

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MONGE-PHILIP Raphaël

Présentée et soutenue publiquement le 10 septembre 2021

**ASSOCIATION ENTRE TRAJECTOIRES DE PROTEINURIE ET PRONOSTIC DES PATIENTS DE
REANIMATION EN SEPSIS OU EN ETAT DE CHOC : ETUDE EXPLORATOIRE**

Directeur de thèse : M. LAUTRETTE Alexandre, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand

Président du jury : M. FUTIER Emmanuel, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand

Membres du jury : M. JABAUDON Matthieu, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand

M. GODET Thomas, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MONGE-PHILIP Raphaël

Présentée et soutenue publiquement le 10 septembre 2021

**ASSOCIATION ENTRE TRAJECTOIRES DE PROTEINURIE ET PRONOSTIC DES PATIENTS DE
REANIMATION EN SEPSIS OU EN ETAT DE CHOC : ETUDE EXPLORATOIRE**

Directeur de thèse : M. LAUTRETTE Alexandre, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand

Président du jury : M. FUTIER Emmanuel, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand

Membres du jury : M. JABAUDON Matthieu, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand

M. GODET Thomas, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

PRÉSIDENT HONORAIRE : JOYON Louis

UNIVERSITÉ D'AUVERGNE : DOLY Michel

TURPIN Dominique

VEYRE Annie

DULBECCO Philippe

ESCHALIER Alain

PRÉSIDENT HONORAIRE : CABANES Pierre

UNIVERSITÉ BLAISE PASCAL : FONTAINE Jacques

BOUTIN Christian

MONTEIL Jean-Marc

ODOUARD Albert

LAVIGNOTTE Nadine

PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ ET PRÉSIDENT DU CONSEIL ACADÉMIQUE PLENIER : BERNARD Mathias

PRÉSIDENT DU CONSEIL ACADÉMIQUE RESTREINT : DEQUIEDT Vianney

VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION : WILLIAMS Benjamin

VICE-PRÉSIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE : HENRARD Pierre

VICE-PRÉSIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE : PEYRARD Françoise

DIRECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES : PAQUIS François

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

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 - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS ÉMÉRITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier Médecine Interne
M. LABBE André Pédiatrie
M. AVAN Paul Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre Neurologie
M. DUBRAY Claude Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Jean-Michel Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme DUCLOS Martine Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot Thérapeutique

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M. DECHELOTTE Pierre Anatomie et Cytologie Pathologique
M. CAILLAUD Denis Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel Dermatologie -Vénérologie
Mme JALENQUES Isabelle Psychiatrie d'Adultes
Mlle BARTHELEMY Isabelle Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GARCIER Jean-Marc Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SOUBRIER Martin Rhumatologie M. TAUVERON Igor Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy Physiologie M. RUIVARD Marc Médecine Interne
M. SAPIN Vincent Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier Cancérologie
M. BERGER Marc Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando Hépatologie
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

PROFESSEURS DE 2^{ème} 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. DESCAMPS Stéphane Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile Bactériologie Virologie
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

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M. CLEMENT Gilles Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne Médecine Générale
M. CAMBON Benoît Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne Nutrition

MAITRES DE CONFÉRENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUY Carole Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien Bactériologie
Mlle MIRAND Andrey Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen Pédiatrie M. EVRARD Bertrand Immunologie
Mlle AUMERAN Claire Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien Hématologie

MAITRES DE CONFÉRENCES DE 2^{ème} CLASSE

Mme PONS Hanaë Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony Gastroentérologie
M. COLL Guillaume Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine Pédiatrie
M. MASDASY Salwan Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme BONHOMME Brigitte Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume Bactériologie
M. SOLER Cédric Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS

M. TANGUY Gilles Médecine Générale
M. BERNARD Pierre Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie Médecine Générale

Tous mes remerciements vont,

À M. le Professeur Emmanuel Futier, M. le Docteur Matthieu Jabaudon et M. le Docteur Thomas Godet

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour l'enseignement que j'ai reçu depuis le début de mon internat. Merci également d'avoir su me conseiller et m'épauler avec tant de bienveillance durant la conception de ce travail. Je suis heureux d'apporter ma pierre à l'édifice en intégrant l'équipe du bloc central en novembre prochain.

À mon Directeur de thèse M. le Professeur Alexandre Lautrette

Tu m'as fait confiance dès le début de ma formation en 3^{ème} semestre pour élaborer et lancer ce travail, le chemin fût long mais tu as toujours été présent pour porter ce projet jusqu'au bout et palier à mes faiblesses. Tu fais partie des praticiens qui m'ont le plus apporté intellectuellement durant mon internat et je te témoigne mon plus grand respect.

À M. Bruno Pereira

Pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton impressionnante efficacité. Merci infiniment pour le temps que tu as consacré à ce travail. Je serai honoré de travailler de nouveau à tes côtés.

À M. le Professeur Jean-Michel Constantin

Pour avoir tout simplement rendu ce travail possible en me donnant l'aval pour utiliser votre base de données. Merci également pour le soutien et les conseils que vous m'avez apporté depuis mon premier jour à Clermont-Ferrand. Au plaisir de vous rencontrer au détour d'un congrès et à nouveau échanger avec vous.

À M. le Professeur Vincent Sapin et son équipe

Pour le travail titanesque qu'a nécessité l'extraction des données biologiques nécessaires. Votre réactivité et votre rapidité me permettent aujourd'hui de présenter ce travail terminé.

À M. Alain Barrès

Votre expertise et vos conseils ont été indispensables à la phase initiale. Je vous dois la « matière première » qui a permis à ce projet d'exister.

TABLE DES MATIÈRES

1.	<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS</u>	11
2.	<u>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX</u>	12
3.	<u>RÉSUMÉ</u>	13
4.	<u>INTRODUCTION</u>	15
5.	<u>MATÉRIEL ET MÉTHODES</u>	17
5.1.	DESIGN DE L'ETUDE	17
5.2.	RECUEIL DES DONNEES	17
5.3.	ANALYSE STATISTIQUE	18
6.	<u>RÉSULTATS</u>	20
7.	<u>DISCUSSION</u>	22
8.	<u>TABLEAUX ET FIGURES</u>	28
9.	<u>CONCLUSION</u>	38
10.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	39
11.	<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	42

1. LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 95%CI : intervalle de confiance à 95%
- HR : hazard-ratio
- IRA : insuffisance rénale aiguë
- RR : risque relatif
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

2. LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude

Tableau 2 : Caractéristiques des populations des 4 trajectoires de protéinurie

FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux des patients

Figure 2A : Evolution du taux moyen de protéinurie de la population d'étude au cours des 10 premiers jours de réanimation

Figure 2B : Présentation des 4 trajectoires de protéinurie avec leur taux moyen au cours des 10 premiers jours de réanimation.

