HAL
open science

Impact des caractéristiques de l'Insuffisance Rénale Aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : MAKI une étude prospective multicentrique

Cécile Gosset

▶ **To cite this version:**

Cécile Gosset. Impact des caractéristiques de l'Insuffisance Rénale Aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : MAKI une étude prospective multicentrique. Human health and pathology. 2021. dumas-03534405

HAL Id: dumas-03534405

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03534405v1

Submitted on 19 Jan 2022

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.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GOSSET Cécile

Présentée et soutenue publiquement le 23, Novembre 2021

Impact des caractéristiques de l'Insuffisance Rénale Aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : MAKI une étude prospective multicentrique

Directeur de thèse : Monsieur LAUTRETTE Alexandre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur GARROUSTE Cyril, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, Service de Néphrologie
Monsieur JABAUDON-GANDET Matthieu, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GOSSET Cécile

Présentée et soutenue publiquement le 23, Novembre 2021

Impact des caractéristiques de l'Insuffisance Rénale Aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : MAKI une étude prospective multicentrique

Directeur de thèse : Monsieur LAUTRETTE Alexandre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur GARROUSTE Cyril, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, Service de Néphrologie
Monsieur JABAUDON-GANDET Matthieu, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **JOYON** Louis : **DOLY** Michel : **TURPIN** Dominique : **VEYRE** Annie : **DULBECCO** Philippe : **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **CABANES** Pierre : **FONTAINE** Jacques : **BOUTIN** Christian : **MONTEIL** Jean-Marc : **ODOUARD** Albert : **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE	: **BERNARD** Mathias
PREMIERE VICE-PRESIDENTE CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS	: **FOGLI** Anne
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION	: **PEYRARD** Françoise
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE	: **PREVOT** Vanessa
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice : **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOUX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie
M.	MOISSET Xavier	Neurologie
M.	SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M.	THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale
M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mme	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mme	MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mme	COSTE Karen	Pédiatrie
Mme	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
M.	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M.	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M.	CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	PIZON Frank	Santé Publique
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

Remerciements,

Monsieur le Professeur Bertrand SOUWEINE,
Je vous remercie pour tous vos conseils, votre aide depuis le début de mon internat ainsi que votre investissement pour nos formations. Je tiens à vous remercier d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Alexandre LAUTRETTE,
Je vous remercie pour votre disponibilité et votre pédagogie durant toute la construction de cette thèse et de cette étude. Merci d'avoir pris le temps de m'accompagner depuis les débuts laborieux de mes premières bibliographies sur le sujet.

Monsieur le Docteur Cyril GARROUSTE,
Un grand merci pour votre encadrement, votre enseignement et vos conseils durant mes deux semestres en néphrologie. Je vous remercie également pour votre participation dans cette étude, peut-être que des néphropathies aux oxalates feront partis de cette cohorte. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Matthieu JABAUDON-GANDET,
Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté d'être membre de mon jury et d'apporter votre regard et vos conseils sur cette thèse.

Monsieur le Docteur Bruno PEREIRA,
Merci pour votre aide précieuse et votre expertise pour l'élaboration de la partie statistique de cette étude.

Tous mes remerciements aux services de réanimation du Département d'Anesthésie Réanimation et de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Clermont-Ferrand, ainsi qu'au service de Réanimation du Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin pour leur participation à cette étude.

Merci également au Pr Anne-Elisabeth HENG, Dr Carole PHILIPPONNET, Dr Julien ANIORT et le Dr Cyril GARROUSTE pour leur participation à venir dans cette étude en tant que comité d'expert dans la classification des patients.

Dédicaces personnelles,

Merci à toutes les personnes qui m'ont soutenues et encouragée pendant toutes ces années,
En particulier ma famille et Marion pour me supporter depuis 27ans,
Valentin (et Bill !) pour me supporter au quotidien, nos aventures et les bons petits plats,
Aude, Marie, Héloïse et Oscar pour leur soutien depuis le début de l'externat,
Mes co-internes MIR Sud-Est : Jonas, John', Laetitia, Florian, Aude, Didac, Antonin, Lucien, Maxime pour les rires et les airbnb festifs
Mes co-internes des semestres précédents : Yaman, Jordan, Emily, Anaïs, Aurélie, Morgane, Félix, Tom, Youcef, Alexandre, Louise, Jonas, Alice, Alexia, Julien... pour toutes ces pauses goûter / café et moments de solidarité
Ainsi que toute l'équipe de réanimation MIR du CHU avec qui j'ai beaucoup appris !

Impact des caractéristiques de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : le protocole de l'étude prospective multicentrique MAKI

Contexte : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) concerne plus de la moitié des patients de réanimation. L'IRA est source de progression de maladie rénale chronique (MRC). Chez les patients de réanimation, les données sur le pronostique rénal en fonction des caractéristiques de l'IRA sont limitées. En se basant sur la durée de l'IRA quelques études retrouvent des résultats contrastés concernant ce pronostic rénal. De plus, il n'y pas de donnée sur le pronostic rénal selon le mécanisme physiopathologique principal de l'IRA survenue en réanimation. C'est pourquoi nous avons construit l'étude MAKI pour décrire le pronostic rénal à long terme après une IRA en réanimation en fonction de sa durée et de son mécanisme physiopathologique principal.

Méthodes : MAKI est une étude multicentrique, prospective et observationnelle. Le pronostic rénal d'une cohorte de 860 patients hospitalisés en réanimation plus de 24h sera évalué par le critère composite Major Adverse Kidney Events (MAKE). Ce critère MAKE sera évalué à 3 et 12 mois après le début de l'IRA ou de l'admission en réanimation si aucune IRA n'est survenue. Les patients seront classés en 3 groupes : 1) Les patients sans IRA durant leur séjour, 2) les patients ayant eu une IRA transitoire (récupération dans les 48h après le début de l'IRA), 3) les patients ayant eu une IRA persistante durant leur séjour. Le critère MAKE inclus la mortalité et l'aggravation d'une MRC (DFG estimé < 60ml/min/1,73m² ou progression à un stade supérieur si MRC présente avant l'IRA). Des analyses secondaires évalueront le MAKE en fonction des différents mécanismes physiopathologiques : pré-rénal, obstructif ou organique.

Discussion : Les recommandations actuelles recommandent un suivi à long terme après une IRA en réanimation quelques soit son mécanisme physiopathologique ou sa durée. Nous faisons l'hypothèse qu'une IRA transitoire ou pré-rénal pourrait être associé à un groupe de patient avec un meilleur pronostic rénal, car les lésions rénales sont moindres. Cela pourrait suggérer une nécessité de suivi néphrologique moindre ou nul pour ce groupe de patient. Une meilleure connaissance du pronostic rénal selon le type d'IRA permettra de proposer un suivi personnalisé.

Impact of Acute Kidney Injury characteristics on long-term renal prognosis in Intensive Care Unit patients: the MAKI multicenter prospective study protocol

Background: Acute kidney injury (AKI) accounts for half of intensive care unit (ICU) patients. AKI can cause progression of chronic kidney disease (CKD). Limited data are available for ICU patients regarding renal prognosis based on characteristics of AKI. Few studies have found contrasting results regarding renal prognosis based on AKI duration. Moreover, no data exist regarding long-term renal prognosis after AKI in ICU based on the main pathophysiological mechanism. The MAKI study was designed to describe long-term renal prognosis after AKI in ICU according to AKI duration and pathophysiological mechanisms.

Methods: The MAKI study is a multicentre prospective observational study. Renal prognosis will be evaluated for a cohort of 860 patients—all of whom have been hospitalized in ICU for more than 24 hours—through a composite assessment of major adverse kidney events (MAKE). A follow-up MAKE assessment will be conducted at 3 months and 12 months after AKI onset (or after ICU admission if no AKI occurred during the ICU stay). The patients will be classified into 3 groups based on the occurrence of AKI and its duration: 1) patients without AKI during their stay, 2) patients who had a transient AKI episode (defined as recovery within 48 hours of onset), and 3) patients who had a persistent AKI episode during their stay. MAKE outcomes include mortality and a worsening of CKD (defined as eGFR < 60ml/min/1.73m² or progression to a higher stage if CKD was present before AKI). Secondary analyses will assess patient MAKE outcomes according to the main pathophysiological mechanism of AKI: pre-renal, obstructive, or organic.

Discussion: Current guidelines recommend a long-term follow-up assessment of kidney function after AKI in ICU, regardless of the pathophysiological mechanisms or duration of AKI. We hypothesize that transient or pre-renal AKI could be associated with a group of patients who have a better renal prognosis than their peers because the renal injury is weak. This result would indicate that this group could forgo a renal follow-up or have a different renal follow-up protocol. Deepening our knowledge of renal prognosis according to the type of AKI will enable clinicians to propose a personalized follow-up plan.

Abbreviations

AKI: Acute Kidney Injuries

AKD: Acute Kidney Disease

ATN: Acute Tubular Necrosis

CKD: Chronic Kidney Disease

ESRD: End Stage Renal Disease

GFR: Glomerular Filtration Rate

ICU: Intensive Care Unit

MAKE: Major Adverse Kidney Events

Abréviations

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

MRC : Maladie Rénale Chronique

Sommar

Introduction 8

Methods 10

1. Study setting and Trial Design 10
2. Eligibility criteria 11
3. Definitions 11
4. Outcomes 13
5. Data collection and management 14
6. Statistical methods 14

Ethics 16

1. Consent 16
2. Confidentiality 16
3. Declaration of interest 17

Discussion 17

Conclusion 22

References 23

Figures

Figure 1: Study Design

Figure 2: Data Collection

Figure 3: Acute Kidney Injury, Kidney Disease Improving Global Outcome Staging

Figure 4: Chronic Kidney Disease, Kidney Disease Improving Global Outcome Staging

Annex

Annex I: MAKI Information form

Annex II: Protocol submit to Ethic Committee

Introduction

Acute kidney injury (AKI) accounts for half of intensive care unit (ICU) patients. Studies have found that AKI is associated with longer ICU stays and higher short- and long-term morbidity and intra-hospital mortality (1–10). AKI is also associated with progressive chronic kidney damage (3,5,10–16). About 60% of ICU patients with AKI during their ICU stay fully or partially recover their baseline kidney function (9). The ability to recover decreases as the duration and severity of the AKI episode increase. AKI severity is currently defined by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) classification based on diuresis and serum creatinine variations. Stages 1, 2, and 3 of the KDIGO classification are associated with recovery rates of 66%, 63%, and 46%, respectively (4). One epidemiological study of hospital patients in Australia (not limited to ICU patients) found a recovery rate—defined as a decrease in the classification of AKI severity—of 37.7% if recovery occurred on the first day and a recovery rate of 32% if the AKI lasted two or more days (17). The mortality rate at 28 days after AKI was higher than that of patients who did not have an AKI during their ICU stay; however, the 28-day mortality rate was lower among AKI patients who had recovered their renal function than among those who had not (16–25).

Within the literature, AKI is categorized either by pathophysiological mechanisms or by duration. The pathophysiological categorization of AKI typically distinguishes between three mechanisms: pre-renal, organic, and post-renal (10). Post-renal AKI corresponds to obstructive AKI. Obstructive AKI occurs with urinary tract obstruction. Pre-renal AKI is characterized by renal hypoperfusion, which involves adaptative systems such as the angiotensin renin system or sympathetic nervous system (10,26–31). Organic AKI involves direct damage to the kidney parenchyma, such as glomerulonephritis, vascular nephropathy, interstitial nephropathy, and acute tubular necrosis (ATN). The two primary causes of AKI

among ICU patients are pre-renal and organic due to ATN. When the glomerular perfusion flow is restored, patients with pre-renal AKI fully recover within hours. In the absence of organic lesions, the sole implication of AKI is adaptive and reversible cellular mechanisms; in these cases, pre-renal AKI may not cause chronic kidney damage in the medium or long term (10). However, this hypothesis has never been verified. If adaptive systems are inadequate or unsuitable, they may fail to prevent a decrease in the initial glomerular filtration flow (3,28–30,32–34).

ATN is classically defined as the continuum of kidney parenchymal damage after a pre-renal AKI (29,30). The term "ATN" was initially coined due to the discovery of histological elements of tubular cell necrosis in patient autopsies. However, the relevance of this term is currently under debate because studies concerning the histology of renal parenchyma among ICU patients supposed to have ATN have found few apoptotic or necrotic elements (5,29–31,35–38). Therefore, several experts have proposed a duration-based classification of AKI in ICU patients that distinguishes between transient and persistent AKI (3,5,39). This recent concept has failed to impose definitions of these two entities, unanimously accepted by the scientific community. International expert guidelines suggest a 48-hour threshold (3,5). Based on this standard, transient AKI is defined by a full recovery within 48 hours after the start of the AKI, whereas a patient with persistent AKI will not recover in the first 48 hours.

The MAKI study is designed to describe long-term renal prognosis after AKI among ICU patients, based on AKI duration and its main pathophysiological mechanism. Based on the existing literature, we hypothesize that patients with transient or pre-renal AKI will be associated with a more positive renal prognosis than patients with other types of AKI.

Methods

1. Study setting and Trial Design

1.1. Study setting

The MAKE evaluation after different kind of Acute Kidney Injury (MAKI) study will be conducted in 4 ICUs in Clermont-Ferrand, France. All ICU units include both medical and surgical patient recruitment.

1.2. Trial Design

The MAKI study is a multicentric prospective observational trial to assess the long-term impact of AKI among ICU patients according to AKI duration and main pathophysiological mechanism. Patients who meet the inclusion criteria will be contacted by telephone 3 months and 12 months after the AKI onset (or ICU admission if the patient did not have an AKI). On these follow-up calls, researchers will collect data on the patients' survival and their kidney function based on their latest measure of serum creatinine or chronic extra-renal epuration needs (**Figure 1; Figure 2**).

1.3. Expected Calendar

The expected initial duration of participant enrolment is 24 months, and enrolment will start in February 2022.

25 November 2021: approval by an independent ethics committee (CPP Sud Est VI)

February 2025: end of the 1-year follow-up period and closure of the database

August 2025: data analysis, manuscript writing, and submission for publication

2. Eligibility criteria

2.1. Inclusion criteria

Patients who are hospitalized for more than 24 hours in ICU will be eligible to participate in the study.

2.2. Exclusion criteria

Patients who fulfil one or more of the following criteria will not be included: patients who are younger than 18 years, those who are pregnant, those who have chronic extrarenal epuration before their admission to the ICU, those who are admitted for kidney transplantation, those under the safeguard of justice, and those who refuse to participate in the study.

