in non-critically ill patients. However, many other clinical conditions are associated with the risk of developing CKD such as age, sex, diabetes, hypertension, albuminuria, initial eGFR, high triglyceride levels, and low HDL cholesterol levels [17,18]. In a future study, the KidneyFailureRisk.com Canadian score, which estimates the risk to develop CKD at 2 or 5 years and is well validated in a variety of populations [19], could be used to compare the expected incidence assessed by this score with the observed increased incidence of CKD.

One third of surviving patients had apparent complete renal recovery at ICU discharge but later developed CKD. However, for the other patients, we could not determine if they recovered later or if they kept low eGFR over the three years. These findings are in accordance with studies performed in non-critically ill patients, which found an increased risk of CKD following non-dialysis-dependent AKI, even after biological renal recovery [20,21]. Absence of renal recovery at ICU discharge remains common in our study (about a third of the cases). Kellum et al. studied 17,000 ICU patients with stage 2–3 AKI and showed that early relapse of AKI occurred in 37% of cases. Late sustained reversal (after 7 days and sustained through hospital discharge) and relapse were two risk factors for a decreased age-adjusted one-year renal survival [22].

One of the strengths of our study comes from the recording of anterior SCr rather than MDRD estimated SCr. The main limitation of our study is its single-center characteristic with a consecutive low number of surviving patients at three years, which favors a risk of type 2 error. We have screened more than 300 patients in three years. The enrollment was exhaustive because it was integrated in a clinical trial in which the medical team was very involved. Only 22 patients were lost to follow-up (<10%), a satisfactory proportion for this type of study. Despite this, because of CKD occurring before AKI accounted for many exclusions but also because of many deaths, few patients (23%) could be analyzed at the three-year follow-up. This lack of power probably explains the absence of significant association between AKI severity and CKD. This association was already suggested by many studies showing that severe AKI remains the main prognostic factor of CKD after a long follow-up period. We could not determine whether CKD developed before death in the patients who died. However, 109/139 patients (78%) died before day 90, which is the time limit after which CKD can be defined. Our hypothesis is that less severe patients with a longer outcome need a specific follow-up to detect and to prevent CKD. This pragmatic view led us to identify incidence of CKD only in patients who survived at three years.

It is clear that AKI survivors require a long-term follow-up [23]. First, they are at high risk of developing CKD even in cases of non-severe AKI, including if their kidney function has recovered at ICU discharge. Second, this risk is probably underestimated both by the patient and the general practitioner because less than 50% of patients with CKD were followed by a nephrologist in our study. Third, it was already shown that the risk of mortality and cardiovascular complications is very high in patients with an eGFR of <60 mL/min/1.73 m² and the long-term consequences concern other organs and persist despite renal recovery [24,25].

The risk of developing CKD at three years after non-severe AKI, despite it being lower than after a severe AKI, remains high. These findings have to be confirmed by larger studies. A long-term follow up is required and all physicians involved in the patient's follow-up, including intensivists, should pay attention to that phenomenon.

Author Contributions: S.R. conceived and designed the study analyzed the data and drafted the manuscript. A.O. collected the data and helped to draft the manuscript, B.C. and D.G. helped to conduct the study. C.R. and C.C. helped to analyze the data and to draft the manuscript. A.B. supervised the conduct of the trial, helped to provide statistical advice and to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments: We thank Michaela LaPlante, a native American speaker, for an English check.

Conflicts of Interest: All authors declare that they have no relevant financial interests.

References

1. Hoste, E.A.J.; Bagshaw, S.M.; Bellomo, R.; Cely, C.M.; Colman, R.; Cruz, D.N.; Edipidis, K.; Forni, L.G.; Gomersall, C.D.; Govil, D.; et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 1411–1423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Uchino, S.; Kellum, J.A.; Bellomo, R.; Doig, G.S.; Morimatsu, H.; Morgera, S.; Schetz, M.; Tan, I.; Bouman, C.; Macedo, E.; et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney, I. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2005**, *294*, 813–818. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Horkan, C.M.; Purtle, S.W.; Mendu, M.L.; Moromizato, T.; Gibbons, F.K.; Christopher, K.B. The Association of Acute Kidney Injury in the Critically Ill and Postdischarge Outcomes. *Crit. Care Med.* **2015**, *43*, 354–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Delannoy, B.; Floccard, B.; Thiolliere, F.; Kaaki, M.; Badet, M.; Rosselli, S.; Ber, C.E.; Saez, A.; Flandreau, G.; Guérin, C. Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: A multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* **2009**, *35*, 1907–1915. [[CrossRef](#)]
5. Schiff, H.; Fischer, R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* **2008**, *23*, 2235–2241. [[CrossRef](#)]
6. Gammelager, H.; Christiansen, C.F.; Johansen, M.B.; Tønnesen, E.; Jespersen, B.; Sørensen, H.T. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: A nationwide cohort study. *Crit. Care* **2013**, *17*, R145. [[CrossRef](#)]
7. Lafrance, J.-P.; Miller, D.R. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **2010**, *21*, 345–352. [[CrossRef](#)]
8. Heung, M.; Steffick, D.E.; Zivin, K.; Gillespie, B.W.; Banerjee, T.; Hsu, C.-Y.; Powe, N.R.; Pavkov, M.E.; Williams, D.E.; Saran, R.; et al. Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2016**, *67*, 742–752. [[CrossRef](#)]
9. Tomlinson, L.A.; Riding, A.M.; Payne, R.A.; Abel, G.A.; Tomson, C.R.; Wilkinson, I.B.; Roland, M.O.; Chaudhry, A.N. The accuracy of diagnostic coding for acute kidney injury in England—A single centre study. *BMC Nephrol.* **2013**, *14*, 58. [[CrossRef](#)]
10. Sawhney, S.; Fraser, S.D. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2017**, *24*, 194–204. [[CrossRef](#)]
11. Palevsky, P.M.; Liu, K.D.; Brophy, P.D.; Chawla, L.S.; Parikh, C.R.; Thakar, C.V.; Tolwani, A.J.; Waikar, S.S.; Weisbord, S.D. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2013**, *61*, 649–672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Horne, K.L.; Shardlow, A.; Taal, M.W.; Selby, N.M. Long Term Outcomes after Acute Kidney Injury: Lessons from the ARID Study. *Nephron* **2015**, *131*, 102–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Rewa, O.; Bagshaw, S.M. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Publ. Group* **2014**, *10*, 193–207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Gaudry, S.; Hajage, D.; Schortgen, F.; Martin-Lefevre, L.; Pons, B.; Boulet, E.; Boyer, A.; Chevrel, G.; Lerolle, N.; Carpentier, D.; et al. AKIKI Study Group Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 122–133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Gansevoort, R.T.; Matsushita, K.; van der Velde, M.; Astor, B.C.; Woodward, M.; Levey, A.S.; de Jong, P.E.; Coresh, J. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* **2011**, *80*, 93–104. [[CrossRef](#)]
16. Heung, M.; Chawla, L.S. Acute kidney injury: Gateway to chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.* **2014**, *127*, 30–34. [[CrossRef](#)]
17. O’Seaghdha, C.M.; Lyass, A.; Massaro, J.M.; Meigs, J.B.; Coresh, J.; D’Agostino, R.B.; Astor, B.C.; Fox, C.S. A risk score for chronic kidney disease in the general population. *Am. J. Med.* **2012**, *125*, 270–277. [[CrossRef](#)]
18. McMahon, G.M.; Preis, S.R.; Hwang, S.-J.; Fox, C.S. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **2014**, *25*, 2633–2641. [[CrossRef](#)]