3. RÉSUMÉ

INTRODUCTION : La protéinurie est la conséquence de lésions rénales notamment glomérulaires. Quelques travaux rapportent la présence de protéinurie chez des patients de réanimation en état inflammatoire sévère. Aucune donnée n'est disponible sur la conséquence et les déterminants de la protéinurie chez les patients de réanimation.

METHODES : Nous avons mené une étude exploratoire observationnelle monocentrique d'avril 2010 à avril 2018 sur les patients de réanimation atteints d'état de choc ou de sepsis ayant bénéficié d'au moins deux dosages de protéinurie au cours des 10 premiers jours de leur séjour en réanimation et dont la première a été réalisée dans les 48h de l'admission. L'objectif principal était d'identifier des trajectoires de protéinurie associées à la mortalité à J28. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés aux trajectoires de protéinurie dans cette population.

RESULTATS : A partir des 1217 patients admis en réanimation avec un état de choc ou un sepsis durant la période d'étude, 659 patients ont été inclus permettant l'analyse de 5449 dosages de protéinurie. Quatre trajectoires de protéinurie ont été identifiées regroupant 127, 421, 60 et 51 patients, dont la protéinurie initiale était respectivement à 1.14 [0.66-1.55], 0.52 [0.26-0.91], 2.92 [2.38-3.84] et 2.58 [1.75-3.32] g/24h et avaient une mortalité à J28 de 24.4%, 38%, 20% et 43% ($p=0.002$). Parmi les 2 trajectoires ayant une protéinurie initiale élevée, la trajectoire avec une protéinurie qui augmentait dans les 3 premiers jours du séjour en réanimation était associée à un surrisque de mortalité à J28 (HR : 2.35 95%CI [1.06 –5.19], $p=0.03$), indépendamment de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Les

facteurs associées à cette trajectoire étaient le cancer (RR: 8.91 95%CI [2.09 – 38.0], p=0.003) et l'utilisation d'inotropes positifs (RR: 0.17 95%CI [0.04 – 0.69], p=0.014).

CONCLUSION : Chez les patients de réanimation en état de choc ou en sepsis, une protéinurie initiale élevée, proche de 2g/24h est un facteur de risque de mortalité quand elle augmente durant les 3 premiers jours du séjour en réanimation, indépendamment de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. D'autres travaux sont nécessaires pour identifier les mécanismes physiopathologiques de ces résultats et déterminer l'intérêt d'une stratégie thérapeutique de réduction de la protéinurie chez certains patients de réanimation.

4. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une défaillance d'organe fréquente chez les patients de réanimation [1]. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'IRA en réanimation sont multiples et mal connus [2]. Classiquement, l'IRA en réanimation est rapportée à une nécrose tubulaire aiguë [3,4]. Cependant, plusieurs études histologiques de modèles murins en contexte de choc septique ou hémorragique et de biopsies rénales post-mortem de patients de réanimation ayant eu un état de choc ont mis aussi en évidence d'autres atteintes rénales que la nécrose tubulaire aiguë, en particulier une atteinte glomérulaire [5,6].

Les signes cliniques ou biologiques d'une atteinte rénale glomérulaire sont non spécifiques, excepté la présence d'une protéinurie. En effet, la protéinurie est la conséquence d'une augmentation de la perméabilité de la barrière glomérulaire due à des lésions structurelles ou fonctionnelles de la membrane basale glomérulaire [7]. Des travaux ont rapporté l'apparition d'une protéinurie transitoire parfois intense lors de certains états inflammatoires systémiques graves tels que le sepsis, les brûlures étendues ou les états de chocs septiques ou hémorragiques [8–10]. Quelques études expérimentales ont proposé l'implication de certaines cytokines pro-inflammatoires systémiques dans la genèse des lésions de la membrane basale glomérulaire [10,11].

Un travail réalisé sur une cohorte de patients pris en charge aux urgences pour un sepsis a rapporté que l'intensité de la protéinurie était associée à une sévérité plus élevée du sepsis [12]. Ainsi, l'apparition d'une protéinurie et la variation de son intensité pourraient être secondaires à des lésions glomérulaires rénales entraînées par un état inflammatoire grave, couramment rencontré chez les patients de réanimation.

Enfin, un travail observationnel réalisé sur une cohorte de patients de réanimation développant une IRA, suggérait que la prise d'inhibiteur du système rénine-angiotensine au décours du séjour en réanimation améliorait la mortalité à long terme. Cette classe thérapeutique est la seule permettant de réduire efficacement l'intensité d'une protéinurie glomérulaire et de ralentir les lésions rénales secondaires qui en découlent [13]. Malheureusement, le recueil de données dans cette étude ne comprenait pas d'informations sur la présence de protéinurie en réanimation. Ainsi, la conséquence et les déterminants cliniques de la protéinurie chez les patients de réanimation sont inconnus alors que des données issues de travaux expérimentaux et des résultats préliminaires d'études observationnelles suggèrent que la population des patients de réanimation serait particulièrement à risque de développer une protéinurie et dont l'intensité pourrait être associée à des états inflammatoires sévères.

Nous avons donc réalisé une étude exploratoire observationnelle dont l'objectif principal était d'identifier des trajectoires d'évolution de la protéinurie associées au pronostic des patients de réanimation en état de choc ou en sepsis, considérant que ce sont des états inflammatoires sévères, et dont l'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés aux trajectoires de protéinurie dans cette population.

5. MATÉRIEL ET MÉTHODES

5.1. Design de l'étude

Nous avons mené une étude exploratoire observationnelle monocentrique incluant tous les patients consécutifs admis dans l'unité de Réanimation adultes du Nouvel Hôpital Estaing du CHU de Clermont-Ferrand entre le 1^{er} avril 2010 et le 1^{er} avril 2018. Les critères d'inclusion étaient l'association (i) d'un âge supérieur à 18 ans, (ii) d'un sepsis défini par la présence d'une infection et d'une défaillance d'organe représenté par au moins 2 points au score SOFA [14], ou d'un état de choc défini par le recours à un traitement par amine vasopressive (noradrénaline) ou inotrope positive, et (iii) d'au moins deux dosages de protéinurie des 24h dans les 10 premiers jours du séjour en réanimation et dont le premier dosage est réalisé dans les 48h premières heures de l'admission en réanimation, représentant la protéinurie initiale.