3. Definitions

3.1. Transient or Persistent AKI

According to the KDIGO staging, AKI will be defined as entry into Stage 1 (**Figure 3**). This stage is characterized by an increase in serum creatinine by at least 1.5-fold from baseline or an increase in serum creatinine of more than 0.3 mg/dl (26.5 µmol/l) from baseline. Based on the 16th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) consensus and KDIGO guidelines (3,5), transient AKI will be defined as a complete renal recovery within 48 hours after the start of AKI. If the AKI episode lasts longer than 48 hours, it will be classified as persistent AKI. If several AKI episodes occur during the patient's ICU stay, only the longest episode will be considered.

3.2. AKI recovery

Complete renal recovery will be defined as a return to within 25% of the baseline serum creatinine measurement (20). A drop in KDIGO stage with a serum creatinine greater than 125% of the baseline serum creatinine measurement will be defined as partial recovery.

3.3. AKI severity

The severity of AKI will be classified according to the higher KDIGO stage achieved during the episode. (**Figure 3)** (5).

3.4. AKI Main Pathophysiological Mechanism

The results of medical examinations carried out for diagnostic purpose of this AKI episode and its etiology will be collected. These results will be provided to a board of nephrologists. The expert board will classify each AKI according to its main pathophysiological mechanism: pre-renal, organic, or obstructive. The occurrence of sepsis will be defined by the presence (or highly probable presence) of an infection, as well as two organ dysfunctions listed in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (40). Obstructive AKI will be defined through observation of the pyelocaliceal cavities dilatation in imaging (41).

3.5. Baseline Kidney function

The baseline serum creatinine measurement will be defined as the serum creatinine at admission if the corresponding estimation of glomerular filtration rate (GFR) by the Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula is at least 90ml/min/1.73m². Otherwise, the most recent serum creatinine measured from 7–365 days prior to admission will be used as a baseline. If there is no serum creatinine measurement available from this period, the baseline serum creatinine will be estimated using a reverse CKD-EPI formula for a GFR of 75 ml/min/1.73m² (3,42–45).

3.6. AKD and CKD progression

Acute kidney disease (AKD) will be defined as a recovery that occurs from 8–90 days after the start of AKI. A lack of complete recovery by 90 days after the start of AKI will be defined as CKD (3,5,46). According to the KDIGO guidelines, CKD includes 5 stages (**Figure 4)** (5).

3.7. MAKE Composite criteria

MAKE includes three main components:

- CKD occurrence or progression: Among patients who did not have CKD prior to the hospitalization, CKD occurrence is defined as a 25% or greater reduction in estimated GFR at 3-month or 12-month posthospitalization measurements compared to the baseline estimation and achievement of CKD stage 3 or higher. Progression of CKD in patients with pre-existing CKD at the time of hospitalization (preadmission estimated GFR < 60ml/min/1.73m²) is defined as a 50% or greater reduction in estimated GFR at 3-month or 12-month posthospitalization measurements and achievement of CKD stage 5 or receipt of chronic extrarenal epuration or kidney transplant (15,47).
- Need for chronic extrarenal epuration
- Death

4. Outcomes

4.1. Primary outcome

The primary outcome is the assessment of MAKE at 3 months after the onset of AKI or 3 months after ICU admission for patients without occurrence of AKI during their ICU stay.

4.2. Secondary outcomes

Secondary outcome variables include:

- Components of the MAKE composite criteria at 3-month and 12-month posthospitalization measurements: CKD (occurrence or progression if present before AKI), chronic extra-renal epuration, and mortality
- 12-month MAKE outcome
- Main pathophysiological mechanism of AKI: pre-renal, organic, or obstructive

5. Data collection and management

Data will be collected by a trained investigator or research assistant at each centre using an electronic case report form (e-CRF). At the time of participant inclusion in the study, demographic data and a baseline serum creatinine measurement will be collected. During the patient's ICU stay, the occurrence and duration of any AKI episode will be recorded. Data related to diagnostic examinations of these AKI episodes will also be collected in accordance with practices guidelines (3,5,46). Data related to AKI monitoring will also be collected, including serum creatinine and urea daily follow-up measurements, diuresis, and nephrotoxic use. The patient's need for extrarenal epuration or use of catecholamines will also be recorded. In the 3-month and 12-month posthospitalization follow-up phone calls, the investigators will collect additional data if available, including serum creatinine measurements, urinary creatinine, serum urea and urinary urea, urinary ionogram, urinary protein, patient need for chronic extrarenal epuration, or patient death (**Figure 2**).

6. Statistical methods

Statistical analyses will be supervised by the study statistician, according to a predefined plan and using statistical software Stata® (v.15, StataCorp, College Station, USA). All analyses will be conducted with a type I error α of 5%. A description of deviations from the protocol and causes of such abandonment will be provided. The number of patients included, and the curve of inclusions will be presented. The MAKE outcome will be analysed as censored data.

6.1. Sample size

According to the literature, a difference of 20–43% exists between the proportion of ICU patients with a transient AKI and persistent AKI. To ensure a bilateral first-species error risk of 0.0017 (correction due to multiple comparisons), a power greater than 80%, and a transient AKI to persistent AKI ratio of 1:5, it is necessary to include 286 patients with persistent AKI and 58

patients with transient AKI. Additionally, 500 patients with no AKI must be included. Based on these numbers, participant enrolment for the study can be completed within 24 months.

6.2. Analysis pertaining to the main criteria of evaluation

MAKE outcomes will be compared at 3 months posthospitalization for patients with transient AKI, persistent AKI, and no AKI. The primary analysis will be based on the Cox model for competitive risks, using a correction of the risk of first-species error to consider multiple comparisons. The risk proportionality hypothesis will be verified using graphical visualization and a Schoenfeld test. The results will be expressed in hazard ratios and 95% confidence intervals.

6.3. Analysis pertaining to the secondary criteria of evaluation

The primary analysis will be complemented by a multivariate Cox marginal model approach for competitive risks, considering the centre (or unit) effect as random. Adjustment covariates will be considered, accounting for univariate analysis results and their clinical relevance. The results will be expressed in hazard ratios and 95% confidence intervals. The distribution of the different pathophysiological types of AKI (pre-renal, organic, and obstructive) will be described for the transient and persistent AKI groups.

The 3-month MAKE outcome comparison according to the main pathophysiological AKI mechanisms will be performed as described above. Additionally, the prognostic value of the 3-month MAKE outcome based on transient/persistent AKI classification and main pathophysiological mechanism classification will be compared using a multivariate approach based on the marginal Cox model for competitive risks. The typical interaction of AKI (persistent/transient) and type of main pathophysiological mechanisms of AKI will also be investigated. The results will be expressed in hazard ratios and 95% confidence intervals. The 12-month MAKE outcomes will be analysed using the same statistical analysis approach, and the components of the composite primary evaluation criteria will also be analysed.

6.4. Lost to follow-up patients and missing data management

Lost-to-follow-up patients will be considered in the analyses. A sensitivity analysis will be conducted to determine the quantity and statistical nature of the missing data and to propose, if necessary, the most appropriate method of imputation. Patterns of missing data will be studied, and explanatory factors will be sought from the available data.

6.5. Data monitoring

The statistical analysis plan and its successive versions will be maintained in the study file. The statistical analysis plan may be revised during the study to account for any changes in the study protocol that may impact the initial statistical analysis plan.

Ethics

1. Consent

Patients will be fully and fairly informed, in understandable terms, of the objectives and constraints of the study, their right to refuse to participate in the study, and the possibility to withdraw at any time. The investigator must also inform the subjects of the opinion delivered by the Ethics Committee (**Annex 1**). All this information is contained on an information form provided to the patient. The study protocol and information documents are approved by the Ethics Committee (**Annex 2**).

2. Confidentiality

Data will be handled according to French law. All original records will be archived at Clermont-Ferrand, University Hospital for 15 years. The clean database file will be anonymized and kept for 15 years.

3. Declaration of interest

The MAKI study is an investigator-initiated trial supported and promoted by the University Hospital of Clermont-Ferrand. There is no conflict of interest regarding this study.

Discussion

MAKI is one of the first studies to investigate the characteristics of long-term renal prognosis after AKI in ICUs and with a short cut-off of complete recovery within 48 hours. In 2020, Uhel *et al.* also used a definition of transient AKI with a recovery within 48 hours. In this study, renal recovery was defined by a return of serum creatinine to less than 1.5-fold baseline serum creatinine or a urine output of at least 0.5 ml/kg/h for 6 hours. They investigated 1-month and 1-year mortality among a cohort of ICU patients and found an increased mortality risk for both timeframes among patients with persistent AKI. The corresponding odds ratios were 2.96 (2.33–3.77) at one month and 2.42 (1.28–4.58) at one year. Regarding transient AKI compared to a group of patients without AKI, those with transient AKI showed no increase in 1-month or 1-year mortality risk. However, this study only investigated sepsis-associated AKI and did not investigate the occurrence or progression of CKD, which can significantly impact patients' quality of life (24).

Another study investigated MAKE outcome (including occurrence or progression of CKD and mortality) during a median follow-up period of 4.7 years after hospital discharge. The authors found a significantly increased risk of MAKE occurrence in transient AKI patients, with a hazard ratio of 1.95 (1.58–2.40). The patients in this study were not ICU patients, and due to the study design, all participating patients had survived at least 3 months after the index hospitalization. This study defined transient AKI as a decrease of at least 25% from the maximum serum creatinine within 72 hours of onset (47). However, this definition may be too

broad to identify a group of patients with better renal prognosis after AKI. We designed MAKI to provide complementary data for ICU patients, using a narrower definition of transient AKI.

The MAKI study will recruit a large population of ICU patients. We have chosen ICU patients for the study sample to ensure that the results can be extrapolated to this specific population. ICU patients differ from other hospitalized patients in that they receive different supports and treatments, and their AKI occurrence also differs from that of other hospitalized patients (41). The four participating units offer complementary patient recruitment, which will ensure broad recruitment of patients from surgical and medical ICU admissions. Patients with pre-existing CKD will also be included. We have chosen not to limit the study sample to survivors at ICU discharge to cover a broader range of AKI severity.

A strength of the MAKI study is its strict definition of transient AKI as total recovery within 48 hours. This definition is narrower than those used in previous studies (4,6,9,17,47,48), but it is aligned with the gold standard proposed by experts (3,5). This definition may optimize our likelihood of identifying a group of patients with a markedly better prognosis than their peers. MAKI study could be complementary to their observations.

In the MAKI study, renal recovery will be defined as 125% of serum creatinine baseline to account for physiological variation. High protein intake, high muscle mass, high muscle catabolism, or rhabdomyolysis can increase serum creatinine, as can drugs such as trimethoprim and cimetidine, which interfere with creatinine tubular secretion. Conversely, low protein intake, low muscle mass and catabolism, and severe hepatic disease can lower serum creatinine without modification of renal clearance(20,49). This definition of renal recovery was validated by N. Pannu *et al.* in 2013. This study included a cohort of hospitalized patients (not limited to ICU patients) and did not find an increased risk of mortality or end-stage renal disease based on a definition of renal recovery up to 25% higher than baseline serum creatinine. However, a

higher risk of end-stage renal disease was observed when renal recovery was defined as within 35% of baseline serum creatinine (20). In the MAKI study, the previous serum creatinine measurement (if available) is used to estimate baseline serum creatinine. This ensure an accurate calculation of the recovery rate and renal function follow-up. This protocol enables us to account for a pre-existing CKD. We have chosen not to use serum creatinine measurements taken in the 7 days before admission, except if the eGFR is normal (> 90ml/min), to avoid confusion regarding the onset of AKI (13).

Another unique quality of the MAKI study protocol is the use of secondary analyses to investigate long-term renal function according to the main pathophysiological mechanism of the AKI. No data currently exists regarding renal prognosis after AKI in ICU patients according to the main pathophysiological mechanism. The follow-up component of the MAKI study will be conducted through telephone interviews, which are more convenient than in-person interviews for many patients and may limit the number of patients lost to follow-up. For the follow-up renal function assessment, we have selected the MAKE composite criteria to consider a broad spectrum of clinical outcomes after AKI. Heightened stages of CKD and the need for chronic extrarenal epuration significantly impact patients' quality of life. Many authors consider the MAKE outcome as the gold standard for the assessment of long-term adverse effects of AKI (13,15,24,44,47,50).

Current guidelines recommend long-term follow-up of patient kidney function after AKI in ICU, regardless of the AKI pathophysiological mechanisms or duration (3,5,13,46). Indeed, previous studies have suggested a long-term survival benefit of post-discharge nephrology follow-up in AKI patients. In a meta-analysis published in 2020, N. Ye *et al.* found that patients who had a nephrology follow-up after AKI had a significant reduction in mortality rate by 22% (3 studies analysed: 3,240 patients, relative risk = 0.78, confidence index = 0.70–

0.88, $I^2 = 0\%$) (51). However, according to several health registers, most ICU patients do not have a nephrology follow-up after AKI during their ICU stay (51–54). There are practical obstacles to establishing a systematic nephrology follow-up after AKI for each patient. Especially in low-income countries with insufficient numbers of nephrologists (2,55–58). We hypothesize that a transient or purely pre-renal AKI will be associated with a group of patients who have a better renal prognosis than other AKI patients because the renal injury is weak. If observed, this finding would indicate that this group could forgo a renal follow-up or have a different renal follow-up protocol.

The aim of the MAKI study is to identify homogeneous populations of ICU patients according to the characteristics of AKI and their prognosis. This step is essential to identify interventions and to assess them on the right patient populations. It could help to target which patient populations could benefit the most from this follow-up. This strategy is part of the development of personalized medicine. In 2013, the International Society of Nephrology launched the 0By25 global initiative, which aims to eliminate preventable deaths from untreated AKI by 2025 (51,58). The MAKI study will contribute to this objective by deepening our understanding of patients' future prognosis according to AKI characteristics and improving follow-up modalities after AKI in ICU.

There are still limits in MAKI protocol. Some patients will not have previous serum creatinine measurements available; therefore, a pre-existing CKD may go undetected. Conversely, a pre-admission serum creatinine measurement could be falsely elevated due to an AKI that has already started. By including patients who may have AKI at the time of admission, we risk a ranking bias regarding the exact duration of the episode. The exact onset time of AKI may not be determined. However, exclusion of these patients could create a selection bias.

Another ranking bias could occur in our classification based on the main pathophysiological mechanism of the AKI. Indeed, their diagnosis rely on a body of arguments (26,59–65). There are no strict criteria for their definition. Additionally, AKI in ICU patients often results from multifactorial causes (41,61,65,66). Thus, we choose to rely on a board of nephrologist expert to consider this whole body of arguments. This approach is closer to the usual clinical practices. Another potential bias could occur during the MAKE assessment due to the use of the CKD-EPI equation to estimate the GFR.The CKD-EPI equation is recommended by KDIGO Guidelines but still have some imperfections (5). Moreover, serum creatinine can fluctuate independently of renal clearance if a patient gains or loses muscle mass during the follow-up period (49).