19. Tangri, N.; Grams, M.E.; Levey, A.S.; Coresh, J.; Appel, L.J.; Astor, B.C.; Chodick, G.; Collins, A.J.; Djurdjev, O.; Elley, C.R.; et al. CKD Prognosis Consortium Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2016**, *315*, 164–174. [[CrossRef](#)]
20. Jones, J.; Holmen, J.; De Graauw, J.; Jovanovich, A.; Thornton, S.; Chonchol, M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2012**, *60*, 402–408. [[CrossRef](#)]
21. Bucaloiu, I.D.; Kirchner, H.L.; Norfolk, E.R.; Hartle, J.E.; Perkins, R.M. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* **2012**, *81*, 477–485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Kellum, J.A.; Sileanu, F.E.; Bihorac, A.; Hoste, E.A.J.; Chawla, L.S. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 784–791. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Vandenberghe, W.; Hoste, E.A.J. Acute kidney injury survivors should have long-term follow-up. *Crit. Care* **2014**, *18*, 703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Tonelli, M.; Muntner, P.; Lloyd, A.; Manns, B.J.; Klarenbach, S.; Pannu, N.; James, M.T.; Hemmelgarn, B.R. Alberta Kidney Disease Network Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. *Lancet* **2012**, *380*, 807–814. [[CrossRef](#)]
25. Shiao, C.-C.; Wu, P.-C.; Huang, T.-M.; Lai, T.-S.; Yang, W.-S.; Wu, C.-H.; Lai, C.-F.; Wu, V.-C.; Chu, T.-S.; Wu, K.-D. National Taiwan University Hospital Study Group on Acute Renal Failure (NSARF) and the Taiwan Consortium for Acute Kidney Injury and Renal Diseases (CAKs) Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Crit. Care* **2015**, *19*, 438. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ANNEXE NUMÉRO 2 :



Characterization of acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Severe Coronavirus
Disease-2019 (COVID-19)

Clinical Kidney Journal, Juin 2020 ; doi : 10.1093/ckj/sfaa099

- Communication orale – Congrès SFNDT 2020 (Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation)

ORIGINAL ARTICLE

Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019

Sébastien Rubin ^{1,6,*}, Arthur Orioux², Renaud Prevel², Antoine Garric¹, Marie-Lise Bats^{3,6}, Sandrine Dabernat³, Fabrice Camou², Olivier Guisset², Nahema Issa², Gaelle Mourissoux², Antoine Dewitte⁴, Olivier Joannes-Boyau⁴, Catherine Fleureau⁴, Hadrien Rozé⁴, Cédric Carrié⁵, Laurent Petit⁵, Benjamin Clouzeau², Charline Sazio², Hoang-Nam Bui², Odile Pillet², Claire Rigotherier¹, Frederic Vargas², Christian Combe ¹, Didier Gruson² and Alexandre Boyer²

¹Service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ²Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Pellegrin et Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ³Service de Biochimie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁴Service d'Anesthésie-Réanimation Sud, Centre Médico-Chirurgical Magellan, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁵Service d'Anesthésie-Réanimation, Pellegrin CHU de Bordeaux, Bordeaux, France and ⁶Unité INSERM U1034, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

*Correspondence to: Sébastien Rubin; E-mail: sebastien.rubin@chu-bordeaux.fr

ABSTRACT

Background. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated acute kidney injury (AKI) frequency, severity and characterization in critically ill patients has not been reported.

Methods. Single-centre cohort performed from 3 March 2020 to 14 April 2020 in four intensive care units in Bordeaux University Hospital, France. All patients with COVID-19 and pulmonary severity criteria were included. AKI was defined using Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. A systematic urinary analysis was performed. The incidence, severity, clinical presentation, biological characterization (transient versus persistent AKI; proteinuria, haematuria and glycosuria) and short-term outcomes were evaluated.

Results. Seventy-one patients were included, with basal serum creatinine (SCr) of $69 \pm 21 \mu\text{mol/L}$. At admission, AKI was present in 8/71 (11%) patients. Median [interquartile range (IQR)] follow-up was 17 (12–23) days. AKI developed in a total of 57/71 (80%) patients, with 35% Stage 1, 35% Stage 2 and 30% Stage 3 AKI; 10/57 (18%) required renal replacement therapy (RRT). Transient AKI was present in only 4/55 (7%) patients and persistent AKI was observed in 51/55 (93%). Patients with persistent AKI developed a median (IQR) urine protein/creatinine of 82 (54–140) (mg/mmol) with an albuminuria/proteinuria ratio of 0.23 ± 20 , indicating predominant tubulointerstitial injury. Only two (4%) patients had glycosuria. At Day 7 after

Received: 5.5.2020; Editorial decision: 6.5.2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

onset of AKI, six (11%) patients remained dependent on RRT, nine (16%) had SCr >200 $\mu\text{mol/L}$ and four (7%) had died. Day 7 and Day 14 renal recovery occurred in 28% and 52%, respectively.

Conclusion. Severe COVID-19-associated AKI is frequent, persistent, severe and characterized by an almost exclusive tubulointerstitial injury without glycosuria.

Keywords: acute interstitial nephritis, acute kidney injury, acute tubular injury, COVID-19, critically ill patients, renal replacement therapy

INTRODUCTION

Since December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has infected nearly 5 million people worldwide, leading to more than 300 000 deaths. Starting in China, it rapidly expanded to Europe, affecting first Italy, then Spain and France. Globally, it has resulted in the confinement of nearly 3 billion people [1, 2]. The severe respiratory damages requiring prolonged intubation have already been described, which are the determinant of intensive care unit (ICU) admission and have resulted in a consecutive risk of ICU saturation [3–6].

Acute kidney injury (AKI) is the second most common organ damage in COVID-19 patients previously reported in China. It is observed in up to 15% of patients, whatever their need for ICU admission [4]. However, very few data are available in patients admitted to ICUs, where this incidence should be significantly higher. According to the first US report of ICU patients ($n=24$) [5], it is observed in 20% of subjects; this does not reflect the first Western European findings, where >50% of patients could experience AKI (unpublished data). The reason for this is not clearly established. AKI severity and potential recovery have not been reported. The need for renal replacement therapy (RRT) may considerably prolong the length of ICU hospitalization, leading to significant organizational and economic challenges for health-care systems. In addition, a high frequency of AKI could result in a very significant increase in the number of patients suffering from long-term chronic kidney disease (CKD) [7].

The hypothesis was that COVID-19-associated AKI is more severe and common than previously reported, and may be represented by different clinical presentations including transient AKI, acute tubular necrosis (ATN) or other types of injury. Each of these clinical presentations potentially requires a specific approach. The objective of the study was to describe the incidence and severity and to characterize COVID-19-associated AKI.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This cohort study was carried out in the four ICUs dedicated to severe COVID-19 patients at the University Hospital of Bordeaux, France from 3 March 2020 to 14 April 2020. Patients data were routinely collected in dedicated electronic health records during their entire hospital stay. According to French law and the French Data Protection Authority, the handling of these data for research purposes was declared to the Data Protection Officer of the University Hospital of Bordeaux. The study obtained the approval of the Institutional Review Board of the University Hospital of Bordeaux (declaration number 2020-14). Patients (or their relatives, if any) were notified about the anonymized use of their health care data via the department's booklet.

Participants

Patients were enrolled if they were aged ≥ 18 years, had a positive polymerase chain reaction for COVID-19 or typical computed tomography findings in patients with a high clinical pre-test probability of COVID-19 [8], and had severity criteria for admission to one of the four ICUs. These severity criteria were defined by the need for ≥ 4 L/min oxygen therapy (O_2) to obtain an arterial oxygen saturation (SaO_2) $\geq 94\%$ or arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen ratio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg in patients receiving high-flow nasal cannula oxygen. The University Hospital of Bordeaux was confronted with a far less aggressive epidemic context than those reported in other French regions or other countries. Therefore, all patients presenting with this severity were systematically admitted to ICU except those who had withdrawal orders. No specific withdrawal policy was applied during this epidemic period. ICU patients were excluded from this study only if they had pre-existing end-stage kidney disease defined by the need for RRT.

Patient management

Patients were treated according to the standard of care. In three units, hydroxychloroquine (HCL) was administered because of physicians' personal decision according to physiopathological studies suggesting an *in vitro* efficacy against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The dosage schedule was per os 400 mg twice a day, at Day 1 and then 200 mg twice a day for 5–10 days. One unit added tocilizumab to HCL with a single 8 mg/kg infusion. Two units administered lopinavir/ritonavir (400 mg twice a day in syrup form) at first and then stopped because of drug shortage. All treatments were started on the day of admission to ICU. Importantly, no other modification in COVID-19 critically ill patients' care occurred, and treatment administration was dependent on the unit and not on patients' characteristics. All patients had Foley catheterization.

