

Récupération après insuffisance rénale

Aurélien Bataille, Matthieu Legrand

Département d'Anesthésie-Réanimation et Centre de traitement des brûlés, Hôpital Saint Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

1. DÉFINITIONS DE L'insuffisance rénale aiguë

1.1 Les stades de l'insuffisance rénale aiguë

Des modifications successives ont été apportées aux recommandations sur la définition de l'IRA. Après RIFLE en 2004¹ puis AKIN en 2007², une synthèse a eu lieu lors du travail collaboratif KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012). Aujourd'hui, bien que cette définition ait des limites, notamment pour les formes les plus frustes d'agression rénales, cette synthèse permet une uniformisation de la définition de l'insuffisance rénale aiguë (*acute kidney injury* des anglosaxons).

L'insuffisance rénale aiguë est définie par les critères suivants :

- Augmentation de la créatinine de ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ sur une période de 48h ; ou
- Augmentation de la créatinine de ≥ 1.5 fois la valeur de base sur une période de 7 jours ; ou
- Diminution de la diurèse de < 0.5 ml/kg/h sur 6h

Différents stades d'intensité pathologique croissante sont proposés :

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	$\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5$ ml/kg/h pendant ≥ 12 h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ; ou créatinine plasmatique ≥ 354 $\mu\text{mol/l}$; ou mise en route d'une épuration extrarénale	$< 0,3$ ml/kg/h pendant ≥ 24 h ou anurie pendant ≥ 12 h

Le stade chez un patient donné est déterminé par le critère le plus péjoratif entre « créatinine plasmatique » et « diurèse ». L'IRA est donc définie par une réduction de la filtration glomérulaire diagnostiquée en pratique par :

- la réduction de la clairance de la créatinine plasmatique et donc son augmentation sur deux prélèvements successifs, et/ou
- la réduction du débit urinaire, en deçà de 0,5 ml/kg/h de diurèse.

Cette stratification a permis plusieurs avancées. La première est la normalisation des définitions et l'homogénéisation des pratiques. Cette stratification a permis d'attirer l'attention des cliniciens sur la surveillance du débit urinaire et rappeler la nécessité d'un dosage régulier de la créatinine en situation à risque. La deuxième est d'ordre sémiologique. Aujourd'hui, les patients sont uniformément classés selon cette définition en recherche clinique. La troisième avancée est d'ordre pronostique. Ainsi une hausse de la créatinine plasmatique ou un épisode d'oligurie (combinés, ou individuellement) selon cette définition, a été associée à une augmentation du risque de mortalité en réanimation. De plus, sans grande surprise, un stade de l'IRA plus élevé, est associé à une mortalité plus importante. Des limites existent à ces définitions arbitraires et à cette stratification précise. Deux semblent au premier plan. La première est que la définition des seuils semble difficile à apprécier au plan physiopathologique. L'agression rénale et la souffrance tubulaire et glomérulaire relèvent effectivement d'un processus *continu*. La deuxième limite s'intéresse à la nature même du diagnostic positif d'IRA : la réduction du débit de filtration glomérulaire, et en aucun cas la nature ou sévérité des lésions histologiques est illustré par ces définitions. Les experts sollicités pour KDIGO relèvent bien que les données cliniques sur lesquelles sont fondées ces définitions proviennent pour l'essentiel de données obtenues chez des patients de réanimation et non dans les services hospitaliers non aigus.

1.2. Approche nosologique de la récupération de l'insuffisance rénale.

L'attention portée à la récupération est plus récente. Il existe des définitions qui sont actuellement opérationnelles, mais sans qu'il existe le même large consensus que pour la définition de l'IRA. Il est probable qu'elles seront amenées à être modifiées dans le futur, car des éléments diagnostiques manquent pour la mesure précise de la fonction rénale une fois l'IRA installée. Une évolution est donc attendue et donc souhaitable, car elle sera le témoin d'une meilleure approche nosologique de la récupération rénale. Néanmoins les éléments actuels les plus récents proviennent du consensus du groupe ADQI (*Acute Disease Quality Initiative*) et sont les suivants³ :

