



# **Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs-réanimation et ses conséquences : mise au point**

Arthur Orioux, Alexandre Boyer, Antoine Dewitte, Christian Combe, Sébastien Rubin

## **► To cite this version:**

Arthur Orioux, Alexandre Boyer, Antoine Dewitte, Christian Combe, Sébastien Rubin. Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs-réanimation et ses conséquences : mise au point. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2021, pp.S1769-7255(21)00508-3. <10.1016/j.nephro.2021.07.324>. <hal-03555143>

**HAL Id: hal-03555143**

**<https://hal.science/hal-03555143v1>**

Submitted on 22 Jul 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## **Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs-réanimation et ses conséquences : mise au point**

### **Acute kidney injury in intensive care unit: A review**

Arthur Orieux<sup>a</sup>, Alexandre Boyer<sup>b,c</sup>, Antoine Dewitte<sup>d</sup>, Christian Combe<sup>a,e</sup>, Sébastien Rubin<sup>a,\*,f</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie, transplantation, dialyse et aphérèses, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Service de médecine intensive réanimation, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>c</sup> Unité Inserm U1045, Université de Bordeaux, Hôpital Xavier Arnoz, avenue du Haut Lévêque, 33600 Pessac, France

<sup>d</sup> Département d'anesthésie et de réanimation, Centre médico-chirurgical Magellan, CHU de Bordeaux, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>e</sup> Unité Inserm Biotis U1026, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

<sup>f</sup> Unité Inserm U1034, Université de Bordeaux, 1 avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

#### **\* Auteur correspondant**

sebastien.rubin@chu-bordeaux.fr

## 1. Abréviations

ADQI	<i>Acute Disease Quality Initiative</i>
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AKD	<i>Acute kidney disease</i>
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AOD	anticoagulants oraux directs
ARA II	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ATP	adénosine triphosphate
AVK	antivitamine K
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
CPT-1	carnitine palmitoyltransferase-1
CTGF	<i>Connective tissue growth factor</i>
DAMPs	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
DFG	débit de filtration glomérulaire
EER	épuration extra-rénale
EMT	transition épithélio-mésenchymateuse
HEA	hydroxyéthylamidons
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGFBP7	<i>Insuline-like growth factor-binding protein 7</i>
INR	<i>International normalized ratio</i>
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
IRA	insuffisance rénale aiguë
IRC	insuffisance rénale chronique
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MAT	microangiopathie thrombotique
MEC	matrice extracellulaire
MRA	maladie rénale aiguë
MRC	maladie rénale chronique
NaCl 0,9 %	chlorure de sodium 0,9 %
NAD	nicotinamide adénine dinucléotide
NAM	nicotinamide
NTA	nécrose tubulaire aiguë
NTIA	néphropathie tubulo-interstitielle aiguë
OAG	oxydation des acides gras
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PEP	pression expiratoire positive
PGC-1 $\alpha$	co-activateur gamma 1-alpha
RFE	recommandations formalisées d'experts
RIFLE	<i>Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage renal disease</i>
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SRAA	système rénine-angiotensine-aldostérone
TGF- $\beta$	<i>Transforming growth factor</i>
TIMP-2	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase 2</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>

## 2. Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) atteint jusqu'à 50 % des patients en réanimation, dont plus de 10 % nécessiteront une épuration extra-rénale (EER) [1,2]. Le sepsis est l'étiologie la plus fréquente d'IRA (3). Une IRA complique 40 % des hospitalisations en réanimation liées

à un sepsis (4). Elle est responsable d'une augmentation de la durée d'hospitalisation, du risque de ré-hospitalisations, du risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) (5) (même en cas d'IRA non sévère [KDIGO 1] (6)), et de dépendance à la dialyse (2). Elle a également pour conséquence un risque de mortalité 5 fois plus important (2,3,7). La récupération rénale biologique est inconstante et conditionne le pronostic à moyen et long termes de ces patients. Un épisode d'IRA ne s'accompagne pas d'une réparation *ad integrum*, mais est responsable d'une cicatrice persistante, parfois infra-clinique, secondaire à la mise en jeu de processus fibrotiques (8).

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

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

### **3. Définition et épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë, physiopathologie, agression rénale**

#### **3.1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë et outils diagnostiques**

Une IRA est caractérisée par une baisse brutale (se mettant en place sur une durée maximale de 7 jours) du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'évaluation du DFG en situation aiguë est difficile. Depuis 2004, trois groupes de travail se sont succédés pour élaborer des outils diagnostiques de l'IRA. Après *Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage renal disease* (RIFLE) en 2004 (9) et *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) en 2007 (10), une synthèse a eu lieu lors du travail collaboratif *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) en 2012 (11). La classification en trois stades permet de corrélérer l'intensité de l'IRA avec la mortalité en réanimation (12) (*Tableau 1*).

Cette classification nécessite de surveiller étroitement la créatinine plasmatique et la diurèse. Pour cela, il est nécessaire de bien connaître les caractéristiques de ces deux marqueurs :

- la relation qui lie la créatinine plasmatique au DFG suit une courbe exponentielle inverse : pour des valeurs basses de créatinine, une faible augmentation de celle-ci (par exemple 20  $\mu\text{mol/L}$ ) est associée à des variations significatives du DFG, alors que cette même variation de créatinine ne signifierait pas de modification significative pour un DFG déjà très altéré ;
- la créatinine plasmatique dépend fortement de la production musculaire de créatine. Un sujet avec une masse musculaire importante peut avoir une créatininémie élevée sans avoir d'insuffisance rénale et inversement, une personne dénutrie peut avoir une créatininémie normale avec une insuffisance rénale marquée. Lors d'un séjour prolongé en réanimation, une atrophie musculaire précoce est systématique et engendre de multiples conséquences fonctionnelles (13). Cette sarcopénie est responsable d'une réduction de la production musculaire de créatine et est à risque de masquer la survenue d'une insuffisance rénale. Tout ceci explique l'impossibilité de définir une valeur seuil de créatinine au-dessus de laquelle tous les individus auraient une insuffisance rénale avec une bonne spécificité et sensibilité (14) ;
- il existe un décalage entre l'apparition des lésions rénales d'installation précoce et une augmentation significative de la créatinine plasmatique. Une IRA fugace par un mécanisme d'hypoperfusion rénale (choc hémorragique rapidement corrigé) peut ainsi avoir des conséquences histologiques rénales, sans augmentation de la créatinine (15) ;

- afin d'améliorer la précocité du diagnostic d'IRA, mais aussi d'estimer un DFG en « temps réel », une formule dite de « DFG cinétique » a été développée (16). Elle intègre une notion de cinétique de variation de la créatininémie en prenant en compte deux valeurs de créatininémies mesurées et une unité de temps. Elle permettrait de détecter plus précisément un épisode d'IRA que la formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD ; AUC = 0,86 vs AUC = 0,64 ;  $p = 0,0001$ ) (17), bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun gold-standard pour évaluer le DFG en situation aiguë en réanimation. Le DFG cinétique, jusqu'à présent étudié dans des petites cohortes (18), nécessite d'être étudié dans des études en réanimation de plus grande envergure ;

$$DFG \text{ cinétique (mL/min)} = \frac{\text{créatinine plasmatique de référence (}\mu\text{mol/L)} \times DFG_e \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)}}{\text{moyenne créatinines plasmatiques considérées (}\mu\text{mol/L)}} \times \left(1 - \frac{24 \times \Delta \text{ créatinine plasmatique (}\mu\text{mol/L)}}{\Delta \text{ temps} \times \Delta \text{ créatinine plasmatique maximale (}\mu\text{mol/L)/jour}}\right)$$

- la prescription des diurétiques, fréquente dans les services de réanimation, peut retarder le diagnostic d'une IRA débutante par le maintien d'une diurèse horaire « normale » (19). La diurèse en réanimation est un paramètre permettant, le plus souvent, une surveillance horaire (via l'usage de la sonde vésicale), au contraire de la créatininémie plasmatique dont le dosage n'est parfois effectué que toutes les 12 ou 24 heures. Ainsi, même lorsque la diurèse horaire peut sembler normale sous diurétiques, une IRA peut être en train de se constituer, et qui ne sera révélée que plusieurs heures après, lors du dosage de la créatinine.

Le biomarqueur rénal idéal pour diagnostiquer une IRA permettrait de détecter précocement et spécifiquement la baisse de DFG, et de déterminer l'étiologie et le pronostic de celle-ci (20). Au cours des dernières années, des dizaines de biomarqueurs ont été testés. Certains, comme la cystatine C, semblent être moins dépendants de la masse musculaire mais nécessitent une validation dans des études de grande envergure en réanimation (21). D'autres biomarqueurs apprécient davantage l'atteinte cellulaire tubulaire, comme NGAL ou KIM-1, d'autres encore sont des marqueurs d'anomalie fonctionnelle cellulaire tels que ceux inclus dans le test Nephrocheck® : *Tissue inhibitor of metalloproteinase 2* (TIMP-2) et *Insuline-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP7). Cependant, leur place en pratique clinique semble faible : ils n'impliquent pas, pour l'heure, de modifications des stratégies thérapeutiques, ils restent peu spécifiques de l'IRA (spécificité de 46 % pour un seuil > 0,3 pour Nephrocheck®) (22) et le coût est élevé (Nephrocheck® : > 80 € par test) (23).