AKI classification

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definition was used to define AKI Stages 1, 2 and 3 [9]. Serum creatinine (SCr) and urine output were both taken into account. Stage 1: SCr 1.5–1.9 times baseline or diuresis < 0.5 mL/kg/h for 6–12 h; Stage 2: SCr 2.0–2.9 times baseline or diuresis < 0.5 mL/kg/h for ≥ 12 h; Stage 3: SCr ≥ 3 times baseline, initiation of RRT, anuria ≥ 12 h or diuresis < 0.3 mL/kg/h for ≥ 24 h. AKI stage was classified using the worst SCr or diuresis during the entire ICU stay.

Baseline SCr values corresponded to SCr values at admission in the case of normal renal function or SCr values from within 6 months in the case of abnormal SCr at admission. All SCr baseline values could be collected from previous medical records for patients with abnormal SCr at ICU admission.

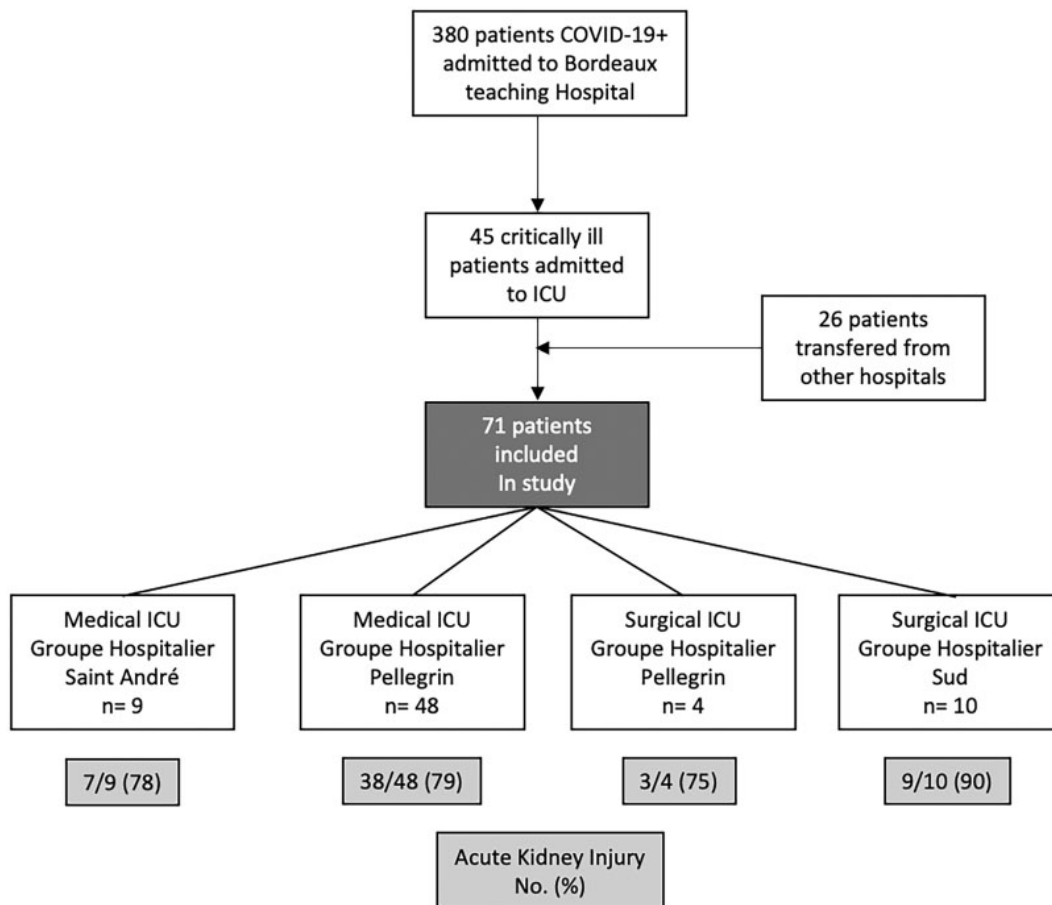


FIGURE 1: Flow diagram. Patients admitted from 3 March 2020 to 14 April 2020 were taken into consideration.

Acute kidney disease (AKD) staging was performed using the consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 workgroup [9] and was defined as a condition wherein criteria for AKI Stage 1 or greater persists ≥ 7 days after an exposure. AKD Stage 1: SCr 1.5–1.9 times baseline; Stage 2: SCr 2.0–2.9 times baseline, Stage 3: SCr ≥ 3 times baseline or ongoing need for RRT.

Exposure variables

Information relative to drugs taken before admission, date and type of the first COVID-19 symptoms, and a medical history of hypertension, diabetes, chronic heart failure (chronic ischaemic, rhythmic, valvular heart disease or heart failure with preserved ejection fraction or reduced ejection fraction), stroke, chronic obstructive pulmonary disease, asthma and peripheral arterial disease was collected using prospectively recorded data, and patient or relative questioning. Pre-admission exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs and renin-angiotensin system inhibitors was considered if the patient had taken the drug the week prior to admission. Weight and height were measured at ICU admission. All other healthcare data were collected using Metavision ICU (iMDsoft).

The four ICUs of the University Hospital of Bordeaux received patients ($n=26$) transferred from the ICUs of the Metz Haguenau, Aulnay Sous Bois, Corbeil Essonnes, Mulhouse or Strasbourg Hospitals in France. They were included whenever

they met the inclusion criteria of the ICU admission cohort. Health-care data were collected using medical records from the previous hospital.

Patients chronically exposed to immunosuppressive drugs or suffering from haematologic malignancies were considered immunosuppressed.

CKD was defined as an estimated glomerular filtration rate of <60 mL/min/1.73 m², using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration corresponding to CKD Stage 3 or more according to the KDIGO classification [9].

Fluid balance was the addition of fluid infusion volume, including enteral or parenteral nutrition minus diuresis and gastrointestinal losses.

Minimum diuresis was defined by the minimum diuresis/kg/h used for the KDIGO classification.

All blood or urine biological assessments were usually standardized in ICUs participating in the study and systematically collected. All biochemical parameters were determined on Abbot Architect analysers with enzymatic method for creatinine and colorimetric bromocresol purple method for albumin. SCr was measured at least once a day. A urinary analysis was performed at ICU admission or whenever AKI occurred or deteriorated during the ICU stay. Fractional excretion of sodium (FeNa⁺) and fractional excretion of urea (FeUrea) were calculated as follows: FeNa⁺ (%) = ([U/P sodium]/[U/P creatinine]) \times 100; FeUrea (%) = ([U/P urea]/[U/P creatinine]) \times 100. U/P is urinary/plasma ratio, and urinary osmolality was measured.

The AKI day was the first day during which the patient was eligible for AKI using KDIGO classification.

Outcomes definitions

Since 2017, RRT initiation criteria have been standardized in the ICUs participating in the study, according to the delayed strategy of the Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI) trial [10]. Patients were eligible for RRT whenever AKI Stage 3 occurred with clinical indications (anuria ≥ 72 h, $[K^+] > 6$ mmol/L or > 5.5 mmol/L after medical correction, acute pulmonary oedema, pH < 7.15 in the absence of other causes, or blood urea > 40 mmol/L).

The ICU length of stay was only calculated for patients who were discharged from the ICU; most of them were transferred to medical wards or a continuing care unit.

The intubation length was only calculated for the subgroup of patients who were successfully extubated. If a patient ever needed to be re-intubated after having been weaned from the ventilator, the intubation length was calculated as the sum of the different periods during which invasive mechanical ventilation was required.

Transient AKI was defined by a $\geq 50\%$ decrease in SCr or a return of SCr to its baseline value 72 h after AKI [11].

Recovery from AKI was defined as a return of SCr to $\leq 125\%$ above baseline SCr for alive and non-dependent RRT patients during the ICU stay [12].

Major adverse kidney events (MAKEs) was a composite outcome defined by an SCr $> 200\%$ of baseline, need for RRT or death [13].

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using JMP[®] Version 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1989–2007). Descriptive statistics included mean \pm standard deviation (SD) or median [interquartile range (IQR)] if the variable did not fit a normal distribution. Quantitative variables were compared using a t-test, and qualitative variables were compared using Fisher's exact test when only two variables were studied; Pearson's Chi-squared test was used for more variables. AKI incidence during ICU hospitalization and renal recovery during hospitalization was plotted using a Kaplan–Meier curve with a 95% confidence interval, and was censored with death. A value of double-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

From 3 March 2020, 380 patients were admitted in the University Hospital of Bordeaux for COVID-19. Among them, 45/380 (12%) patients with severe COVID-19 were admitted to the ICU in addition to 26 critically ill patients admitted to ICU from other regions of France, for a total of 71 patients included (Figure 1). The reason for admission was acute respiratory failure for 70/71 (99%), with a majority of males—55/71 (77%)—and a mean age of 61 ± 12 years. Time from the onset of first viral symptoms to ICU admission was 8 (6–10) days. Details on all baseline characteristics, including blood test results at admission, are presented in Table 1.