Les patients étaient identifiés en utilisant les bases de données ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia[®]) du service de réanimation et Synergie/Gims[®] du service de Biochimie. Seul le premier séjour en réanimation réunissant ces critères était analysé pour les patients ayant eu plusieurs séjours en réanimation au cours de la période d'étude. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une hématurie macroscopique, une infection urinaire identifiée et une dialyse chronique.

Les patients et leurs proches étaient informés que les données de leur dossier médical pouvaient être utilisées dans un but de recherche scientifique et qu'ils pouvaient s'y opposer. Conformément à la législation française, nous avons obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud Est 6 (Avis 2018/CE30 – N°IRB00008526) et un enregistrement CNIL pour la réalisation de cette étude.

Ce travail a suivi les recommandations de bonnes pratiques de recherche clinique STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)[15].

5.2. Recueil des données

Les caractéristiques des patients étaient extraites de leur dossier médical informatique incluant les résultats biologiques de leur séjour en réanimation et leur devenir à J28. Ces caractéristiques comprenaient l'âge, le sexe, le poids à l'admission en réanimation, la taille permettant le calcul de l'index de masse corporel, le score de sévérité à l'admission (Index de gravité Simplifié : IGS2, le principal type d'état inflammatoire sévère incluant les états de choc (septique, cardiogénique, hypovolémique/hémorragique) ou le sepsis, la présence d'une insuffisance rénale chronique [16], la présence d'une insuffisance cardiaque chronique [17], la présence d'un diabète traité, le traitement chronique par inhibiteur du système rénine-angiotensine, le traitement par ventilation mécanique invasive, le traitement par ventilation mécanique non-invasive, le traitement par épuration extra-rénale, le traitement par amines vasopressives, le traitement par inotrope positif, le traitement par hydroxy-éthyl-amidon, le traitement par diurétique en réanimation, la mortalité en réanimation et à J28 de l'admission en réanimation.

Le diagnostic et la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë développée durant le séjour en réanimation étaient établis selon les critères KDIGO [18]. La protéinurie des 24h était réalisée avec recueil standardisé de l'ensemble des urines sur 24h.

5.3. Analyse statistique

Les patients sont décrits par des effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles et par la moyenne et écart-type associé ou la médiane et intervalle interquartile pour les

variables de nature quantitative, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk.

Pour déterminer des sous-groupes d'individus ayant des trajectoires communes d'évolution de la protéinurie, le modèle mixte semi-paramétrique GBTM (Group-Based Trajectory Modeling) développé par Nagin et al. [19] a été proposé. Plus précisément, le modèle d'analyse de trajectoires basé sur la méthode GBTM est une application des modèles de mélanges finis fournis par Nagin [20] qui permet d'étudier des phénomènes qui évoluent dans le temps en identifiant des sous-groupes distincts de trajectoires parmi un ensemble de trajectoires suivant des progressions similaires, autrement dit des groupes latents tels que chaque patient est affecté au groupe pour lequel sa probabilité d'appartenance est la plus élevée. Le lien entre la variable explicative (protéinurie) et le temps est modélisé en tant que lien polynomial, tandis que la forme de la trajectoire et la probabilité pour chaque patient d'appartenir à l'un des groupes de trajectoires sont estimées.

En situation univariée, les comparaisons entre groupes de trajectoires de protéinurie ont été réalisées, pour les variables quantitatives, par ANOVA ou test de Kruskal-Wallis si les conditions d'application de l'ANOVA n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Bartlett. Si nécessaire (omnibus p-value inférieure à 0.05), des tests post-hoc deux à deux ont été mis en œuvre afin de prendre en compte les comparaisons multiples : test de Tukey-Kramer post ANOVA et test de Dunn après le test de Kruskal-Wallis.

Les comparaisons entre groupes concernant les paramètres de nature catégorielle ont été réalisées par le test du Chi² ou le cas échéant par le test exact de Fisher ; les comparaisons deux à deux ont considéré la procédure de Marascuilo. En situation multivariée, une régression multinomiale multiple pour variable dépendante catégorielle (ici variable groupe définie par les trajectoires à l'étude) a été proposée. Les facteurs associés aux trajectoires

ont été retenus au regard des résultats de l'analyse univariée et de leur pertinence clinique, en portant une attention particulière à l'étude de la multicolinéarité. Les résultats sont exprimés en termes de risques relatifs et intervalles de confiance à 95%.

La survie à 28 jours a été étudiée comme une donnée censurée, estimée par méthode de Kaplan-Meier et comparé entre groupes par test du log-rank. L'analyse multivariée a été réalisée avec un modèle de régression de Cox en considérant des covariables d'ajustement retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique (KDIGO). La multicolinéarité a été étudiée par analyse des relations entre covariables, et l'hypothèse des proportionnalités des risques a été étudiée par test de Schoenfeld et visualisation graphique. Les résultats sont exprimés en termes de hazard-ratios et intervalles de confiance à 95%.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, USA). Le risque d'erreur de première espèce a été fixé à 5% (bilatéral) pour l'ensemble des tests statistiques mis en œuvre. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 5%.

6. RÉSULTATS

Sur la période d'étude, nous avons répertorié 1217 patients admis en réanimation avec un sepsis ou un état de choc septique ou cardiogénique ou hypovolémique/hémorragique. Finalement, un total de 659 patients rassemblait les critères d'inclusion de dosages de protéinuries et constituait la population d'étude (**Figure 1**). Les caractéristiques de la population d'étude sont exposées dans le **Tableau 1**.

Un total de 5449 dosages de protéinuries collectées sur les 10 premiers jours de réanimation

a été analysé. L'évolution du taux moyen de la protéinurie de la population d'étude est présentée dans la **Figure 2A**. Nous avons pu identifier 4 trajectoires distinctes de protéinurie (**Figure 2B**) dont les caractéristiques sont détaillées dans le **Tableau 2**.