### 3.2. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Les incidences d'IRA en réanimation rapportées dans la littérature sont variables selon les définitions choisies (*Tableau 2*). Lorsque seul le critère de créatinine plasmatique est pris en compte – comme c'est le cas dans les études réalisées sur des bases de données administratives – l'incidence est d'environ 35 %. Désormais, la plupart des études de cohorte rapportent des incidences de plus de 50 %. La raison principale est la prise en compte des critères de diurèse. Hoste et al. ont publié une importante étude multicentrique internationale, et rapportent 57 % d'IRA (critères KDIGO) et 13,5 % d'épuration extra-rénale (EER) chez plus de 1800 patients (soit 23,5 % des patients avec une IRA) (2).

Comme dans la population générale, on observe une augmentation de l'incidence de l'IRA parmi les patients hospitalisés en réanimation (2,8 % d'augmentation annuelle entre 1996 et 2005) (24). Cette dernière est en partie expliquée par la sensibilisation des cliniciens à la survenue d'agression rénale (y compris sans augmentation de la créatinine), favorisant une surveillance plus rapprochée de la diurèse et de la créatinine, et donc un meilleur diagnostic. L'augmentation des comorbidités chez les patients admis en réanimation et la fréquence importante de la iatrogénie sont également des facteurs expliquant l'augmentation d'incidence (24). Elle est aussi facilitée par l'obtention d'un consensus sur la définition de l'IRA.

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

L'IRA de réanimation a longtemps été considérée comme une nécrose tubulaire aiguë (NTA) ischémique dont la physiopathologie pouvait s'expliquer de la façon suivante. Le débit sanguin rénal représente 20 % du débit cardiaque (25). Le rein est l'organe le mieux perfusé de l'organisme, si l'on rapporte le débit sanguin artériel au poids de l'organe vascularisé, loin devant le foie, le cœur ou le cerveau (26). La délivrance en oxygène au niveau du rein est la plus élevée de tous les organes (84 mL d'oxygène délivré par minute pour 100 g de parenchyme rénal), alors que sa consommation moyenne est relativement faible (moins de 10 % de l'oxygène délivré : 6,8 mL/min/100 g) (27). Il existe cependant des disparités topographiques dans la pression partielle en oxygène délivré dans le rein. La partie corticale externe du rein reçoit une importante pression partielle en oxygène (70 mmHg) et n'en consomme qu'une faible part, alors qu'une zone dénommée médullaire externe – jouant un rôle fondamental dans les processus de réabsorption d'eau et de sodium – en reçoit une quantité beaucoup plus faible (pression partielle en oxygène à 20 mmHg) et consomme presque intégralement l'oxygène reçu en situation physiologique (79 %). Cette particularité la rend très sensible à l'ischémie, en particulier le segment S3 du tubule proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé (*Figure 1*) (28-30). Ces zones sont à risque d'angor médullaire par inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène.

Il a été montré qu'une IRA pouvait se développer en l'absence d'hypoperfusion rénale (31) et que le modèle de NTA ischémique ne pouvait rendre compte de toutes les IRA de réanimation. Il est désormais admis que l'IRA s'intègre dans le cadre d'une atteinte systémique inflammatoire dont l'atteinte rénale cible l'endothélium, l'interstitium et les cellules tubulaires rénales, et qu'elle résulte de mécanismes hormonaux et d'une dysfonction circulatoire (32). L'IRA peut survenir dans différents contextes cliniques. En réanimation, par exemple, elle est souvent associée à un sepsis ou aux suites d'une chirurgie lourde, à des chocs cardiogéniques ou des états inflammatoires sévères (pancréatite), ou encore être secondaire à une hypoperfusion rénale. Tous ces mécanismes peuvent être intriqués les uns avec les autres. La physiopathologie de ces différentes atteintes est proche, en lien avec l'inflammation (via le sepsis ou des mécanismes d'ischémie-reperfusion) et l'hypoperfusion. Enfin, en réanimation, il est fréquent d'observer des IRA toxiques liées aux multiples néphrotoxiques rencontrés dont la physiopathologie est différente et ne sera pas détaillée ici.

Ces différents mécanismes d'agression rénale sont responsables de lésions histologiques rénales diverses. Dans une étude rétrospective multicentrique de 54 patients ayant eu une ponction biopsie rénale (PBR) en réanimation, moins de la moitié (26 patients) a retrouvé des atteintes histologiques de nécrose tubulaire aiguë (NTA) (33). Des lésions de glomérulonéphrite, de néphrite vasculaire ou de néphropathie interstitielle aiguë ont également été observées. La PBR a été jugée contributive pour 40 patients, et 58 % d'entre eux ont reçu une thérapeutique spécifique.

#### 3.3.1. Inflammation et atteinte endothéliale

Dans les situations d'IRA en réanimation (septique, post-opératoire, ischémique), il existe un dénominateur commun : l'inflammation. Dans le sepsis, elle apparaît particulièrement sévère. En situation de sepsis, certaines molécules dénommées *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) s'intègrent dans la réaction inflammatoire systémique et jouent un rôle majeur à l'instar des *Damage-associated molecular patterns* (DAMPs) libérés à la suite de l'agression dans toutes les situations d'IRA. Ces molécules ont la capacité de se lier à des récepteurs *Toll-like receptors* (TLR), qui sont exprimés à la surface des cellules immunitaires, endothéliales et tubulaires. La conséquence est une cascade de signalisation pro-inflammatoire avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et un œdème interstitiel en regard de l'épithélium tubulaire limitant l'oxygénation tissulaire rénale (34). On

observe une dysfonction microcirculatoire avec des anomalies de perfusion des capillaires sanguins, une atteinte endothéliale (perte du glycocalyx) aggravant la perméabilité endothéliale (35) et la formation de thrombi plaquettaires occlusifs (agrégation plaquettaire, activation de la coagulation et de l'endothélium) responsables d'ischémie (36).

### 3.3.2. Atteinte circulatoire

Un second versant primordial de l'agression rénale fait intervenir une dysfonction circulatoire (hypodébites ou hyperdébites rénaux). En réponse à l'ischémie rénale induite par l'atteinte endothéliale, il est observé une activation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) responsable d'une modification de la vascularisation régionale rénale. Une vasoconstriction de l'artériole afférente (et une dilatation de l'artériole efférente) peut survenir, mais aussi un shunt glomérulaire et une redistribution de la perfusion vers le cortex rénal par la réduction de la perfusion tubulaire participant à l'ischémie tubulaire et à la baisse du débit sanguin glomérulaire (37,38). Dans ce contexte, tout paramètre modifiant l'hémodynamique globale peut entraîner une aggravation de la dysfonction circulatoire rénale. Par exemple, l'usage d'une ventilation mécanique utilisant une pression expiratoire positive (PEP) élevée aura pour résultat une diminution du débit cardiaque, du débit sanguin rénal, du DFG et de l'excrétion du sodium, mais également une activation du SRAA (39,40).

### 3.3.3. Reprogrammation métabolique cellulaire et liens entre atteinte aiguë et chronique

Au cours de l'IRA, les priorités énergétiques du tissu rénal sont modifiées pour répondre aux besoins vitaux métaboliques, la survie cellulaire est favorisée aux dépens de la fonction cellulaire. Ainsi, plusieurs fonctions très consommatrices d'adénosine triphosphate (ATP) sont régulées à la baisse pour économiser de l'énergie (*Figure 2*) (41).

Les cellules épithéliales tubulaires qui survivent à l'agression rénale présentent pour certaines un arrêt du cycle cellulaire (en phase pré-mitotique G2/M) (42), sous l'influence de TIMP-2 et d'IGFBP7, deux biomarqueurs d'IRA en cours de développement (voir paragraphe 2.1). Ce blocage perdure dans le temps : les cellules rentrent en état de sénescence (vieillesse avec altération lente physiologique des fonctions cellulaires) et contribuent de manière importante à la fibrose en sécrétant des facteurs de croissance, des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires dont *Transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  et *Connective tissue growth factor* (CTGF) qui favorisent un microenvironnement pro-fibrosant et pro-inflammatoire.

Il existe également une anomalie du métabolisme des cellules épithéliales (43), avec une diminution de l'expression des gènes du métabolisme des acides gras (44). Une enzyme clé, la carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1), est inhibée de manière irréversible. Or, l'oxydation des acides gras (OAG) est la principale source d'énergie des cellules tubulaires. En conséquence, une capacité réduite des cellules épithéliales à produire de l'énergie via l'OAG est observée. Cela conduit à une accumulation pathologique de lipides à l'intérieur des cellules épithéliales tubulaires favorisant la fibrose par lipo-toxicité (45).