Median follow-up was 17 (12–23) days, and length of ICU stay was 10 (7–14) days. Intubation was required for 55/71 (77%) patients for a median duration of 12 (9–17) days. The worst PaO_2/FiO_2 was 95 (79–125). Septic shock was rare since norepinephrine infusion rate [maximum 0.16 (0.10–0.37) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

Table 1. Baseline characteristics of patients at ICU admission

Characteristics of Patients	n = 71
Male, n (%)	55/71 (77)
Age, mean \pm SD	61.2 \pm 12.2
BMI, mean \pm SD	31.0 \pm 5.8
Hypertension, n (%)	43/71 (61)
Diabetes, n (%)	21/71 (30)
Heart disease, n (%)	17/71 (24)
OSA, n (%)	9/71 (13)
COPD, n (%)	8/71 (11)
Immunosuppression, n (%)	7/71 (10)
Stroke, n (%)	4/71 (6)
Asthma, n (%)	3/71 (4)
PAD, n (%)	0/71 (0)
NSAID exposure, n (%)	7/71 (10)
RASi exposure, n (%)	23/71 (32)
ACEi exposure, n (%)	15/71 (21)
ARB exposure, n (%)	8/71 (11)
Positive PCR COVID-19, n (%)	68/71 (96)
COVID-19 typical CT scan feature, n (%)	57/71 (80)
Onset of first symptoms to ICU admission (day), median (IQR)	8 (6–10)
Temperature at ICU admission ($^{\circ}\text{C}$), mean \pm SD	38.02 \pm 1.25
Admission for respiratory failure, n (%)	70/71 (99)
PaO_2/FiO_2 , median (IQR)	156 (100–233)
MAP (mmHg), mean \pm SD	94 \pm 19
SAPS II, mean \pm SD	41.2 \pm 17.1
SOFA score, mean \pm SD	6.4 \pm 3.9
Respiratory	2.7 \pm 1.0
Coagulation	0.2 \pm 0.5
Liver	0.1 \pm 0.5
Cardiovascular	1.4 \pm 1.5
Neurologic	1.4 \pm 1.8
Renal	0.6 \pm 1.0
Na^+ (mmol/L), mean \pm SD	139.8 \pm 4.6
K^+ (mmol/L), mean \pm SD	4.07 \pm 0.52
Bicarbonate (mmol/L), mean \pm SD	24.7 \pm 3.8
D-dimers (ng/mL), mean \pm SD	6284 \pm 13000
Lymphocytes count (/ mm^3), mean \pm SD	0.91 \pm 0.55
Ferritin (ng/ml), mean \pm SD	1914 \pm 1751
Albumin (g/L), mean \pm SD	20.7 \pm 5.2
Total protein (g/L), mean \pm SD	65.6 \pm 7.3
Renal baseline	
CKD, n (%)	4/71 (6)
Basal SCr ($\mu\text{mol/L}$) ^a , mean \pm SD	68.8 \pm 20.9
SCr at admission ($\mu\text{mol/L}$), mean \pm SD	115.6 \pm 107.7
BUN (mmol/L), vmean \pm SD	10.1 \pm 7.4
AKI, n (%)	8 (11)
Defined using SCr criteria	6 (75)
Defined using diuresis criteria	2 (25)

^aBasal SCr was SCr at admission in the case of normal renal function or SCr within 6 months in the case of abnormal SCr at admission.

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers; BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CT, computed tomography; FiO_2 : fraction of inspired oxygen; K^+ , potassium; MAP, mean arterial pressure; Na^+ , sodium; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OSA, obstructive sleep apnoea; PAD, peripheral arterial disease; PaO_2 , arterial partial pressure of oxygen; PCR, polymerase chain reaction; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; SAPS, simplified acute physiology score.

was low and no lactate level exceeded 2 mmol/L except in two patients [14]. Four patients died (11%). Table 2 shows the main follow-up outcomes.

AKI

At admission, AKI was present in 8/71 (11%) patients. During their ICU stay, AKI developed in 49 other patients, reaching a total of 57/71 (80%) patients. The timing of AKI development is shown in Figure 2A. Stage 1 AKI was observed in 20/57 (35%) patients, Stage 2 in 20/57 (35%) and Stage 3 in 17/57 (30%); 10/57 (18%) required RRT. Patients with AKI had a higher body mass index (32 ± 6 versus 28 ± 5 kg/m²; $P = 0.04$); higher total sequential organ failure assessment (SOFA) (7 ± 3.8 versus 3.9 ± 3.3 ; $P = 0.006$), renal SOFA (0.7 ± 1.1 versus 0 ± 0 ; $P < 0.001$) and cardiovascular SOFA (1.6 ± 1.5 versus 0.4 ± 0.9 , $P = 0.004$) scores; and lower PaO₂/FiO₂ ratios [93 (76–120) versus 109 (90–227); $P = 0.04$]. They had similar maximal norepinephrine infusion [0.16 (0.10–0.39) µg/kg/min versus 0.23 (0.12–0.30) µg/kg/min; $P = 0.76$], maximal lactate level (1.4 ± 0.7 mmol/L versus 1.5 ± 0.3 mmol/L; $P = 0.76$), contrast agent infusion [12/57 (21%) versus 3/14 (21%); $P = 0.98$] and crystalloid infusion during the first 24 h after admission (3074 ± 1577 mL versus 2761 ± 905 mL; $P = 0.37$). Comparisons between patients with or without AKI are presented in Table 3.

Characterization of AKI

Because two deaths occurred in the first 72 h after AKI, only 55 patients could be assessed to differentiate transient from persistent AKI. Transient AKI was present in only 4/55 (7%) patients, and persistent AKI was present in 51/55 (93%). Compared with patients with persistent AKI, patients with transient AKI had similar basal SCr (69 ± 21 µmol/L versus 76 ± 23 µmol/L; $P = 0.62$), natriuresis (53 ± 40 mmol/L versus 81 ± 75 mmol/L; $P = 0.52$), urinary osmolarity (515 ± 182 mmol/L versus 637 ± 330 mmol/L; $P = 0.52$), FeNa⁺ ($0.6 \pm 0.9\%$ versus $0.6 \pm 0.7\%$; $P = 0.96$), FeUrea ($33 \pm 12\%$ versus $39 \pm 11\%$; $P = 0.35$) and fluid balance at 72 h after AKI diagnosis (12805 ± 6378 mL versus 8070 ± 3732 mL; $P = 0.29$), respectively (Table 4).

Patients with persistent AKI developed a median proteinuria/creatininuria of 82 (54–140) mg/mmol with an albuminuria/proteinuria ratio of 0.13 (0.07–0.32). Haematuria was present in 35/51 (69%) patients; leucocyturia was present in 24/51 (47%) patients. Glycosuria was found in 2/51 (4%) patients.

Renal outcomes

At Day 7 after AKI, 6/57 (11%) patients remained dependent on RRT, 9/57 (16%) had SCr >200 µmol/L and 4/57 (7%) died, accounting for 19/57 (33%) patients reaching MAKE criteria. Renal recovery occurred in 28% of patients at Day 7, 52% at Day 14 and 64% at Day 21 (Figure 2B).

DISCUSSION

In this study, the incidence of COVID-19-associated AKI was higher (80%) than reported previously (3–20%) [4, 6, 15]. Cases were severe, with 30% Stage 3 and 18% RRT and not transient; >90% of cases were persistent AKI. The value of urinary indices to differentiate transient versus persistent AKI in this context might be questioned. Both high proteinuria and low albuminuria were not in favour of a prevalent glomerular injury and suggest acute tubular injury (ATI), interstitial nephritis (IN) or both. The very low incidence of glycosuria was not in favour of Fanconi syndrome. Haematuria and leucocyturia could not be interpreted by the presence of foley catheter for all patients.