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

CONCLUSION DE LA THESE

Service de la formation
3ème cycle - Pôle 3

Conclusion

The MAKI study is a prospective, multicentric observational study designed to describe the long-term renal prognosis after AKI in ICU according to duration and pathophysiological mechanism. The primary outcome will be assessed through a composite of major adverse kidney events (MAKE) to consider significant worsening of renal function, which can have a significant impact on the outcome of these patients. A better knowledge of renal prognosis according to the type of AKI will allow to propose a personalized follow-up. The study findings will also help to identify which specific patient populations could benefit the most from this follow-up.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur

Clermont-Ferrand, le 18/102021
Le Président du Jury

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales
Service de la formation – Pôle 3
TSA 50400
28, Place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

References

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

2. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. Kidney Int. sept 2013;84(3):457-67.

3. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, *et al*. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. avr 2017;13(4):241-57.

4. Truche AS, Ragey SP, Souweine B, Bailly S, Zafrani L, Bouadma L, *et al*. ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients. Ann Intensive Care. 17 déc 2018;8(1):127.

5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-184.

6. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, *et al*. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. Crit Care Med. août 2015;43(8):e269-275.

7. Coelho S, Fonseca JN, Gameiro J, Jorge S, Velosa J, Lopes JA. Transient and persistent acute kidney injury in acute liver failure. J Nephrol. avr 2019;32(2):289-96.

8. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon S-S, Kim SW. Impact of Transient and Persistent Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease Progression and Mortality after Gastric Surgery for Gastric Cancer. PloS One. 2016;11(12):e0168119.

9. Bhatraju PK, Mukherjee P, Robinson-Cohen C, O'Keefe GE, Frank AJ, Christie JD, *et al*. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death. Crit Care. 17 nov 2016;20:372.

10. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. StatPearls [Internet]. 2021 [cité 29 sept 2021]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/

11. Horne KL, Packington R, Monaghan J, Reilly T, McIntyre CW, Selby NM. The effects of acute kidney injury on long-term renal function and proteinuria in a general hospitalised population. Nephron Clin Pract. 2014;128(1-2):192-200.

12. Horne KL, Packington R, Monaghan J, Reilly T, Selby NM. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. BMJ Open. 29 mars 2017;7(3):e015316.

13. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, *et al*. Renal recovery after acute kidney injury. Intensive Care Med. juin 2017;43(6):855-66.

14. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie B, Banerjee T, Hsu C, *et al*. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of Chronic Kidney Disease: An Analysis of Veterans Administration Data. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. mai 2016;67(5):742-52.

15. See EJ, Toussaint ND, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, Robbins R, *et al*. Risk factors for major adverse kidney events in the first year after acute kidney injury. Clin Kidney J. 20 déc 2019;14(2):556-63.

16. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. Kidney Int. mars 2012;81(5):477-85.

17. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juin 2010;25(6):1833-9.

18. Korenkevych D, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Hobson CE, Pardalos P, Momcilovic P, *et al*. THE PATTERN OF LONGITUDINAL CHANGE IN SERUM CREATININE AND NINETY-DAY MORTALITY AFTER MAJOR SURGERY. Ann Surg. juin 2016;263(6):1219-27.

19. Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R. Severity scoring and mortality 1 year after acute renal failure. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. avr 2006;21(4):1066-8.

20. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Association between AKI, Recovery of Renal Function, and Long-Term Outcomes after Hospital Discharge. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7 févr 2013;8(2):194-202.

21. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, *et al*. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. Kidney Int. oct 2009;76(8):893-9.

22. Hsu C, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. mai 2009;4(5):891-8.

23. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, *et al*. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. J Crit Care. oct 2014;29(5):711-7.

24. Uhel F, Peters-Sengers H, Falahi F, Scicluna BP, van Vught LA, Bonten MJ, *et al*. Mortality and host response aberrations associated with transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(8):1576-89.

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

26. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. Crit Care Med. janv 2008;36(1 Suppl):S75-88.

27. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. Intensive Care Med. mai 2008;34(5):957-62.

28. Blantz RC, Singh P. Analysis of the prerenal contributions to acute kidney injury. Contrib Nephrol. 2011;174:4-11.

29. Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C, Ronco C. Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? Contrib Nephrol. 2007;156:1-9.

30. Macedo E, Mehta RL. Prerenal Failure: From Old Concepts to New Paradigms. Curr Opin Crit Care. déc 2009;15(6):467-73.

31. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. Crit Care Med. janv 2014;42(1):e58-67.

32. Goldstein SL, Chawla L, Ronco C, Kellum JA. Renal recovery. Crit Care. 2014;18(1):301.

33. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, *et al*. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. Kidney Int. juin 2012;81(12):1254-62.

34. Chew STH, Hwang NC. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature. J Cardiothorac Vasc Anesth. avr 2019;33(4):1122-38.

35. Aslan A, van den Heuvel MC, Stegeman CA, Popa ER, Leliveld AM, Molema G, *et al*. Kidney histopathology in lethal human sepsis. Crit Care. 27 déc 2018;22:359.

36. Philipponnet C, Guérin C, Canet E, Robert R, Mariat C, Dijoud F, *et al*. Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. Minerva Anestesiol. janv 2013;79(1):53-61.

37. Schrier RW. ARF, AKI, or ATN? Nat Rev Nephrol. mars 2010;6(3):125.

38. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. Crit Care. 2008;12(2):R38.

39. Kellum JA. Persistent Acute Kidney Injury. Crit Care Med. août 2015;43(8):1785-6.

40. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, *et al*. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. JAMA. 23 févr 2016;315(8):762-74.

41. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet Lond Engl. 23 nov 2019;394(10212):1949-64.

42. Pickering JW, Frampton CM, Endre ZH. Evaluation of Trial Outcomes in Acute Kidney Injury by Creatinine Modeling. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. nov 2009;4(11):1705-15.

43. Pickering JW, Endre ZH. Baseline creatinine: where to from here? Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juin 2011;26(6):2056; author reply 2056-2057.

44. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, *et al*. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. déc 2010;25(12):3911-8.

45. De Rosa S, Samoni S, Ronco C. Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. Crit Care. 2016;20:69.

46. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, *et al*. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). Ann Intensive Care. 27 mai 2016;6:48.

47. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, Moledina DG, Coca SG, Parikh CR, *et al*. Association Between Early Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes. JAMA Netw Open. 1 avr 2020;3(4):e202682.

48. 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. sept 2012;60(3):402-8.

49. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! Nephron. 2017;136(4):302-8.

50. Sukmark T, Lumlertgul N, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, Eiam-Ong S, Srisawat N. SEA-MAKE score as a tool for predicting major adverse kidney events in critically ill patients with acute kidney injury: results from the SEA-AKI study. Ann Intensive Care. 16 avr 2020;10(1):42.

51. Ye N, Xu Y, Bellomo R, Gallagher M, Wang AY. Effect of nephrology follow-up on long-term outcomes in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Nephrol Carlton Vic. août 2020;25(8):607-15.

52. Silver SA, Siew ED. Follow-up Care in Acute Kidney Injury: Lost in Transition. Adv Chronic Kidney Dis. juill 2017;24(4):246-52.

53. Kirwan CJ, Blunden MJ, Dobbie H, James A, Nedungadi A, Prowle JR. Critically ill patients requiring acute renal replacement therapy are at an increased risk of long-term renal dysfunction, but rarely receive specialist nephrology follow-up. Nephron. 2015;129(3):164-70.

54. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, *et al*. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. mars 2019;73(3 Suppl 1):A7-8.

55. Yang L. Acute Kidney Injury in Asia. Kidney Dis. oct 2016;2(3):95-102.

56. Harris DCH, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? Kidney Int Suppl. août 2012;2(3):275-8.

57. Macedo E, Hemmila U, Sharma SK, Claure-Del Granado R, Mzinganjira H, Burdmann EA, *et al*. Recognition and management of community-acquired acute kidney injury in low-resource settings in the ISN 0by25 trial: A multi-country feasibility study. PLoS Med. 14 janv 2021;18(1):e1003408.

58. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, *et al*. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. Lancet Lond Engl. 27 juin 2015;385(9987):2616-43.

59. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, *et al*. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis. 1 déc 2000;36(6):1089-109.

60. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int. juin 2010;77(11):956-61.

61. Maciel AT, Vitorio D. Urine biochemistry assessment in critically ill patients: controversies and future perspectives. J Clin Monit Comput. juin 2017;31(3):539-46.

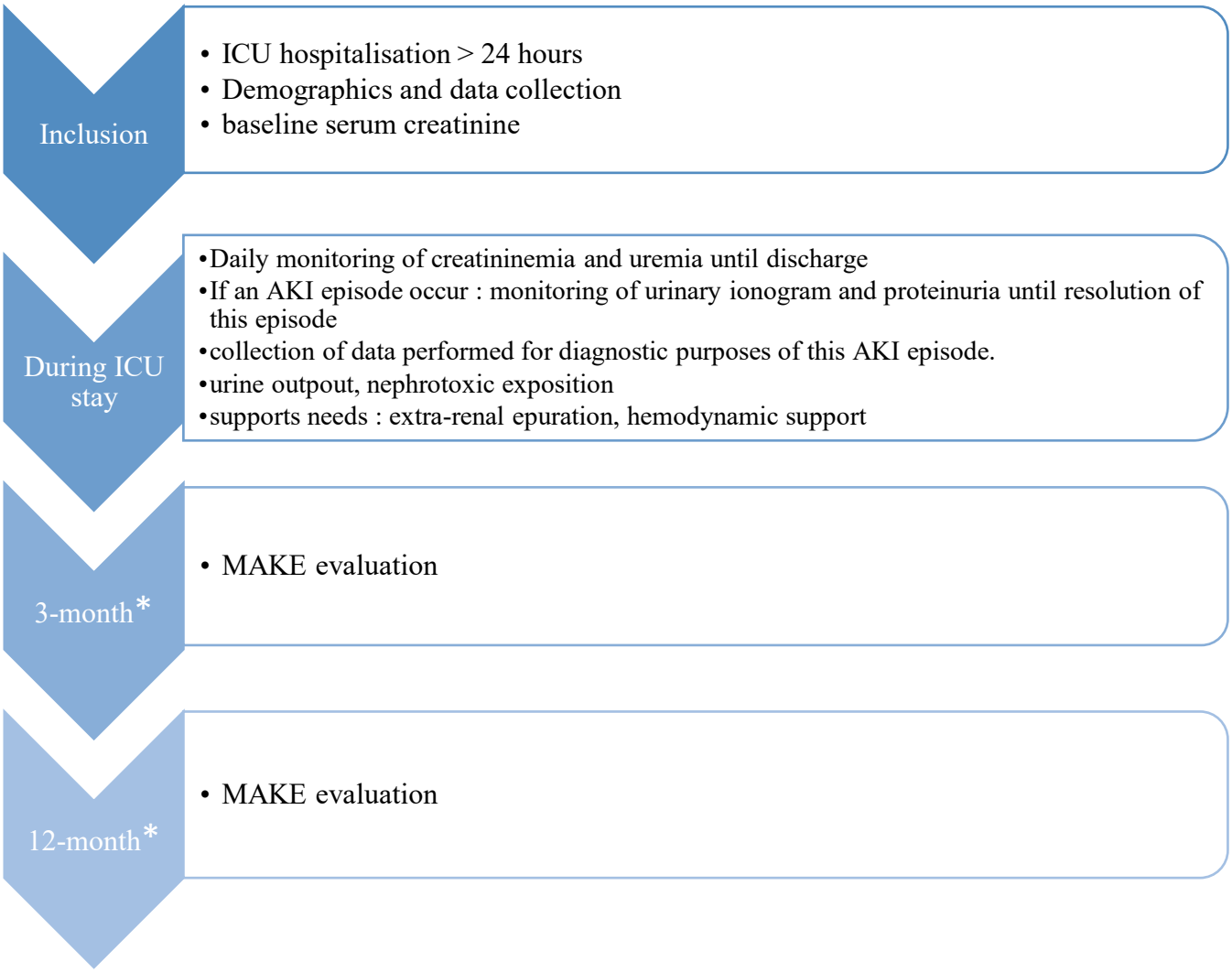
62. Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. J Clin Invest. 2 juin 2014;124(6):2355-63.

63. Parikh CR, Coca SG. Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research. Nat Rev Nephrol. nov 2010;6(11):641-2.

64. Zafrani L, Payen D, Azoulay E, Ince C. The microcirculation of the septic kidney. Semin Nephrol. janv 2015;35(1):75-84.

65. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. Curr Opin Crit Care. déc 2014;20(6):588-95.

66. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. nov 2019;96(5):1083-99.



*3-month or 12-month after the start of AKI (according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) definition), or if no AKI occur during the stay these outcomes will be calculated according to the day of admission in intensive care unit.

Figure 1 : MAKI study design

Data Collection (if perform)	D0	ICU stay	3-month	12-month
Demographics data	●			
Reason for admission	●			
Baseline serum creatinine*	●			
Urine cytobacteriological examination	●	●		
Blood cell count and coagulation profile	●	●		
Serum ionogram, calcemia, ASAT, ALAT, LDH, albuminemia, CRP, PCT	●	●		
Thrombotic microangiopathy researched (LDH, schyzocytes, haptoglobin)	●	●		
Seric proteins electrophoresis	●	●		
Light chain assay	●	●		
Serum and urinary immunofixations	●	●		
Serum creatinine and urea	●	●	●	●
Urinary creatinine and urea	●	●	●	●
Urinary ionogram	●	●	●	●
Proteinuria (proteinuria/creatininuria)	●	●	●	●
Urinary proteins electrophoresis	●	●	●	●
Research for auto-immune disease (ANA, DNA, ANCA, anti-GBM, anti-PLA2R, anti-THSD7a, complement…)	●	●	●	●
Vasoactive agents need	●	●		
Nephrotoxic administration	●	●		
antibiotic administration (family)	●	●		
extra-renal epuration need (days)	●	●	●	●
invasive mechanical ventilation need (days)	●	●		
Daily weight measurements	●	●		
24-hour diuresis	●	●		
Kidney imaging	●	●		
Kidney biopsy results	●	●	●	●
Survival		●	●	●

* the estimation of baseline serum creatinine is the serum creatinine measure at the admission in ICU if the estimated glomerular filtration rate (GFR) by the CKD-EPI formula is greater than 90ml/min/1,73m^2. Otherwise, the most recent serum creatinine measured in the 7 to 365 days before admission will be use. If there is no recent measurement available, the baseline serum creatinine will be estimated by the reverse CKD-EPI formula for a GFR corresponding to 75 ml/min/1,73m^2.

Abbreviations: ASAT, aspartate aminotransferase; ALAT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; ANA, antinuclear antibodies; DNA, deoxyribonucleic acid; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; GBM, glomerular basal membrane; PLA2R, phospholipase A2 receptor; THSD7a, thrombospondin type-1 domain containing 7A.

Figure 2 : Data collection at the admission (d0) and during the follow-up period for each patient.