- Une **IRA persistante** caractérise une IRA, définie par les critères de créatinine plasmatique ou de débit urinaire KDIGO, qui se prolonge plus de 48 heures après le début de l'IRA. Une récupération complète de l'IRA, définie selon les critères KDIGO, dans les 48 heures après le début de l'IRA caractérise une **IRA de récupération rapide**. Il est à noter que le terme fonctionnel ou « pré-rénal » de l'IRA n'est pas repris. Il est maintenant établi que cette dichotomie entre le caractère fonctionnel et organique de l'IRA est erroné, des dommages tubulaires ayant été observé même dans les formes dites « fonctionnelles » de l'IRA et qu'à l'inverse une fonction tubulaire conservée a pu être observée dans des cas d'IRA non rapidement réversibles. Le caractère rapidement réversible ou persistant relève donc plus de la persistance et de la profondeur de l'agression et du terrain plus que de mécanismes différents chez les patients de réanimation.
- Bien que la durée de récupération d'une IRA persistante soit inconnue, un minimum de 48 heures est nécessaire pour séparer deux épisodes distincts d'IRA.
- Le terme de **maladie rénale aiguë** est proposé pour définir l'évolution de l'état pathologique après agression rénale aiguë. L'IRA et la **maladie rénale aiguë** sont un continuum (Figure 1). Une IRA prolongée devient souvent une maladie rénale aiguë. La maladie rénale aiguë est définie par un épisode d'IRA avec au minimum un stade 1 KDIGO d'une durée de 7 jours ou plus.
- La maladie rénale aiguë décrit une agression rénale ou une perte de fonction d'une durée de 7 à 90 jours après l'exposition à un épisode d'IRA. L'histoire naturelle d'une maladie rénale aiguë est d'évoluer vers la récupération (au moins partielle), la récurrence d'une IRA, la progression vers l'IRC et/ou la mort.
- Une maladie rénale aiguë qui persiste plus de 90 jours est considérée comme une insuffisance rénale chronique.
- La **récupération rénale** après maladie rénale aiguë peut être définie de façon opérationnelle comme une réduction de la profondeur de l'IRA selon les critères KDIGO (baisse de la créatinine plasmatique et augmentation du débit urinaire). La récupération peut être affinée par l'intégration des modifications du débit de filtration glomérulaire, du taux des biomarqueurs d'agression rénale et/ou de la réserve de fonction rénale.

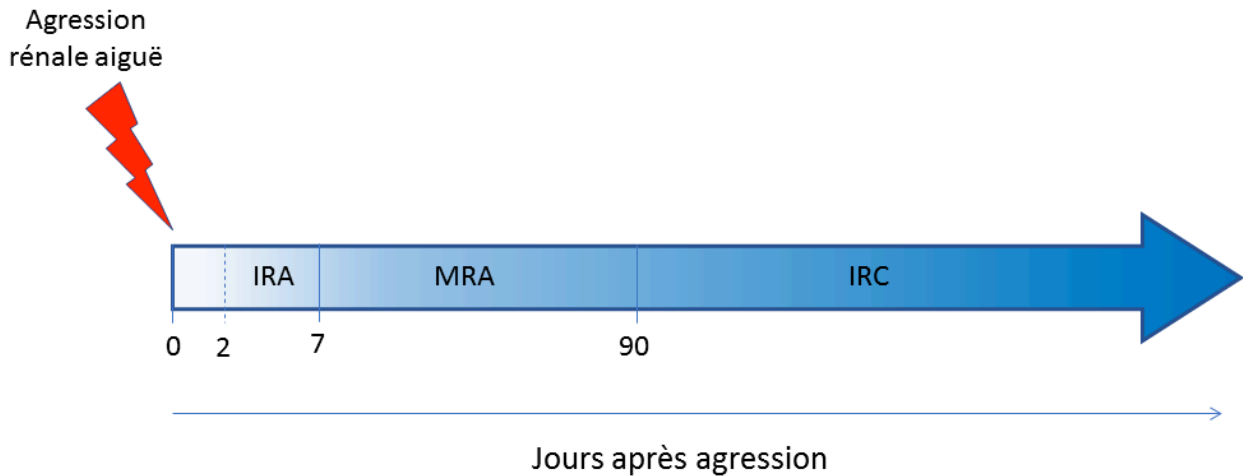


Figure 1. *Continuum* de l'insuffisance rénale aiguë, de la maladie rénale aiguë et de l'insuffisance rénale chronique (adapté de Chawla et al. 2017³). IRA : insuffisance rénale aiguë (transitoire ou persistante) – MRA : maladie rénale aiguë – IRC : insuffisance rénale chronique.

Il existe un besoin urgent pour des outils cliniques permettant de mesurer précisément la fonction rénale dans le contexte de l'IRA, car ceux utilisables en routine sont inopérants dans cette situation. Actuellement, la clairance urinaire de la créatinine semble être un bon évaluateur disponible pour estimer la fonction rénale dans le contexte d'une IRA persistante. Celle-ci est supérieure à la seule mesure de la créatinine plasmatique chez les patients de réanimation du fait de la perte de la masse musculaire importante pendant leur séjour, diminuant la concentration plasmatique de créatinine indépendamment du débit de filtration glomérulaire. Ceci explique que les équations pour estimer le débit de filtration glomérulaire dans la situation de l'IRC ne sont pas validées pour l'évaluation de la fonction rénale dans le contexte d'une IRA persistante. La place des biomarqueurs et notamment ceux reflétant l'agression tubulaire est à préciser pour l'aide à l'identification des patients au cours de l'évolution après agression rénale aiguë.