Via un mécanisme appelé transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), les cellules tubulaires perdent leurs spécificités, ce qui entraîne le recrutement de fibroblastes qui synthétisent de nombreuses protéines et polysaccharides formant la matrice extracellulaire (MEC). Les cellules épithéliales tubulaires expriment ainsi des marqueurs mésenchymateux et perdent l'expression de certains transporteurs épithéliaux. Dans le contexte de la fibrose rénale, l'EMT a longtemps été considéré comme le principal mécanisme par lequel les fibroblastes étaient générés (46). Cependant, des études ont remis en question le rôle de l'EMT dans la fibrogenèse (47,48). De plus, deux facteurs de transcription, Snail1 et Twist1 (sous le contrôle de TGF- $\beta$ ), activés après une agression rénale favorisent l'expression de gènes pro-fibrosants (49,50).

Par ailleurs, un régulateur de la biogenèse mitochondriale, le co-activateur gamma 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ ), semble être un pivot de la récupération rénale (sous le contrôle de TGF- $\beta$ ). Il régule la biosynthèse du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et les réponses adaptatives au stress (51). Son expression et son activation sont protectrices des lésions rénales dans les modèles murins d'ischémie rénale ou de néphrotoxicité (52,53). Une dysfonction de PGC-1 $\alpha$  est responsable d'une carence en NAD (52).

Différentes voies de recherches thérapeutiques qui visent à limiter l'apparition de la fibrose sont en cours de développement. L'apport en nicotinamide (NAM), précurseur du NAD, pourrait prévenir l'IRA chez la souris mais également chez l'homme (54). D'autres molécules telles que les fénofibrates permettraient d'atténuer la fibrose par augmentation de l'OAG (44). Aucune preuve clinique chez le patient de réanimation n'a néanmoins été rapportée.

### **3.4. Contextes cliniques favorisant l'insuffisance rénale aiguë en réanimation**

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

Une théorie récente tend à montrer l'importance d'une seconde agression rénale : le « second hit » (infection, choc, néphrotoxiques, voire EER) se produit sur un rein en réparation ayant déjà subi une première agression (55). Ainsi, une seconde IRA survenant sur un épithélium tubulaire préalablement lésé pourrait altérer encore davantage la réparation déjà débutée (*Figure 2*).

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

## **4. Récupération rénale : définition, phénotypes**

### **4.1. Définition de la récupération rénale après une insuffisance rénale aiguë**

Depuis quelques années, une attention particulière est portée sur la récupération rénale après une IRA. Cependant, bien qu'il existe plusieurs définitions, aucune ne fait consensus (56). Le groupe *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI) a proposé en 2017 une définition de la récupération rénale comme étant l'absence de critères KDIGO (diurèse ou créatinine) après un épisode d'IRA (11). La « récupération rapide » est caractérisée par une récupération rénale survenant dans les 48 heures suivant l'épisode d'IRA et s'oppose à l'IRA persistante, définie comme la persistance de critères KDIGO d'IRA au-delà de 48 heures après l'épisode d'agression rénale initial. Cette définition montre la nécessité d'obtenir une créatinine plasmatique de référence (avant l'admission à l'hôpital) pour tous les patients admis en réanimation (57).

### **4.2. Continuum IRA-IRC et réparation inadéquate**

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

- une IRA persistante est définie par la présence des critères KDIGO au-delà de 48 heures après le début de l'IRA (11) ;
- la maladie rénale aiguë (MRA) fait le lien entre l'IRA et l'IRC, et correspond à une altération du DFG évoluant sur une durée de 7 à 90 jours après le début de l'IRA (*Figure 3*) (11).

On a longtemps pensé que l'épithélium tubulaire récupérait *ad integrum* (58). La notion de réparation inadéquate (« *maladaptive repair* ») (8) est née de l'observation du devenir des patients ayant présenté une IRA. Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont permis de montrer qu'il existait un lien entre IRA et IRC. Le risque de développer une IRC après un épisode d'IRA est 8 fois plus important qu'en l'absence d'épisode d'IRA (59). Un

sur-risque d'IRA est observé en cas d'IRC préexistante (60). Ishani et al. ont montré que les patients atteints d'IRC ayant présenté un épisode d'IRA ont 41 fois plus de risque de développer une IRC de stade 5 (terminale) que les patients sans IRC (61).

#### 4.3. Phénotypes de récupération rénale

Kellum et al. rapportent près de 17 000 cas d'IRA sévère (KDIGO 2 et 3) dans des services de réanimation médicale et chirurgicale, et modélisent cinq phénotypes différents de récupération rénale (*Figure 4*) (62). Le profil de récupération rénale était défini à la sortie de l'hôpital et chaque phénotype a été évalué vis-à-vis du devenir des patients à un an (*Tableau 4*). L'objectif est d'établir un modèle pouvant être utilisé au lit du patient à sa sortie d'hospitalisation :

- la récupération précoce persistante (26,6 % des patients) est définie comme une récupération ayant débuté dans les 7 jours après l'IRA et persistante à la sortie de l'hospitalisation. Ce phénotype dispose du pronostic le plus favorable : à un an de suivi, 11 % des patients étaient décédés ou nécessitaient une EER ;
- la récupération précoce suivie d'une ré-aggravation, avec récupération de la fonction rénale à la sortie de l'hôpital, concerne 22,5 % des patients. Trente et un pour cent de ces patients étaient décédés ou requéraient une EER à un an de suivi. Cette observation soutient l'hypothèse qu'une seconde agression rénale (« *second hit* ») survenant à la suite d'un premier épisode d'IRA, malgré une récupération rénale, semble délétère et associée à un pronostic défavorable à un an de suivi ;
- la récupération précoce suivie d'une ré-aggravation, sans récupération de la fonction rénale à la sortie de l'hôpital, concerne 14,7 % des patients ;
- la récupération tardive (survenant après 7 jours) et prolongée jusqu'à la sortie de l'hôpital est observée chez 9,7 % des patients ;
- le phénotype « absence de récupération rénale » concerne 26,5 % des patients qui ne présentent aucun critère de récupération rénale durant leur séjour à l'hôpital. Ces patients qui n'ont pas récupéré à la sortie de l'hôpital sont deux fois plus susceptibles de décéder à 1 an (60 %) par rapport aux patients ayant connu une récupération tardive. Ce phénotype présente le pronostic le plus défavorable, 63 % d'entre eux seront décédés ou nécessitent une EER à un an de suivi.

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

#### 4.4. Épuration extra-rénale et récupération rénale

Il semble qu'une dose d'EER élevée (en hémodialyse intermittente ou continue) retarde la récupération. Une méta-analyse publiée par Wang et al., regroupant 8 essais contrôlés randomisés évaluant différentes intensités d'EER a montré que le risque de dépendance à l'EER à 28 jours était plus fort en cas de dose élevée (63). Une dose usuelle était définie entre 20 et 25 mL/kg/h en EER continue ou le maintien d'une urée sanguine entre 20 et 25 mmol/L en hémodialyse intermittente (HDI). Une dose élevée était caractérisée par une prescription d'EER continue entre 25 et 48 mL/kg/h et l'obtention d'une urée sanguine inférieure à 20 mmol/L en HDI. L'hypothèse évoquée pour expliquer cet effet néfaste est liée aux hypotensions survenant plus fréquemment durant les séances de dialyse d'EER intensive (64), pouvant ainsi favoriser l'absence de récupération rénale.

L'étude AKIKI, de Gaudry et al., a comparé deux stratégies d'EER chez 620 patients souffrant d'IRA sévère (KDIGO 3) en réanimation (65). L'EER dans le groupe « stratégie précoce » était débutée après la randomisation. L'EER dans la « stratégie tardive » était

débutée en cas d'hyperkaliémie sévère, d'acidose métabolique, d'urée supérieure à 18,6 mmol/L, d'œdème pulmonaire ou d'oligurie de plus de 72 heures. Le critère de jugement principal était la survie à 60 jours et n'était pas différent dans les deux groupes. Il a été observé une récupération d'un débit urinaire adéquat et une diminution spontanée de la créatinine plasmatique plus précoce dans le groupe de patients épurés tardivement. Ces résultats sont renforcés par l'étude IDEAL-ICU qui met en évidence une récupération spontanée de la fonction rénale permettant d'éviter le recours à l'EER chez 29 % des patients assignés au groupe « stratégie tardive » (66). De manière intéressante, des analyses anatomopathologiques de rein post-mortem chez des patients avec une IRA ayant nécessité une EER ont rapporté des zones focales de nécrose tubulaire aiguë récentes, alors que l'agression rénale s'était produite il y a plusieurs semaines. Il est également mis en évidence des lésions tubulaires plus importantes que chez les patients non dialysés (67,68). Certains auteurs émettent donc l'hypothèse qu'une seconde agression rénale serait provoquée par l'instauration d'une EER à la suite d'une IRA, provoquant ainsi des « lésions rénales induites par le rein artificiel » (69).