Stage	Serum Creatinine	Urinary Output
1	1.5-1.9 times baseline Or increase ≥ 0,3 mg/dl (26,4 µmol/l).	< 0,5 ml/kg/h for 6 to 12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	< 0,5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline Or Increase to ≥ 4.0mg/dl (353.6µmol/l) Or Initiation of renal replacement therapy	< 0,3 ml/kg/h for ≥ 24 hours Or Anuria for ≥ 12 hours

Figure 3: Acute Kidney Injury, Kidney Disease Improving Global Outcome Staging (5).

Stage	GFR (ml/min/1,73m²)	Terms
1	≥ 90	Normal or high
2	60-89	Mildly decreased
3a	45-59	Mild to moderately decreased
3b	30-44	Moderately to severely decreased
4	15-29	Severely decreased
5	< 15	Kidney failure

GFR: glomerular filtration rate

Figure 4: Chronic Kidney Disease, Kidney Disease Improving Global Outcome Staging. Glomerular Filtration Rates categories in Chronic Kidney Disease (5).

Annex I: MAKI Information form

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Impact des caractéristiques de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : Étude de cohorte multicentrique prospective

- **Promoteur**

C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

- **Investigateur Coordonnateur** :

Pr LAUTRETTE Alexandre
CHU de Clermont-Ferrand, Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin
58, rue Montalembert,
63000 Clermont-Ferrand, France

Voici un ensemble d'informations sur le projet de recherche auquel nous vous avons demandé de participer. Avant de prendre une décision, il est important de lire attentivement cette note d'information afin de comprendre pourquoi cette recherche est menée et ce qu'elle implique. Prenez le temps de décider si vous souhaitez ou non participer à cette étude et n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles au médecin de l'étude.

L'insuffisance rénale aiguë est un évènement de survenue fréquente lors d'une hospitalisation en réanimation avec potentiellement des conséquences au long cours sur la fonction rénale. Ces épisodes d'insuffisance rénale aiguë peuvent être d'une durée et d'une sévérité variables et secondaire à des causes variées. Ces causes peuvent être par exemple un obstacle sur les voies urinaires, ou secondaire à une infection ou encore secondaire à un problème de perfusion du rein comme lors d'une déshydratation. Il est reconnu que ces épisodes d'insuffisance rénale aiguë ont des conséquences au long cours sur la fonction rénale d'autant plus importantes que l'épisode aura été sévère et/ou de longue durée. Mais ces conséquences n'ont encore jamais été précisées en fonction de la cause de cette défaillance aiguë. Une meilleure connaissance de ces conséquences pourra permettre d'affiner les modalités de suivi dans le temps de la fonction rénale et limiter les risques associés.

Grâce à votre participation cette étude devrait permettre d'étudier l'impact de ces épisodes d'insuffisance rénale aiguë en fonction de leurs caractéristiques : durée de l'épisode, sévérité et cause de cet épisode. Cette étude est non-interventionnelle, il n'y a pas de majoration de risque. Votre participation consistera à nous accorder une autorisation de recueillir certaines de données de votre dossier médical et à nous accorder quelques minutes pour répondre à un appel téléphonique dans 3 mois et 1an afin de connaitre votre état de santé. Une inclusion dans l'étude est proposée aux patients hospitalisés plus de 24h dans les centres de réanimation participants. Les données collectées seront celles réalisées dans le cadre des Bonnes Pratiques recommandées par les sociétés savantes de Réanimation, de Néphrologie et de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le but de surveiller votre fonction rénale et de déterminer la cause cette

agression rénale aiguë. Aucun échantillon biologique ne sera conservé dans le cadre de cette étude.

Les patients inclus seront recontactés par appel téléphonique à 3mois et 1an de l'inclusion ou du début de l'épisode si survenue d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë pendant l'hospitalisation. Un suivi sera donc réalisé jusqu'à 1an après l'inclusion ou si survenue d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë après le début de cet épisode. Ces données recueillies à 3mois et 1an seront la persistance d'une altération de la fonction rénale par le dosage de la créatinine et urée sur une prise de sang, le dosage de protéines (et si réalisé créatinine et urée) sur un échantillon d'urine et la nécessité de dialyse ou non.

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie.
Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale, et ne pas être placé sous sauvegarde de justice.
La participation à cette recherche ne comprend pas d'exclusion à la participation à une autre étude vous impliquant.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes CPP Sud-Est VI *le ……/……/……*.
Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Protection de vos données personnelles :

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.
Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du CHU de Clermont-Ferrand, en tant qu'établissement de santé Hospitalo-Universitaire à vocation de recherche, à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).
A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie nécessaires pour la recherche seront transmises au Promoteur, ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger.
Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand.

Les données seront conservées 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur.

Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'effacement de vos données personnelles ainsi que d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Conformément à l'article 17.3 du RGPD, les données recueillies préalablement au retrait du consentement, le cas échéant, ne pourront pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.
Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données : CHU de Clermont-Ferrand – Direction de la Qualité – Gestion des Risques et Droits des Usagers – 58 rue Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (ou dpd@chu-clermontferrand.fr)
Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL par courrier à CNIL, 3 place de Fontenoy, TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07, ou par internet https://www.cnil.fr/fr/plaintes.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. De plus vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait de cette recherche. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne modifiera pas la qualité des soins qui vous sont prodigués. Vous pouvez demander à tout moment des explications complémentaires sur l'étude à l'équipe soignante.
Par ailleurs, vous pourrez être tenu informé des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude et dans le cas d'un accord merci d'en informer le médecin en charge de l'étude.

ATTESTATION DE NON-OPPOSITION

Nom - Prénom de l'investigateur : ……
Date de délivrance de l'information : ...../...../.....
Je déclare que le(a) patient(e) (Nom Prénom)
……. ne s'est pas opposé(e) à participer à l'étude.
Accord pour la conservation des échantillons : □ OUI □ NON
Date et Signature de l'investigateur :

Annex II: Protocol submit to Ethic Committee

Impact des caractéristiques de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : Étude de cohorte multicentrique prospective

Titre abrégé : Étude MAKI

MAKE evaluation after different types of Acute Kidney Injury

Version : 2 **en date du : 04/10/2021**

Code Promoteur	n° d'enregistrement ANSM
RNI 2021 LAUTRETTE.	**2021-A01472-39**

Promoteur

C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

Investigateur coordonnateur :

Pr Alexandre LAUTRETTE
CHU de Clermont-Ferrand, Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin
58, Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
Email : alautrette@chu-clermontferrand.fr

Méthodologiste :

Bruno Pereira, PhD Biostatistics
Clinical Research and Innovation Delegation, CHU Clermont-Ferrand
Université d'Auvergne
58, Rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France
Email : bpereira@chu-clermontferrand.fr

Lieu de réalisation de l'étude : CHU Clermont Ferrand

RESUMÉ

Contexte : Les épisodes d'insuffisances rénales aiguës (IRA) sont une problématique fréquente en réanimation pouvant concerner plus de la moitié des patients. Selon les études la durée et la sévérité de ces épisodes sont associés à une durée de séjour, une morbidité et une mortalité intra-hospitalière plus importantes à court comme à long terme. Il est reconnu que les épisodes d'IRA en réanimation sont sources de progression des lésions rénales chroniques. La littérature scientifique décrit plusieurs formes d'épisodes d'IRA en réanimation selon leur atteinte physiopathologique ou leur rapidité de récupération. Les connaissances physiopathologiques distinguent classiquement trois mécanismes principaux : fonctionnel, organique et obstructif. L'IRA fonctionnelle est secondaire à une baisse du débit de perfusion glomérulaire. Lorsque le débit de perfusion glomérulaire est rétabli l'IRA fonctionnelle récupère en quelques heures a priori sans lésion organique séquellaire. Il est donc possible que l'IRA fonctionnelle pure ne soit pas à l'origine d'insuffisance rénale chronique à moyen et long terme. Cependant cette hypothèse n'a jamais été vérifiée. Il est classique de rapporter la nécrose tubulaire aiguë comme le continuum d'une atteinte parenchymateuse après une IRA fonctionnelle qui aurait dépassé les systèmes adaptatifs. Mais cette notion histologique de nécrose des cellules tubulaires est actuellement débattue conduisant certains auteurs à classer les épisodes d'IRA en réanimation selon leur capacité de récupération. Cette classification distingue les IRA transitoires des persistantes selon la chronologie de la récupération. Les sociétés de réanimation et de néphrologie recommandent un suivi à moyen et à long terme de la fonction rénale des patients de réanimation après un épisode d'IRA. En revanche, la nécessité d'un suivi en fonction du type d'IRA qu'il soit distingué par l'atteinte physiopathologique ou la récupération chronologique ne fait l'objet d'aucune recommandation. Il n'existe pas de données sur le pronostic rénal à long terme du type d'atteinte physiopathologique de l'IRA en réanimation et les quelques études sur le pronostic en fonction de la chronologie de la récupération ont des résultats très contrastés.

Objectifs : Evaluer le pronostic rénal à long terme après une IRA en réanimation par le score MAKE (Major Adverse Kidney Event déterminée sur le stade d'insuffisance rénale chronique et la mortalité) en fonction de la chronologie de récupération de la fonction rénale et des marqueurs des différents types d'atteintes physiopathologiques de cette IRA.

Objectif principal : Evaluer le score MAKE à 3 mois des patients avec une IRA transitoire par rapport à une IRA persistante en comparaison à des patients sans IRA.

Objectifs secondaires :

- Evaluer le score MAKE à 12mois des patients avec une IRA transitoire par rapport à une IRA persistante en comparaison à des patients sans IRA.
- Déterminer la répartition des différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA (fonctionnelle, organique, obstructive) dans les groupes IRA transitoires et persistantes.
- Comparer le score MAKE à 3 mois et 12 mois des patients selon les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA.
- Comparer la valeur pronostique du score MAKE à 6 et à 12 mois entre la catégorisation transitoire/persistante et la catégorisation par les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA.
- Comparer les composants du critère composite (stades de maladie rénale chronique incluant dialyse chronique et mortalité) MAKE à 6 et à 12 mois entre les patients avec une IRA transitoire, ceux avec une IRA persistante et les patients sans IRA et selon les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA.

Type d'étude : Étude multicentrique prospective observationnelle.

Nombre de centres : 2

Description de l'étude : Suivi d'une cohorte de patients hospitalisés en réanimation plus de 24h avec évaluation du pronostic rénal et vital par le score MAKE à 3 mois et 12 mois. Réalisation de trois groupes de patients selon la survenue d'une IRA persistante, d'une IRA transitoire ou l'absence de survenue d'une IRA. Réalisation a posteriori de sous-groupes selon l'atteinte physiopathologique de ces IRA identifiés par un comité de néphrologues en IRA fonctionnelle pure, obstructive, organique glomérulaire, organique interstitielle, organique vasculaire ou organique par nécrose tubulaire aiguë.

Critère de jugement principal : Score MAKE à 3 mois

Nombre de sujets : objectifs de 360 patients atteints d'insuffisance rénale aiguë et 500 sans épisode d'insuffisance rénale aigue durant leur séjour en réanimation.

Critères d'inclusion : Tout patient hospitalisé en réanimation depuis plus de 24h capable de donner son consentement éclairé de participation à la recherche, affiliation à un régime de Sécurité Sociale.

Critères de non inclusion : Patients âgés de moins de 18ans, refus de participation, épuration extra-rénale antérieure.

Description succincte des produits : N.A.

Déroulement de l'étude : Inclusion des patients hospitalisés en réanimation depuis plus de 24h des centres participants. Lors d'une détection sur les bilans sanguins d'une majoration de la créatininémie évocatrice d'une insuffisance rénale aiguë, il sera demandé de réaliser un ionogramme urinaire et de la protéinurie sur un recueil d'urines des 24h, un dosage quotidien de l'urée et de la créatinine sanguine jusqu'à la sortie de réanimation. La réalisation d'examens complémentaires diagnostiques selon les causes d'IRA suspectées. Le score MAKE à 3 et 12 mois après le début de l'épisode d'IRA ou de l'admission en réanimation chez les patients sans épisode d'IRA, sera établi avec une créatininémie et recueil d'un questionnaire. Les prélèvements et analyses biologiques utilisés pour cette étude sont strictement ceux recommandés pour la bonne pratique par les sociétés savantes de néphrologie et de réanimation.

SOMMAIRE

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES 7

1.1. TITRE DE LA RECHERCHE 7
1.2. CODE PROMOTEUR 7
1.3. PROMOTEUR 7
1.4. COORDINATION ET SUIVI DE L'ÉTUDE 7
1.5. INVESTIGATEURS 7
1.5.1. Investigateur coordonnateur 7
1.5.2. Investigateurs principaux et / ou investigateurs associés 7
1.6. PARTENAIRES ASSOCIÉS 7
1.7. TRAITEMENT DES DONNÉES 8
1.8. COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES 8
1.9. CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ÉTUDE 8

2. RATIONNEL DE L'ÉTUDE / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE 8

2.1. DERNIER ÉTAT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES 8
2.3. EXPOSÉ DES HYPOTHÈSES ET DES OBJECTIFS 11
2.5. RETOMBÉES ATTENDUES 11

3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 12

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL 12
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES 12

4. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE 12

4.1. TYPE D'ESSAI 12
4.2. CATÉGORIE DE RECHERCHE 12
4.3. JUSTIFICATION DE LA QUALIFICATION 12

5. POPULATION ÉTUDIÉE 13

5.1. CRITÈRES D'INCLUSION 13
5.2. CRITÈRES DE NON-INCLUSION 13
5.3. PROCÉDURE D'ARRÊT PRÉMATURÉ DE TRAITEMENT 13
5.4. PÉRIODE D'EXCLUSION ET PARTICIPATION À UNE AUTRE RECHERCHE 13
5.5. INDEMNISATION DES VOLONTAIRES 14
5.6. MODALITÉS DE RECRUTEMENT 14

6. MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE 14

6.1. CRITÈRES D'ÉVALUATION 14
6.1.1. Critère d'évaluation principal 14
6.1.2. Critères d'évaluation secondaires 14
6.2. DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE 14
6.3. DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR RÉDUIRE ET ÉVITER LES BIAIS 15

7. RÉALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE 15

7.1. DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES ACTES PRATIQUÉS SUR LES PERSONNES 15
7.2. DESCRIPTION DE L'ORGANISATION LOGISTIQUE GÉNÉRALE DE L'ESSAI 15
7.3. PRÉLÈVEMENTS ET ANALYSES BIOLOGIQUES DE L'ÉTUDE 16
7.4. DURÉE PRÉVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE DE L'ESSAI 16