La problématique de l'évaluation de la récupération de la fonction rénale affronte également la problématique de la connaissance de la fonction antérieure. On sait que l'un des facteurs de risque d'IRA est l'IRC et donc il convient d'essayer scrupuleusement d'obtenir la fonction rénale de base.⁴

2. EPIDEMIOLOGIE ET HISTORIQUE DE L'ASSOCIATION IRA-IRC

2.1 Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë

Les agressions rénales aiguës touchent les reins natifs d'une proportion importante de patients hospitalisés. Évidemment, les incidences rapportées sont dépendantes des définitions adoptées. Dans une des plus larges études de cohorte (29 269 patients), l'incidence en réanimation est de 5,7 % si l'IRA est définie par une oligurie inférieure à 200 ml/12h et/ou une urée plasmatique supérieure à 30 mmol/L, avec un recours chez 4,2 % des patients à l'épuration extrarénale.⁵ Cette incidence de l'IRA en réanimation passe à 57,2 % si on prend les critères KDIGO avec 13,5 % d'épuration extrarénale sur une cohorte (1802 patients) plus récente.⁶ En chirurgie cardiaque, l'incidence selon les critères AKIN et RIFLE va de 17 à 49 %.⁷ L'étude la plus large (de 24 747 patients) rapporte 30 % d'IRA. Le recours à l'épuration extrarénale atteint 2 à 6 % des patients. En chirurgie non cardiaque, le chiffre de 1 % des patients opérés fait référence sur les plus larges cohortes^{4,8} qui sont américaines (15 102 et 75 952 patients) et développées pour proposer un score pronostique de survenue d'une IRA postopératoire sur les caractéristiques démographiques des patients. La définition d'une IRA en transplantation est plus difficile et moins consensuelle. En ce qui concerne la période de greffe, un des critères les plus admis et suivi est l'absence de reprise de fonction rénale, définie par le recours à l'épuration extrarénale dans les 7 jours suivant la greffe.⁹ Les incidences rapportées sont très variables et peuvent aller de 4 à 10 % chez les patients avec donneurs vivants et de 5 à 50 % pour les donneurs décédés.¹⁰

2.2 La genèse de l'association pathologique entre insuffisance rénale aiguë et chronique

Quel est le lien entre insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique (IRC) ? Existe-t-il une relation causale entre ces deux entités pathologiques ? L'insuffisance rénale aiguë n'est-elle qu'un accélérateur du déclin de la fonction rénale chez les patients porteurs d'une atteinte rénale chronique ?

L'intérêt pour cette problématique a émergé lorsque des investigateurs se sont intéressés au pronostic à long terme des patients ayant souffert d'une IRA. Quatre études publiées en 2009 ont souligné un lien épidémiologique. Une première méta-analyse¹¹ a rassemblé 27 études rapportant une évolution néphrologique après un épisode d'insuffisance rénale aiguë. Le suivi assuré au décours était d'au moins 6 mois mais avec des définitions très variables de l'IRA. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients ayant eu un épisode d'IRA était de 7,8 pour 100 patients-année et l'incidence de la mise en dialyse (IRC terminale) était de 4,9 pour 100 patients-année. En excluant les patients avec une insuffisance rénale chronique préexistante, ces incidences chutaient à 6,2 et 4,2 pour 100 patients-années respectivement. Le manque de groupe contrôle dans

cette méta-analyse limite la comparaison avec un groupe indemne d'IRA. Aucune des 27 études incluses ne rapportait l'incidence de l'IRA chez des patients contrôles sans IRA mais potentiellement porteurs de facteurs de risque d'IRC. L'incidence des patients ayant récupéré une fonction rénale après l'épisode d'IRA n'était pas rapportée non plus.

Cette problématique est véritablement mise en lumière en septembre grâce à une publication dans le *JAMA*¹² et l'association est renforcée grâce à l'examen de critère plus univoque chez les patients. Ce travail de cohorte a assuré, après leur sortie de réanimation, un suivi médian de 3 ans chez des patients dont la moyenne d'âge était de 62 ans. Les sujets IRA étant définis par un recours à l'épuration extrarénale au cours de leur séjour en réanimation initial. Le hazard ratio était de 3,23 pour la mise en dialyse chronique au cours du suivi chez les 3769 sujets IRA, comparé à des sujets témoins. En octobre, une étude de plus grande envergure¹³ rassemblant 556 090 adultes Américains inclus sur une période de 8 années confirmait que chez des patients ayant un débit de filtration glomérulaire préexistant supérieur ou égal à 45 ml/min/1,73 m² et qui ont survécu à l'hospitalisation, la présence d'une IRA nécessitant la dialyse était un facteur indépendant associé à un risque 28 fois supérieur de développer une IRC stade 4 ou 5 et à un risque doublé de mortalité pendant le suivi. Une autre étude de cohorte¹⁴ de 113 272 patients rapportait une incidence plus élevée d'insuffisance rénale chronique à distance d'une IRA que chez un groupe contrôle. L'IRC concernait 13,2 % des patients ayant un diagnostic d'IRA et 20 % des patients diagnostiqués avec une nécrose tubulaire aiguë. Le délai indicatif d'installation de l'IRC était de 57 et 11 mois respectivement, pour les 20% de patients développant le plus rapidement une IRC. Le diagnostic étiologique précis de nécrose tubulaire aiguë dans cette étude n'était pas confirmé histologiquement. Néanmoins, le pronostic est plus péjoratif.