Les trajectoires 1 et 2 composées respectivement de 127 (19.3%) et 421 (63.9%) patients avaient une faible protéinurie initiale respectivement de 1.14 [0.66-1.55] g/24h et 0.52 [0.26-0.91] g/24h. La trajectoire 1 avait une protéinurie qui augmentait lors des 10 premiers jours jusqu'à 2.05 [1.35-2.45] g/24h alors que la protéinurie de la trajectoire 2 restait faible à 0.88 [0.49-1.18] g/24h (**Figure 2B**).

Les trajectoires 3 et 4 composées respectivement de 60 (9.1%) et 51 (7.7%) patients avaient une protéinurie initiale élevée respectivement de 2.92 [2.38-3.84] g/24h et 2.58 [1.75-3.32] g/24h. La trajectoire 3 avait une protéinurie qui diminuait de manière continue lors des 10 premiers jours jusqu'à 0.83 [0.55-1.31] g/24h alors que la protéinurie de la trajectoire 4 augmentait les 3 premiers jours à 3.13 [2.65-3.98] g/24h puis diminuait jusqu'à 1.57 [1.28-1.2.12] g/24h.

La comparaison des caractéristiques des patients des 4 trajectoires par une analyse univariée (**Tableau 2**) mettait en évidence une différence globale entre les 4 trajectoires concernant la proportion d'hommes, d'âge, de cancer, de cirrhose, de poids à l'admission et de patients recevant des inotropes positifs.

Il y avait une différence significative entre les protéinuries initiales des 4 trajectoires, mais qui n'était pas retrouvée entre les trajectoires 3 et 4 ($p=0.12$). Il y avait aussi une différence significative entre les mortalités à J28 des 4 trajectoires (**Tableau 2**) et des courbes de survie des 4 trajectoires (**Figure 3**). La survie à J28 de la trajectoire 4 était la moins élevée, et

statistiquement différente de celle de la trajectoire 3 ($p=0.038$) mais pas des deux autres trajectoires (trajectoire 1, $p=0.068$ et trajectoire 2, $p=0.93$).

Les facteurs associés à la trajectoire 4, déterminés par l'analyse multivariée, étaient la protéinurie initiale comparativement à toutes les trajectoires ; le sexe masculin (RR: 2.79 95%CI [1.02 – 7.10], $p=0.045$) comparativement à la trajectoire 1 ; le cancer (RR: 8.91 95%CI [2.09 – 38.0], $p=0.003$) et l'utilisation d'inotrope (RR: 0.17 95%CI [0.04 – 0.69], $p=0.014$) comparativement à la trajectoire 3.

Après ajustement sur le sexe, l'âge, le cancer, la cirrhose, la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë et l'utilisation d'inotropes positifs, l'analyse multivariée confirmait que parmi les deux trajectoires avec une protéinurie initiale élevée (trajectoires 3 et 4), la trajectoire 4 était associée à un surrisque de mortalité à J28 (HR : 2.35 95%CI [1.06 – 5.19], $p=0.034$) par rapport à la trajectoire 3.

7. DISCUSSION

Cette étude exploratoire met en évidence qu'une protéinurie initiale élevée, proche de 2g/24h, chez les patients de réanimation atteints d'état de choc ou de sepsis, est associée à une augmentation du risque de décès à J28 quand celle-ci augmente durant les 3 premiers jours du séjour de réanimation, indépendamment de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë.

L'association entre une trajectoire de protéinurie élevée et la mortalité en réanimation n'a pas été décrite dans la littérature à ce jour. Ce résultat permet d'envisager de nouvelles pistes physiopathologiques rénales au décours d'états inflammatoires sévères et de

s'orienter vers des stratégies thérapeutiques originales.

Il existe très peu de travaux dans la littérature étudiant la protéinurie des patients en réanimation. La présence de protéines anormalement élevées dans les urines peut être d'origine urologique ou rénale. Les causes urologiques ont été écartées de notre étude. Les principales causes de protéinuries rénales sont des lésions fonctionnelles ou structurelles, glomérulaires ou tubulaires.

Les études expérimentales mettent, dans ce cadre, en évidence des résultats en faveur d'une origine glomérulaire avec la présence de cytokines qui altéreraient de manière transitoire la membrane basale glomérulaire, permettant ainsi le transfert de protéines sanguines dans l'urine.

Le concept de lésions d'organe engendrées par des cytokines synthétisées par d'autres organes lors d'une agression est bien connu, notamment entre le rein et le poumon [21–23]. Plusieurs travaux montrent qu'une insuffisance respiratoire hypoxémique, notamment lors d'un SDRA, stimule des voies inflammatoires au niveau des reins, étant à l'origine de lésions structurelles rénales [24,25]. Cette interaction entre les deux organes est essentiellement réalisée par des médiateurs systémiques tels que des cytokines transitant par voie plasmatique [21,26].

Notre étude apporte un éclairage particulier sur cet aspect car elle identifie un lien entre une trajectoire de protéinurie initiale élevée et la mortalité en réanimation sans lien avec l'insuffisance rénale aiguë. Il est donc probable que la mortalité de ces patients soit secondaire à des défaillances d'organes autres que rénale. Ceci conforte l'hypothèse physiopathologique qu'une défaillance ou une association de défaillances d'organes extra-rénaux activerait des voies inflammatoires rénales à l'origine de cette trajectoire de

protéinurie.

L'identification des médiateurs de communication entre organes lors d'une agression est une étape essentielle dans la compréhension physiopathologique du syndrome de défaillance multiviscérale, à l'origine de la plupart des décès en réanimation. Notre étude permet d'identifier la population de patients cible pour des travaux de recherche sur des médiateurs cytokiniques impliqués dans la communication entre des organes lésés et le rein lors d'un état inflammatoire sévère.

Les résultats de notre étude apportent également un nouvel éclairage concernant les stratégies thérapeutiques visant à abaisser la protéinurie en situation de réanimation. Depuis les années 1980, la classe médicamenteuse des inhibiteurs du système rénine-angiotensine incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a montré une excellente efficacité sur la baisse de la protéinurie d'origine glomérulaire dans les maladies rénales chroniques [27]. Cette baisse de la protéinurie était associée à un ralentissement de la progression des lésions rénales chroniques consécutives à la protéinurie, mais aussi à une diminution des complications secondaires à l'insuffisance rénale et enfin à une augmentation de l'espérance de vie chez ces patients [28].