8. DONNÉES RECUEILLIES 17

9. CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES 19

9.1. NOMBRE DE SUJETS À INCLURE 19
9.2. ANALYSE DE DONNÉES : GÉNÉRALITÉS 19
9.3. ANALYSE PRINCIPALE 19

10. DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE 20

12. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ 21

12.1 . ENGAGEMENT DES INVESTIGATEURS ET DU PROMOTEUR 21

12.2 . CONTRÔLE DE QUALITÉ 21

13. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES 22

13.1 . COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES 22
13.4 . PRISE EN CHARGE RELATIVE À LA RECHERCHE 22

14. TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE 22

14.1 . SAISIE ET TRAITEMENT DES DONNÉES 22

15. COMMUNICATION - RÈGLES DE PUBLICATION 23

16. FAISABILITÉ DE L'ÉTUDE 23

17. BIBLIOGRAPHIE 23

18. LISTE DES ANNEXES 26

1. Informations générales

1.1. Titre de la recherche

Impact des caractéristiques de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation sur le pronostic rénal à long terme : Étude de cohorte multicentrique prospective

Titre abrégé : MAKI

1.2. Code Promoteur

RNI 2021 LAUTRETTE

1.3. Promoteur

CHU de Clermont-Ferrand
58 rue Montalembert
63003 Clermont-Ferrand cedex 1

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
Tél : 04.73.751.195 / Fax : 04.73.754.730

1.4. Coordination et suivi de l'étude

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU de Clermont-Ferrand
58 rue Montalembert
63003 Clermont-Ferrand cedex

1.5. Investigateurs

1.5.1.Investigateur coordonnateur

Pr Alexandre LAUTRETTE
CHU de Clermont-Ferrand, Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin
58, Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
Email : alautrette@chu-clermontferrand.fr

1.5.2.Investigateurs principaux et / ou investigateurs associés

- Pr SOUWEINE Service de Médecine Intensive et Réanimation, CHU Montpied, Clermont-Ferrand
- Pr FUTIER, Département d'Anesthésie Réanimation, CHU Clermont-Ferrand
- Pr LAUTRETTE, Service de réanimation, Centre de Lutte Contre le Cancer, Jean Perrin, Clermont-Ferrand

1.6. Partenaires associés

- Cécile GOSSET, Interne dans le service de Médecine Intensive - Réanimation
- Médecine Intensive et Réanimation (MIR) CHU Montpied, Clermont-Ferrand

- Unités de réanimation du Département d'Anesthésie Réanimation (DAR) du CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand
- Unités de réanimation du DAR CHU Estaing, Clermont-Ferrand
- Réanimation, Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin, Clermont-Ferrand

1.7. Traitement des données

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU de Clermont-Ferrand
58 rue Montalembert
63003 Clermont-Ferrand cedex

1.8. Comité de Protection des Personnes

Préciser le CPP auquel le dossier a été soumis (après tirage au sort)

1.9. Calendrier prévisionnel de l'étude

Soumission CPP : Octobre 2021
Début d'étude : Février 2022
Période de recrutement : 24 mois
Période de suivi : 12 mois
Durée totale de l'étude : 36 mois
Fin d'étude prévisionnelle (dernière visite du dernier patient) : Février 2025
Rapport de fin d'étude : Aout 2025

2. Rationnel de l'étude / Justification scientifique

2.1. Dernier état des connaissances scientifiques

Les épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) sont une problématique de survenue fréquente en réanimation pouvant concerner plus de la moitié des patients [1–3]. La durée des épisodes d'IRA sont associées avec des besoins plus fréquents d'épuration extra-rénale lors de l'hospitalisation[4], une morbidité, une durée de séjour ainsi qu'une mortalité plus élevées[4–8] et cela indépendamment de leur sévérité[8]. Environ 60% des patients présentant un épisode d'IRA en réanimation récupèrent totalement ou partiellement leur fonction rénale de base dans les 28jours qui suivent cet épisode.[4] Cette capacité de récupération semble diminuer avec la durée de l'épisode d'IRA et sa sévérité puisque les stades 1, 2 et 3 de la classification de KDIGO sont associés à un taux de récupération respectivement de 66%, 63% et 46% [4]. D'autres travaux ont rapporté des données concordantes[5,6,9–11] . Une étude a montré que le taux de récupération, définit par une baisse de stades RIFLE, était de 37,7% si l'épisode était résolu en 1 jour et 32% en 2jours[9]. Le risque de mortalité à 28 jours après un épisode d'IRA en réanimation était plus élevé qu'en l'absence d'épisode IRA mais était retrouvé plus bas lorsque la fonction rénale avait récupéré[9,12–17].
Par ailleurs, il est reconnu que les épisodes d'IRA en réanimation sont source de progression de lésions rénales chroniques. Des méta-analyses ont rapporté une incidence d'insuffisance rénale chronique après une agression aiguë à 25,8/100 patients-année et d'insuffisance chronique terminale à 6,6/100 patients-année[10,18–20]. L'étude cas-témoin ARID rapportait un déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) à 3mois supérieur à 10% chez 40% des patients ayant présenté un épisode d'IRA contre 20% des patients n'ayant pas présenté d'IRA, sans prendre en compte la durée, ni la sévérité, ni le mécanisme de l'IRA[21]. Dans cette étude, la fréquence de la protéinurie et de l'albuminurie était respectivement de 50% et 36%. Ces données restaient comparables un an après l'épisode d'IRA.

Les résultats de ces études permettent d'objectiver plusieurs formes d'épisodes d'IRA en réanimation. La littérature scientifique classe les épisodes d'IRA selon leur atteinte physiopathologique ou selon leur rapidité de récupération.

Les connaissances physiopathologiques de l'IRA distinguent classiquement trois mécanismes principaux : fonctionnel (ou pré-rénale), organique et obstructif [22].

Une IRA organique se réfère à une atteinte directe du parenchyme rénal telle que les glomérulonéphrites, les néphropathies vasculaires, les néphropathies interstitielles et les nécroses tubulaires aigues.

Les deux principales IRA décrites en réanimation sont l'IRA fonctionnelle et l'IRA organique par nécrose tubulaire aigue. L'IRA fonctionnelle est due à une hypoperfusion rénale, pouvant être de causes multiples (hypovolémie, vasodilatation systémique, augmentation des résistances vasculaires) qui va impliquer les systèmes adaptatifs comme le système rénine angiotensine et le système nerveux sympathique. L'IRA fonctionnelle s'identifie par des marqueurs urinaires en relation avec la production d'angiotensine[22–27]. L'élévation de la créatininémie est secondaire à sa réabsorption tubulaire mais n'est pas en relation avec une baisse du débit de filtration glomérulaire[28]. Aussi, lorsque le débit de perfusion glomérulaire est rétabli, l'IRA fonctionnelle récupère intégralement en quelques heures. Étant donné l'absence de lésions organiques et cette seule implication de mécanismes cellulaires adaptatifs et réversibles, il est possible que l'IRA fonctionnelle ne soit pas à l'origine d'insuffisance rénale chronique à moyen ou long terme. Cependant cette hypothèse n'a jamais été vérifiée. En revanche si les systèmes adaptatifs sont insuffisants ou inadaptés, ils ne peuvent pas empêcher une baisse du débit de filtration glomérulaire initialement[3,19,25–27,29,30]. Il est classique de rapporter la nécrose tubulaire aiguë comme le continuum d'atteinte parenchymateuse après une IRA fonctionnelle[26,27]. La nécrose tubulaire aigue est caractérisée par une ischémie des cellules épithéliales rénales à l'origine de leur nécrose et de leur desquamation de la membrane basale pour former des bouchons de débris cellulaires intra-tubulaires[28,31–34]. Cette atteinte parenchymateuse des cellulaires tubulaires entraine une baisse des fonctions tubulaires rénales mais aussi une diminution du débit de filtration glomérulaire par une vasoconstriction intra-glomérulaire d'origine inflammatoire et vasomotrice, ceci provoquant une IRA qui aura une intensité plus ou moins sévère et une durée plus ou moins longue[33,35,36]. Si la notion de nécrose tubulaire aigue a initialement été nommée de cette façon par la découverte d'éléments histologiques de nécroses des cellules tubulaires sur des autopsies, elle est actuellement débattue[26–28,31,37–39]. En effet les quelques travaux concernant l'histologie du parenchyme rénale issu de biopsies de patients de réanimation dont on présumait une IRA par nécrose tubulaire aigue, ont retrouvé peu d'éléments nécrotiques ou apoptotiques caractéristiques de nécrose tubulaire aigue[28,31,32,37,38].

Ainsi, plusieurs auteurs ont proposé de distinguer l'IRA en réanimation selon la capacité de récupération et ont distingué les IRA transitoires et persistantes[3]. Ce concept récent n'a pas permis d'imposer des définitions de ces deux entités, admises unanimement par la communauté scientifique. La plupart des études ont utilisé un seuil de 48 ou 72 heures[29,40]. Des recommandations internationales d'experts proposent de mettre un seuil à 48 heures ; pour faire la distinction entre les deux IRA en réanimation[3].

L'IRA transitoire est définit comme une IRA avec une récupération complète dans les 48heures du début de l'épisode d'IRA. Alors qu'une IRA persistante correspond à une IRA dont la récupération commence après 48h du début de l'épisode d'IRA ou peut ne pas récupérer complétement et évoluer vers une insuffisance rénale chronique.

Malgré une récupération rénale, parfois totale, un épisode d'IRA reste un facteur de risque d'évolution à moyen ou long terme vers une insuffisance rénale chronique[2–5,7–10,12,14,15,19,41–44]. C'est pour cela que les sociétés de réanimation et de néphrologie proposent un suivi à long terme de la fonction rénale pour les patients de réanimation après un épisode d'IRA[3,42]. La nécessité de ce suivi est d'autant plus impérative chez les patients ayant eu une nécessité d'épuration extra-rénale ou une récupération partielle de la fonction rénale[2,45]. En revanche, la nécessité d'un suivi en fonction du type d'IRA qu'il soit distingué par l'atteinte physiopathologique ou la récupération chronologique, ne fait l'objet d'aucune recommandation. Il n'existe pas de données sur le pronostic rénal du type d'atteinte physiopathologique de l'IRA en réanimation. Les quelques études sur le pronostic après un épisode d'IRA selon la chronologie de la récupération montrent des résultats très contrastés. Une étude a rapporté que les IRA persistantes et transitoires étaient des facteurs de risques indépendant de mortalité hospitalière[46] alors qu'une autre étude ne rapportait que l'IRA persistante comme un facteur de risque de mortalité hospitalière[8]. Enfin une seule étude récemment publiée montre que l'IRA transitoire était un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique ou de mortalité à long terme, mais d'impact moins important que l'IRA persistent [44]. Cependant cette étude était réalisée à partir d'une base de données qui n'était pas spécifique à la population de réanimation et n'étudiait pas les marqueurs d'atteinte rénales spécifiques. Enfin une étude hollandaise ancillaire de suivi d'une cohorte de patients de réanimation atteints de sepsis, rapportait que seule l'IRA persistante était retrouvée comme un facteur de risque de mortalité à court et long terme par rapport à l'IRA transitoire[47].

Devant, le peu de données disponibles dans la littérature, nous voulons conduire une étude de suivi de cohorte pour évaluer la valeur pronostique rénale à long terme des marqueurs chronologiques de la récupération rénale de l'IRA et des marqueurs des différents types d'atteintes physiopathologiques après un épisode d'IRA en réanimation. La valeur pronostique sera évaluée par le score composite MAKE (major adverse kidney events) incluant le développement ou la progression de l'IRC, initiation de la dialyse chronique (ou transplantation rénale) et le décès quel que soit la cause. Ce score récent est actuellement le score de référence pour évaluer les effets indésirables à long terme d'une IRA[44,48–51]. Un groupe de patient n'ayant pas développé d'IRA au cours de son séjour en réanimation sera utilisé dans les comparaisons de ce score MAKE pour prendre en compte une altération de ce score au cours du temps liée aux comorbidités et agressions de réanimation en dehors de l'IRA. Cette étude de cohorte prospective conduira au recrutement et comparaison de trois populations (pas d'IRA ; IRA transitoire ; IRA persistante) suivant leur distribution naturelle. Secondairement une comparaison de ce score sera réalisée suivant le mécanisme sous-jacent à l'épisode d'IRA.

Une meilleure connaissance du devenir des patients ayant vécu un épisode d'IRA au cours de leur hospitalisation en réanimation pourrait permettre d'affiner les modalités de suivi néphrologique à la sortie d'hospitalisation et à long terme. Cette question est d'autant plus actuelle qu'il existe une pénurie de médecins néphrologues ce qui rend ce suivi est parfois difficile à réaliser y compris dans les pays à revenus élevés. L'importance de déterminer des populations cibles qui pourraient bénéficier de ce suivi est primordial[2,45].

2.2. Justification du caractère non interventionnel

Selon l'Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, sont considérées comme appartenant au 3°, toutes les recherches qui

comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante et mentionnées dans la liste annexée à cet arrêté.

L'étude MAKI est une étude prospective non interventionnelle, observationnelle, multicentrique. Toutes les données nécessaires à la réalisation de cette étude seront issues des résultats des examens d'une prise en charge appropriée des patients de réanimation et notamment ceux développant une IRA selon les recommandations des sociétés savantes de néphrologie et de réanimation.
Le but de l'étude MAKI est d'identifier des populations homogènes de patients de réanimation selon les caractéristiques de l'IRA et leur pronostic. Cette étape est indispensable pour déterminer des interventions et les évaluer sur les bonnes populations de patients. Cette stratégie s'inscrit dans le développement de la médecine personnalisée.

2.3. Exposé des hypothèses et des objectifs

Nous faisons l'hypothèse que les patients atteints d'IRA transitoire ont un pronostic rénal à long terme plus favorable définit par un score MAKE moins élevé, que lors d'une atteinte par une IRA persistante et ont un pronostic rénal équivalent à celui des patients sans insuffisance rénale.
Pour cela nous allons comparer le score MAKE à 3 mois chez les patients de réanimation hospitalisés plus de 24h, selon le degré de l'IRA développée en cours d'hospitalisation (le groupe de patients atteints d'IRA transitoires, celui atteint d'IRA persistante et celui sans IRA).
Puis secondairement nous allons comparer le score MAKE à 3 et 12 mois chez les patients hospitalisés en réanimation plus de 24 heures, selon le mécanisme suspecté de l'IRA développée en cours d'hospitalisation (IRA transitoires, persistantes, fonctionnelles, organiques, obstructives et sans IRA)

2.4. Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

<u>Bénéfices pour la personne se prêtant à la recherche :</u>

- Dépistage d'altération de la fonction rénale et prise en charge plus précoce des complications néphrologiques et cardiovasculaires dans les suites du séjour

<u>Risques prévisibles :</u>

- Effets secondaires de thérapeutiques pouvant être proposées si découverte d'une complication pouvant être prise en charge.