Cette année 2009 a été charnière dans la focalisation de l'attention sur le pronostic rénal à long terme des patients atteints d'IRA. La détermination d'un lien causal certain entre IRA et IRC reste néanmoins à établir. En effet, des modèles alternatifs sont proposés pour expliquer l'association de ces situations. Il est notamment opposé le fait que les facteurs de risques entre IRA et IRC sont certainement partagés. IRA et IRC pourraient donc être deux entités distinctes partageant les mêmes causes ou facteurs de susceptibilité. L'association épidémiologique pourrait aussi être expliquée si c'est l'IRC qui était un facteur de risque d'IRA. Enfin, la maladie rénale chronique n'est pas toujours diagnostiquée du fait de la chute tardive du débit de filtration glomérulaire dans son évolution.¹⁵

2.3 Hypothèses physiopathologique de l'évolution de la fonction rénale entre IRA et diagnostic d'IRC

Plusieurs hypothèses non exclusives sont opposées à une relation causale directe pour expliquer le développement d'une IRC à distance d'une agression rénale aiguë :

- IRA et IRC sont l'expression d'une même agression rénale préexistante, il existe des facteurs de risques communs,
- l'insuffisance rénale chronique est préalable et est elle-même facteur de risque de développement d'une IRA,
- absence de récupération parfaite après IRA : la « réserve fonctionnelle rénale » est altérée.

Néanmoins, aucune n'explique théoriquement le parcours des patients indemnes d'insuffisance rénale qui, après une agression limitée dans le temps, récupèrent une fonction rénale mais cependant à distance développent une IRC. Des études vont donc s'attacher à mesurer plus précisément ce lien dans ces conditions.

Une étude cohorte s'est intéressée à la récupération rénale après IRA.¹⁶ Sur 190 714 patients suivis, 3,7 % ont développé une IRA, définie par un doublement de la créatinine plasmatique (KDIGO stade 2). 69,5 % des patients IRA survivants ont récupéré dans les 150 jours de suivi (créatinine plasmatique au moins égale à 25 % de la valeur de base) et 9,8 % gardaient une créatinine au moins égale à deux fois la créatinine de base. Après un suivi médian de 34 mois, la mortalité et la IRC terminale étaient supérieures dans les groupes IRA n'ayant pas récupéré par rapport au groupe IRA ayant récupéré, elles même supérieures à celle du groupe sans IRA. Le hazard ratio pour le critère composite (doublement de la créatinine ou IRC terminale) était de 4,13 (IC 95 %, 3.38 - 5.04) pour les patients IRA n'ayant pas récupéré par rapport à ceux ayant récupéré. Une analyse de sensibilité sur la définition de la récupération rénale mettait en évidence que la survie rénale à long terme commençait à décroître après une récupération inférieure à 25-35 % la valeur de la créatinine plasmatique de base, si on les compare à un groupe contrôle avec une récupération définie par une variation inférieure à 5 % de la créatinine. Ce seuil de sensibilité pour la récupération était de 55 % de la créatinine de base pour une association avec la mortalité. Néanmoins il persistait un facteur confondant, les patients ayant eu un IRA avaient un DFG de base inférieur au group indemne suggérant une atteinte rénale chronique dans cette population.

Une étude s'est intéressée spécifiquement aux patients ayant récupéré une fonction rénale normale¹⁷ en rassemblant des patients ayant un DFG > 60 ml/min/1,73 m². La récupération complète était définie par une créatinine plasmatique égale au maximum à 110 % de la valeur de base avant la sortie de l'hospitalisation. Elle rassemblait 719 patients ayant eu une IRA (critère AKIN) et ayant complètement récupéré. Au cours d'une période de suivi médian de 2,5 années, 108 (15 %) patients avec récupération complète de la fonction rénale ont développé une IRC (stade 3). Comparativement, seulement 3 % des patients témoins ont développé une IRC. Un épisode d'IRA ayant récupéré était associée à un risque accru de stade 3 d'IRC dans l'analyse brute (hazard ratio:

5.93 (IC 95 % : 4,49 - 7,84). Ceci était également vrai après ajustement sur des caractéristiques associées à l'IRC (principalement âge, sexe, hypertension et créatinine plasmatique de base) : la récupération complète de la fonction rénale après un épisode de AKI restait associée à une augmentation de près de 4 fois dans le risque de développer un stade 3 d'IRC. Ces résultats obtenus chez des patients sans insuffisance rénale préalable et ayant récupéré une fonction rénale au décours de l'agression aiguë ont été complétés par une étude avec un nombre plus grand de patients : 1610 cas d'IRA résolutive sans IRC préalable (DFG>60ml/min/1.73m²), appariés avec 3652 sujets contrôles.¹⁸ Le DFG moyen après récupération de l'épisode d'IRA était de 98,5 ml/min/1,73m². La durée de l'épisode était de moins de 24 heures pour 75 % des patients. Dans cette situation, le hazard ratio pour le développement d'une IRC *de novo* après ajustement était encore significatif mais plus faible à 1,91 (IC 95 % : 1,75 – 2,09). Cette accélération du déclin de la fonction rénale était aussi associée à la mortalité à long terme.¹⁹ Chaque diminution de 1 mL/min/1.73 m² de DFG estimé chez les patients qui progressent vers les stade 3, 4 et 5 d'IRC augmentait la mortalité de 0.7 %, 2.3 %, et 4.1 %, respectivement.

Ces études sur les reins natifs sont complétées par les études réalisées en transplantation rénale. C'est une situation où l'agression ischémique est caricaturale, car obligatoire lors du geste chirurgical d'explantation-implantation. Une étude s'est intéressée aux facteurs de risque de reprise retardée de fonction.²⁰ En pratique, cette reprise retardée est une dysfonction initiale du greffon définie, comme on l'a vu, par une nécessité d'épuration extrarénale dans les 7 jours suivant la greffe.⁹ Elle est la conséquence de l'ensemble des agressions rénales ayant lieu au cours de la procédure de greffe dans son ensemble. Il était mis en évidence dans cette cohorte de 5234 patients que plus le risque de reprise retardée de fonction est élevé, plus la durée de vie du greffon à distance est limitée. En d'autres termes, plus l'agression rénale péritransplantation est importante, plus la survie rénale est limitée, de manière non surprenante. Cela complète l'approche sur les reins natifs et donne des arguments fort pour l'existence d'un lien IRA-IRC. Cette relation est remarquablement mise en exergue par une étude française.²¹ À partir de 3839 patients transplantés entre 2000 et 2011, une relation indépendante et proportionnelle entre la durée d'ischémie froide et la survie du greffon a été mise en évidence. En pratique, chaque heure d'ischémie froide supplémentaire entraînait une réduction de la durée de vie du greffon avec un hazard ratio à 1,013. L'association avec la mortalité était également présente (hazard ratio 1,018). Les auteurs soulignaient que l'intérêt clinique de ces résultats est majeur, la durée d'ischémie froide étant un paramètre accessible à des modifications de prise en charge.

2.4. Mécanismes en jeu dans la physiopathologie de l'IRC au décours d'un épisode d'IRA.

Une exploration expérimentale des mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette perte de fonction accélérée a été menée en parallèle afin d'ouvrir des pistes pour un traitement qui pourrait changer ce devenir. Alors qu'on pensait que l'épithélium récupérait *ad integrum*,²² avec conceptuellement, un cercle vertueux possible entre agression et réparation tissulaire, l'étude du parcours des patients est venue contredire cette représentation que l'on calquait sur l'évolution de l'histologie rénale. La notion de *maladaptive repair* a donc émergé.²³ Après une agression limitée dans le temps, typiquement une nécrose tubulaire ischémique, la réparation épithéliale à partir des cellules survivantes s'opère. Mais des modifications infrahistologiques - alors que la microarchitecture est préservée - surviennent néanmoins et dans tous les compartiments du rein : arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, senescence cellulaire, production de cytokines profibrogéniques et inflammation chronique, activation des péricytes et des myofibroblastes interstitiels. Trois mécanismes principaux en jeu dans ces cellules tubulaires rassemblent un haut niveau de preuve dans le processus du développement de la fibrose rénale. Le groupe de Joseph Bonventre²⁴ a mis en évidence une perturbation du cycle cellulaire après agression rénale, en utilisant différents modèles d'agression tubulaire (agression ischémique modérée ou profonde, par clampage du pédicule rénale ; modèle toxique à base d'acide aristolochique ; modèle d'obstruction urétérale unilatérale). Au décours immédiat de toutes ces agressions, il y a prolifération des cellules tubulaires. Si l'agression tubulaire est suffisante pour entraîner de la fibrose interstitielle, il persiste alors un contingent cellulaire bloqué en phase G2/M. Effectivement, cette population ne persiste pas dans le modèle d'agression ischémique modérée qui ne conduit pas à une fibrose rénale alors qu'elle est présente si l'ischémie a été prolongée. *In vitro*, cet arrêt de phase est associé à la synthèse par l'épithélium tubulaire de TGF- β 1 (*transforming growth factor*) et du CTGF (*connective tissue growth factor*), protéines clés dans les voies de contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire et de la fibrose. Il y a bien causalité entre l'arrêt du cycle et la synthèse de ces facteurs pro-fibrotiques : la levée de l'arrêt du cycle en G2/M par des inhibiteurs de p53 dans le modèle ischémique atténue la fibrose rénale et *a contrario* l'administration d'un inhibiteur de la *cyclin dependent kinase-1* - induisant un arrêt réversible en phase G2/M – induit la synthèse de gènes profibrotiques. C'est la voie JNK (c-jun NH(2)-terminal kinase) qui est activée lors de cet arrêt du cycle et qui est promoteur de la synthèse de ces facteurs.²⁵