En situation aiguë, chez les patients de réanimation, les inhibiteurs de système rénine-angiotensine ne sont pas indiqués car ils pourraient aggraver potentiellement une défaillance hémodynamique en raison de leur effet hypotenseur ou une défaillance rénale en empêchant une adaptation des débits sanguins glomérulaires lors d'une hypoperfusion rénale [29].

Une étude multicentrique observationnelle d'une cohorte de patients de réanimation ayant

eu une ventilation mécanique ou des amines vasopressives durant au moins 24h a montré que la prescription d'un traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine dès la sortie de réanimation chez les patients ayant eu une insuffisance rénale aiguë, diminue la mortalité à 1 an dans un modèle de score de propension [13].

Le système rénine-angiotensine est impliqué dans la progression des lésions rénales chroniques qui engendrent des complications notamment cardiovasculaires à l'origine des décès [30]. C'est probablement par ce phénomène que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine pourraient diminuer le risque de mortalité à 1 an dans la population de cette étude. Cependant, aucun bénéfice des inhibiteurs du système rénine-angiotensine n'a été montré dans une population de patients qui n'avaient pas de lésions rénales et sans protéinurie [28].

Les résultats de cette étude et ceux des travaux réalisés en néphrologie suggèrent qu'une inhibition pharmacologique des lésions rénales induisant des protéinuries pourraient avoir un impact positif à long terme chez les patients, y compris ceux de réanimation.

Si le traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine est contre-indiqué en situation aiguë lors des premiers jours de réanimation et probablement risqué lors de la phase de récupération post-insuffisance rénale aiguë, il pourrait cependant présenter un bénéfice dans un groupe de patients atteints de protéinurie que notre étude a pu identifier. Ainsi, notre étude a permis l'identification par la trajectoire de protéinurie, d'un groupe de patients atteints d'une protéinurie initiale élevée ayant une augmentation du risque de mortalité, qui pourrait être une population particulièrement intéressante à évaluer pour bénéficier d'un traitement pharmacologique immédiatement disponible.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, le design de notre étude n'a pas permis d'explorer la nature des protéinuries. Pour les documenter, il faudrait réaliser une électrophorèse des protéines urinaires pour chaque protéinurie. Néanmoins, les protéinuries supérieures à 1g/24h sont exceptionnellement d'origine tubulo-interstitielle.

Par conséquent, il est probable que des lésions glomérulaires soient à l'origine des trajectoires 1, 3 et 4 ayant des protéinuries élevées au cours des 10 premiers jours.

Deuxièmement, la trajectoire 2 caractérisée par de faibles protéinuries dont la pertinence clinique est discutable, était aussi associée à une mortalité élevée. Ce résultat indique que tous les états inflammatoires sévères conduisant au décès n'engendrent pas forcément de lésions rénales induisant une protéinurie cliniquement pertinente.

La trajectoire 4 représentait moins de 10% des patients atteints d'un état inflammatoire sévère. Par conséquent, l'effectif de ce groupe semblant être minoritaire dans la population de patients de réanimation est un argument pour tenter d'identifier précocement les différentes trajectoires de protéinurie afin de déterminer les populations cibles pour des études mécanistiques ou thérapeutiques ultérieures.

Troisièmement, nos résultats sont exprimés sous forme de trajectoires de protéinurie sans dégager de seuil de protéinurie associée à la mortalité. Il nous semble en effet plus raisonnable d'identifier des trajectoires évolutives plutôt que des seuils, selon les mêmes arguments que l'évolution de la créatininémie est actuellement utilisé plutôt qu'un seuil pour définir une insuffisance rénale aiguë [18].

Ainsi dans notre étude, les trajectoires 3 et 4 qui ne présentent pas de différence sur la protéinurie initiale du séjour en réanimation, ont des évolutions différentes, qui pour l'une d'entre elles est associée à la mortalité. De plus, l'étude de l'évolution de la protéinurie plutôt qu'un seuil permet de s'affranchir du biais engendré par des protéinuries secondaires

à des maladies rénales chroniques n'ayant pas de raisons de varier, sauf en cas de décompensation de la glomérulopathie. Ces cas n'ont pas été retrouvés dans notre population d'étude.

Enfin, l'absence de dosages systématiques de protéinuries chez tous les patients admis en réanimation et le design monocentrique de notre étude pourraient influencer nos résultats.

Dans notre service, le dosage de la protéinurie était presque systématiquement associé à la prescription d'un ionogramme urinaire dont l'indication était le plus souvent l'obtention des paramètres nécessaires au calcul de la clairance de la créatinine afin d'adapter les posologies médicamenteuses, ou l'évaluation de paramètres urinaires tels que la natriurèse, l'urée ou la créatinine urinaire dans le but de déterminer la nature de l'insuffisance rénale aiguë.

En cas de présence d'une protéinurie, un dosage de contrôle ou de l'évolution était le plus souvent effectué.

De plus, les dosages de protéinurie n'étaient pas soumis aux pratiques de quelques médecins étant donné la période d'étude recouvrant plusieurs années, ni à des caractéristiques particulières de pathologies ou de patients qui auraient pu influencer les indications vu l'absence de données sur ce sujet dans la littérature jusqu'à présent.

8. TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude

Variabiles	Population totale
Patients, n	659
Genre masculin, n (%)	442 (67)
Age, années	65 [56-75]
Insuffisance rénale chronique, n (%)	31 (4.7)
Dialyse chronique, n (%)	3 (0.5)
Hypertension artérielle, n (%)	112 (17.0)
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	81 (12.3)
Cancer, n (%)	104 (15.8)
Cirrhose, n (%)	50 (7.6)
Diabète, n (%)	55 (8.4)
Traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, n (%)	38 (5.8)
Poids à l'admission, kg	75 [65-88]
IMC à l'admission, kg/m ²	26 [23-30]
IGS II à l'admission, points	55 [44-66]
Etats inflammatoires sévères, n (%)	
Choc septique	369 (56.0)
Choc cardiogénique	60 (9.1)
Choc hypovolémique/hémorragique	146 (22.2)
Sepsis	84 (12.7)
Patients traités avec une ventilation mécanique invasive, n (%)	533 (80.9)
Patients traités avec une ventilation mécanique non invasive, n (%)	286 (43.4)