To the best of our knowledge, this is the first study to systematically explore COVID-19-associated AKI, particularly in

Table 2. Main follow-up outcomes

Outcomes	n = 71
Follow-up (days), median (IQR)	17 (12–23)
ICU length of stay (n = 38) ^a , median (IQR)	10 (6.7–14.2)
Intubation, n (%)	55/71 (77)
Length of intubation (n = 29) ^b , median (IQR)	12 (9–17)
Worst PaO ₂ /FiO ₂ , median (IQR)	95 (79–125)
Need for NE infusion, n (%)	52/71 (73)
Maximal dose of NE infusion (µg/kg/min), median (IQR)	0.16 (0.10–0.37)
Day of NE maximal dose from ICU admission (days), median (IQR)	4 (1–12)
Maximal lactate level (mmol/L), mean ± SD	1.5 ± 0.7
ICU deaths, n (%)	4/71 (6)
Onset of death from ICU admission (days), median (IQR)	9 (5–19)

^aThe ICU length of stay was only calculated for patients who were discharged from the ICU, n = 38.

^bThe length of intubation was only calculated for patients who were successfully weaned from the ventilator, n = 29.

FiO₂, fraction of inspired oxygen; ICU, intensive care unit; NE, norepinephrine; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen.

more severe patients. The higher incidence of AKI observed in this study can be explained in different ways. First, it could be related to the severity of the disease by an increase in the initial renal viral charge and/or severe systemic inflammation. Moreover, the exhaustive collection of basal SCr of ICU patients could contribute to this higher incidence, providing a more realistic spectrum of COVID-19-associated renal injury.

Whether the cause of AKI is ATI, IN or both is debatable. ATI, the most common form of ATI, is mainly influenced by haemodynamic parameters and iodinated contrast agents [16]. In this study, the use of these agents was limited (20%). The haemodynamic instability of patients with AKI was slight due to high sedation infusion rate [17]. No septic shock was observed and no differences in inflammatory states (C-reactive protein and ferritin) were observed between AKI and non-AKI patients. This suggests the possibility of a viral-specific ATI. SARS-CoV-2 (the virus causing COVID-19) penetrates the cells via two receptors [Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and Transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2)] [18]. While ACE2 is highly expressed in proximal tubular epithelial cells and in podocytes, TMPRSS2 is only detectable in the proximal tubule S3 segment. By infiltrating the renal tubular cell, SARS-CoV-2 might induce ATI. This could explain why 9 out of 26 autopsied patients in China with COVID-19-associated AKI had primarily diffused proximal tubular injury, with some frank necrosis and no glomerular injury [19]. Another post mortem study showed severe ATI with IN (CD68+ macrophage infiltration of the tubulointerstitium) [20]. However, in these post mortem studies, patients had less severe renal involvement and may not be representative of more severe patients. Pulmonary damages have been reported as an inflammatory pattern integrated into a cytokine storm syndrome [21]. The frequent association we report between renal and pulmonary injuries might have several explanations. First, co-occurrence does not necessarily mean a common pathway. However, one is left to wonder if infection with SARS-CoV-2 may result in inflammation or direct viral injury of both organs. Renal biopsies in patients with severe COVID-19-associated AKI might thus be considered and

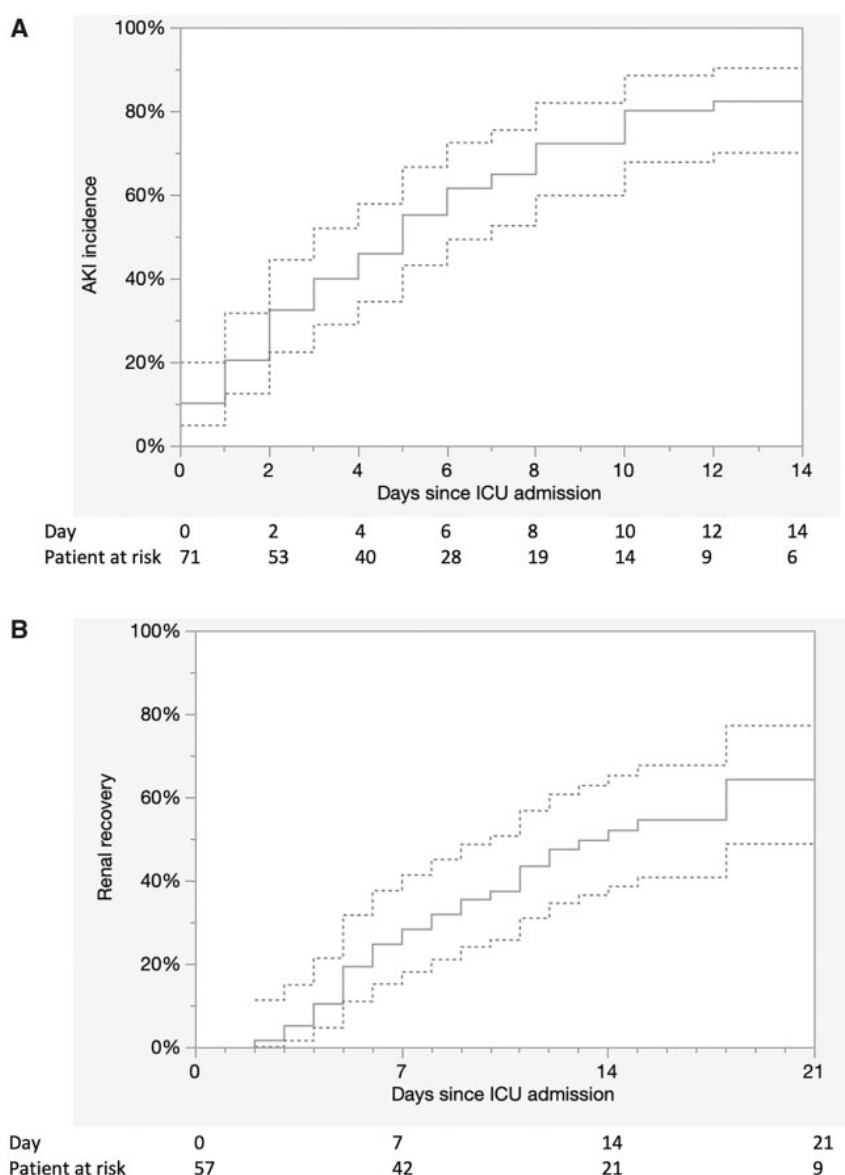


FIGURE 2: (A) Incidence of AKI during the ICU stay censored with death with 95% confidence interval. (B) Renal recovery during hospitalization censored with death with 95% confidence interval.

lead to specific anti-inflammatory therapies for IN-predominant AKI.

While FeUrea and FeNa⁺ have been previously reported as relevant for the differentiation of transient AKI from persistent AKI [11, 22], this was not shown in the current study.

Limitations of our work include the small number of patients ($n=71$) and a limited median follow-up period (2 weeks). These results will have to be confirmed by larger studies with longer follow-up period.

In conclusion, this study should make physicians aware of the likely existence of a frequent, severe and specific COVID-19-associated AKI. The study provides additional insights into the characterization of AKI: a tubulointerstitial injury without glycosuria. Further work should be carried out promptly in order to identify and assess specific therapeutic options.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the subjects and the clinical and clerical teams involved in this study. We also thank Philippe Real (MD), Surgical Intensive Care Unit, Mulhouse Hospital; Khaldoun Kuteifan (MD) and Philippe Guiot (MD), Medical Intensive Care Unit, Mulhouse Hospital; Ferhat Meziani (MD), Medical Intensive Care Unit, CHU Strasbourg; and Pierre Diemunsch (MD) Surgical Intensive Care Unit, CHU Strasbourg.

FUNDING

No funding disclosures.