2.5. Retombées attendues

- Préciser le devenir de la fonction rénale des patients ayant subi une insuffisance rénale aiguë en réanimation. La meilleure valeur pronostique de la fonction rénale à moyen et long terme identifiée par les marqueurs évalués permettrait d'apporter des éléments scientifiques objectifs pour faire des recommandations de suivi de la fonction rénale pour les patients de réanimation qui ont eu un épisode d'IRA.

3. Objectifs de l'étude

3.1. Objectif principal

Evaluer le score MAKE à 3 mois des patients avec une IRA transitoire par rapport à une IRA persistante, en comparaison à des patients sans IRA.

3.2. Objectifs secondaires

- Déterminer la répartition des différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA (fonctionnelle, organique, obstructive) dans les groupes IRA transitoires et persistantes.
- Comparer le score MAKE à 3 mois et 12 mois des patients selon les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA.
- Comparer la valeur pronostique du score MAKE à 3 et à 12 mois entre la catégorisation transitoire/persistante à la catégorisation par les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA
- Evaluer le score MAKE à 12 mois des patients avec une IRA transitoire par rapport à une IRA persistante, en comparaison à des patients sans IRA.
- Comparer les composants du critère composite (insuffisance rénale chronique et mortalité) MAKE à 3 et à 12 mois entre les patients avec une IRA transitoire, ceux avec une IRA persistante et les patients sans IRA. Et comparaison de ce critère MAKE à 3 et 12 mois selon les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA.

4. Description de l'étude

4.1.Type d'essai

Etude de cohorte prospective multicentrique

4.2. Catégorie de recherche

Catégorie RIPH : catégorie 3

4.3. Justification de la qualification

Selon l'Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, sont considérées comme appartenant au 3°, toutes les recherches qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante et mentionnées dans la liste annexée à cet arrêté.

L'ensemble des examens biologiques et des actes pratiqués nécessaires pour mener cette étude sont pratiqués de manière habituelle dans la prise en charge des patients de réanimation, y compris dans le groupe de patient ne présentant pas d'IRA. Le suivi néphrologique après un épisode d'IRA en réanimation est une surveillance clinico-biologique demandée par les sociétés de réanimation et de néphrologie ainsi que la HAS. (HAS MRC 2012 ; RFE SFAR-SRLF ; KDIGO 2012 ; ADQI 16th)

Pour les patients sans IRA, une surveillance de la fonction rénale à long terme est recommandée par les sociétés de réanimation et de néphrologie étant donné qu'un séjour en réanimation est associé au développement de maladie rénale. (HAS MRC 2012 ; RFE SFAR-SRLF ; KDIGO 2012 ; ADQI 16th)

Par ailleurs il n'existe aucune contrainte ni risque supplémentaire à la prise en charge habituelle, engendré par l'étude.

Les patients seront recontactés par téléphone à 3 et 12 mois pour recueillir la survenue d'un des éléments du score MAKE : la survie du patient, une nécessité d'épuration extra-rénale chronique ou transplantation rénale et l'état de sa fonction rénale d'après la surveillance réalisée selon les recommandations. Si réalisé lors de cette surveillance les dosages de créatinine sanguine et urinaire et protéinurie seront recueillies.

5. Population étudiée

5.1.Critères d'inclusion

Tout patient hospitalisé en réanimation plus de 24h capable de donner sa non opposition à participer à la recherche.
Affiliation à un régime de Sécurité Sociale.

5.2.Critères de non-inclusion

- Patients âgés de moins de 18 ans
- Femmes enceintes ou allaitantes, patients sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Epuration rénale chronique antérieure à l'admission
- Refus de participation

5.3. Procédure d'arrêt prématuré de traitement

Un patient peut être sorti prématurément de l'étude pour les raisons suivantes :
- Maladie intercurrente interférant avec le déroulement normal du protocole,
- Décès,
- Décision du sujet,
- Déviation majeure au protocole,

Perdu de vue (un sujet perdu de vue est un sujet qui ne s'est pas présenté à la visite prévue au protocole et pour lequel on reste sans nouvelle au moment de statuer. Tout doit être mis en œuvre pour obtenir de ses nouvelles et connaître la raison d'arrêt de l'essai. La raison "perdu de vue" ne sera invoquée que si l'enquête effectuée reste infructueuse).

L'essai pourra être arrêté temporairement ou définitivement pour les raisons suivantes :
- Recrutement trop faible ou nul,
- Impossibilité de financement de l'essai,
- Toutes directives des autorités compétentes demandant l'arrêt temporaire ou définitif de l'essai,
- Décision du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

Tout arrêt temporaire ou définitif et la fin de l'essai sera indiqué par courrier au CPP et à l'ANSM dans les délais légaux.

5.4.Période d'exclusion et participation à une autre recherche

Pas de période d'exclusion prévue.

5.5.Indemnisation des volontaires

Aucune indemnisation prévue

5.6. Modalités de recrutement

L'étude sera ouverte jusqu'à obtenir un effectif de patients atteints d'IRA suffisant pour réaliser l'analyse prévu (soit 360 patients atteints d'IRA, cf section 10.1). Tous les patients hospitalisés en réanimation seront éligibles à cette étude. A l'admission du patient, l'investigateur du centre donnera des informations sur cette étude au patient ou aux proches (si le patient est incompétent) afin de recueillir une non-opposition de participation. S'il n'y a pas de refus, le patient sera inclus dans l'étude.
Suivant l'évolution de leur fonction rénale au cours du séjour en réanimation, les patients seront classés dans le groupe patient sans IRA ou dans le groupe avec IRA. Dans le groupe avec IRA ils seront classés en fonction de la chronologie de l'atteinte rénale (transitoire vs persistent) et du type physiopathologique (fonctionnelle, organique, obstructive). Le type physiopathologique d'IRA sera établi a posteriori par un comité de néphrologues du CHU de Clermont Ferrand étant donné qu'en dehors de l'IRA fonctionnelle pour laquelle des marqueurs biologiques sont bien établis et unanimement admis par la communauté scientifique, le diagnostic des autres IRA repose sur des faisceaux d'arguments clinico-biologiques. Dans ce contexte, un comité constitué de 4 néphrologues enseignants indépendants est le moyen le moins critiquable pour établir les diagnostics physiopathologiques des IRA.
Puis un suivi de la fonction rénale et de la mortalité sera réalisé à 6 et 12 mois du début de l'IRA ou du début du séjour en réanimation pour les patients ans IRA.

6. Méthodologie de l'étude

6.1. Critères d'évaluation

6.1.1.Critère d'évaluation principal

Score MAKE à 3 mois du début de l'admission en réanimation (variable dépendante) pour les patients ne présentant pas d'IRA et à 3 mois du début de l'épisode d'IRA sinon (persistante/transitoire) (variable indépendante).
Le score composite MAKE incluant le stade de maladie rénale chronique (classification en 5 stades) sera évalué à partir de la formule CKD-EPI d'estimation du DFG utilisant la créatininémie ; de la nécessité d'une épuration extra-rénale chronique et de la mortalité. (Annexe 5)

6.1.2.Critères d'évaluation secondaires

- Composants du critère composite MAKE : insuffisance rénale chronique et mortalité (variables dépendantes).
- Score MAKE à 12 mois des patients (variable dépendante).
- Types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA (fonctionnelle, organique, obstructive) (variable indépendante).

6.2. Description de la méthodologie de la recherche

Étude de cohorte prospective multicentrique.

Le diagnostic de l'IRA et ses caractéristiques chronologiques et physiopathologiques seront réalisés par les examens complémentaires adaptés dans les services de réanimation en accord avec les bonnes pratiques médicales éditées par les sociétés de réanimation et de néphrologie.

Le recrutement des trois populations : pas d'IRA durant le séjour en réanimation, IRA transitoire et IRA persistante se fera donc suivant leur distribution naturelle en réanimation. Tous les patients hospitalisés plus de 24h en réanimation se verront proposés une inclusion.

Le suivi pour établir le score MAKE à 6 et 12 mois nécessitera un appel téléphonique auprès du patient, proches ou médecin traitant pour recueillir les composants du score MAKE : créatininémie ou dialyse chronique ou transplantation rénale et mortalité.

6.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

- L'étude est prospective. Le recrutement étant consécutif, une liste de tous les patients possiblement éligibles (avec données démographiques) sera tenue, afin de vérifier a posteriori la représentativité de l'échantillon.
- Risque de non-application des recommandations de bonnes pratiques cliniques nécessaires à la classification des IRA. Ces recommandations seront issues du collège universitaire de néphrologie (Annexes 7) et revues par le comité indépendant de néphrologues qui a la fonction de classer les IRA. Ces recommandations seront accessibles à chaque investigateur. Des informations régulières seront réalisées auprès des investigateurs de chaque centre.
- Risque de non-application des recommandations de bonnes pratiques cliniques pour le suivi (score MAKE) : patient ou proche ou médecin traitant seront recontactés avant le 6éme et le 12é me mois pour assurer la réalisation de l'évaluation de la fonction rénale.

7. Réalisation pratique du protocole

7.1. Description détaillée des actes pratiqués sur les personnes

Lors du séjour en réanimation, il est demandé de réaliser devant une élévation de la créatininémie compatible avec une IRA: un ionogramme urinaire et une protéinurie sur un recueil d'urines des 24h jusqu'à résolution de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë, une surveillance de l'urée et créatinine sanguine quotidiennement jusqu'à la sortie de réanimation, la réalisation d'examens complémentaires diagnostiques selon les causes d'IRA suspectées en accord avec les bonnes pratiques recommandées par les sociétés savantes de réanimation et de néphrologie et un recueil de données démographiques du patient.
Si le suivi d'au moins 48h n'a pas été réalisé pour cause de décès ou sortie de réanimation sans possibilité de dosage de créatininémie. L'IRA est classée comme persistante.

Tous les dossiers des patients ayant une IRA seront revus par le comité de néphrologues indépendants. Ce comité est constitué des médecins suivants :
- Pr Anne-Elisabeth Heng, Sce de Néphrologie, CHU de Clermont-Ferrand
- Dr Carole Philipponnet, Sce de Néphrologie, CHU de Clermont-Ferrand
- Dr Cyril Garrouste, Sce de Néphrologie, CHU de Clermont-Ferrand
- Dr Julien Aniort, Sce de Néphrologie, CHU de Clermont-Ferrand

Lors du suivi, les créatininémies à 3 et 12 mois après le début de l'épisode d'IRA ou après l'admission en réanimation chez les patients sans atteintes d'IRA seront demandées.

7.2. Description de l'organisation logistique générale de l'essai

Un investigateur principal est prévu dans chacun des centres participants. Les investigateurs recueilleront la non-opposition des patients.

7.3. Prélèvements et analyses biologiques de l'étude

Les prélèvements et analyses biologiques de l'étude en réanimation et dans le suivi à long terme sont strictement ceux recommandés pour la bonne pratique par les sociétés savantes de néphrologie et de réanimation. Les prélèvements et échantillons biologiques ne seront pas conservés.

7.4. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie de l'essai

La durée de l'étude est de 12 mois à partir du début de l'épisode d'IRA en réanimation ou du début du séjour en réanimation chez les patients sans IRA en réanimation.
Il est prévu une période d'inclusion de deux ans pour atteindre un objectif de 360 patients atteints d'IRA sur les 2 centres soit une moyenne de 180 patients/an/centre soit 15 patient/mois.
Si l'effectif n'est pas atteint sur les 24 mois de période d'inclusion, il est prévu de prolonger la période d'inclusion jusqu'à atteindre l'effectif de 360 patients avec IRA prévus et nécessaire pour réaliser l'analyse statistique.

La date de fin d'étude sera transmise à l'autorité compétente et au CPP dans un délai de 90 jours.
En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise dans un délai de 15 jours à l'autorité compétente et au CPP.

8. Données recueillies

Pour chaque patient inclus sera recueilli (Annexe 4) :

Caractéristiques du patient :

- Un code d'identification (numéro du centre + numéro d'inclusion)
- Age
- Sexe
- IMC
- SAPS II
- SOFA Score

- Motif d'admission du patient : sepsis, choc septique, défaillance multiviscérale, traumatologie, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale aiguë, intoxication médicamenteuse, arrêt cardiaque, chirurgie programmée, autre

- Administration de néphrotoxiques : aminoglycosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, amphotéricine, produit de contraste intraveineux, bêta-lactamines, sulfamides, aciclovir, methotrexate, cisplatine, ciclosporine, tacrolimus, inhibiteur d l'enzyme de conversion.

- Comorbidités : hépatopathie chronique, hypertension, dyslipidémie, obésité, diabète, immunodépression, coronaropathie, insuffisance cardiaque, pathologies respiratoires chroniques, dénutrition, notion de protéinurie ou micro albuminurie avant l'admission
- Thérapies de support : ventilation mécanique invasive ou non, vasopresseurs, ECMO
- Créatininémie de base du patient
- Créatininémie quotidienne durant le séjour en réanimation
- Diurèse quotidienne durant le séjour en réanimation
- Jour d'épuration extra-rénale
- Rapport protéinurie/créatininurie à l'admission en réa, le 1er jour du score KDIGO le plus élevé, le jour de la récupération de la fonction rénale et le jour de sortie
- Type d'insuffisance rénale aiguë : Transitoire/Persistante et Fonctionnelle/Organique/Obstructive
- Nombres de jours de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë diagnostiquée selon les critères KDIGO et dont la résolution est définie par un retour à la créatininémie de base ou inférieure à 125% de la créatininémie de base.

- Électrophorèse des protéines urinaires (pourcentages d'albumine et protéines tubulaires) si protéinurie > 1g/24h

- Résultats d'imagerie rénale à partir d'imagerie abdomino-pelvienne si réalisée

- Résultats de ponction biopsie rénale si réalisée

- Résultats de marqueurs biologiques de causes d'IRA (ANCA, DNA, anticorps anti-MBG, Immunoélectrophorèses, marqueurs de micro-angiopathie thrombotique, sérologies virales …) si réalisés

- Score MAKE : nécessitant une créatininémie pour établir le stade de maladie rénale chronique ou la récupération de la fonctionne rénale de base, la notion d'épuration rénale chronique et la mortalité.

Définition

- Sepsis : présence d'une infection (au moins fortement probable) diagnostiquée dans les 24h après l'admissions en soins intensifs ou réanimation et avec au moins deux dysfonctions d'organe représentée par le Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) points.