Patients traités par épuration extra-rénale, n (%)	179 (27.2)
Patients traités par amines vasopressives, n (%)	548 (83.2)
Patients traités par inotropes positifs, n (%)	119 (18.1)
Patients traités par HEA, n (%)	237 (36.0)
Patients traités par diurétique, n (%)	430 (65.3)
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	
Stade 1	184 (27.9)
Stade 2	65 (9.9)
Stade 3	214 (32.5)
Premier dosage de protéinurie des 24h, g/24h	0.78 [0.37-1.47]
Durée du séjour en réanimation, jours	10 [6-20]
Mortalité en réanimation, n (%)	213 (32.3)
Mortalité à J28, n (%)	225 (34.2)

IMC : index de masse corporelle ; IGS II : Index de Gravité Simplifié 2 ; HEA : Hydroxy-éthyl-amidon

Tableau 2: Caractéristiques des populations des 4 trajectoires de protéinurie

Variabiles	Population de la trajectoire 1	Population de la trajectoire 2	Population de la trajectoire 3	Population de la trajectoire 4	p-value
Patients, n (%)	127 (19.3)	421 (63.9)	60 (9.1)	51 (7.7)	
Genre masculin, n (%)	75 (59.1)	280 (66.5)	46 (76.7)	41 (80.4)	0.02
Age, années	65 [55-76]	67 [57-76]	64 [50-73]	62 [52-67]	0.02
Insuffisance rénale chronique, n (%)	5 (3.9)	20 (4.8)	3 (5.0)	3 (5.9)	0.91
Dialyse chronique, n (%)	1 (0.8)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0.74
Hypertension artérielle, n (%)	21 (16.5)	70 (16.3)	12 (20.0)	9 (17.7)	0.93
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	11 (8.7)	56 (13.3)	6 (10.0)	8 (15.7)	0.43
Cancer, n (%)	19 (15.0)	64 (15.2)	5 (8.3)	16 (31.4)	0.01
Cirrhose, n (%)	2 (1.6)	42 (10.0)	5 (8.3)	1 (2.0)	0.01
Diabète, n (%)	8 (6.3)	38 (9.0)	5 (8.3)	4 (7.8)	0.84
Traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, n (%)	11 (8.7)	21 (5.0)	3 (5.0)	3 (5.9)	0.45
Poids à l'admission, kg	75 [67-87]	75 [65-85]	80 [72-96]	75 [68-90]	0.09
IMC à l'admission, kg/m ²	26 [23-30]	26 [23-31]	27 [24-32]	25 [22-28]	0.51
IGS II à l'admission, points	55 [42-65]	55 [44-67]	57 [44-66]	55 [44-65]	0.54
Etats inflammatoires sévères, n (%)					0.17
Choc septique	77 (60.6)	225 (53.4)	35 (58.3)	32 (62.7)	
Choc cardiogénique	10 (7.9)	43 (10.2)	6 (10.0)	1 (2.0)	

Choc hypovolémique/hémorragique	24 (18.9)	104 (24.7)	7 (11.7)	11 (21.6)	
Sepsis	16 (12.6)	49 (11.7)	12 (20.0)	7 (13.7)	
Patients traités avec une ventilation mécanique invasive, n (%)	100 (78.7)	347 (82.4)	48 (80.0)	38 (74.5)	0.50
Patients traités avec une ventilation mécanique non invasive, n (%)	64 (50.4)	172 (40.9)	29 (48.3)	21 (41.2)	0.23
Patients traités par épuration extra-rénale, n (%)	28 (22.1)	124 (29.4)	15 (25.0)	12 (23.5)	0.35
Patients traités par amines vasopressives, n (%)	103 (81.1)	350 (83.1)	53 (88.3)	42 (82.4)	0.67
Patients traités par inotropes positifs, n (%)	13 (10.2)	86 (20.4)	14 (23.3)	6 (11.8)	0.03
Patients traités par HEA, n (%)	52 (40.9)	138 (32.8)	25 (41.7)	22 (43.1)	0.16
Patients traités par diurétique, n (%)	88 (69.3)	269 (63.9)	41 (68.3)	32 (62.8)	0.65
Insuffisance rénale aigue, n (%)					0.40
Stade 1	42 (33.1)	111 (26.4)	17 (28.3)	14 (27.4)	
Stade 2	8 (6.3)	41 (9.7)	11 (18.3)	5 (9.8)	
Stade 3	37 (29.1)	142 (33.7)	17 (28.3)	18 (35.3)	
Premier dosage de protéinurie des 48h, g/24h	1.14 [0.66-1.55]	0.52 [0.26-0.91]	2.92 [2.38-3.84]	2.58 [1.75-3.32]	<0.001
Durée du séjour en réanimation, jours	10 [6-29]	9 [5-19]	11 [8-22]	10 [6-19]	0.06
Mortalité en réanimation, n (%)	30 (23.6)	150 (35.6)	11 (18.3)	22 (43.1)	0.002

Mortalité à J28, n (%)	31 (24.4)	160 (38.0)	12 (20.0)	22 (43.1)	0.002
------------------------	-----------	------------	-----------	-----------	-------

IMC : index de masse corporelle ; IGS II : Index de Gravité Simplifié 2 ; HEA : Hydroxy-éthyl-amidon