Table 3. Comparison of patients with and without AKI

Characteristics of Patients	AKI (n = 57)	non-AKI (n = 14)	P-value
Male, n (%)	46 (81)	9 (64)	0.28
Age (years), mean ± SD	61.7 ± 11.4	59.1 ± 15.0	0.54
BMI, mean ± SD	31.7 ± 5.9	28.4 ± 4.9	0.04
Basal SCr (μmol/L), mean ± SD	70.4 ± 21.4	62.4 ± 17.6	0.16
MAP (mmHg), mean ± SD	92.8 ± 19.9	98.6 ± 11.6	0.17
Maximal SCr (μmol/L), mean ± SD	214.1 ± 183.0	76.8 ± 19.3	<0.001
Minimum diuresis (mL/kg/h), mean ± SD	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.03
PaO ₂ /FiO ₂ at admission, median (IQR)	150 (94–222)	220 (172–249)	0.07
SAPSII, mean ± SD	42.8 ± 16.5	34.4 ± 18.3	0.13
SOFA score, mean ± SD	7 ± 3.8	3.9 ± 3.2	0.006
Respiratory	2.8 ± 0.9	2.3 ± 0.9	0.06
Coagulation	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.90
Liver	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.5	0.99
Cardiovascular	1.6 ± 1.5	0.4 ± 0.8	0.004
Neurologic	1.5 ± 1.8	0.8 ± 1.7	0.22
Renal	0.7 ± 1.1	0 ± 00	<0.001
Specific therapy, n (%)			
Hydroxychloroquine	31/57 (54)	9/14 (64)	0.56
Lopinavir–Ritonavir	21/57 (37)	4/14 (29)	0.76
Tocilizumab	5/57 (9)	0/14 (0)	0.57
Crystalloid infusion during the first 24 h (mL), mean ± SD	3074 ± 1577	2761 ± 905	0.37
Contrast agent, n (%)	12/57 (21)	3/57 (21)	0.98
Worst PaO ₂ /FiO ₂ , median (IQR)	93 (76–120)	108 (90–227)	0.04
Maximal NE infusion (μg/kg/min), median (IQR)	0.16 (0.10–0.39)	0.23 (0.12–0.30)	0.76
Lactate level at maximal NE infusion (mmol/L), mean ± SD	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.3	0.76
C-reactive protein (mg/L) at admission, mean ± SD	164 ± 111	125 ± 72	0.12
Ferritin (ng/mL) at admission, mean ± SD	1873 ± 1778	2103 ± 1686	0.68
Lymphocytes at admission (/mm ³), mean ± SD	939 ± 590	782 ± 342	0.20
AKI Stage 1, n (%)	20/57 (35)		
AKI Stage 2, n (%)	20/57 (35)		
AKI Stage 3, n (%)	17/57 (30)		
AKD Stage 1, n (%)	2/57 (4)		
AKD Stage 2, n (%)	7/57 (12)		
AKD Stage 3, n (%)	9/57 (16)		
Total AKD	18/57 (32)		
MAKEs, n (%)	19 (33)	0	
SCr >200 μmol/L	9/19 (47)		
Dialysis at Day 7	6/19 (32)		
Death	4/19 (21)		

BMI, body mass index; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; NE, norepinephrine; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; SAPS, simplified acute physiology score.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

S.R. discloses support by Sanofi. A.B. discloses support by Gilead and Basilea. O.J.-B. is consultant for Baxter and BBraun. All other authors disclose no conflict of interest.

REFERENCES

- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020; 323: 1545
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region—case series. *N Engl J Med* 2020; 500–511
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al.; for the COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574–1578
- Rubin S, Orioux A, Clouzeau B et al. The incidence of chronic kidney disease three years after non-severe acute kidney injury in critically ill patients: a single-center cohort study. *J Clin Med* 2019; 8: 2215–2210
- Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 200642; doi: 10.1148/radiol.2020200642

Table 4. Comparison between patients with transient versus persistent AKI

Characteristics of Patients	Transient AKI (n = 4)	Persistent AKI (n = 51)	P-value
SCr ($\mu\text{mol/L}$) at admission, mean \pm SD	87 \pm 27	116 \pm 106	0.16
SCr ($\mu\text{mol/L}$) at AKI, mean \pm SD	81 \pm 36	147 \pm 109	0.02
SCr ($\mu\text{mol/L}$) 48h after AKI, mean \pm SD	69 \pm 29	196 \pm 226	<0.001
Defined using SCr criteria, n (%)	1/4 (25)	46/51 (90)	0.14
Defined using diuresis criteria, n (%)	3/4 (75)	25/51 (49)	
AKI Stage 1, n (%)	1/4 (25)	20/51 (39)	0.18
AKI Stage 2, n (%)	3/4 (75)	16/51 (31)	
AKI Stage 3, n (%)	0	15/51 (30)	
Fluid balance 48 h after AKI (mL), mean \pm SD	6146 \pm 2519	8767 \pm 4429	0.36
Fluid balance 72 h after AKI (mL), mean \pm SD	8070 \pm 3732	12 805 \pm 6378	0.29
Minimum diuresis (mL/kg/h), mean \pm SD	0.6 \pm 0.2	0.5 \pm 0.3	0.67
Urinary Na ⁺ (mmol/L), mean \pm SD	81 \pm 75	53 \pm 40	0.52
Urinary K ⁺ (mmol/L), mean \pm SD	34 \pm 22	44 \pm 21	0.46
Urinary urea (mmol/L), mean \pm SD	291 \pm 80	327 \pm 164	0.69
Urinary osmolarity (mmol/L), mean \pm SD	637 \pm 330	515 \pm 182	0.52
FeNa ⁺ (%), mean \pm SD	0.6 \pm 0.7	0.6 \pm 0.9	0.96
FeUrea (%), mean \pm SD	39 \pm 11	33 \pm 12	0.35
UNa ⁺ /UK ⁺ ratio, mean \pm SD	2.3 \pm 1.6	1.7 \pm 2	0.54
Proteinuria/creatininuria (mg/mmol), median (IQR)	124 (38–203)	82 (54–140)	0.62
Albuminuria/creatininuria (mg/mmol), median (IQR)	6 (6–8)	9 (5–32)	0.31
Albuminuria/proteinuria (%), mean \pm SD	8 \pm 6	23 \pm 20	0.03
Haematuria, n (%)	3/4 (75)	35/51 (69)	1
Leucocyturia, n (%)	1/4 (25)	24/51 (47)	0.62
Glycosuria, n (%)	0 (0)	2/51 (4)	1
RRT, n (%)	NR	10/51 (20)	NA
Date of RRT initiation, median (IQR)	NR	8 (4–10)	NA
Indication of RRT initiation, n (%)	NR	N = 10	NA
Anuria \geq 72h		7/10 (70)	
[K ⁺] >6 mmol/L		1/10 (10)	
pH <7.15		2/10 (20)	
Acute pulmonary oedema		0 (0)	
Death, n (%)	0 (0)	2/51 (4)	1

Fe, fractional excretion; K⁺, potassium; Na⁺, sodium; NA, not available; NR, not relevant; UNa⁺/K⁺ ratio, urinary sodium/potassium ratio.

- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 241–257
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016; 375: 122–133
- Darmon M, Vincent F, Dellamonica J et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2011; 15: R178
- Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S; for the Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 194–202
- Billings FI, Shaw AD. Clinical trial endpoints in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 89–93
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810
- Arentz M, Yim E, Klaff L et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323: 1612
- Darmon M, Ostermann M, Cerdá J et al. Diagnostic work-up and specific causes of acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017; 43: 829–840
- Helms J, Kremer S, Merdji H et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2008597
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260–1263
- Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020: 1–25; doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- Diao B, Feng Z, Wang C et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv.org*; doi: 10.1101/2020.03.04.20031120
- Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034
- Dewitte A, Biais M, Petit L et al. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *J Crit Care* 2012; 27: 505–510

ANNEXE NUMÉRO 3 :

Ordonnance de bilan biologique à réaliser pour la consultation post-réanimation

GROUPE HOSPITALIER
33076 BORDEAUX CEDEX
Pellegrin N°FINESS

cerfa

Nom de naissance : [REDACTED]

Nom d'usage : [REDACTED]

Prénom : [REDACTED]

Date de naissance : [REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED]

Sexe : [REDACTED]

Poids : [REDACTED] kg

Bordeaux le [REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED]

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Bilan biologique (sanguin et urinaire) à réaliser dans un laboratoire de biologie médicale, proche du domicile,
une semaine avant la consultation post-réanimation :

Sanguin :

- créatinine sanguine avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) en CKD-Epi
- natrémie, kaliémie, réserve alcaline (bicarbonates) et protidémie

Urinaire (sur un échantillon d'urine) :

- créatinine urinaire
- natriurèse
- kaliurèse
- protéinurie et rapport protéinurie/créatininurie
- ECBU

Résultats à faxer au secrétariat de Médecine Intensive Réanimation : 05.56.[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED] ou à transmettre par mail à l'adresse suivante : [REDACTED].[REDACTED]@chu-bordeaux.fr