- Le diagnostic et la sévérité d'une IRA est évalué par le score KDIGO
- La Créatininémie de base est considérée comme la créatininémie à l'admission en réanimation si le débit de filtration glomérulaire estimé correspondant par la formule CKD-EPI est supérieur à 90ml/min/1,73m2 sinon créatininémie antérieure la plus récente dans les 7 à 365 jours, et si pas de disponible, estimation par la formule CKD-EPI inversée pour un débit correspondant à 75ml/min/1,73m2. (Pickering 2010 ; Levey 2009)
- Une récupération totale de la fonction rénale est définie par un retour à une créatininémie inférieure à 125% de la créatininémie de base.
- Une récupération partielle est définie comme une baisse de stade K-DIGO mais avec une créatininémie au-delà de 125% de la créatininémie de base
- Une insuffisance rénale aiguë (AKI) transitoire est définie par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO avec une récupération totale dans les 48h du début de l'épisode d'IRA
- Une insuffisance rénale aiguë (AKI) persistante est définie par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO avec une récupération totale entre le 2éme et le 7éme jour du début de l'épisode d'IRA.
- Une maladie rénale aiguë (AKD) est définie par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO avec une récupération totale entre le 8éme et le 90éme jour du début de l'épisode d'IRA
- Une maladie rénale chronique (CKD) est définie par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO sans une récupération totale au-delà du 90éme jour du début de l'épisode d'IRA
- Une IRA fonctionnelle est définie par la présence d'au moins 2 critères parmi les suivants
    - Une fraction d'excrétion du sodium < 1%
    - Une fraction d'excrétion de l'urée < 35%
    - Rapport de concentration de sodium urinaire sur concentration de potassium urinaire < 1
    - Rapport de concentrations créatininurie sur créatininémie > 30
    - Rapport de concentrations urée urinaire sur urée plasmatique > 10

- Les diagnostics d'IRA organique glomérulaire, interstitielle, vasculaire ou par nécrose tubulaire aigue, seront établis de manière rétrospective par un comité indépendant de 4 néphrologues (C Garroutse, J Aniort, AE Heng et C Philipponnet)
- Une IRA obstructive est définie par la présence ou la majoration d'une dilatation des cavités pyélocalicielles sur les 2 reins ou sur rein unique fonctionnel.

9. Considérations statistiques

9.1. Nombre de sujets à inclure

L'objectif principal de cette étude vise à évaluer le score MAKE à 3 mois des patients avec une IRA transitoire par rapport à une IRA persistante, en comparaison à des patients sans IRA. Au regard des travaux rapportés dans la littérature, une différence de l'ordre de 20% à 43% semble pouvoir être mise en évidence entre patients avec une IRA transitoire et patients avec une IRA persistante. Aussi, pour un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 0.017 (correction due aux comparaisons multiples), une puissance supérieure à 80% et un ratio IRA transitoire /IRA persistante de 1:5, il est nécessaire d'inclure 286 patients présentant une IRA persistante et 58 patients avec une IRA transitoire. Si (286+58) patients avec IRA sont nécessaires, il convient d'inclure entre 500 et 600 patients ne présentant pas d'IRA.
En moyenne les services de réanimation du Département d'Anesthésie Réanimation compte hospitalisés 1000 patients par an, le service de Médecine Intensive et réanimation 550 et le service de Réanimation du Centre Jean Perrin 500 par an. Ces effectifs devraient permettre d'attendre les 800 patients nécessaires à randomiser dans les 24 mois.

9.2. Analyse de données : généralités

L'analyse statistique sera effectuée avec le logiciel Stata® (version 15, StataCorp, College Station, USA). Les variables continues seront présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk). En cas de non-normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés. Des représentations graphiques seront, autant que possible, associées à ces analyses.
Tous les tests statistiques seront effectués au risque d'erreur de 1ère espèce α de 5%.
Les patients seront décrits à l'inclusion selon les variables suivantes : respect des critères d'éligibilité, caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques. Une description des déviations du protocole, des patients répartis selon ces déviations et des causes d'abandon sera également réalisée. Le nombre de patients inclus et la courbe des inclusions seront présentés.

9.3. Analyse principale

L'objectif principal de cette étude visant à comparer le score MAKE à 3 mois des patients avec une IRA transitoire par rapport à une IRA persistante, en comparaison à des patients ne présentant pas d'IRA, l'analyse principale reposera sur modèle de Cox pour risques compétitifs, en considérant une correction du risque d'erreur de première espèce afin de prendre en compte les comparaisons multiples. L'hypothèse de proportionnalité des risques sera vérifiée par visualisation graphique et test de Schoenfeld. Les résultats seront exprimés en termes d'hasard-ratios et intervalles de confiance à 95%.

9.4. Analyses secondaires

L'analyse principale (comparaisons patientes présentant une IRA transitoire par rapport à ceux avec une IRA persistante et à des patients ne présentant pas d'IRA) sera complétée par une approche multivariée de type modèle de Cox marginal pour risques compétitifs, considérant l'effet centre (ou unité) comme aléatoire. Les covariables d'ajustement seront considérées au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les résultats seront exprimés en termes d'hasard-ratios et intervalles de confiance à 95%.
La répartition des différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA (fonctionnelle, organique, obstructive) sera décrite dans les groupes IRA transitoires et persistantes. La comparaison du score MAKE à 3 mois selon le type d'atteintes sera réalisée comme décrit

précédemment pour la comparaison entre IRA transitoires et persistantes, et patients ne présentant pas d'IRA. Dans un second temps, la valeur pronostique du score MAKE à 3 mois entre la catégorisation transitoire/persistante et la catégorisation selon les différents types d'atteintes physiopathologiques d'une IRA sera étudiée, comme décrit précédemment, en approche multivariée par modèle de Cox marginal pour risques compétitifs. L'interaction *type d'IRA (persistante/transitoire) x type d'atteintes physiopathologiques* sera étudiée. Les résultats seront exprimés en termes d'hasard-ratios et intervalles de confiance à 95%.
L'analyse concernant la comparaison entre groupes à l'étude du score MAKE à 12 mois sera réalisée selon le plan d'analyse statistique décrit précédemment pour le score MAKE à 3 mois ; de même que l'analyse des composantes du critère d'évaluation principal composite.

9.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou invalides

Le score MAKE étant traité et analysé comme une donnée censurée, les patients perdus de vue seront bien pris en compte dans les analyses. Néanmoins, une analyse de sensibilité aux données manquantes sera proposée afin d'en déterminer la quantité et la nature statistique, et de proposer le cas échéant la méthode d'imputation la plus appropriée. Le pattern et la recherche de facteurs explicatifs parmi les données disponibles pourront être étudiés.

9.6. Responsable de l'analyse

Bruno PEREIRA, PhD Biostatistique
CHU Clermont-Ferrand
Délégation Recherche Clinique & Innovation, Secteur Biométrie et Médico-économie

Le plan d'analyse statistique et ses versions successives seront conservés dans le dossier de l'étude. Le plan d'analyse statistique pourra être révisé en cours d'étude, afin de prendre en compte les éventuelles modifications apportées au protocole ou toute autre modification du déroulement de l'étude ayant un impact sur les analyses statistiques initialement prévues.

10. Droit d'accès aux données et documents source

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.
Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

10.1. Données source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.
Dans le cadre de cette étude il s'agira de dossiers médicaux, compte-rendu d'imagerie si réalisé à visée de diagnostic de l'épisode d'IRA, compte-rendu d'anatomo-pathologie si une ponction biopsie rénale ou un autre prélèvement est réalisé à visée de diagnostic de l'épisode d'IRA. Les comptes-rendus d'analyse biologique de dosage de créatinine sanguine, urinaire et protéinurie si réalisés à 6 et 12 mois seront récupérés.

10.2. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.
Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).
Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.
Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.
Seules, la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.
Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.
Le premier chiffre correspondra au code du centre participant : 1 pour le centre MIR CHU ; 2 pour le Département d'Anesthésie Réanimation du CHU ; 3 pour la Réanimation du Centre Jean Perrin. Les 3 chiffres suivants correspondront à l'ordre d'inclusion dans le centre concerné, ex : 1001 pour le premier patient inclus du centre de MIR au CHU de Clermont-Ferrand.

12. Contrôle et assurance de la qualité

12.1. Engagement des investigateurs et du promoteur

L'investigateur s'engage à ce que cette étude soit réalisée en conformité avec la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 modifiée par la Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 et par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 concernant les recherches impliquant la personne humaine, le décret d'application n° 2016-1537 du 16/11/2016 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches impliquant la personne humaine ainsi que les arrêtés en vigueur.
L'investigateur s'engage également à travailler en accord avec la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (Tokyo 2004, révisée).

12.2. Contrôle de Qualité

L'investigateur se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de qualité.
L'investigateur coordinateur et les investigateurs associés acceptent donc de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique, le cas échéant.

12.3. Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.
Un audit trail permet de suivre les modifications apportées lors de la saisie.

13. Considérations éthiques

13.1. Comité de Protection des Personnes

Le protocole et la note d'information seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes désigné (CPP).
La notification de l'avis favorable du CPP et le résumé de la recherche seront adressés pour information, par le Promoteur, à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé avant le début de l'étude.

13.2. Information du patient

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. L'investigateur doit également informer les sujets de l'avis rendu par le Comité de Protection des Personnes désigné.

Toutes ces informations figurent sur une note d'information remise au patient. La non-opposition du patient sera recueillie et consignée par l'investigateur. Ces documents sont approuvés par le Comité de Protection des Personnes désigné et sont à utiliser pour l'étude concernée, à l'exclusion de tout autre document.

13.3. Amendements au protocole

Les modifications apportées au protocole devront être qualifiées de substantielles ou non par le promoteur.
Elles feront, selon leur nature, l'objet d'un nouvel avis du Comité de Protection des Personnes.

13.4. Prise en charge relative à la recherche

Il n'y a pas de prise en charge spécifique à l'étude en dehors de la communication des données relatives à la mortalité et à la fonction rénale à 3 et 12 mois. L'ensemble des bilans sanguins utilisés dans l'étude doit être réalisés selon la bonne pratique médicale recommandés par les sociétés savantes de néphrologie et de réanimation.

14. Traitement des données et conservation des documents et données relatives à la recherche

14.1. Saisie et traitement des données

Les données seront recueillies sur un CRF informatique par les investigateurs dans chaque entres.
L'analyse statistique sera réalisée par le Dr B Pereira (méthodologiste et biostatisticien) de la Direction de Recherche Clinique du CHU de Clermont-Ferrand.

14.2. CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003) en application des dispositions de la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Clermont-Ferrand, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » en date du 15/03/2007.

14.3. Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux du CHU de Clermont-Ferrand jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble des documents à archiver sera transféré aux archives centrales et sera placé sous la responsabilité du Promoteur pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du Promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

15. Communication - Règles de publication

Les données ne seront divulguées qu'après accord conjoint préalable de l'investigateur et du promoteur. Les résultats feront l'objet de communications et de publications.

L'étude sera enregistrée avant le début du recrutement sur le site Clinical trials répertoriant les études prospectives.

C Gosset et A Lautrette, concepteurs de l'étude, seront 1ére et derniers auteurs de la publication principale relative à cette étude.

16. Faisabilité de l'étude

La faisabilité de cette étude est basée sur les critères suivants :

- Les centres participants sont tous impliqués et experts dans le domaine de la recherche clinique, le respect du recueil de données
- Les critères d'inclusion étant peu restrictifs et les centres pratiquant de la réanimation non spécialisée permettront d'assurer le recrutement de l'effectif attendu dans les délais impartis. En cas de retard sur le planning anticipé, il est prévu une prolongation de la période d'inclusion. Le financement demandé n'ayant pas d'impact sur une possible prolongation de la période d'étude.
- L'accompagnement méthodologique et biostatistique est assuré par la DRCI du CHU de Clermont-Ferrand qui a une grande expertise dans ce domaine car elle accompagne depuis de nombreuses années des projets de PHRC-nationaux ayant abouti à des publications dans des revues internationales majeurs.

17. Bibliographie

1. 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).

2. Lewington, A. J. P., Cerdá, J. & Mehta, R. L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* **84**, 457–467 (2013).

3. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239173/.

4. Truche, A. S. *et al.* ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients. *Ann Intensive Care* **8**, 127 (2018).

5. Perinel, S. *et al.* Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit. Care Med.* **43**, e269-275 (2015).

6. Coelho, S. *et al.* Transient and persistent acute kidney injury in acute liver failure. *J. Nephrol.* **32**, 289–296 (2019).

7. Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K., Kweon, S.-S. & Kim, S. W. Impact of Transient and Persistent Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease Progression and Mortality after Gastric Surgery for Gastric Cancer. *PLoS One* **11**, (2016).

8. Bhatraju, P. K. *et al.* Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death. *Crit Care* **20**, (2016).

9. Uchino, S., Bellomo, R., Bagshaw, S. M. & Goldsmith, D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 1833–1839 (2010).

10. Heung, M. *et al.* Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of Chronic Kidney Disease: An Analysis of Veterans Administration Data. *Am J Kidney Dis* **67**, 742–752 (2016).

11. Ronco, C., Bellomo, R. & Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Lancet* **394**, 1949–1964 (2019).

12. Korenkevych, D. *et al.* THE PATTERN OF LONGITUDINAL CHANGE IN SERUM CREATININE AND NINETY-DAY MORTALITY AFTER MAJOR SURGERY. *Ann Surg* **263**, 1219–1227 (2016).

13. Lins, R. L., Elseviers, M. M. & Daelemans, R. Severity scoring and mortality 1 year after acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **21**, 1066–1068 (2006).

14. Pannu, N., James, M., Hemmelgarn, B., Klarenbach, S. & Network, for the A. K. D. Association between AKI, Recovery of Renal Function, and Long-Term Outcomes after Hospital Discharge. *CJASN* **8**, 194–202 (2013).

15. Lo, L. J. *et al.* Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* **76**, 893–899 (2009).

16. Hsu, C. *et al.* Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *CJASN* **4**, 891–898 (2009).

17. Sood, M. M. *et al.* Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care* **29**, 711–717 (2014).

18. 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).

19. Goldstein, S. L., Chawla, L., Ronco, C. & Kellum, J. A. Renal recovery. *Crit Care* **18**, 301 (2014).

20. Jones, J. *et al.* Association of Complete Recovery From Acute Kidney Injury With Incident CKD Stage 3 and All-Cause Mortality. *Am J Kidney Dis* **60**, 402–408 (2012).

21. Horne, K. L. *et al.* The effects of acute kidney injury on long-term renal function and proteinuria in a general hospitalised population. *Nephron Clin Pract* **128**, 192–200 (2014).

22. Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M. F. & Bashir, K. Acute Kidney Injury. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).

23. Liang, K. V., Williams, A. W., Greene, E. L. & Redfield, M. M. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* **36**, S75-88 (2008).

24. Ronco, C., House, A. A. & Haapio, M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* **34**, 957–962 (2008).

25. Blantz, R. C. & Singh, P. Analysis of the prerenal contributions to acute kidney injury. *Contrib Nephrol* **174**, 4–11 (2011).

26. Bellomo, R., Bagshaw, S., Langenberg, C. & Ronco, C. Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contrib Nephrol* **156**, 1–9 (2007).

27. Macedo, E. & Mehta, R. L. Prerenal Failure: From Old Concepts to New Paradigms. *Curr Opin Crit Care* **15**, 467–473 (2009).