La deuxième anomalie importante décrite dans la fibrose rénale concerne le métabolisme des cellules épithéliales. L'équipe de Katalin Susztak²⁶ est parti d'une analyse de biopsies rénales de patients souffrant de néphropathie diabétique ou hypertensive ayant un DFG < 60 ml/min/1,72 m² et sur lesquelles était confirmée la présence de lésions de fibrose interstitielle. En réalisant une analyse transcriptomique à partir de microdissections, ils ont trouvé une expression différente des gènes des voies du métabolisme des acides gras, de la β -oxydation, du catabolisme des acides aminés et du

métabolisme des hydrates de carbones par rapport à des biopsies contrôles. Plus précisément, les gènes impliqués dans l'oxydation des acides gras étaient fortement diminués, au premier plan desquels leurs facteurs de transcription régulateur PPARA et PPARGC1A. Ces anomalies des transcrits des gènes du métabolisme étaient retrouvées dans un modèle de fibrose rénale génétique ou toxique (acide folique) chez la souris. Morphologiquement, la fibrose était associée à une accumulation pathologique de lipides intracellulaires dans les cellules épithéliales. Or, la principale source d'énergie dans les cellules épithéliales en condition physiologique ce sont les acides gras. Expérimentalement, le TGF- β 1 entraîne une baisse de l'oxydation des acides gras par induction directe de Smad3 qui à son tour se fixe sur une région intronique de PPARGC1A pour une inhibition de sa transcription. L'atténuation de la fibrose par l'augmentation de l'oxydation des acides gras est démontrée dans les modèles chez la souris, notamment grâce à l'apport exogène de fenofibrate, activateur de PPARA. L'etoxomir (inhibiteur de l'oxydation des acides gras par inhibition irréversible de CPT1 (carnitine palmitoyltransferase-1), enzyme clé dans l'initiation de l'oxydation des acides gras), induit une baisse de la production d'ATP par les cellules tubulaires et entraîne une apoptose cellulaire. Et un apport d'etoxomir chez la souris induit une fibrose interstitielle rénale.

Le troisième mécanisme profibrotique mis en évidence après agression rénale dans les cellules tubulaires est un ensemble de modifications phénotypiques regroupé sous le terme de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) partielle. Deux équipes mettent en lumière son induction *via* l'activation d'un « *master gene* », Snail1.^{27,28} Au cours de la fibrose, les cellules tubulaires expriment progressivement des marqueurs mésenchymateux (parmi lesquels la vimentine ou l'actine α 2), et perdent l'expression de certains transporteurs épithéliaux tels que la pompe Na/K ATPase ou l'aquaporine 1. On parle alors d'EMT, qui est un terme provenant de l'analyse histologique et morphologique rénale.^{29,30} L'activation de Snail1 entraîne l'expression de gènes profibrosant sous le contrôle du TGF- β 1. Son inactivation (siRNA ou délétion génique) est capable d'atténuer la fibrose en maintenant le phénotype épithélial des cellules tubulaires, ainsi que leur propriété de différenciation tubulaire après prolifération lors de la réparation épithéliale. On parle d'EMT partielle, car les cellules tubulaires ne semblent pas migrer hors de la structure tubulaire (à la différence de l'EMT durant l'embyrogénèse ou le processus de métastases des carcinomes) et donc ne contribuent pas directement à l'augmentation du contingent cellulaire de l'interstitium (myofibroblastes et péricytes) comme cela avait été évoqué – et fortement contesté - auparavant.³¹ Ces trois mécanismes sont probablement communs ou combinés dans la pathologie rénale chronique. Ils éclairent le destin tubulaire et rénal après une agression même aiguë.

3. IMPACT DES TECHNIQUES D'EPURATION EXTRA-RENALE SUR LA RECUPERATION DE LA FONCTION RENALE APRES INSUFFISANCE RENALE AIGUE

Devant l'absence de preuve de la supériorité d'une modalité d'épuration extrarénale vis-à-vis d'une autre au cours de l'épisode d'IRA, les recommandations préconisent d'utiliser les méthodes intermittentes et continues comme des thérapies complémentaires chez les patients souffrant d'IRA. Sans haut niveau de preuve, il est suggéré d'utiliser plutôt les méthodes continues chez les patients en instabilité hémodynamique et chez les patients cérébro-lésés ou avec augmentation de la pression intracrânienne (KDIGO, 2012).