Résultats à apporter par le patient lors de la consultation post-réanimation

Ordonnance rédigée par l'interne ORIEUX Arthur
Sous la responsabilité du Pr [REDACTED]
N° RPPS



ANNEXE NUMÉRO 4 :

Convocation consultation post-réanimation



POLE SPÉCIALITÉS MÉDICALES - Pr Christian COMBE, chef de pôle
SERVILE DE MÉDECINE INTENSIVE - RÉANIMATION

Pr Didier BOUTIER, VESCOVALI
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Chef de service

Monsieur/Madame [REDACTED]

Pr Alexandre BOYER
Pr Gilles HILAL
Pr Frédéric LEBLANC
Professeurs des universités
Praticiens hospitaliers

Bordeaux, le [REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED]

Dr Hoang BINH BINH
Dr Suzanne CHAMPAGNON
Dr Benjamin CHATELAIN
Dr Odile FLORES
Dr Charles GUYOT
Praticiens hospitaliers

Madame/Monsieur [REDACTED],

Vous trouverez ci-dessous, la date et l'heure ainsi que le lieu de votre consultation post-réanimation :

Dr Philippe BOYER
Dr Alexandre BOYER
Dr Pierre BOYER
Dr Maxime BOYER
Chefs de clinique assistants

Dr Laurent BOYER
Praticien spécialiste pneumologie

Brigitte BOYER
Cadre supérieur de santé

Hospitalisation
Unité médecine
Laure JOLY
Tél. 05 56 79 50 20 poste 72297

Unité médecine
Sandrine JOLY
Tél. 05 56 79 50 20 poste 21396

Unité médecine
Juliette JOLY
Tél. 05 56 79 50 20 poste 21131
Cadres de santé

Urgences
Tél. 05 57 80 99 99
Unité de médecine hyperbare
Tél. 05 56 79 50 20

Rééducation respiratoire
Tél. 05 56 79 50 20 poste 72470
Service soins

Érika FURCY
Tél. 05 56 79 50 20 poste 72522
Secrétariat consultations

Magalie BOYER
Tél. 05 56 79 50 20
Laurence BOYER
Tél. 05 56 79 50 20

Corinne LAKHOU
Tél. 05 56 79 50 20 poste 14498
Fax 05 56 79 50 20

premier-consultation.compost@chu-bordeaux.fr

le [REDACTED] JOUR / [REDACTED] MOIS / [REDACTED] ANNEE
à [REDACTED] h [REDACTED]
avec le Docteur [REDACTED]
bureau de consultation – Médecine Intensive Réanimation
1^{er} étage du bâtiment Tripode, Hôpital Pellegrin - BORDEAUX

Veillez à apporter le jour de la consultation :

- le bilan biologique sanguin et urinaire, à réaliser au préalable, dans un laboratoire de biologie médicale proche de votre domicile.
- les résultats des anciennes prises de sang que vous avez pu réaliser
- une ordonnance de vos traitements habituels

Cordialement.

Le service de Médecine Intensive Réanimation

ANNEXE NUMÉRO 5 :

Check-list pour la consultation post-réanimation

ETIQUETTE
PATIENT

CHECK-LIST DES ÉLÉMENTS A RÉCUPÉRER EN CONSULTATION POST-RÉANIMATION :

- **GÉNÉRAUX :**
 - Age : ans
 - Poids : kg
 - Taille : cm
 - IMC :
 - Pression artérielle : .../... mmHg
 - Créatinine de référence : µmol/L
 - DFG de référence : mL/min/1.73m² en CKD-Epi

- **ANTÉCÉDENTS :**
 - Diabète** de type I ou de type II (traité ou non)

 - Hypertension artérielle déséquilibrée** (définie comme la présence d'un traitement antihypertenseur et d'une pression artérielle > 140/90mmHg en consultation)

- **INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (IRA) DURANT L'HOSPITALISATION EN RÉANIMATION :**
 - IRA KDIGO 1 :**
 - 1,5 à 1,9 x la créatinine de référence (si disponible)
 - > 26,5 µmol/L par rapport à la créatinine de référence

 - IRA KDIGO 2 :**
 - 2 à 2,9 x la créatinine de référence (si disponible)

 - IRA KDIGO 3 :**
 - 3 x la créatinine de référence (si disponible)
 - créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L
 - épuration extra-rénale en réanimation

- **MALADIE RÉNALE AIGUË (MRA) :**
 - Présence d'une MRA :** persistance de critères d'IRA (selon classification KDIGO) à J7 de l'IRA

 - Absence de MRA :** absence de critère d'IRA (selon classification KDIGO) à J7 de l'IRA

- **BILAN BIOLOGIQUE DE RÉÉVALUATION :**

- Créatinine : $\mu\text{mol/L}$
- DFG : mL/min/1.73m^2 en CKD-Epi
- Protéinurie : mg/mmol de créatininurie
- Leucocyturie : / mL
- Hématurie : / mL

- **INTÉRPRÉTATION BILAN BIOLOGIQUE DE RÉÉVALUATION :**

- Récupération rénale** (créatinine < 125% la créatinine de référence, si disponible)
- Absence de récupération rénale** (créatinine > 125% la créatinine de référence, si disponible)

- DFG > 60** mL/min/1.73m^2 en CKD-Epi
- DFG 30 à 60** mL/min/1.73m^2 en CKD-Epi
- DFG < 30** mL/min/1.73m^2 en CKD-Epi

- Protéinurie > 50** mg/mmol de créatininurie

- Leucocyturie aseptique : $\geq 10^4/\text{ml}$ (ou $10/\text{mm}^3$)

- Hématurie : $\geq 10^4/\text{ml}$ (ou $10/\text{mm}^3$)

ANNEXE NUMÉRO 6 :

Tableau de classification des patients à risque d'insuffisance rénale chronique, en consultation post-réanimation

	RISQUE VERT	RISQUE ORANGE	RISQUE ROUGE
Gravité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation	<ul style="list-style-type: none"> - IRA KDIGO 1 ou KDIGO 2 : - < 3 x la créatinine de référence - créatinine plasmatique < 354 µmol/L - pas d'épuration extra-rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - IRA KDIGO 3 : - > 3 x la créatinine de référence - créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L - épuration extra-rénale 	
Maladie rénale aiguë (MRA)	Absence de MRA	Présence d'une MRA	
Diabète	Pas de diabète	Diabète de type I ou de type II	
Hypertension artérielle (HTA)	Pas d'HTA (tension artérielle <140/90mmHg et pas de traitement antihypertenseur)	HTA déséquilibrée (> 140/90mmHg)	
Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : DFG	DFG en CKD-Epi ≥ 60mL/min/1.73m ²	DFG en CKD-Epi : 30 à 60mL/min/1.73m ²	DFG en CKD-Epi < 30mL/min/1.73m ²
Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : récupération rénale	Récupération rénale (créatinine <125% créatinine de référence, si disponible)	Absence de récupération rénale (créatinine ≥125% créatinine de référence, si disponible)	
Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : protéinurie	Protéinurie < 50mg/mmol de créatininurie	Protéinurie > 50mg/mmol de créatininurie	

RISQUE ROUGE : consultation néphrologique dans un délai < **1 mois**
≥ 1 RISQUE ORANGE : consultation néphrologique dans les **3 à 6 mois**
RISQUE VERT uniquement : lettre au médecin traitant et bilan biologique annuel

ANNEXE NUMÉRO 7 :

Courrier au médecin traitant, en l'absence de critères de gravité lors de la consultation post-réanimation



Pr Didier VESCOVALI
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef de service

Pr Alexandre RUYEN
Pr Gilles LAFONT
Pr Frédéric CHASSAS
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Dr Hélène BOURDILLON
Dr Sébastien CHAMPION
Dr Benjamin LAURENTE
Dr Odile LAFONT
Dr Charles LAFONT
Praticien Hospitalier

Dr Philippe RUYEN
Dr Alexandre RUYEN
Dr Pierre RUYEN
Dr Mathieu RUYEN
Chef de service Assistant

Dr Laurent RUYEN
Praticien Hospitalier de pneumologie

Brigitte RUYEN
Cadre Supérieur Santé

Hospitales
Unité médecine
Laure J...
Tél. 05 56 79 21 29 poste 72297

Unité médecine
Sandrine M...
Tél. 05 56 79 21 29 poste 21596

Unité médecine
Juliette M...
Tél. 05 56 79 21 29 poste 21131
Cadre de santé

Urgence
Tél. 05 56 79 21 29
Unité de médecine hyperbare
Tél. 05 56 79 21 29

Rééducation respiratoire
Tél. 05 56 79 21 29 poste 72470

Service
Erika P...
Tél. 05 56 79 21 29 poste 72522
Secrétariat consultations

Magalie P...
Tél. 05 56 79 21 29
Laurence P...
Tél. 05 56 79 21 29

Centre
Tél. 05 56 79 21 29
Tél. 05 56 79 21 29 poste 14498
Fax 05 56 79 21 29

www.chu-bordeaux.fr

Informations de confidentialité : le patient a le droit de s'opposer à la publication de ses données

Informations de confidentialité : le patient a le droit de s'opposer à la publication de ses données

Docteur **MEDECIN TRAITANT**

Bordeaux, le / /

Cher(e) Confrère,

J'ai vu en consultation ce jour **Monsieur/Madame** , né(e) le / / , dans le cadre d'une consultation post-réanimation.