28. Langenberg, C., Gobe, G., Hood, S., May, C. N. & Bellomo, R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med* **42**, e58-67 (2014).

29. Nejat, M. *et al.* Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int* **81**, 1254–1262 (2012).

30. Chew, S. T. H. & Hwang, N. C. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **33**, 1122–1138 (2019).

31. Aslan, A. *et al.* Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care* **22**, (2018).

32. Philipponnet, C. *et al.* Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. *Minerva Anestesiol* **79**, 53–61 (2013).

33. Zafrani, L., Payen, D., Azoulay, E. & Ince, C. The microcirculation of the septic kidney. *Semin Nephrol* **35**, 75–84 (2015).

34. Lerolle, N. *et al.* Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* **36**, 471–478 (2010).

35. Zarbock, A., Gomez, H. & Kellum, J. A. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* **20**, 588–595 (2014).

36. Molitoris, B. A. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest* **124**, 2355–2363 (2014).

37. Schrier, R. W. ARF, AKI, or ATN? *Nat Rev Nephrol* **6**, 125 (2010).

38. Langenberg, C., Bagshaw, S. M., May, C. N. & Bellomo, R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* **12**, R38 (2008).

39. KDIGO 2012 GUIDELINES.

40. Parikh, C. R. & Coca, S. G. Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research. *Nat Rev Nephrol* **6**, 641–642 (2010).

41. Sawhney, S., Mitchell, M., Marks, A., Fluck, N. & Black, C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* **5**, (2015).

42. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (A l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale) - La SFAR. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* https://sfar.org/insuffisance-renale-aigue/ (2015).

43. Wald, R. *et al.* Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* **302**, 1179–1185 (2009).

44. Bhatraju, P. K. *et al.* Association Between Early Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes. *JAMA Netw Open* **3**, e202682 (2020).

45. Forni, L. G. *et al.* Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med* **43**, 855–866 (2017).

46. Závada, J. *et al.* A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* **25**, 3911–3918 (2010).

47. Uhel, F. *et al.* Mortality and host response aberrations associated with transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* **46**, 1576–1589 (2020).

48. Sukmark, T. *et al.* SEA-MAKE score as a tool for predicting major adverse kidney events in critically ill patients with acute kidney injury: results from the SEA-AKI study. *Ann Intensive Care* **10**, 42 (2020).

49. See, E. J. *et al.* Risk factors for major adverse kidney events in the first year after acute kidney injury. *Clin Kidney J* **14**, 556–563 (2021).

50. Palevsky, P. M. Endpoints for Clinical Trials of Acute Kidney Injury. *Nephron* **140**, 111–115 (2018).

51. Palevsky, P. M. *et al.* Design of clinical trials in acute kidney injury: report from an NIDDK workshop on trial methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**, 844–850 (2012).

18. Liste des annexes

Annexe 1 : Schéma général de l'étude

Annexe 2 : Tableau de recueil de données de l'étude

Annexe 3 : Score MAKE

Annexe 4 : Score KDIGO définissant un épisode d'insuffisance rénale aiguë

Annexe 5 : Recommandations de prise en charge du Collège des Enseignants Universitaire en Néphrologie lors d'une insuffisance rénale aiguë

ANNEXE 1 - SCHEMAS GENERAL DE L'ETUDE

Inclusions : J0 *

- **Hospitalisation > 24h en réanimation**
- Recueil des caractéristiques et données clinico-biologiques *cf* tableau de recueil
- dont créatininémie de base : la plus récente dans les 7 à 365jours ou estimée par la formule CKD-EPI inversée pour un débit à 75ml/min/1,73m^2

Durant le séjour

- **Si IRA : ionogramme urinaire et protéinurie surveillés jusqu'à résolution**
- Recueil données à visée diagnostique selon les recommandations
- Suivi **créatinine et urée sanguine quotidienne jusqu'à la sortie**
- diurèse, néphrotoxiques
- Supports nécessaires : amines, épurations extra-rénales

3 mois

- Evolution créatinine et urée sérique et urinaire, ionogramme urinaire et protéinurie sur échantillon
- **Score MAKE** **

1 an

- Evolution créatinine et urée sérique et urinaire, ionogramme urinaire et protéinurie sur échantillon
- Score MAKE

* Nombre de sujet à inclure : 360 patients avec IRA et 500 sans IRA.
J0 = jour de l'admission si pas d'IRA, début de l'IRA sur survenue d'un épisode d'IRA

** MAKE à 3mois = Critère de jugement principal.

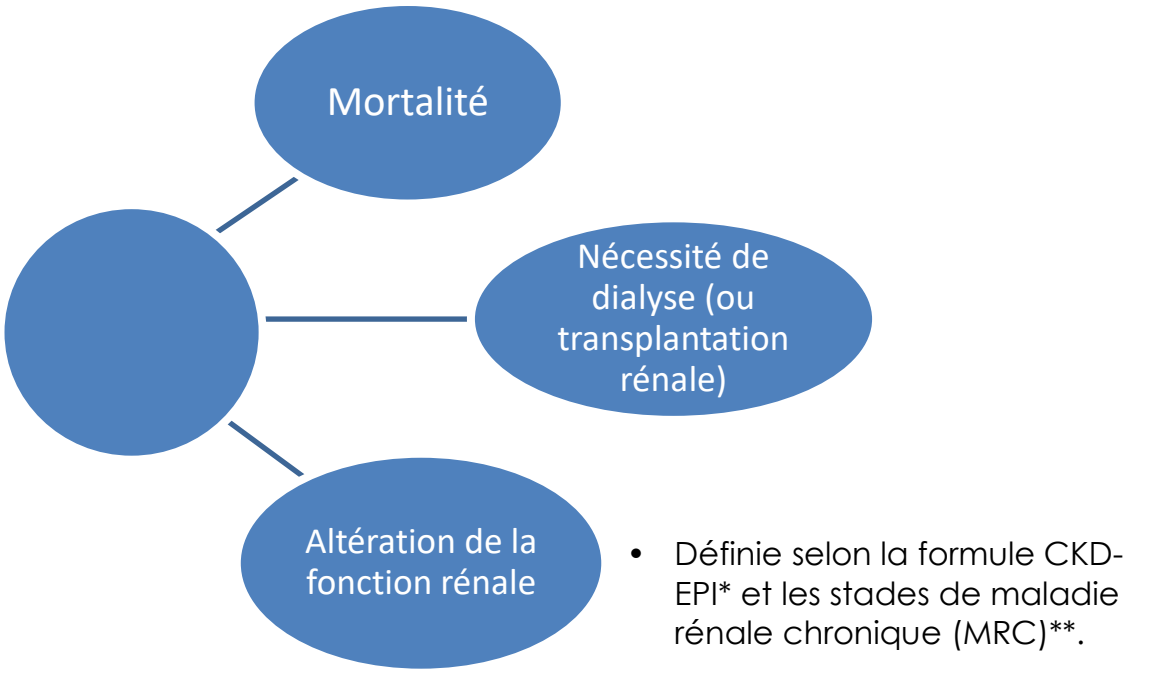
ANNEXE 2 - RECUEIL DE DONNEES

Recueil	J0	Hospitalisation	J180	J365
Données démographiques, caractéristiques, antécédents	x			
Motif d'admission	x			
Créatininémie de base*	x			
Examen cytobactériologique des urines si réalisé	X			
Numération formule sanguine, bilan de coagulation	x			
Ionogramme sanguin, calcémie, ASAT, ALAT, LDH, albumine, CRP ou PCT si réalisé	x	x		
Bilan de microangiopathie thrombotique si réalisé (LDH, schyzocytes, haptoglobine)	X	X		
Electrophorèse des protéines sériques si réalisé	X	X		
Dosage des chaînes légères libres si réalisé	X	x		
Immunofixations sériques et urinaires si réalisé	X	x		
Urée et créatinine sanguine	x	x	x	x
Urée et créatinine urinaire /24h ou échantillon	x	x	x	x
&Ionogramme urinaire/24h ou échantillon	X	X	x	x
Protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie) /24h ou échantillon	x	x	x	x
Electrophorèse des protéines urinaires si protéinurie	X	x	X	x
Bilan auto-immun si réalisé (AAN, DNA, ANCA, anti-MBG, anti-PLA2R, anti-THSD7a, complément…)	X	X	X	X
Nécessité d'amines	x	x		
Administration de néphrotoxiques	X	x		
Famille d'antibiothérapies reçues si reçue	x	x		
Nécessité d'EER (oui/non)	X	X	x	x
Nécessité de ventilation mécanique invasive	X	X		
Nécessité d'ECMO	X	X		
Poids /j	x	x		
Diurèse /24h	X	X	X	x
Imagerie rénale si réalisée, type, résultats	x	x	x	x
Résultat de ponction biopsie rénale si réalisé	X	X	X	X
Score MAKE***			X	x
Survie		x	X	x

* Créatininémie de base considérée comme la créatininémie à l'admission si le débit de filtration glomérulaire estimé correspondant par la formule CKD-EPI est supérieur à 90ml/min/1,73m2 sinon créatininémie antérieure la plus récente dans les 7 à 365 jours, et si pas de disponible, estimation par la formule CKD-EPI inversée pour un débit correspondant à 75ml/min/1,73m2.

*** : MAKE (Major Adverse Kidney Effect) score composite incluant le développement ou la progression de l'IRC, initiation de la dialyse chronique ou décès quel que soit la cause

ANNEXE 3 - CRITERE COMPOSITE MAKE : Major Adverse Kidney Event



***CKD-EPI :** estimation du debit de filtration glomérulaire par 141 x min (Scr/k, 1)^{a} x max (Scf/k, 1)$^{-1,209}$ x 0,993 ^{âge} x 1,018 (si est une femme) x 1,159 (si est d'ethnie africaine).
Scr = créatinine sérique. k = 0,7 si est une femme, 0,9 si est un homme.
a = -0,329 si est une femme. -0,411 si est un homme.
min indique le minimum de Scr/k ou 1 et max indique le maximum de Scr/k ou 1.
(Levey *et al*, Annals of Internal Medicine 2009)

**** Stades MRC :**

Tableau 2 : **Stades de la Maladie Rénale Chronique**

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

(Recommandations du Collège Universitaire des Enseignants en Nephrologie, 2018)

ANNEXE 4 - SCORE KDIGO

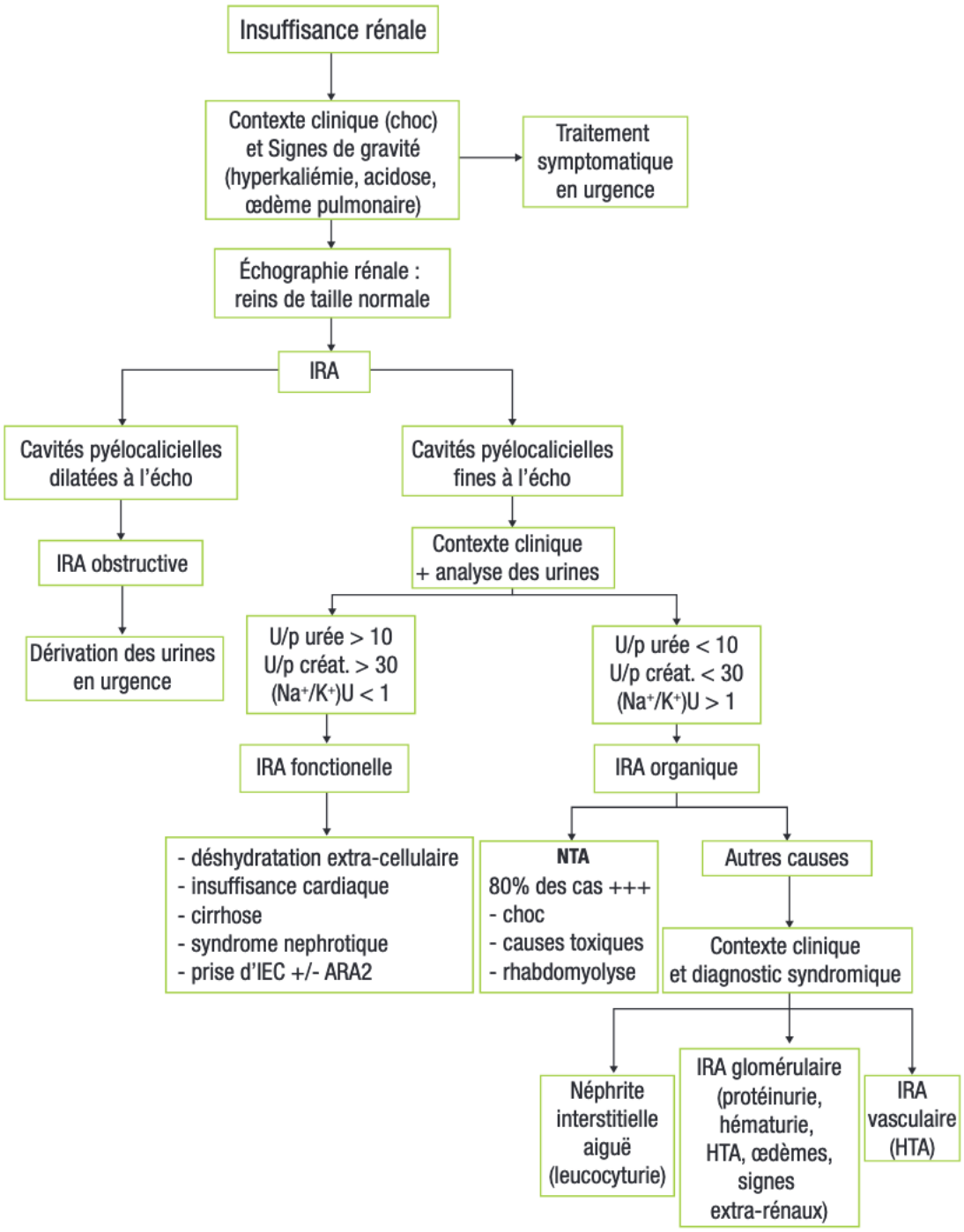
Définition d'un épisode d'IRA et sa sévérité en accord avec les recommandations du groupe de travail KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

Stade	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	1,5 fois la créatininémie de base OU Augmentation ≥ à 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l)	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 heures
2	2 à 2,9 fois la créatinémie de base	< 0,5 ml/kg/h pendant ≥ 12 heures
3	Au moins 3 fois la créatininémie de base OU Hausse ≥ 4,0 mg/dl (353,6 µmol/l) OU Initiation d'une épuration extrarénale	< 0,3 ml/kg/h ≥ 24 heures OU Anurie pendant ≥ 12 heures

(Guidelines Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012)

ANNEXE 5 - RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES POUR L'ORIENTATION DEVANT UNE IRA.

I. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE IRA (ARBRE DÉCISIONNEL)



Orientation diagnostique devant une IRA

(Collège des Enseignants Universitaire de Néphrologie, 2018)

SERMENT 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.

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT 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.