Figure 1 : Diagramme de flux des patients

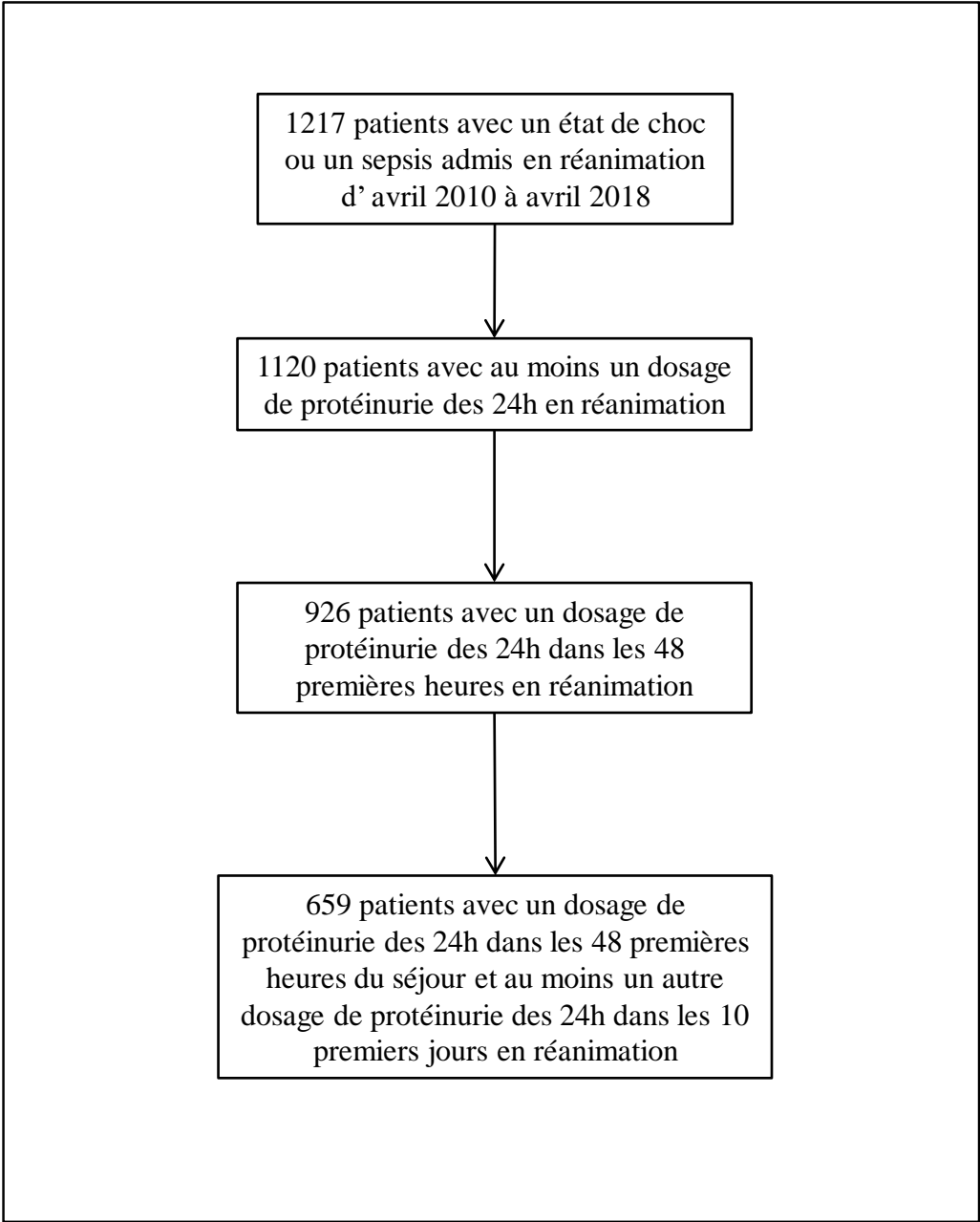


Figure 2

2A : Evolution du taux moyen de protéinurie de la population d'étude au cours des 10 premiers jours de réanimation

2B : Présentation des 4 trajectoires de protéinurie avec leur taux moyen au cours des 10 premiers jours de réanimation

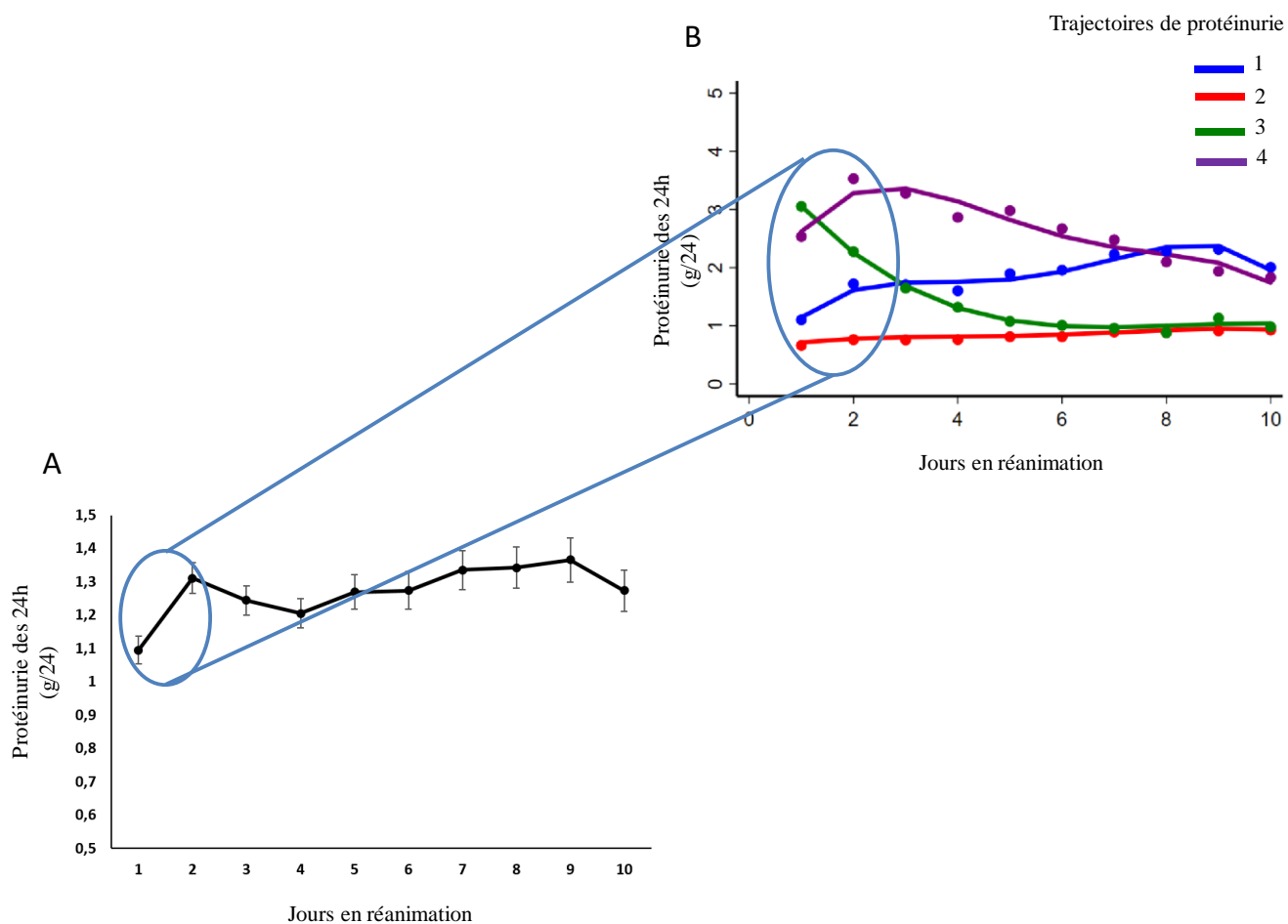
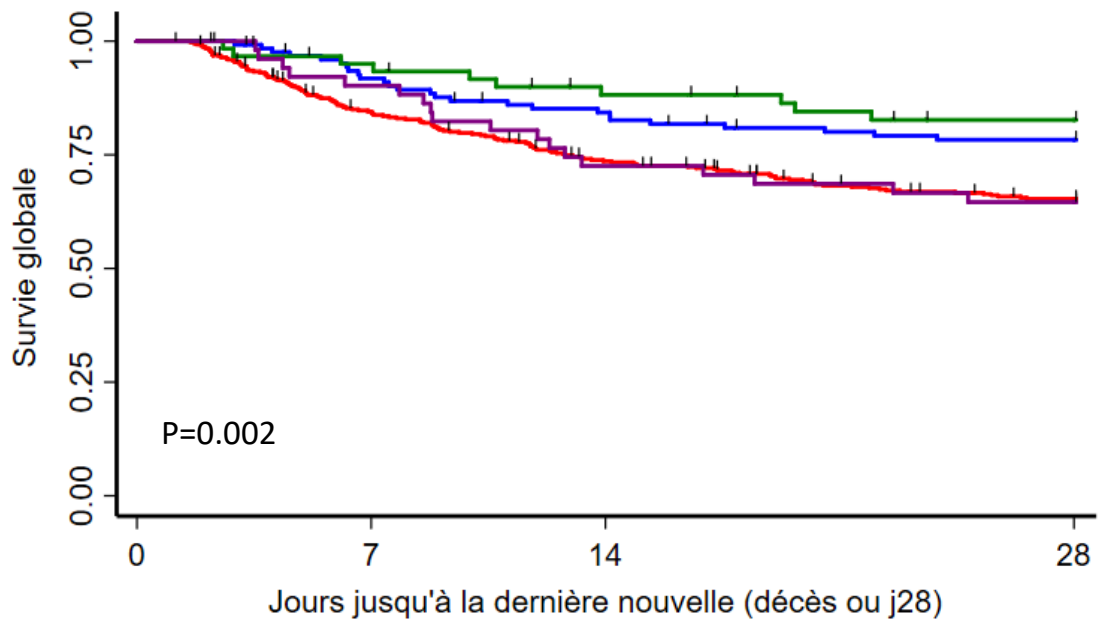