## **5. Stratégie proposée pour optimiser la prise en charge des patients en réanimation**

La première stratégie vise à limiter les agressions rénales à tous les stades de la prise en charge. Ainsi, les néphrotoxiques fréquemment rencontrés dans les services de réanimation (administrations répétées d'aminosides (70), injections de produits de contraste iodés...) sont à utiliser de manière raisonnée. Il est important de maintenir une hémodynamique stable et de limiter à la fois les épisodes d'hypoperfusion rénale initiaux et les états d'inflation hydrosodée plus tardivement (participant à l'œdème interstitiel par diminution du retour veineux et favorisant ainsi l'ischémie rénale) (71). Il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière de la créatinine plasmatique et un recueil de diurèse horaire afin de sensibiliser la détection d'une IRA.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations concernant d'éventuelles mesures thérapeutiques à mettre en place au décours de l'IRA, bien que certains néphroprotecteurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARAII) semblent être une piste par leurs activités anti-fibrotiques et le contrôle d'une activation excessive du SRAA. Plusieurs études récentes ont observé une diminution de la mortalité à moyen terme (1 à 2 ans) lors de leur utilisation (72,73). L'usage d'inhibiteurs du SRAA peut s'accompagner d'une diminution du DFG en cas d'hypoperfusion glomérulaire par diminution de la vasoconstriction compensatrice de l'artériole efférente (*Tableau 3*) motivant l'arrêt temporaire du traitement. Ceci explique que leur utilisation en situation d'IRA n'est pas intuitive et nécessite d'être évaluée dans des études dessinées spécifiquement pour cela. En dehors de ces situations, l'augmentation parfois observée de la créatinine plasmatique résulte ainsi d'un mécanisme hémodynamique attendu (vasodilatation de l'artériole efférente) et ne doit pas faire suspendre sa prescription en dehors d'une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure à 30 % (74).

La suppléance rénale par l'intermédiaire de l'EER est fréquemment utilisée en cas d'IRA sévère. Il faut se rappeler qu'elle peut être associée à des complications (hypotension, saignement, infection ou hypothermie (75)) et le moment approprié de son instauration a fait l'objet d'un débat intense au cours des dernières années. Quatre récents essais randomisés multicentriques ont comparé une stratégie d'initiation précoce contre une stratégie d'instauration tardive (66,76-78). Le moment de l'initiation de l'EER n'affecte pas la survie des patients (en l'absence d'indication urgente de dialyse). Une stratégie d'initiation retardée implique une utilisation moins fréquente de l'EER (et donc un risque théorique moindre de « seconde agression » (69)) et pourrait avoir l'avantage d'économiser des ressources de santé. Ainsi, l'instauration d'une EER semble pouvoir être reportée en

l'absence d'indication urgente mettant en jeu le pronostic vital. Cependant, une stratégie « très tardive » d'instauration d'EER ne confère pas de bénéfice par rapport à une stratégie tardive et pourrait être associée à un risque de mortalité augmenté à 60 jours (79).

Les solutés cristalloïdes sont couramment administrés en réanimation. Le chlorure de sodium à 0,9 % (NaCl 0,9 %) a très longtemps été le soluté le plus souvent administré. Des données récentes peuvent laisser suggérer qu'il serait associé à un sur-risque très faible d'acidose métabolique hyperchlorémique (80). Les solutés moins riches en chlore (les solutés dits « balancés » : Ringer lactate, Plasma-Lyte A) ont comme caractéristiques d'être composés d'un acide métabolisable. Ils pourraient réduire le risque de *Major Adverse Kidney Events* (MAKES) : dysfonction rénale, recours à l'EER et décès (réduction du risque absolu de 1,1 [1,092-1,107] % pour les patients en réanimation) (81). Ces données nécessitent d'être confirmées dans d'autres études de grande envergure.

Enfin, le réanimateur ne doit pas ignorer la possibilité d'atteintes rénales spécifiques non liées à la réanimation en tant que telle (vascularites, néphrites immuno-allergiques...) et accessibles à un traitement spécifique (*Tableau 3*). Dans ces situations, l'intérêt d'une PBR pour explorer une IRA en réanimation doit faire l'échange d'une discussion entre le réanimateur et le néphrologue. Plusieurs critères cliniques et biologiques nécessitent d'être pris en compte :

- l'absence de contexte clinique habituel à l'épisode d'IRA en cours ;
- la mise en évidence d'une protéinurie et/ou hématurie (à interpréter avec prudence avec une sonde urinaire vésicale) ;
- la présence de symptômes évocateurs d'une maladie systémique et/ou auto-immune (atteinte d'organe associée, mise en évidence d'un anticorps spécifique) (82).

Il est nécessaire de considérer les contre-indications et risques éventuels de la PBR (complications hémorragiques). Exceptionnellement, dans certains centres, les PBR peuvent être effectuées par voie transjugulaire malgré des troubles de l'hémostase ou une anticoagulation curative. Cependant, la diminution du risque hémorragique n'est pas encore démontrée (83).

## **6. Suivi post-réanimation**

En sortie de réanimation, il est nécessaire d'effectuer une évaluation précise de la fonction rénale chez les patients ayant souffert d'une IRA en tenant compte du risque de rechute précoce. Il existe un risque de surestimer la fonction rénale par l'utilisation des formules d'estimation du DFG après une hospitalisation en réanimation, principalement en raison de la fonte musculaire (84). Le néphrologue peut aider à l'évaluation du patient, optimiser les traitements (adaptation posologique, néphroprotection) et anticiper le devenir ainsi que le suivi après l'hospitalisation.

Les RFE des sociétés savantes de réanimation et de néphrologie incitent à une « évaluation de la fonction rénale » 6 mois après la survenue de l'épisode aigu (85). La modalité de suivi reste controversée (86-88). Un suivi néphrologique à la sortie de l'hospitalisation permet d'améliorer la survie des patients ayant présenté une IRA (89). La recherche d'une protéinurie (et d'une albuminurie) au décours de l'IRA est fondamentale en raison du sur-risque identifié de MRC à long terme (72).

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

néphrologue et le médecin généraliste afin de mieux identifier et traiter le phénotype d'évolution à risque.

En l'absence de connaissances sur les trajectoires d'évolution de la fonction rénale après la sortie d'hospitalisation et les facteurs de risque spécifiques d'IRC chez ces patients, les modalités de suivi sont controversées. Il serait possible de proposer un bilan biologique, prescrit à la sortie du séjour en réanimation et réalisé à 3 mois de la sortie d'hospitalisation. Ce dernier comporterait au minimum le dosage de la créatinine plasmatique avec une estimation du DFG (en CKD-EPI), une protéinurie et une analyse du sédiment urinaire (leucocyturie, hématurie). Une consultation de post-réanimation comportant une évaluation des facteurs de progression de la MRC (pression artérielle, diabète, interprétation du bilan biologique des 3 mois) devrait être conseillée.

Lors de cette consultation, nous proposons d'utiliser un tableau d'aide au suivi des patients ayant présenté une IRA en réanimation (*Tableau 5*). Ce dernier stratifie différents facteurs de risque en trois gravités croissantes :

- risque vert : gravité faible ;
- risque orange : gravité intermédiaire ;
- risque rouge : gravité élevée.

En présence d'un risque rouge, nous suggérons d'adresser le patient vers un néphrologue dans le mois suivant la consultation post-réanimation. Une consultation néphrologique est conseillée dans un délai de 3 à 6 mois en présence d'au moins un facteur de risque orange. Enfin, en présence uniquement de risque vert, nous suggérons au médecin traitant d'entreprendre un suivi attentif et prolongé avec un bilan biologique annuel, comportant au minimum un dosage de créatinine sanguine avec une estimation du DFG et la recherche d'une protéinurie.

## **7. Conclusion**

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

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

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

## **8. Messages importants**

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

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

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

Une entente entre les réanimateurs et le néphrologue est indispensable pour la prise en charge du patient présentant une IRA en réanimation (prévention, dépistage, traitement, devenir).

## **Conflit d'intérêts**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article

**Figure 1. Représentation du néphron avec la médullaire externe, zone à risque d'inadéquation des besoins/apports en oxygène.** Il existe des disparités topographiques dans la pression partielle en oxygène délivrée dans le rein. La zone dénommée médullaire externe qui joue un rôle fondamental dans les processus de réabsorption d'eau et de sodium reçoit une quantité faible (pression partielle en oxygène à 20 mmHg) et consomme presque intégralement l'oxygène reçu en situation physiologique (79 %) (29). Cette particularité la rend très sensible à l'ischémie, notamment le segment S3 du tubule proximal et branche ascendante de l'anse de Henlé.

**Figure 2. Représentation schématique des mécanismes de reprogrammation métabolique cellulaire aboutissant à la fibrose rénale.** Au cours de l'IRA, les priorités énergétiques du tissu rénal sont modifiées pour répondre aux besoins vitaux métaboliques. Plusieurs fonctions très consommatrices d'adénosine triphosphate (ATP) sont régulées à la baisse pour économiser de l'énergie : arrêt du cycle cellulaire (en phase pré-mitotique G2/M) sous l'influence de TIMP-2 et IGFBP7 ; diminution de l'expression des gènes du métabolisme des acides gras (OAG) avec accumulation pathologique de lipides intracellulaire ; perte de la spécificité des cellules tubulaires et recrutement de fibroblastes par transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) (implication des facteurs de transcription Snail et Twist1) ; dysfonction de PGC-1 $\alpha$  responsable d'une carence en NAD. L'ensemble de ces mécanismes favorise la sécrétion de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (TGF- $\beta$ , CTGF) et la formation d'un microenvironnement pro-fibrosant et pro-inflammatoire (production de MEC).

ATP : adénosine triphosphate ; CPT-1 : carnitine palmitoyltransférase-1 ; EMT : transition épithélio-mésenchymateuse ; IGFBP7 : *Insuline-like growth factor-binding protein 7* ; MEC : matrice extracellulaire ; NAD : nicotinamide adénine di-nucléotide ; OAG : oxydation des acides gras ; PGC-1 $\alpha$  : co-activateur gamma 1-alpha ; TGF- $\beta$  : *Transforming growth factor* ; TIMP-2 : *Tissue inhibitor of metalloproteinase 2*

**Figure 3. Continuum entre insuffisance rénale aiguë (IRA), maladie rénale aiguë (MRA) et insuffisance rénale chronique (IRC).** Une IRA est caractérisée par une baisse brutale du DFG, se mettant en place sur une durée maximale de 7 jours. L'IRA persistante est définie par la présence des critères KDIGO au-delà de 48 heures après le début de l'IRA. La MRA fait le lien entre l'IRA et l'IRC et correspond à une altération du DFG évoluant sur une durée de 7 à 90 jours après le début de l'IRA. Enfin, l'IRC est caractérisée par la persistance d'une dysfonction rénale survenant 90 jours après l'IRA.

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MRA : maladie rénale aiguë

**Figure 4. Représentation schématique des différents profils de récupération rénale (d'après 62).** Kellum et al., à l'aide d'une cohorte de près de 17 000 cas d'IRA sévère (KDIGO 2 et 3) survenues dans des services de réanimation, ont modélisé cinq phénotypes différents de récupération rénale. Le profil de récupération rénale était défini à la sortie de l'hôpital et chaque phénotype a été évalué vis-à-vis du devenir des patients à un an.

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

## Références

- [1] Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:1-9.
- [2] 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.
- [3] Uchino S. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813.
- [4] Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med.* 2011;37:241-8.
- [5] Gammelager H, Christiansen C, Johansen M, Tønnesen E, Jespersen B, Sørensen H. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care.* 2013;17:R145.
- [6] Rubin S, Orioux A, Clouzeau B, Rigothier C, Combe C, Gruson D, et al. The incidence of chronic kidney disease three years after non-severe acute kidney injury in critically ill patients: A Single-Center Cohort Study. *J Clin Med.* 2019;8:2215.
- [7] Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:209-17.
- [8] Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:264-76.
- [9] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8:R204-12.
- [10] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- [11] Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, et al.; on behalf of the Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:241-57.
- [12] Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU; Program Users Group T. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care.* 2008;12:R144.
- [13] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310:1591.
- [14] Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;54:1817-31.
- [15] Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care.* 2012;16:313.
- [16] Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:877-88.
- [17] O'Sullivan ED, Doyle A. The clinical utility of kinetic glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* 2017;10:202-8.
- [18] Dewitte A, Joannes-Boyau O, Sidobre C, Fleureau C, Bats ML, Derache P, et al. Kinetic eGFR and novel AKI biomarkers to predict renal recovery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1900-10.
- [19] Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010;65:283-93.
- [20] Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:149-73.
- [21] Delanaye P, Cavalier E, Morel J, Mehdi M, Maillard N, Claisse G, et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine. *BMC Nephrol.* 2014;15:9.
- [22] Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, DeMuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:932-9.

- [23] Hall PS, Mitchell ED, Smith AF. The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. Southampton (UK). NIHR Journals Library; 2018.
- [24] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007;11:R68.
- [25] Kaufman DP, Basit H, Knohl SJ. Physiology, glomerular filtration rate (GFR). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- [26] Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1237-63.
- [27] O'Connor PM, Anderson WP, Kett MM, Evans RG. Renal preglomerular arterial-venous O<sub>2</sub> shunting is a structural anti-oxidant defence mechanism of the renal cortex. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:637-41.
- [28] Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM. Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2008;295:F1259-70.
- [29] Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int*. 1984;26:375-83.
- [30] Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla - Its implications for disease. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1995;332:647-55.
- [31] Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: A pilot investigation\*. *Crit Care Med*. 2012;40:1768-76.
- [32] Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:217-30.
- [33] 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 Anesthesiol*. 2013;79:53-61.
- [34] Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, Finnis ME, Chapman MJ, Kuchel TR, et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:692-700.
- [35] De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:27.
- [36] Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017;7:115.
- [37] 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.
- [38] Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2015;31:649-60.
- [39] Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:402-14.
- [40] Annat G, Viale JP, Xuan BB, Aissa OH, Benzoni D, Vincent M, et al. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology*. 1983;58:136-41.
- [41] Gómez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:143-51.
- [42] Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. 2010;16:535-43.
- [43] Bataille A, Galichon P, Chelghoum N, Oumoussa BM, Ziliotis MJ, Sadia I, et al. Increased fatty acid oxidation in differentiated proximal tubular cells surviving a reversible

- episode of acute kidney injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47:1338-51.
- [44] Kang HM, Ahn SH, Choi P, Ko YA, Han SH, Chinga F, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med*. 2015;21:37-46.
- [45] Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab*. 2012;15:805-12.
- [46] Strutz F, Okada H, Lo CW, Danoff T, Carone RL, Tomaszewski JE, et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol*. 1995;130:393-405.
- [47] Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest*. 2011;121:468-74.
- [48] Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the KidneyProCon. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1247-53.
- [49] Lovisa S, Le Bleu VS, Tampe B, Sugimoto H, Vадnagara K, Carstens JL, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat Med*. 2015;21:998-1009.
- [50] Grande MT, Sánchez-Laorden B, López-Blau C, De Frutos CA, Boutet A, Arévalo M, et al. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat Med*. 2015;21:989-97.
- [51] Fang EF, Lautrup S, Hou Y, Demarest TG, Croteau DL, Mattson MP, et al. NAD<sup>+</sup> in Aging: Molecular mechanisms and translational implications. *Trends Mol Med*. 2017;23:899-916.
- [52] Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, Khankin EV, Bhasin MK, Kim W, et al. PGC1 $\alpha$  drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*. 2016;531:528-32.
- [53] Funk JA, Schnellmann RG. Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1 $\alpha$  activation following ischemia-reperfusion injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273:345-54.
- [54] Poyan Mehr A, Tran MT, Ralto KM, Leaf DE, Washco V, Messmer J, et al. De novo NAD<sup>+</sup> biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med*. 2018;24:1351-9.
- [55] Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet*. 2017;389:2139-51.
- [56] Xu J, Xu X, Shen B, Zhuang Y, Liu L, Wang Y, et al. Evaluation of five different renal recovery definitions for estimation of long-term outcomes of cardiac surgery associated acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2019;20:427.
- [57] Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, for the Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:194-202.
- [58] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1448-60.
- [59] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442-8.
- [60] Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. 2012;82:516-24.
- [61] Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:223-8.
- [62] Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:784-91.
- [63] Wang Y, Gallagher M, Li Q, Lo S, Cass A, Finfer S, et al. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;33:1017-24.
- [64] Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.

- [65] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, et al. Timing of renal support and outcome of septic shock and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:58-66.
- [66] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-42.
- [67] Conger JD. Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Semin Dial*. 2007;3:146-8.
- [68] Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. 2010;36:471-8.
- [69] Benichou N, Gaudry S, Dreyfuss D. The artificial kidney induces acute kidney injury: yes. *Intensive Care Med*. 2020;46:513-5.
- [70] Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui HN, Soulat M, Guilhon E, et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:7468-74.
- [71] Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM; The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.
- [72] Hsu C, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med*. 2020;180:402.
- [73] Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, et al.; on behalf of FROG-ICU investigators. 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.
- [74] Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160:685-93.
- [75] Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy: complications in renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2011;24:164-8.
- [76] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-33.
- [77] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2190.
- [78] The STARRT-AKI Investigators. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.
- [79] Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1293-300.
- [80] Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg*. 1999;88:999-1003.
- [81] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.
- [82] Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, Perrotin D, Meziani F, Schenck-Dhif M, et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012;38:1826-33.
- [83] de Chambrun MP, Cluzel P, Brocheriou I, Bréchet N, Hékimian G, Turki MW, et al.

- Transvenous renal biopsy of critically ill patients: Safety and diagnostic yield. *Crit Care Med.* 2019;47:386-92.
- [84] Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1015-23.
- [85] Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale). *Anesth Réanimation.* 2016;2:184-205.
- [86] Flaatten H, Darmon M. A nephrologist should be consulted in all cases of acute kidney injury in the ICU: yes. *Intensive Care Med.* 2017;43:874-6.
- [87] Kellum JA, Hoste EAJ. A nephrologist should be consulted in all cases of acute kidney injury in the ICU: No. *Intensive Care Med.* 2017;43:877-9.
- [88] Schetz M, Legrand M. A nephrologist should be consulted in all cases of acute kidney injury in the ICU: We are not sure. *Intensive Care Med.* 2017;43:880-2.
- [89] Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int.* 2013;83:901-8.
- [90] Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R73.
- [91] Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE\*. *Crit Care Med.* 2007;35:1837-43.
- [92] Bagshaw SM, George C, Bellomo R, the ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008;12:R47.
- [93] Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35:1692-702.
- [94] Libório AB, Leite TT, Neves FM de O, Teles F, Bezerra CT de M. AKI complications in critically ill patients: Association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:21-8.
- [95] Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2231-8.
- [96] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:37-47.
- [97] Fähring M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:169-80.
- [98] Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol.* 2020;188:494-500.
- [99] Belliere J, Chauveau D, Bascands JL, Schanstra JP, Faguer S. Mécanismes et prise en charge de la tubulopathie liée à la rhabdomyolyse. *Med Intens Rea.* 2016;25:557-69.
- [100] 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.* 2000;36:1089-109.
- [101] Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, et al.; on behalf of the Nine-i Investigators. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45:1518-39.
- [102] Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:461-70.
- [103] Greenhall GHB, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J.* 2015;8:143-50.
- [104] Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract.* 2014;27:573-7.
- [105] Luque Y, Mesnard L. Néphrotoxicité de la vancomycine : fréquence et mécanismes.

Nephrol Ther. 2018;14:S133-8.

[106] Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015;385:2296.

[107] Jamme M, Oliver L, Ternacle J, Lepeule R, Moussafeur A, Haymann JP, et al. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;12:gfab074.

[108] Richelsen RKB, Jensen SB, Nielsen H. Incidence and predictors of intravenous acyclovir-induced nephrotoxicity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1965-71.

[109] Deroure B, Charpentier B, Saliba F, Dürrbach A. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B : mise au point. *J Mycol Med*. 2006;16:82-6.

[110] Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: Implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:497-507.

[111] Reynaud F, Giraud P, Cisterne JM, Verdier D, Kouchakipour Z, Hermelin A, et al. Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluindione. À propos de sept cas. *Nephrol Ther*. 2009;5:292-8.

[112] Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2787-93.

[113] Belčič Mikič T, Kojc N, Frelih M, Aleš-Rigler A, Večerić-Haler Ž. Management of anticoagulant-related nephropathy: A single center experience. *J Clin Med*. 2021;10:796.

[114] Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;106:13S-24S.

[115] Commereuc M, Schortgen F. Néphrotoxicité des produits de remplissage. *Nephrol Ther*. 2018;14:555-63.

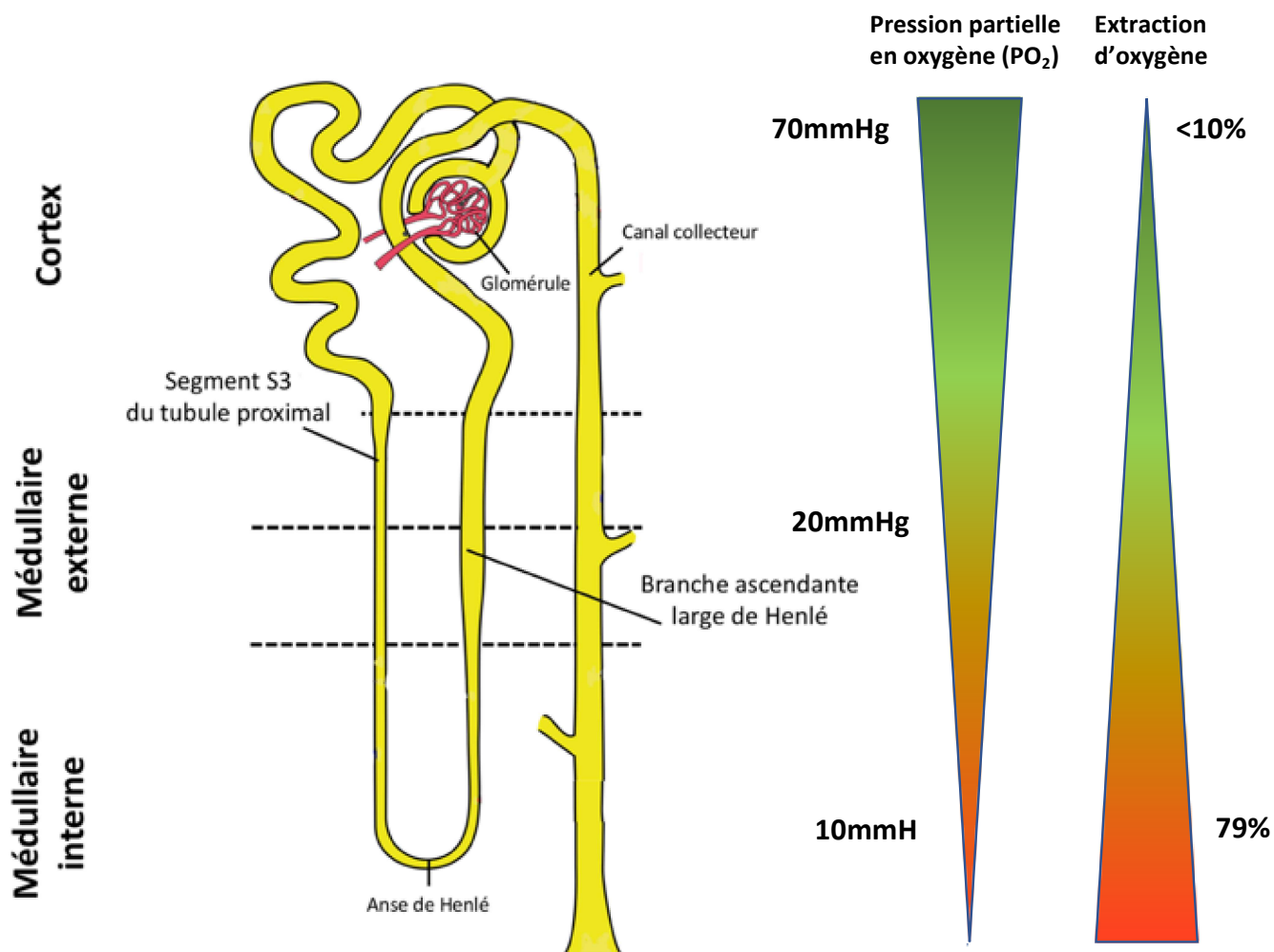


Figure 1.

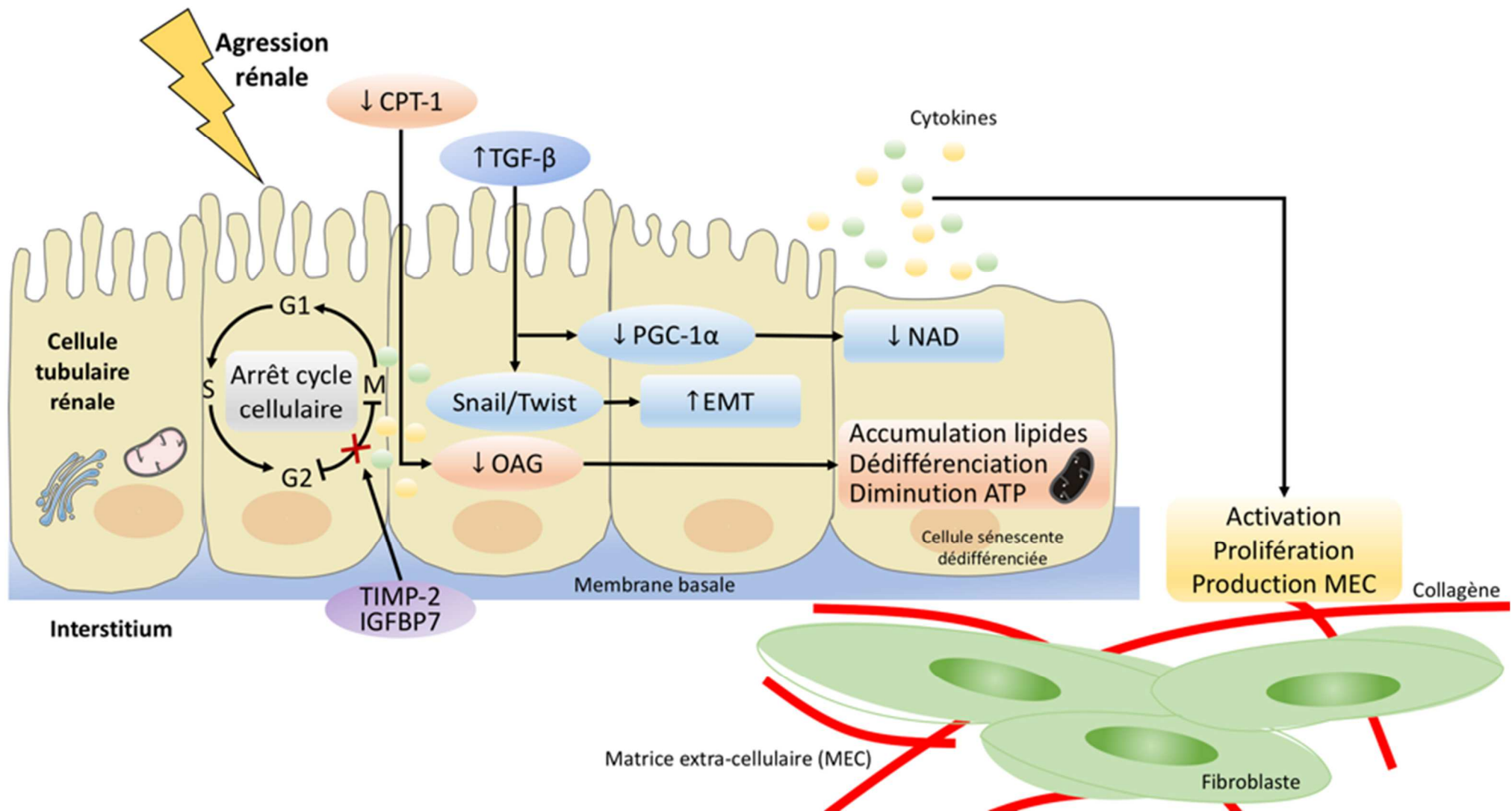


Figure 2.

Baisse du DFG

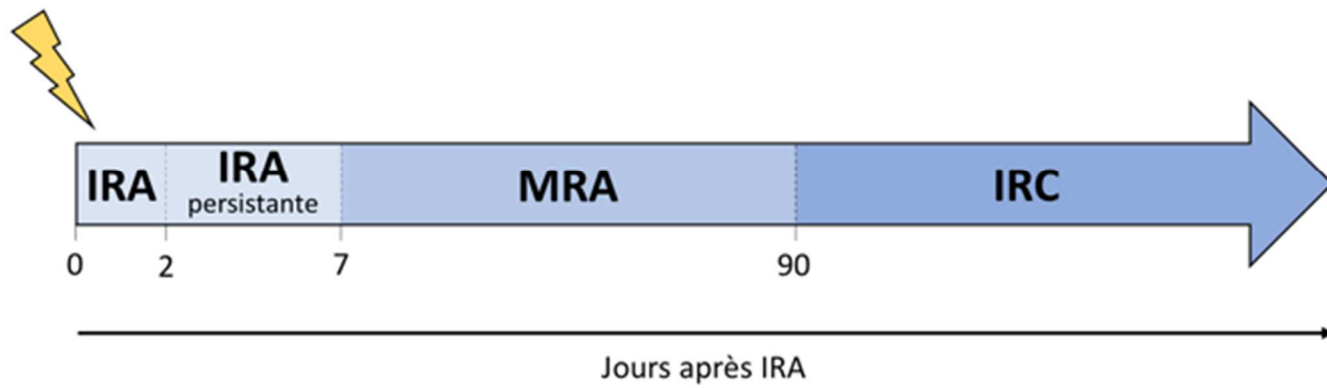


Figure 3.

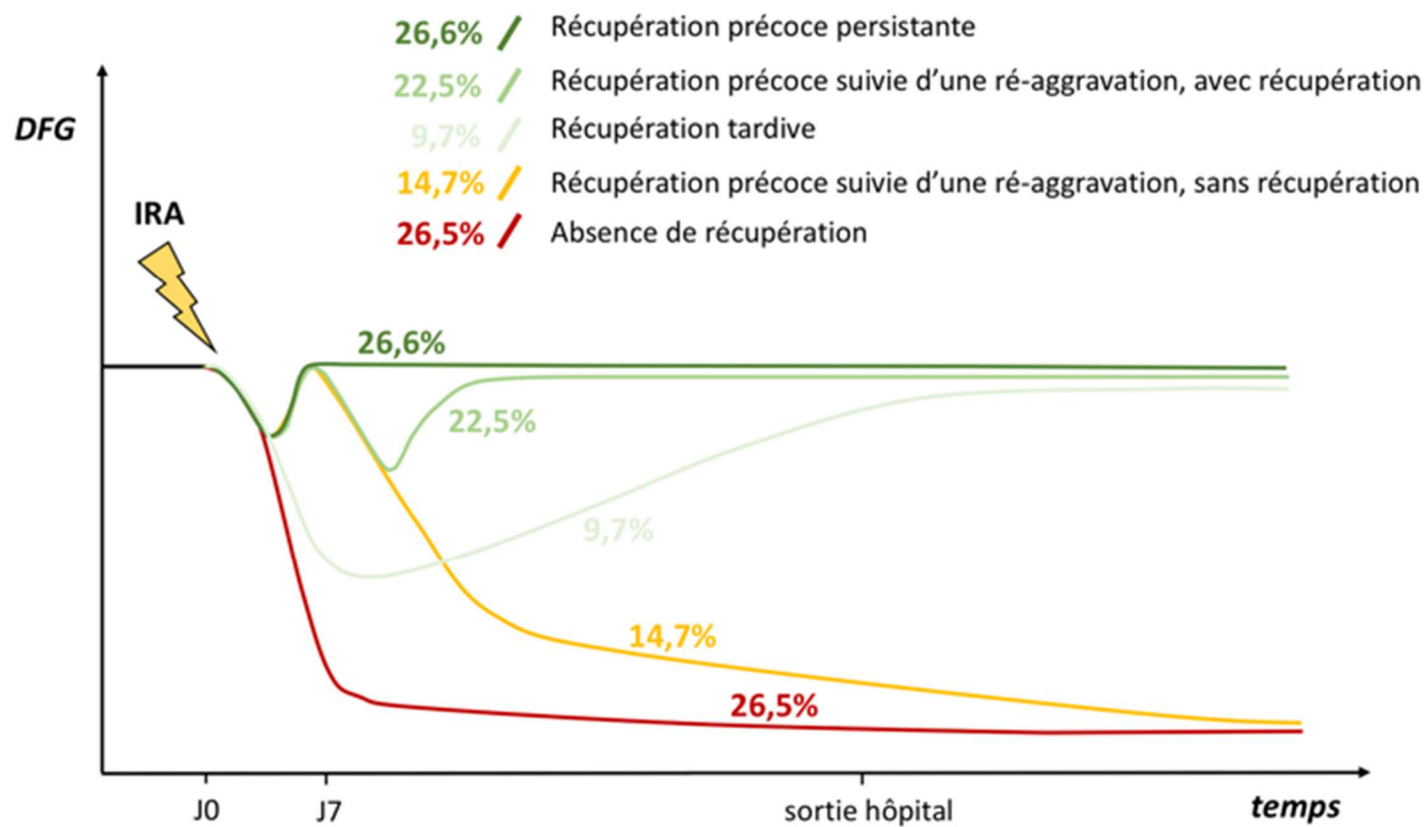


Figure 4.

**Tableau 1**

**Définition de l'insuffisance rénale aiguë selon le consensus KDIGO**

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

Le travail collaboratif KDIGO a mis à jour en 2012 la définition de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (11). Cette classification en trois stades prend en compte la créatinine plasmatique ou la nécessité d'épuration extra-rénale, mais également la diurèse.

**Tableau 2**

**Principales études épidémiologiques sur l'insuffisance rénale aiguë en réanimation**

Auteur	Année de publication	Nombre de patients	Nombre d'IRA parmi les patients	Définition de l'IRA utilisée	Définition de l'IRA à partir de créatinine et/ou de diurèse	Incidence de l'IRA (%)	Incidence d'épuration extra-rénale chez les patients avec IRA (%)
Hoste et al. (90)	2006	5383	3617	RIFLE	Créatinine et diurèse	67,2	6
Ostermann et al. (91)	2007	41 972	15 019	RIFLE	Créatinine	35,8	12,2
Bagshaw et al. (92)	2008	120 123	43 395	RIFLE	Créatinine et diurèse	36,1	
Ostermann et al. (12)	2008	22 303	7898	AKIN	Créatinine	35,4	23
Joannidis et al. (93)	2009	14 356	5093/4093*	RIFLE/AKIN	Créatinine et diurèse	35,5/28,5*	
Liborio et al. (94)	2014	18 410	10 245	KDIGO	Créatinine et diurèse	55,6	5,2
Kellum et al. (95)	2014	32 045	23 866	KDIGO	Créatinine et diurèse	74,5	7,5
Hoste et al. (2)	2015	1802	1032	KDIGO	Créatinine et diurèse	57,3	23,5


Les incidences d'IRA en réanimation rapportées dans la littérature sont variables selon les définitions choisies (RIFLE, AKIN ou KDIGO). Lorsque seul le critère de créatinine plasmatique est pris en compte, l'incidence observée est d'environ 35 %. Désormais, la plupart des études de cohorte rapportent des incidences de plus de 50 % en considérant la créatinine plasmatique et la diurèse.




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

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

**Tableau 3**

**Agressions rénales surajoutées en réanimation, mécanismes impliqués et stratégies préventives**

Agression rénale	Mécanismes impliqués	Stratégies de prévention
<b>Situations cliniques</b>		
Hypovolémie (relative ou efficace) (96)	Hypoperfusion rénale	Corriger la cause de l'hypovolémie (choc hémorragique, déshydratation extracellulaire, vasodilatation systémique) Normaliser l'état d'hydratation (NaCl 0,9 % ou cristalloïdes balancés)
Congestion veineuse rénale (96)	Augmentation de la pression sous-capsulaire rénale, réduction du débit sanguin rénal et chute du DFG	Optimiser l'état d'hydratation extracellulaire (euvolémie) en évitant l'hyperinflation hydrosodée Réduire la congestion (diurétiques ou ultrafiltration/perite patient en cas d'EER)
Produits de contraste iodés (97)	Toxicité tubulaire directe aiguë sur nécrose tubulaire aiguë (NTA) « ischémique » : augmentation de la viscosité plasmatique (diminution perfusion) et urinaire (obstruction tubulaire)	Normaliser l'état d'hydratation (NaCl 0,9 % ou cristalloïdes balancés) Produits de contraste iso-osmolaires ou hypo-osmolaires
Syndrome de lyse tumoral (98)	Dépôt de cristaux phosphocalciques et d'acide urique	Déterminer la chimio-sensibilité de la tumeur et son extension Hyperhydratation Administration d'un traitement hypo-uricémiant (rasburicase, allopurinol, fébuxostat) Corriger les troubles ioniques
Rhabdomyolyse (99)	Vasoconstriction intrarénale Obstruction tubulaire distale par l'uromoduline et les cylindres pigmentés granulaires Dysfonction tubulaire proximale par agression oxydative	Corriger l'état d'hydratation (NaCl 0,9 % ou cristalloïdes balancés) et rétablir l'hémodynamique systémique
<b>Tableaux néphrologiques</b>		
<b>Atteintes vasculaires</b>		
Maladie des embolies de cristaux de cholestérol (100) 	Dépôts de cristaux de cholestérol dans les artères de petit calibre (rupture de plaques athéromateuses) : cathétérisme artériel, chirurgie des gros vaisseaux, thrombolyse ou anticoagulation Réaction inflammatoire locale et activation du complément	Vigilance en cas de geste à risque chez un patient athéromateux Arrêt de l'anticoagulation, le cas échéant Corticothérapie à discuter
Microangiopathie thrombotique (MAT) (101)	Anémie hémolytique mécanique et thrombopénie de consommation : formation de thrombi fibrineux	Traitements symptomatiques (contrôle de l'HTA, EER si nécessaire)

	occlusifs des vaisseaux de petit calibre : • syndrome hémolytique et urémique (SHU) : - typique (toxines <i>Shiga-like</i> ) - atypique (mutation du complément) - infections, médicaments, cancers... • purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	Échanges plasmatiques, caplacizumab (PTT), rituximab, corticothérapie (PTT) ou anticorps monoclonal anti-C5 du complément (SHU atypique)
<b>Autres atteintes</b>		
Néphropathie interstitielle aiguë (102) 	Médicaments (70 % des cas) : antibiotiques (bêta-lactamines, fluoroquinolones), antiviraux (aciclovir), anticonvulsivants Infections, maladies auto-immunes, idiopathique	Arrêt du traitement ou traitement étiologique Corticothérapie à discuter
Néphropathie glomérulaire aiguë (103) 	Association d'une protéinurie avec hématurie (voire HTA, œdème et IRA) Glomérulonéphrite rapidement progressive (anticorps anti-MBG : maladie de Goodpasture, dépôts complexes immuns, ANCA : pauci-immune) Syndrome néphritique aigu : post-streptococcique	Corticothérapie, échanges plasmatiques, cyclophosphamide (Goodpasture) ou rituximab (ANCA)
<b>Traitements</b>		
<b>Antibiotiques et antifongiques</b>		
Aminosides (104)	Toxicité tubulaire directe aiguë, réduction du DFG (atteinte des cellules mésangiales) et réduction du débit sanguin rénal par augmentation des résistances vasculaires	Corriger l'état d'hydratation Dose unique journalière Adaptation pharmacologique (pic et résiduelle)
Vancomycine (105)	Toxicité tubulaire directe et stress oxydatif Précipitation intra-tubulaire	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale (résiduelle)
Amoxicilline (106,107)	Cristallurie microscopique ou macroscopique en cas de posologie élevée (endocardite)	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale
Aciclovir (108)	Cristallurie	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale Administration lente par infusion
Amphotéricine B (109)	Toxicité tubulaire directe aiguë Vasoconstriction de l'artéiole afférente Perte de la polarité des cellules tubulaires (tube contourné distal)	Corriger l'état d'hydratation Adaptation posologique à la fonction rénale Privilégier les formulations lipidiques
<b>Autres traitements</b>		

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (110), anticonvulsivants (102)	NTIA (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë)	Respecter les indications de prescription Prescription en fonction de la balance bénéfice/risque
Antivitamine K (AVK) (111,112) et anticoagulants oraux directs (AOD) (113)	NTIA (fluindione) Néphropathie liée aux anticoagulants (hémorragie glomérulaire), formations de cylindres érythrocytaires tubulaires distaux et dépôts ferriques intracytoplasmiques tubulaires (AOD)	Privilégier un autre anticoagulant oral que fluindione Surveillance régulière de l'INR (AVK) Si possible, arrêt temporaire de l'anticoagulation Corticothérapie à discuter au cas par cas
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (114)	IRA « fonctionnelle » : vasoconstriction artériole rénale afférente NTIA Nécrose papillaire Atteinte glomérulaire immuno-allergique	Corriger l'état d'hydratation Prescription limitée dans le temps
Hydroxyéthylamidons (HEA) (115)	Néphrose osmotique : internalisation des solutés osmotiques avec accumulation des lysosomes et vacuolisation épithéliale jusqu'à l'obstruction luminale	HEA contre-indiqués en réanimation Usage de cristalloïdes (balancés ou non)

Facteurs d'agressions rénales (situations cliniques et traitements) susceptibles d'être rencontrés en réanimation pouvant favoriser l'apparition d'une IRA, ainsi que les mécanismes impliqués. Nous proposons plusieurs stratégies préventives afin de limiter ces facteurs d'agressions.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ANCA : anticorps anti-cytoplasme nucléaire ; AOD : anticoagulants oraux directs ; ARAlI : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 ; AVK : antivitamine K ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; INR : *International normalized ratio* ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; HEA : hydroxyéthylamidons ; MAT : microangiopathie thrombotique ; NaCl 0,9 % : chlorure de sodium 0,9 % ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; NTIA : néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone



Biopsie rénale à discuter au cas par cas

**Tableau 4**

**Phénotype rénal, prévalence et pronostic à un an (décès ou nécessité d'épuration extra-rénale) selon Kellum et al. (62)**

Phénotype	Prévalence	Pronostic à un an (décès ou nécessité d'EER)
-----------	------------	--

Récupération rénale précoce persistante	26,6 %	11 %
Récupération précoce suivie d'une ré-aggravation, avec récupération rénale	22,5 %	31 %
Récupération précoce suivie d'une ré-aggravation, sans récupération rénale	14,7 %	60 %
Récupération rénale tardive et prolongée	9,7 %	27 %
Absence de récupération rénale	26,5 %	60 %

Modélisation de cinq phénotypes différents de récupération rénale au décours d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë (KDIGO 2 et 3) en réanimation médicale ou chirurgicale selon Kellum et al. (62). Chaque phénotype présente une prévalence variable et un pronostic à un an (décès ou nécessité d'épuration extra-rénale) différent.

EER : épuration extra-rénale

## Tableau 5

### Tableau d'aide au suivi néphrologique, durant la consultation post-réanimation

	Risque vert	Risque orange	Risque rouge
<b>Gravité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation</b>	IRA KDIGO 1 ou KDIGO 2 : • $< 3$ fois la créatinine de référence • créatinine plasmatique $< 354 \mu\text{mol/L}$ • pas d'épuration extra-rénale	IRA KDIGO 3 : • $> 3$ fois la créatinine de référence • créatinine plasmatique $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ • épuration extra-rénale	
<b>Diabète</b>	Pas de diabète	Diabète de type 1 ou de type 2	
<b>Hypertension artérielle (HTA)</b>	Pas d'HTA (tension artérielle $< 140/90 \text{ mmHg}$ et pas de traitement antihypertenseur)	HTA déséquilibrée ( $140-180 \text{ mmHg}/90-110 \text{ mmHg}$ )	HTA déséquilibrée ( $> 180/110 \text{ mmHg}$ )
<b>Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : DFG</b>	DFG en CKD-Epi $\geq 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$	DFG en CKD-Epi : $30$ à $60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$	DFG en CKD-Epi $< 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$
<b>Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : récupération rénale</b>	Récupération rénale (créatinine $< 125 \%$ de la créatinine de référence, si disponible)	Absence de récupération rénale (créatinine $\geq 125 \%$ de la créatinine de référence, si disponible)	
<b>Bilan biologique de réévaluation en consultation post-réanimation : protéinurie</b>	Protéinurie $< 30 \text{ mg/mmol}$ de créatininurie	Protéinurie $\geq 30 \text{ mg/mmol}$ de créatininurie	
Risque rouge : contact téléphonique immédiat avec un néphrologue Et consultation néphrologique dans un délai $< 1$ mois $\geq 1$ risque orange : consultation néphrologique dans les 3 à 6 mois Risque vert uniquement : lettre au médecin traitant et bilan biologique annuel			

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

DFG : débit de filtration glomérulaire ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MRA : maladie rénale aiguë

\* Une protéinurie de rang glomérulaire ( $> 100 \text{ mg/mmol}$  ou  $> 1 \text{ g/jour}$ ) nécessite de s'assurer de l'absence de pathologie glomérulaire proliférative grâce à la présence d'une

protéinurie précédent le séjour en réanimation de niveau équivalent et du contexte clinique.  
En cas de doute, l'avis d'un néphrologue est nécessaire.