En ce qui concerne la récupération de la fonction rénale, les éléments épidémiologiques semblent indiquer que les méthodes continues sont moins associées à une dysfonction rénale chronique dans les suites de l'épisode d'IRA. C'est d'abord ce qui est rapporté dans une méta-analyse de la Cochrane de 2007.³² Cette étude s'intéresse à la comparaison des méthodes intermittentes et continues pour l'ensemble des aspects de l'épuration extrarénale. En ce qui concerne spécifiquement le pronostic rénal à long terme, l'analyse a été faite sur un nombre très réduit d'études. Il n'y avait pas de différence sur la dépendance à la dialyse (161 patients, 3 essais randomisés). La fonction rénale à la sortie de l'hôpital (créatinine plasmatique), chez les patients survivants avec un DFG > 15 ml/min, n'était pas différente (129 patients, 1 essai randomisé).

Une plus large méta-analyse est parue en 2013.³³ Après une analyse systématique des études parues, elle a inclus 7 essais randomisés (472 patients survivants après IRA) et 16 études observationnelles (3505 patients survivants après IRA). La durée de suivi était variable, allant de 28 jours à 90 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Sur l'ensemble des études retenues, une méthode intermittente était associée à un plus grand risque à la dépendance à la dialyse comparés à une méthode continue (risque relatif 1,73 [1,35-2,20]). Cette association n'était pas retrouvée si l'analyse n'incluait que pour les essais randomisés, même si 2 essais qui comprenaient de la SLED (*slow low-efficiency dialysis*) dans le bras méthode intermittente étaient exclus de l'analyse. Effectivement, il existait une grande hétérogénéité des patients inclus : stabilité hémodynamique, gravité initiale, caractère mono ou multicentrique... variaient d'un essai à l'autre. Les résultats obtenus chez les patients des 16 études observationnelles étaient consistants avec le résultat principal et la différence de pronostic rénal à long terme était retrouvée en analyse en sous-groupes chez les patients avec une insuffisance rénale chronique préexistante ou non (risques relatifs 2.21 [1.57-3.11] et 2.18 [1.39-3.43], respectivement).

Jusqu'à maintenant les études sur la comparaison des techniques d'épuration extrarénale continues et intermittentes se sont principalement intéressées à la mortalité précoce comme critère de jugement et n'ont pas conclu à des différences. Les résultats obtenus de façon rétrospective sur la

fonction rénale à distance poussent à reconsidérer le critère de jugement principal des éventuelles futures études interventionnelles. Il conviendrait de s'intéresser aux patients survivants et à la récupération de la fonction rénale. Si la réduction de la mortalité reste l'objectif en réanimation, l'amélioration du pronostic rénal à long terme reste un objectif thérapeutique important. La fonction rénale est effectivement associée à la qualité de vie des patients, aux complications cardiovasculaires et à la mortalité secondaire.

4. STRATÉGIE GLOBALE D'OPTIMISATION DE PRISE EN CHARGE AFIN DE LIMITER LA SURVENUE DE DR APRÈS IRA

La stratégie d'optimisation est à initier dès le début de l'épisode d'IRA. Sur le modèle des agressions cérébrales secondaires, il convient de limiter les agressions rénales secondaires qui peuvent se surimposer à l'étiologie spécifique de l'épisode d'IRA et limiter la récupération rénale. En particulier les toxiques (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, amphotéricine B), sont à limiter dans une perspective bénéfice-risque. L'optimisation hémodynamique doit être constante afin de limiter les épisodes d'hypoperfusion rénale et un monitoring hémodynamique est parfois justifié. Cette optimisation est essentielle : dans le contexte péri-opératoire, il faut rappeler que seule l'optimisation hémodynamique peropératoire a montré son bénéfice dans la prévention de l'IRA (KDIGO). En miroir, il faut probablement limiter l'hyperinflation hydrosodée. Une des conséquences directes et importantes de l'IRA est la dérégulation de la balance hydrosodée. Le diagnostic d'IRA non-volume dépendante (*volume unresponsive acute kidney injury*) est à identifier dans l'histoire naturelle des patients, car la surcharge sera alors spécifiquement responsable d'une morbidité propre³⁴ et est associée à la sévérité de l'IRA.³⁵ Dans cette situation, l'œdème tissulaire et la surcharge est probablement un facteur de mauvaise perfusion rénale.³⁶ Les mécanismes rapportés sont l'augmentation de la pression intra-abdominale et la congestion veineuse.³⁷ L'utilisation de diurétiques – avec en première intention le furosémide - pour l'aide à la maîtrise du bilan entrée-sortie peut alors être bénéfique.³⁸

Au décours de l'IRA, il convient d'avoir une évaluation précise de la fonction rénale. Pour beaucoup de patients c'est une étape difficile. Souvent à la sortie de la réanimation, la fonction rénale ne peut pas être évaluée de façon satisfaisante. Le débit de filtration glomérulaire n'est pas stable, la production de créatinine non plus, avec une masse musculaire souvent diminuée.³⁹ Le volume de distribution de la créatinine et de l'urée est modifié. La mesure de la fonction rénale doit donc se surveiller à la sortie de réanimation. Certains recommandent d'adresser les patients ayant développé une IRA à un médecin néphrologue. Dans une étude de cohorte suivant des patients de 1996 à 2008, 1184 individus ayant bénéficié d'un suivi néphrologique après un épisode d'IRA ont

été matchés grâce à un score de propension à des sujets contrôles n'ayant pas eu de suivi néphrologique. L'incidence de la mortalité toutes causes confondues était inférieure dans le groupe suivi néphrologique avec un hazard ratio de 0.76 [0.62-0.93].⁴⁰ Ainsi, la SFAR dans sa recommandation formalisée d'experts de 2015 incite les praticiens à un suivi au décours de l'hospitalisation en réanimation, avec la recommandation d'« évaluer la fonction rénale des patients ayant présenté une IRA 6 mois après la survenue de l'épisode aigu ». On pourrait proposer une attitude plus active chez les patients à distance de l'épisode d'IRA (dans ses formes probablement les plus sévères du fait des contraintes logistiques inhérentes) avec la mise en place de mesures thérapeutiques.⁴¹ Mais aucune étude n'a pour le moment testé le bénéfice d'un traitement néphroprotecteur au long cours tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. D'autres molécules telles que les fibrates ciblant spécifiquement les mécanismes pathologiques en cause dans la progression de fibrose rénale et font le lien entre IRA et IRC pourraient être proposés dans des études futures.

5. CONCLUSION

Il est désormais admis que les patients ayant souffert d'une IRA sont plus à risque d'IRC et de mortalité, quelle que soit l'évolution de leur fonction rénale au décours immédiat de l'épisode d'agression rénale et quelle que soit leur fonction rénale antérieure. Cela a motivé la proposition d'un suivi néphrologique à distance par certaines équipes, dans l'espoir de diagnostiquer plus rapidement l'éventuel développement d'une IRC et d'engager des mesures de protection rénale non spécifiques.

Références

- 1 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: R204-212.
- 2 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 Lond Engl* 2007; 11: R31.

- 3 Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 241–257.
- 4 Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 2009; 110: 505–515.
- 5 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
- 6 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: 1411–1423.
- 7 Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2015; 10: 500–514.
- 8 Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007; 107: 892–902.
- 9 Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation* 2013; 96: 885–889.
- 10 Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2008; 23: 2995–3003.
- 11 Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2009; 53: 961–973.
- 12 Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179–1185.
- 13 Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76: 893–899.

- 14 Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76: 1089–1097.
- 15 Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol JASN* 2012; 23: 979–984.
- 16 Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2013; 8: 194–202.
- 17 Jones J, Holmen J, De Graauw J, Jovanovich A, Thornton S, Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2012; 60: 402–408.
- 18 Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81: 477–485.
- 19 Lai C-F, Wu V-C, Huang T-M, Yeh Y-C, Wang K-C, Han Y-Y et al. Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors. *Crit Care Lond Engl* 2012; 16: R123.
- 20 Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2010; 10: 2279–2286.
- 21 Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015; 87: 343–349.
- 22 Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448–1460.
- 23 Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 264–276.
- 24 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: 535–543, 1p following 143.

- 25 Ma FY, Sachchithananthan M, Flanc RS, Nikolic-Paterson DJ. Mitogen activated protein kinases in renal fibrosis. *Front Biosci Sch Ed* 2009; 1: 171–187.
- 26 Kang HM, Ahn SH, Choi P, Ko Y-A, 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.
- 27 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: 989–997.
- 28 Lovisa S, LeBleu 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.
- 29 Hertig A, Anglicheau D, Verine J, Pallet N, Touzot M, Ancel P-Y et al. Early epithelial phenotypic changes predict graft fibrosis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008; 19: 1584–1591.
- 30 Xu-Dubois Y-C, Galichon P, Brocheriou I, Baugey E, Morichon R, Jouanneau C et al. Expression of the transcriptional regulator snail1 in kidney transplants displaying epithelial-to-mesenchymal transition features. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2014; 29: 2136–2144.
- 31 Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest* 2011; 121: 468–474.
- 32 Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; : CD003773.
- 33 Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 987–997.
- 34 Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl* 2013; 17: R14.

- 35 Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M, 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 Lond Engl* 2015; 19: 371.
- 36 Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42: 2109–2117.
- 37 Butcher BW, Liu KD. Fluid overload in AKI: epiphenomenon or putative effect on mortality? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 593–598.
- 38 Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2011; 6: 966–973.
- 39 Batt J, Herridge M, Dos Santos C. Mechanism of ICU-acquired weakness: skeletal muscle loss in critical illness. *Intensive Care Med* 2017. doi:10.1007/s00134-017-4758-4.
- 40 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: 901–908.
- 41 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: 880–882.