Figure 3 : Courbe de survie des 4 trajectoires de protéinurie de l'admission en réanimation jusqu'au 28^{ème} jour



Trajectoire 1	127	111	100	90
Trajectoire 2	421	343	293	246
Trajectoire 3	60	57	50	43
Trajectoire 4	51	46	37	32

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	13
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	15
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	16
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	17
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	17
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	17
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	18
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	18
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	NA
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	18-19
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	18
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	18-19
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	18-20
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA

Continued on next page

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	20
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	20
		(c) Consider use of a flow diagram	20
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	21
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	NA
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	NA
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	21
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	NA
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	21-22
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	22

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	22
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	26
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	22-25
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	25

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	NA
---------	----	---	----

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

9. CONCLUSION

Notre étude a permis d'identifier qu'un groupe de patients de réanimation atteints d'état de choc ou en sepsis et ayant une protéinurie initiale élevée, proche de 2g/24h, a un risque de mortalité augmenté lorsqu'il y a une hausse de cette protéinurie durant les 3 premiers jours du séjour en réanimation, indépendamment de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Des travaux sont nécessaires pour identifier les mécanismes physiopathologiques de ces résultats et l'intérêt d'une stratégie thérapeutique de réduction de la protéinurie chez cette population cible de patients de réanimation.

Clermont-Ferrand, le 21/07/2021
Pierre CLAVELOU
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 21/07/2021
Emmanuel FUTIER
Le Président du Jury

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Emmanuel Futier".

10. BIBLIOGRAPHIE

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.* 2015;41:1411–23.
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394:1949–64.
3. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43:816–28.
4. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96:1083–99.
5. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010;36:471–8.
6. Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, Bellomo R. Histopathology of Septic Acute Kidney Injury: A Systematic Review of Experimental Data. *Crit Care Med.* 2016;44:e897-903.
7. Benzing T, Salant D. Insights into Glomerular Filtration and Albuminuria. *N Engl J Med.* 2021;384:1437–46.
8. Richmond JM, Sibbald WJ, Linton AM, Linton AL. Patterns of urinary protein excretion in patients with sepsis. *Nephron.* 1982;31:219–23.
9. Emara SS, Aboulwafa AM, Alzaylai AA, Farag MM. Detection of microalbuminuria: a simple test for prognosis in severe burns. *Burns.* 2013;39:723–8.
10. van Meurs M, Kurniati NF, Wulfert FM, Asgeirsdottir SA, de Graaf IA, Satchell SC, et al. Shock-induced stress induces loss of microvascular endothelial Tie2 in the kidney which is not associated with reduced glomerular barrier function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F272-281.

11. Kato T, Mizuno S, Kamimoto M. The decreases of nephrin and nuclear WT1 in podocytes may cause albuminuria during the experimental sepsis in mice. *Biomed Res.* 2010;31:363–9.
12. Drumheller BC, McGrath M, Matsuura AC, Gaijeski DF. Point-of-care urine albumin:creatinine ratio is associated with outcome in emergency department patients with sepsis: a pilot study. *Acad Emerg Med.* 2012;19:259–64.
13. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2018;44:598–605.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007;335:806–8.
16. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825–30.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.
18. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17:204.
19. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109–38.

20. Nagin DS, Nagin, D. Group-based modeling of development. Harvard University Press. 2005.
21. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif.* 2009;28:75–83.
22. Deng J, Hu X, Yuen PST, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:749–56.
23. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1549–58.
24. Quílez ME, López-Aguilar J, Blanch L. Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:23–8.
25. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35:1031–8.
26. Wang Z, Pu Q, Huang C, Wu M. Crosstalk Between Lung and Extrapulmonary Organs in Infection and Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:333–50.
27. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet.* 1999;354:359–64.
28. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010;375:1296–309.
29. Mimran A, Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10 Suppl 12:S273-277.
30. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1917–28.

11. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, 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.