Pour rappel, Monsieur/Madame a été hospitalisé dans le service de Médecine Intensive Réanimation au CHU de Bordeaux du / / au / / .

Au cours de cette hospitalisation, il/elle a **présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë**.

A ce jour, Monsieur/Madame a récupéré de son insuffisance rénale aiguë. Il ne présente pas de critères justifiant l'organisation d'une consultation avec un néphrologue. Cependant, il présente un risque majoré d'insuffisance rénale chronique à la suite de cet épisode.

C'est pourquoi, nous proposons de réaliser un bilan biologique sanguin et urinaire de réévaluation annuel (comportant au minimum une créatinine sanguine avec une estimation du DFG ainsi que la recherche d'une protéinurie, sur échantillon d'urine).

- En présence d'une anomalie sur ce bilan biologique (insuffisance rénale, protéinurie, anomalie du sédiment urinaire), il sera nécessaire de prévoir une consultation de néphrologie.
- En l'absence d'anomalie, un suivi régulier annuel doit être poursuivi.

Bien confraternellement.

ORIEUX Arthur, Interne

Informations de confidentialité : le patient a le droit de s'opposer à la publication de ses données
www.chu-bordeaux.fr

SERMENT MÉDICAL D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque

ABSTRACT

CLINICAL TRAJECTORIES AFTER ACUTE KIDNEY INJURY IN INTENSIVE CARE UNIT: A 5-YEARS SINGLE-CENTER COHORT STUDY

Introduction. Patients suffering from acute kidney injury (AKI) in intensive care unit (ICU) could have various clinical trajectories and outcomes (early, late or absence of recovery; early or late relapse, acute kidney disease (AKD); or chronic kidney disease (CKD)) after discharge. The objective was to assess the kidney disease progression after ICU discharge and evaluate the risk and timing of AKD and CKD to improve the efficiency of post-ICU clinics.

Methods. We conducted a prospective five-year follow-up study in a medical ICU in Bordeaux University Hospital (France). The patients who received invasive mechanical ventilation, catecholamine infusion, or both, and developed AKI (defined by KDIGO criteria) from September 2013 to May 2015 were included. We excluded the patients with a previous estimated glomerular filtration rate (eGFR) $<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. AKD was defined as a condition wherein criteria for AKI stage 1 or greater persists ≥ 7 days after exposure. CKD was defined by an eGFR $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ at least 90 days after AKI. Renal recovery was defined by serum creatinine $\leq 125\%$ of serum basal creatinine.

Results. Two hundred thirty-two patients were enrolled. SAPS II was 62 ± 19 , and the reason of admission was sepsis for 118/232 (51%). Renal replacement therapy (RRT) was needed for 73/232 (31%) patients. Among the included patient, 109/232 (47%) developed AKD and 63/232 (27%) developed CKD during the follow-up. CKD followed AKD for 47/63 (75%) patients, and 16/63 (25%) patients developed *de-novo* CKD after renal recovery during the five-year follow-up. AKD (OR = 218.6 [21.82–7010]); age (OR = 1.06 [1.00–1.14]); diabetes (OR = 11.5 [2.2–85.7]), and late recovery (OR = 0.002 [3,6.10⁻⁵–0.04]) were independently associated with CKD at three years. Cumulative incidence of CKD was 44% CI_{95%} [34–55] at a one-year follow-up, 50% CI_{95%} [41–60] at a three-year follow-up, and 58% CI_{95%} [50–66] at a five-year follow-up. A post-intensive care clinic 90 days after the ICU discharge could have failed to detect CKD in 16/63 (25%) patients.

Conclusion. There are different clinical trajectories after an AKI, and the path between AKI, AKD, and CKD is not linear. This helps to explain that a post-intensive care clinic within three months of ICU discharge fails to detect CKD in a quarter of patients. AKD, diabetes and age were the main risk factors to developing CKD at three years, assessable during the post intensive care clinic. These results support the need of a systemically follow-up after an episode of AKI.

Keywords : acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease, intensive care unit, post-intensive care clinic

RÉSUMÉ

DESCRIPTION DES TRAJECTOIRES FONCTIONNELLES RÉNALES APRÈS UNE INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE EN RÉANIMATION : UNE COHORTE PROSPECTIVE BORDELAISE DE 5 ANS

Introduction. Les patients présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation présentent des trajectoires cliniques d'évolution de la fonction rénale variées. L'évolution n'est pas linéaire. L'objectif de l'étude est d'évaluer la progression de la maladie rénale après l'hospitalisation en réanimation et d'évaluer le risque et le moment d'entrée en maladie rénale aiguë (MRA) et en insuffisance rénale chronique (IRC) pour améliorer l'efficacité de la consultation post-réanimation.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude prospective avec un suivi à cinq ans dans le service de Médecine Intensive Réanimation au CHU de Bordeaux (France). Les patients ayant reçu une ventilation mécanique invasive et/ou des amines vasopressives et ayant développé une IRA (définie par les critères KDIGO) de septembre 2013 à mai 2015 ont été inclus. Les patients avec un débit de filtration glomérulaire de référence <90 ml/min/1,73m² ont été exclus. La MRA a été définie comme une période durant laquelle les critères d'IRA persistent ≥ 7 jours après une agression rénale. L'IRC est caractérisée par un DFG <60 ml/min/1,73m² au moins 90 jours après l'IRA. La récupération rénale a été définie par la créatinine sérique $\leq 125\%$ de la créatinine basale.

Résultats. 232 patients ont été inclus. L'IGS II était de 62 ± 19 , la raison de l'admission était un sepsis pour 118/232 (51%). Parmi les patients inclus, 109/232 (47%) ont développé une MRA et 63/232 (27%) une IRC. L'IRC a suivi la MRA pour 47/63 (75%) patients et s'est développée *de novo* (après récupération rénale) au cours des 5 ans de suivi pour 16/63 (25%) patients. La MRA (OR = 218.6 [21.82–7010]); l'âge (OR = 1.06 [1.00–1.14]); le diabète (OR = 11.5 [2.2–85.7]), et la récupération tardive (OR = 0.002 [3,6.10⁻⁵–0.04]) sont indépendamment associés à l'IRC à trois ans de suivi. L'incidence d'IRC chez les survivants était de 44% IC_{95%} [34–55] à un an de suivi, 50% IC_{95%} [41–60] à 3 ans, et 58% IC_{95%} [50–66] à 5 ans de suivi. Une consultation post-réanimation à 90 jours aurait échoué à détecter l'IRC chez 16/63 (25%) patients.

Conclusion. Il existe différentes trajectoires cliniques après une IRA en réanimation et le chemin entre IRA, MRA et IRC n'est pas linéaire. C'est la raison pour laquelle une consultation post-réanimation dans les 3 mois suivant la sortie de réanimation ne parvient pas à détecter l'IRC chez un quart des patients. La MRA, le diabète et l'âge sont les principaux facteurs de risque de développer une MRC à trois ans, évaluables durant la consultation post-réanimation. un suivi systématique est nécessaire après une IRA.

Mots clés : consultation post-réanimation, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, maladie rénale aiguë, réanimation

Spécialité : Néphrologie

Adresse : Université de Bordeaux – U.F.R. des Sciences Médicales, 146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex