



HAL
open science

Insuffisance rénale aiguë en réanimation : facteurs de risque d'origine iatrogène et devenir à long terme

Matthieu Jamme

► **To cite this version:**

Matthieu Jamme. Insuffisance rénale aiguë en réanimation : facteurs de risque d'origine iatrogène et devenir à long terme. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR010 . tel-03891274

HAL Id: tel-03891274

<https://theses.hal.science/tel-03891274v1>

Submitted on 9 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Insuffisance rénale aiguë en réanimation : Facteurs de risque d'origine iatrogène et devenir à long terme

Acute kidney injury in intensive care unit: iatrogenic risk factors and long-term prognosis

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570, Santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique - Epidémiologie
Graduate School : Santé Publique. Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (Université Paris Saclay, UVSQ, INSERM)**, sous la direction de **Guillaume GERI, PU-PH**

Thèse soutenue à Villejuif, le 14 septembre 2022, par

Matthieu JAMME

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Lara ZAFRANI PU PH, Université de Paris	Présidente
Emmanuel CANET PU PH, Université de Nantes	Rapporteur & Examineur
Alexandre LAUTRETTE PU PH, Université de Clermont Ferrand	Rapporteur & Examineur
Julie BERTRAND CR, Université Paris Cité	Examinatrice
Marie ESSIG PU PH, Université Paris Saclay	Examinatrice
Nathanael LAPIDUS MCU PH, Sorbonne Université	Examineur
Renaud SNANOUDJ PU PH, Université Paris Saclay	Examineur

Titre : Insuffisance rénale aiguë en réanimation : Facteurs de risque d'origine iatrogène et devenir à long terme

Mots clés : Maladie rénale chronique, réanimation, hémodynamique, insuffisance rénale aiguë, ventilation mécanique, devenir à long terme

Résumé : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication observée chez 50% des patients admis en réanimation. Impactant fortement le pronostic à court terme, l'IRA semble aussi associé à un sur risque de maladie rénale chronique (MRC). Du fait de l'importante diversité des processus physiopathologiques impliqués dans le développement de l'IRA et l'identification de facteur de risque majoritairement non accessibles à une intervention humaine, la gestion thérapeutique de l'IRA reste à ce jour limitée. L'objectif de ce travail est double : (1) confirmer l'impact à long terme de l'IRA et (2) identifier des facteurs de risque iatrogène potentiellement impliqué dans le développement de l'IRA.

Pour cela, plusieurs bases de données composées essentiellement de patients admis en unité de soins critiques ont été analysées à partir de méthodes statistiques adaptées au format longitudinal de certaines covariables et à la situation de compétition.

Nous avons identifié que l'IRA est un facteur indépendant de survenue de MRC. Parmi les facteurs de risque analysés, nous avons mis en évidence un impact de la ventilation mécanique invasive via la pression expiratoire positive, la pression veineuse centrale et l'hypercapnie sur le risque de développer une IRA. Nous avons observé que certaines trajectoires de chlorémie, en particulier celles croissantes étaient plus associées à l'IRA. Nous avons rapporté pour la 1^{ère} fois l'impact négatif au niveau rénal de la formation de cristaux d'amoxicilline.

Au total, notre travail a permis de confirmer l'impact rénal à long terme de l'IRA y compris chez les patients récupérant ad integrum une fonction rénale. Parmi les interventions thérapeutiques réalisées en réanimation : la ventilation mécanique, les modifications de chlorémie et l'utilisation de forte dose d'antibiotiques semblent majorer le risque de défaillance rénale.

Title : Acute kidney injury in intensive care unit: Iatrogenic risk factors and long-term prognosis

Keywords : Chronic kidney disease, intensive care, acute kidney injury, mechanical ventilation, long-term outcome

Abstract : Acute kidney injury (AKI) is a common complication observed in half of intensive care unit patients. Associated with a poor short-term outcome, AKI seems to be associated with an increased risk of chronic kidney disease (CKD) in survivors. Due to the diversity of pathophysiological processes involved in the development of AKI and the identification of risk factors that are mostly inaccessible to human intervention, the therapeutic management of AKI remains limited. The aim of this study is twofold: (1) to confirm the long-term impact of AKI and (2) to identify iatrogenic risk factors potentially involved in the development of AKI.

We analysed several databases composed of ICU patients and used statistical methods adapted to the longitudinal format and the competition situation.

We identified AKI as an independent factor in the occurrence of CKD. Among the risk factors analysed, we found an impact of invasive mechanical ventilation via positive end-expiratory pressure, central venous pressure and hypercapnia on the risk of developing AKI. We observed that trajectories of chloremia, in particular increasing ones, were more associated with AKI. We reported for the first time the negative renal impact of amoxicillin urinary crystal.

In total, our work has confirmed the long-term renal impact of AKI, including in patients who recover their renal function at discharge. Among the therapeutic interventions performed in the ICU: mechanical ventilation, changes in blood chloride levels and the use of high-dose antibiotics seem to increase the risk of renal failure.

1 TABLE DES MATIERES

1	TABLE DES MATIERES	4
2	LISTES DES PUBLICATIONS RELATIVES A LA THESE	7
3	REMERCIEMENTS	9
4	INTRODUCTION : L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË	11
4.1	EPIDEMIOLOGIE	11
4.1.1	<i>Une épidémiologie difficile à appréhender</i>	11
4.1.2	<i>Incidence l'IRA en réanimation sous l'ère des KDIGO</i>	29
4.2	IMPACT PRONOSTIQUE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË.....	35
4.2.1	<i>L'IRA : facteur de risque de surmortalité à court terme</i>	35
4.2.2	<i>Un pronostic à long terme de l'IRA lié au développement d'évènement cardiovasculaire</i>	43
4.2.3	<i>La maladie rénale chronique : principale conséquence de l'IRA</i>	46
4.3	FACTEURS DE RISQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË	50
4.3.1	<i>Facteurs de risques non iatrogéniques</i>	50
4.3.2	<i>Facteurs de risques d'origine iatrogénique</i>	55
4.4	PARTICULARITES STATISTIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË	67
4.4.1	<i>Rappel théoriques</i>	68
4.4.2	<i>L'IRA : un exemple de situation à risque compétitifs</i>	70
4.4.3	<i>Problématique du caractère dépendant du temps des covariables</i>	73
4.4.4	<i>Problématique liée à la gestion des données manquantes</i>	75
4.5	PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË.....	76
4.5.1	<i>Avant la survenue de l'IRA</i>	76
4.5.2	<i>Une fois l'IRA installée</i>	78
4.5.3	<i>Prévenir la survenue des complications à long terme</i>	82
5	POSITION DU PROBLEME ET HYPOTHESES D'ETUDES	84
6	HYPOTHESE 1 : EXISTE-T-IL UN SUR RISQUE DE MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE IRA INDEPENDAMMENT DU STATUT RENAL A LA SORTIE DE REANIMATION : EXEMPLE DES PATIENTS ADMIS POUR ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE ?	85
6.1	RATIONNEL	85
6.2	PATIENTS ET METHODES.....	85
6.2.1	<i>Population d'étude</i>	85
6.2.2	<i>Prise en charge initiale</i>	86
6.2.3	<i>Données recueillies</i>	86
6.2.4	<i>Critère de jugement et exposition</i>	87
6.2.5	<i>Analyses statistiques</i>	87
6.3	RESULTATS	88
6.3.1	<i>Caractéristiques à l'admission</i>	88
6.3.2	<i>Critère de jugement</i>	90
6.3.3	<i>Facteurs associés au risque de développement de la MRC</i>	92
6.3.4	<i>Relation entre l'IRA et les autres risques concurrents</i>	95
7	HYPOTHESE 2 : LA FORMATION CRISTAUX URINAIRE D'ANTIBIOTIQUE EST-ELLE UN MECANISME PROBABLE IMPLIQUE DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'IRA : EXEMPLE CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR ENDOCARDITE INFECTIEUSE ?	98
7.1	RATIONNEL	98
7.2	PATIENTS ET METHODES.....	98
7.2.1	<i>Population d'étude</i>	98
7.2.2	<i>Cristalluries : aspect technique</i>	99
7.2.3	<i>Données recueillies et aspects éthique</i>	99
7.2.4	<i>Analyses statistiques</i>	100

7.3	RESULTATS	100
7.3.1	<i>Prévalence de la présence de cristaux urinaire d'antibiotique</i>	102
7.3.2	<i>Facteurs de risque associés à la survenue de cristaux urinaire d'amoxicilline</i>	103
7.3.3	<i>Pronostic rénal</i>	104
8	HYPOTHESE 3A : LA SURVENUE D'UNE IRA PEUT-ELLE ETRE IMPACTEE PAR LES ANOMALIES DU BILAN ACIDO-BASIQUE ET LES PARAMETRES LIES A LA MECANIQUE VENTILATOIRE OBSERVES CHEZ LES PATIENTS SOUS VENTILATION MECANIQUE INVASIVE	106
8.1	RATIONNEL.....	106
8.2	PATIENTS ET METHODES.....	107
8.2.1	<i>Design de l'étude</i>	107
8.2.2	<i>Données recueillies et critère de jugement</i>	107
8.2.3	<i>Analyses statistiques</i>	107
8.2.4	<i>Cadre éthique</i>	108
8.3	RESULTATS	109
8.3.1	<i>Population d'étude</i>	109
8.3.2	<i>Caractéristiques présente durant les 24 premières heures</i>	109
8.3.3	<i>Données liés au séjour en réanimation</i>	111
	<i>Ces patients présentaient un taux élevé de complications infectieuses en particulier sous la forme de pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez 18 (23%) d'entre eux et de bactériémies dans 16 (21%) cas</i>	111
8.3.4	<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	113
8.3.5	<i>Facteurs associé à l'insuffisance rénale aiguë</i>	114
8.3.6	<i>Étude histologique</i>	118
9	HYPOTHESE 3B : L'IMPACT HEMODYNAMIQUE DE LA PRESSION POSITIVE CHEZ LES PATIENTS SOUS VENTILATION MECANIQUE INVASIVE EST UN FACTEUR MAJEUR DU DEVELOPPEMENT DE L'IRA.....	122
9.1	RATIONNEL	122
9.2	PATIENTS ET METHODES.....	122
9.2.1	<i>La base de données MIMIC-III</i>	122
9.2.2	<i>Population d'étude</i>	123
9.2.3	<i>Critère de jugement</i>	123
9.2.4	<i>Analyses statistiques</i>	124
9.3	RESULTATS.....	127
9.3.1	<i>Caractéristiques à l'admission</i>	127
9.3.2	<i>Relation entre la ventilation mécanique et le critère de jugement</i>	128
9.3.3	<i>Relation entre les paramètres de la ventilation mécanique à J1 sur l'ARF à J3</i>	131
9.3.4	<i>Relation entre les paramètres de la ventilation mécanique à J2 sur l'ARF à J4</i>	133
9.3.5	<i>Relation entre les catégories de PEEP et l'ARF selon les niveaux de PVC</i>	135
10	HYPOTHESE 4 : LE RETENTISSEMENT DES MODIFICATIONS DE CHLOREMIE SUR LA FONCTION DECOULE D'UN PHENOMENE COMPLEXE ET DYNAMIQUE DONT L'ETUDE DES TRAJECTOIRES SEMBLE PLUS ADAPTE QUE L'ANALYSE DE VALEURS DITES « SEUILS »	141
10.1	RATIONNEL	141
10.2	PATIENTS ET METHODES.....	142
10.2.1	<i>Population d'étude</i>	142
10.2.2	<i>Données recueillies et définition</i>	142
10.2.3	<i>Critère de jugement</i>	142
10.2.4	<i>Analyse statistique</i>	143
10.2.5	<i>Cadre éthique</i>	145
10.3	RESULTATS.....	145
10.3.1	<i>Population d'étude</i>	145
10.3.2	<i>Données démographiques et données biologiques à l'admission</i>	146
10.3.3	<i>Critère de jugement</i>	146
10.3.4	<i>Relation entre la chlorémie à l'admission et la survenue d'une IRA</i>	147
10.3.5	<i>Relation entre l'ensemble des chlorémies mesurées et la survenue d'une IRA</i>	150
10.3.6	<i>Trajectoires de chlorémie</i>	150

10.3.7	<i>Caractéristiques des patients entre les classes identifiées.....</i>	154
11	DISCUSSION.....	156
11.1	PRONOSTIC RENAL DE L'IRA CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS A UN ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE.....	156
11.2	FACTEURS DE RISQUE D'IRA D'ORIGINE IATROGENIQUE.....	158
11.2.1	<i>L'amoxicilline et le risque de néphropathie micro-cristalline.....</i>	158
11.2.2	<i>La ventilation mécanique : des réglages influençant l'hémodynamique et rôle de l'hypercapnie permissive</i>	159
11.2.3	<i>Effet des variations de chlore sur l'IRA : un mécanisme complexe probablement plus dynamique que répondant à une valeur seuil.....</i>	163
11.3	BILAN DE LA DERNIERE DECENNIES ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE AUTOUR DE L'IRA.....	166
11.3.1	<i>Bilan de la dernière décennie : l'ambition de la prédiction précoce, l'impact au long cours de l'IRA et la modification de certains dogmes.....</i>	166
11.3.2	<i>Perspectives à venir : un terrain de jeu large faisant la part belle aux innovations thérapeutiques.....</i>	166
11.3.3	<i>Bilan synthétique de la thèse.....</i>	167
12	ANNEXES.....	169
12.1.1	<i>Revue de la littérature sur l'insuffisance rénale aiguë en réanimation.....</i>	169
12.1.2	<i>Évaluation de l'impact sur le pronostic rénal à court terme de l'administration précoce d'EPO à forte dose chez les patients admis en réanimation pour arrêt cardio-circulatoire : une analyse post-hoc de l'étude EPO-ACR 02.....</i>	205
13	BIBLIOGRAPHIE.....	235

2 LISTES DES PUBLICATIONS RELATIVES A LA THESE

Les travaux relatifs à la thèse sont les suivants :

- Jamme M, Ait Hamou Z, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, Bougouin W, Pène F, Cariou A, Geri G. Long-term renal recovery in survivors after OHCA. Resuscitation. 2019 Aug ; 141 :144-150.
- Geri G, Ferrer L, Tran N, Celli LA, Jamme M, Lee J, Vieillard-Baron A. Cardio-pulmonary-renal interaction in ICU patients : Role of mechanical ventilation, venous congestion and perfusion deficit on worsening of renal function : Insight from the MIMIC-III database. Journal of Critical Care. 2021 Aug ;64 :100-107.
- Jamme M, Oliver L, Ternacle J, Leupeule R, Moussafeur A, Haymann JP, San S, Fiore A, Mongardon N, Daudon M, Lim P, Letavernier E. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021 Sep 27,36(10) :1955-1958
- Marchiset A, Serazin V, Ben Hadj Salem O, Pichereau C, Lima da Silva L, Au SM, Barbier C, Loubières Y, Hayon J, Gross J, Outin H, Jamme M. Dynamic risk factors of acute kidney injury in acute respiratory distress syndrom : a time-dependent competing risk analysis on severe COVID-19 patients. Submitted.
- Jamme M, Robert A, Bertocchio JP, Essig M, Geri G. Impact of chloremia values & trajectories on renal function in ICU patients. *In progress*

Les publications suivantes ont été produites pendant la réalisation de la thèse et ont aidé à l'introduction de la problématique :

- Jamme M, Ben Hadj Salem O. Is fluid resuscitation the « Keyser Soze » of acute kidney injury in trauma patients ? Critical Care. 2019 Feb 8 ;23(1) :35
- Guillemet L, Jamme M, Bougouin W, Geri G, Deye N, Vivien B, Varenne O, Pène F, Mira JP, Barat F, Treluyer JM, Hermine O, Carli P, Coste J, Cariou A. Effects of early high-dose of erythropoietin on acute kidney injury following cardiac arrest : exploratory post hoc analyses from an open-label randomized trial. Clinical Kidney Journal. 2019 June 17,13(3) :413-420
- Tamzali Y, Hertig A, Jamme M, Drouin S, Rondeau E, Luque Y. L'insuffisance rénale aiguë – Anurie. Revue du Praticien. 2019 Feb ;69(2) :e57-e64

- Chousterman B, Jamme M, Tabibzadeh N, Gaugain S, Damoiseil S, Barthélémy R. Delaying renal replacement therapy could be harmful in patient with acute brain injury. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019 Sep1 ;200(5) :645-646
- Jamme M, Geri G. Time-dependent effect, immortal bias, and competing risk : 3 components that should be handled to assess the impact of covariates on occurrence of acute kidney injury. Kidney International. 2020 Nov ;98(5) :1348
- Llitjos JF, Meslin S, Bredin S, Jamme M, Pène F. Aminoglycosides for the treatment of septic shock : a propensity based study. Critical Care. 2020 Sep21 ;24(1) :567
- Ferlicot S*, Jamme M*, Gaillard F, Oniszczyk J, Couturier A, May O, Grünenwald A, Sannier A, Moktefi A, Le Monnier O, Petit-Hoang C, Maroun N, Brodin-Sartorius A, Michon A, Doboszewicz H, Andreelli F, Guillet M, Izzedine H, Richard C, Dekeyser M, Arrestier R, Sthélé T, Lefèvre E, Mathian A, Legendre C, Mussini C, Verpont MC, Pallet N, Amoura Z, Essig M, Snanoudj R, Brocheriou-Spelle I, François H, Belenfant X, Geri G, Daugas E, Audard V, Buob D, Massy ZA, Zaidan M ; APHP/Universities/INSERM collaboration. Nephology Dialysis Transplantation. 2021 Feb 12 :gfab042
- Jamme M, Legrand M, Geri G. Outcome of acute kidney injury : how to make a difference ? Annals of Intensive Care. 2021 Apr 15,11(1) :60

Les résultats de ce travail ont par ailleurs été présentés sous la forme de communication dans les congrès suivants :

- Société de Réanimation de Langue Française (congrès 2019 et 2020)
- European Society of Intensive Care Medicine (congrès 2019 et 2020)
- Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (congrès 2019)
- European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (congrès 2019)

3 REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, pour me faire l'honneur et le privilège de participer à cette thèse,

Mr Le Professeur Emmanuel Canet, rapporteur,

Mr Le Professeur Alexandre Lautrette, rapporteur,

Mme Julie Bertrand, examinatrice,

Mme La Professeure Marie Essig, examinatrice,

Mr Le Professeur Renaud Snanoudj, examinateur,

Mr Le Docteur Nathanaël Lapidus, examinateur,

Mme La Professeure Lara Zafrani, présidente du jury,

Mr le Professeur Guillaume Geri, directeur de cette thèse, à qui j'adresse toute ma reconnaissance pour m'avoir guidé durant ce travail et toutes ces années. Je tiens tout particulièrement à le remercier pour avoir accepté cette direction, de m'avoir offert son temps et sa patience, et d'avoir partagé avec moi ses connaissances et son goût pour la recherche et la rigueur scientifique.

Mes remerciements vont également aux personnes rencontrées ces dernières années, et qui ont largement contribué à l'aboutissement de ce travail :

A l'ensemble de l'équipe de Médecine-Intensive Réanimation de l'hôpital Cochin, service duquel j'ai eu l'honneur d'exercer avec des rencontres inoubliables à tous les niveaux. J'y ai découvert la recherche clinique, le virus n'est pas parti,

A l'ensemble de l'équipe des Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale de l'hôpital Tenon, mon autre « maison », où j'ai eu l'honneur d'avoir été chef de clinique et appris la néphrologie dans une ambiance chaleureuse et bienveillante,

A l'ensemble de l'équipe de Médecine-Intensive Réanimation de l'hôpital de Poissy Saint Germain en Laye, pour leur soutien sans faille malgré des moments difficiles. Le CHIPS restera une étape très importante,

Aux étudiants (à l'époque) m'ayant aidé dans la réalisation de ces travaux, en particulier Antoine, Zakaria et Anne sans qui la réalisation de ces travaux n'aurait été possible,

Au Professeur Jérôme Lambert, de m'avoir accueilli et pris sous son aile durant mon Master 2 et qui continue à me prodiguer de précieux conseils depuis notre rencontre,

Au Professeur Benjamin Chousterman, pour sa curiosité aussi contagieuse que passionnante et sa confiance accordée à mon égard sur nos différents projets passés et futurs,

A l'institut OpenHealth pour leur soutien et leur confiance,

Enfin, je tenais en particulier à dédier ce travail à mes proches et amis, présents à mes côtés au quotidien depuis de nombreuses années, pour leur soutien sans faille et leurs précieux conseils :

A mes amis d'enfance. Nous sommes encore un noyau dur et nos retrouvailles me rappellent systématiquement à quel point notre relation est si particulière,

Aux membres du KYAFL. En dire plus n'est pas nécessaire.

A ma belle-famille pour m'avoir donné le gout de la cuisine, des jeux de société, du jardinage, et qui sait pour le golf ?

A mes parents et mes frères pour leur soutien inconditionnel et leur bienveillance sans limite,

A Amélie qui m'a fait le plus beau de tous les cadeaux avec nos 2 garçons. Tu es une épouse merveilleuse et une mère formidable.

4 INTRODUCTION : L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË

4.1 EPIDEMIOLOGIE

4.1.1 Une épidémiologie difficile à appréhender

4.1.1.1 Un concept difficilement approché défini après la seconde guerre mondiale

Si c'est Claude Galien, qui par le biais de ses travaux de physiologie expérimentale, avait identifié les reins comme les organes responsables de la production d'urine et décrit un état pathologique durant lequel la diurèse pouvait être altérée de façon quantitative, ce n'est qu'à la fin du 18^e siècle que l'anatomiste Batista Morgagni proposa pour la 1^{ère} fois un terme définissant la suppression d'émission d'urine par l'organisme (« *ischuria* ») avec une classification nosologique en fonction de la zone anatomique responsable (*ischuria urethralis*, *ischuria vesicalis*, *ischuria ureterica* et *ischuria renalis*) [1]. Peu de temps après cette classification, John Abercrombie, enseignant au *Royal College of Surgeons of Edinburgh* (RCSE) rapporta le cas d'un patient présentant une forme aiguë d'*ischuria renalis* : « *The disease seems, in general to come suddenly. The peculiar symptom is a sudden diminution of secretion of urine, which soon amounts to a complete suspension of it. The affliction is probably first considered as retention; but the catheter being employed, the bladder is found to be empty ... after several days, the patient begins to talk incoherently, and shews a tendency to stupor. This increases gradually to perfect coma, which in a few days is fatal. The occurrence of coma may be expected about the fourth or fifth day from the time when the secretion of urine becomes suspended* » [2]. Outre le fait qu'il s'agisse de la 1^{ère} description de l'évolution clinique d'une IRA, cet article est intéressant car il servit de fondement aux travaux de Richard Bright, alors étudiant au RCSE, qui publia six ans plus tard dans son « *Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by reference to morbid anatomy* », 5 observations de patients décédés d'une forme sévère de défaillance rénale chronique associant la survenue d'une albuminurie, d'œdème périphériques, d'une oligurie et de l'installation de manifestation neurologique donnant dès lors le nom de « *Bright disease* » pour définir l'ensemble des défaillances rénales [3].

La fin du 18^e siècle va se marquer par plusieurs contributions majeures sur le plan biochimique et histologique permettant une amélioration de la compréhension de la maladie de Bright. Sur le plan biochimique, où en 1879 il est décrit la survenue d'une altération de la fonction rénale sans modification du volume d'urines émises sur le plan quantitatif mais caractérisée par une diminution de la quantité de matériel pro-

téique tel que l'urée et l'acide urique [4]. Au niveau morphologique, William Bowman, histologiste au *King's college* et père fondateur de la néphropathologie, rapporta l'observation de dépôts urinaires composés de débris cellulaires et protéiques dans certaines formes aiguës de maladie de Bright [5]. Mais c'est incontestablement Francis Delafied qui, dans son rapport intitulé « *Acute Bright Disease* », fournira la 1^{ère} description histologique détaillée de l'IRA et dont la cible principale identifiée est la cellule tubulaire (« *the acute morbid process which seems to belong to the epithelium of the tubes ...The changes in the cells are: A simple swelling of cell body, especially of its network, causing it to look larger and more opaque and to take on irregular shapes; an infiltration of cell bodies with granules of fat; a death of cells, which may take the form of coagulation necrosis, or of a disintegration and crumbling of the cell bodies; a desquamation of the dead cells; a formation within the tubes of myelin globules, apparently derived from the epithelium; and a growth of new cells, to take the place of the desquamated epithelium* ») [6]. Ces travaux seront d'ailleurs crédités par William Osler dans son chapitre nommé « *Acute Bright Disease* », qu'il attribue aux agents toxiques, à la grossesse, aux brûlures, aux traumatismes ou à la chirurgie des reins [7].

Toutefois, au début du 20^e siècle, si la description du tableau clinique de l'IRA au même titre que son évolution, les rudiments de la physiopathologie ainsi que plusieurs étiologies étaient raisonnablement bien caractérisés, l'IRA continuait toutefois à être désignée sous disparates identités participant à une confusion des genres (**Tableau 1**).

Il faudra attendre la Première Guerre mondiale pour que l'IRA fasse l'objet d'une attention toute particulière. Au printemps 1915, l'ensemble de la communauté médicale militaire constatât l'apparition d'une pathologie chez plusieurs milliers de soldats développant une fièvre, une dyspnée, des céphalées, des œdèmes périphériques et des anomalies du sédiment urinaire (hématurie et albuminurie). Du fait du nombre important de malades, cette affection, alors appelée « Néphrite des tranchées », va faire l'objet d'une mise en relation des principaux acteurs issus de la communauté scientifique de divers pays afin d'en déterminer les causes et d'en améliorer la prise en charge [8]. C'est dans ce contexte que dans leur rapport publié en 1917 « *A contribution to the study of "War Nephritis"* », les capitaines Davies et Weldon décrivent les caractéristiques morphologiques et cliniques de 53 patients ayant présenté avant leur décès une IRA. Dans leur rapport, il est y rapporté l'observation de lésions essentiellement tubulaires (« *The following features have been strikingly constant throughout the whole series: (1) Degeneration of the epithelium of the convoluted tubules; (2) absence of interstitial inflammatory changes; (3) absence of glomerular changes except*

in the seven cases which showed evidence of fibrosis; (4) absence of changes of the collected tubules ») [9]. Peu après en 1918, Charles Richet et Lucien Flament rapportaient l'impact pronostique de l'observation isolée d'une diminution du volume de la diurèse et de la concentration urinaire d'urée mesurée chez les blessés admis en hôpital-ambulance [10].

Mais c'est durant la seconde guerre mondiale que ces lésions histologiques seront redécrites avec une résonance bien plus importante. En 1941, les capitaines Bywaters et Beall rapportaient une série de 4 cas de patients admis pour Crush syndrome durant le Blitz de Londres. Dans leurs observations, les patients avaient en commun un syndrome d'écrasement de membre avec un état de choc à l'admission. Mais bien que l'instabilité hémodynamique initiale était résolue après réhydratation permettant le retour à un état clinique jugé satisfaisant, les patients vont développer dans un second temps, en quelques jours, un tableau fatal marqué par une diminution de l'émission d'urine prenant de surcroît une couleur porto, une aggravation du tableau de surcharge hydrique et une augmentation de la concentration sanguine d'urée. Les autopsies réalisées ont alors révélé les mêmes lésions observées par Delafield, Davies et Weldon à savoir une dégénérescence tubulaire proximale associée à la présence de débris pigmentés au sein de la lumière tubulaire distale [11]. La raison pour laquelle ces travaux ont été plus largement diffusés que leurs prédécesseurs est qu'au moment où Bywaters et Bealls redécouvrirent la lésion aiguë du rein, la compréhension de la fonction et de la physiologie rénale était à un stade beaucoup plus avancé qu'elle ne l'avait alors jamais été. Et surtout, la discipline de la médecine expérimentale en général, en particulier celle de l'étude de la fonction rénale, étaient devenues dès lors plus sophistiquées qu'à aucun autre moment dans le passé. Ce sont ces efforts de recherche qui ont permis d'étudier la lésion rénale aiguë sur laquelle Bywaters et Beall avaient braqué les projecteurs.

En c'est ainsi qu'en 1951, Homer W. Smith (1895-1962), dans son livre « *The kidney - structure and function in health and disease* » consacra un chapitre entier aux IRA liées aux blessures traumatiques et introduisit par la même occasion le terme d'« *Acute Renal Failure* » (ARF). Cette même dénomination sera par la suite reprise par Jean Oliver (1888 – 1976) dans un numéro du *Journal of Clinical Investigation* confirmant par-là, cette identité unique autour de laquelle les travaux se rallieraient et permettraient de surmonter la disparité et la dispersion des connaissances qui s'étaient accumulées [12].

Tableau 1. Sélection de dénomination de l'insuffisance rénale aiguë dans la littérature

Période	Nom
Avant la 1^{ère} guerre mondiale	
1760	Ischuria Renalis
1879	Renal inadequacy
1888	Hysterical ischuria
-	Acute Bright Disease
1917	Vasomotric nephrosis
1918	Trench nephritis
1923	Toxic nephritis
1923	Necroziting nephrosis
1937	Traumatic nephritis
1938	Acute hematogenous interstitial nephrosis
-	Acute toxic nephrosis
-	Transfusion kidney
Après la 2nde guerre mondiale	
1941	Cursh syndrome
1942	Pressure ischemia
1942	Traumatic anuria
1944	Crush kidney syndrome
1945	Traumatic uremia
1946	Lower nephron nephrosis
1947	Hemoglobulinuric nephrosis
1948	Shock kidney
1949	Acute uremia
1951	Acute renal failure

4.1.1.2 Un terme unique mais un long tâtonnement dans la recherche de sa meilleure définition

L'ARF dorénavant identifiée dans la littérature scientifique, est ainsi définie comme une « diminution brutale et soutenue de la fonction rénale ». Si la principale qualité

de cette définition résida dans sa simplicité expliquant sa rapide adoption au sein de la communauté scientifique, cette dernière constitua toutefois son principal défaut. Laisant ainsi le libre choix aux chercheurs sur les paramètres retenus concernant la cinétique d'apparition, la durée et surtout sur l'évaluation de la fonction rénale, il sera ainsi observé plus d'une soixantaine de définitions différentes durant les 50 années suivant les écrits d' Homer W.Smith (**Tableau 2**).

Afin d'en comprendre mieux les raisons, il convient de revenir aux bases de physiologie rénale. Les reins sont des organes à multiples fonctionnalités. A côté de la fonction principale d'épuration des déchets accumulés dans l'organisme via l'émission d'urine, les reins assurent un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur, de l'équilibre acido-basique, du remodelage osseux, du contrôle de la pression artérielle, du bilan hydrique et de l'érythropoïèse. Toutefois, aussi importante soit la place du rein dans toutes les fonctions secondaires décrites, elles sont soit partagées avec d'autres organes (contrôle de l'équilibre acidobasique avec les poumons, impact des glandes surrénale et de la fonction hépatique sur l'axe rénine-angiotensine-aldostérone), soit non mesurable de façon simple dans la pratique clinique quotidienne. C'est pourquoi, les chercheurs se sont rapidement accordés sur 2 mesures approchant au mieux la fonction rénale : la mesure de la diurèse et/ou la mesure de la quantité de déchets dans le sang.

Malheureusement, ces marqueurs se révéleront imparfaits dans l'évaluation de la fonction rénale. Concernant la diurèse, si sa diminution de façon prolongée présente une bonne spécificité avec la défaillance rénale aiguë, un nombre important d'IRA, y compris sévères, vont rapidement être décrites chez des patients ne présentant pas d'altération de la diurèse [13, 14]. Quant à la mesure de la quantité de déchets, les 3 proxy les plus utilisés seront sans aucun doute le dosage sérique de l'urée, le dosage sérique de la créatinine (SCr) et le recours à l'épuration extra rénale (EER). Historiquement, le plus utilisée, de façon quasi exclusive, dans les études publiées à la sortie de la Seconde Guerre Mondiale est l'urée [15–19]. Ce produit de dégradation des déchets azotés, du fait de ses propriétés biochimiques (hydrophilie, faible poids moléculaire) peut toutefois faire l'objet de variations majeures durant certaines situations d'hypercatabolismes (apport protidique, hémorragie digestive, hypovolémie) responsables d'une forte diminution de spécificité dans l'IRA. Bien plus spécifique que l'urée, la SCr, du fait de sa totale filtration au niveau glomérulaire associée à sa non-réabsorption et une faible sécrétion tubulaire, a rapidement été identifiée comme le biomarqueur diagnostique de la défaillance rénale. Ainsi, la SCr s'ajoutera ou remplacera rapidement l'urée comme critère diagnostique de l'IRA avec dans un premier temps l'utilisation de seuils jugés pathologiques variant de 120 μ mol/L [20] à 600 μ mol/L [21]. La SCr étant le produit de dégradation de la créatine présente au sein des fibres musculaires squelettiques, il a été logiquement démontré une forte corrélation entre la masse musculaire des patients et la valeur de la SCr. Un seuil de SCr n'ayant donc pas la même signification entre 2 patients d'âge, de sexe, de poids et/ou d'ethnie différente, le recours aux variations absolues [22, 23]

ou relatives [24–26] de SCr apparaitront durant les années 80. Concernant le recours à l'EER, ce dernier a souvent été utilisé comme critère diagnostique pour les IRA les plus sévères [21, 27–30]. Mais la forte variation des critères de mise en œuvre de la suppléance rénale ainsi que l'évolution chronologique des techniques rendent difficile l'extrapolation actuelle des résultats observés historiquement [21, 27, 30–39].

C'est pourquoi, à l'aube des années 90, l'IRA est devenue une entité difficile à appréhender sur le plan épidémiologique avec une incidence incertaine et une morbi-mortalité majeure malgré l'amélioration des techniques de suppléance et la généralisation des services de réanimation. Si bien évidemment, une partie de cette caractéristique épidémiologique s'explique aussi par la prise en charge d'une population plus âgée [20], plus sévère à l'admission [21] ou plus comorbide [40–43], l'impact du choix du critère diagnostique de la dysfonction rénale a semble-t-il joué un rôle prépondérant. D'ailleurs, au cours de la décennie 1990-2000, il a été possible d'observer une incidence de l'IRA oscillante de 4% [44] à 48% [45] avec une mortalité associée variant de 19% [46] à plus de 60% [47].

Tableau 2. Sélection d'études évaluant l'incidence ou l'impact de l'IRA de 1960 à 2005

Auteur	Effectif	Type de malade	Epoque	Pays	Cinétique de l'IRA	Durée de l'IRA	Evaluation de la fonction rénale	Incidence	Mortalité
Eliahou et al [15]	4453	Hospitalisation	1960-1970	Israel	NC	NC	Urée > 21mmol/L	5%	61%
Balsolv et al [48]	499	Soins aiguë	1960-1970	Danemark	NC	NC	Anurie	NC	78%
Amerio et al [16]	235	Hospitalisation	1960-1980	Italie	NC	NC	Oligurie + ↗ de l'Urée + NaU > 30mEq/L + Absence de réponse après 200mg de furosemide	NC	46.3%
Turney et al [21]	243	Reanimation	1960-1990	UK	NC	NC	SCr > 600µmol/L ou Recours à l'EER	NC	63%
Marshall et al [49]	215	Chirurgicaux	1970-1980	Australie	NC	NC	NC	NC	49%
Yeboah et al [17]	424	Chirurgie cardiaque	1970-1980	UK	NC	NC	Urée > 28.5mmol/L + K < 5mmol/L + diurèse > 500mL/j	30%	43%
Hilberman et al [25-29][50]	204	Chirurgie cardiaque	1970-1980	USA	NC	NC	Recours à l'EER ou Urée > 25mmol/L + FeNa > 1% + ↘ de DFG de la SCr > 30%	7.5%	64.7%
Abel et al [51]	NA	Essai clinique	1970-1980	USA	24H	NC	SCr > 3mg/dL + ratio Urée/SCr < 20 ou diurèse < 200mL/jour	NC	39%
Stone et al [18]	42	Hospitalisation	1970-1980	USA	24h	NC	↗ Urée + SCr non précisée ou diurèse < 500mL/jour	NC	28%
Kennedy et al [19]	251	Hospitalisation	1970-1980	UK	NC	NC	↘ Osmolalité urinaire diminuée ou oligurie ou Urée > 15mmol/L	30%	44%
Anderson et al [13]		Hospitalisation	1970-1980	USA	24h	NC	SCr > 2mg/dL + Diurèse < 400mL/jour	NC	36%
Karatson et al [52]		Hospitalisation	1970-1980	Hongrie	NC	NC	Recours à l'EER	NC	40.7%
McMurray et al [27]		Hospitalisation	1970-1980	USA	NC	NC	Recours à l'EER	NC	37%
Tsai et al [53]	123	Hospitalisation	1970-1980	USA	NC	NC	NC	14.7%	78.6%
Ring Larsen et al	80	Hospitalisation	1970-1980	Danemark	NC	NC	SCr > 200µmol/L sans déshydrata-	60%	94%

[54]							tion		
Kraman et al [55]	868	Reanimation	1970-1980	USA	NC	NC	SCr > 2mg/dL + Urée/SCr < 20 ou toute SCr > 4mg/dL	10.8%	81.1%
Cullen et al [22]	226	Reanimation	1970-1980	USA	NC	NC	↗ de l'Urée ou ↗ de la SCr ou Décès avec oligurie	35%	89%
Sweet et al [56]	410	Reanimation	1970-1980	USA	24H	NC	SCr > 2mg/dL	10%	44%
Wilkins et al [57]	475	Reanimation	1970-1980	UK	NC	> 24h	SCr > 180µmol/L + Urée > 8mmol/L	23%	88%
Martinez vea et al [14]	28	Reanimation	1970-1980	Espagne	24h	NC	SCr > 2mg/dL + Diurèse < 400mL/jour	NC	89%%
Rasmussen et al [58]	148	Reanimation	1970-1980	Australie	NC	NC	SCr > 2mg/dL	NC	53%
Kleinkhecht et al [59]	500	Soins aigües	1970-1980	France	NC	NC	NC	NC	34%
Tran et al [60]	267	Hospitalisation	1970-1990	Pays Bas	NC	NC	SCr > 3.2mg/dL ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale	16%	81%
Akposso et al [20]	381	Reanimation	1970-2000	France	NC	NC	SCr > 120µmol/L ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale	NC	40%
Zanardo et al [61]	775	Chirurgie cardiaque	1980-1990	Italie	Post op	NC	SCr > 2.5mg/dL	3.4%	44.4%
Hou et al [23]	2216	Hospitalisation	1980-1990	USA	NC	NC	↗ de SCr de 44.2µmol/ si SCr de base < 192µmol/L ou ↗ de 88µmol/L si SCr de base = [192 - 433] µmol/L ou ↗ de 133µmol/L si SCr de base > 433µmol/L	4.9%	29%
Lameire et al [62]	287	Hospitalisation	1980-1990	Belgique	NC	NC	NC (SCr mediane > 400µmol/L)	NC	55%
Shustermann et al [63]	762	Hospitalisation	1980-1990	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 0.9mg/dL si SCr de base < 2mg/dL ou ↗ de la SCr de 1.5mg/dL si SCr de base > 2mg/dL	4.8%	35.3%

Corwin et al [64]	151	Hospitalisation	1980-1990	USA	NC	NC	SCr de base x 2 + FeNa > 1% + NaU > 20mEq/L	NC	42%
Ward et al [65]	157	Hospitalisation	1980-1990	USA	Entre 2 mesures	NC	SCr > 221µmol/L (avec cinétique d'↗ ou de ↘)	16.5%	42.3%
Liano et al [66]	228	Hospitalisation	1980-1990	Espagne	Soudaine	NC	SCr > 2mg/dL	NC	56%
Rayner et al [25]	239	Hospitalisation	1980-1990	Afrique du Sud	NC	Entre 2 mesures	↗ de la SCr de 100%	24%	53.4%
Levy et al [26]	16248	Hospitalisation	1980-1990	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 25% ou SCr > 2mg/dL	1.8%	34%
Woodrow et al [28]	28	Hospitalisation	1980-1990	UK	Soudaine	NC	Urée > 30mmol/L ou SCr > 500µmol/L ou Recours à l'EER	NC	22%
Rao et al [29]	146	Hospitalisation	1980-1990	USA	NC	NC	Scr > 530µmol/L ou Recours à l'EER	NC	60.3%
Lombardi et al [67]	168	Hospitalisation	1980-1990	Uruguay	NC	NC	Urée > 35mg/dL ou SCr > 2mg/dL	NC	74%
Bjork et al [68]	63	Reanimation	1980-1990	USA	NC	NC	SCr > 2mg/dL ou Urée > 25mmol/L	6%	100%
Lohr et al [31]	126	Reanimation	1980-1990	USA	NC	NC	Recours à l'EER	NC	75%%
Jochimsen et al [24]	4130	Reanimation	1980-1990	Allemagne	NC	NC	↗ de la SCr de 33% par rapport à la base ou SCr > 200µmol/L	6.3%	45.6%
Brivet et al [69]	360	Reanimation	1980-1990	France	NC	NC	SCr > 3.5mg/dL ou Urée > 100mg/dL ou Doublement de la SCr ou Doublement de l'Urée	NC	58%
Groeneveld et al [70]	487	Reanimation	1980-1990	Pays Bas	NC	NC	SCr > 3.2mg/dL ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale	16%	63%%
McCarthy et al [30]	142	Reanimation	1980-1990	USA	NC	NC	Recours à l'EER	NC	48%
Mattana et al [71]	56	Reanimation	1980-1990	USA	Brutale	NC	NC	28.6%	94%
Ostermann et al [32]	2337	Chirurgie cardiaque	1990-2000	UK	NC	NC	Recours à l'EER	2%	44.6%
Eriksen et al [33]	2037	Chirurgie cardiaque	1990-2000	Norvege	NC	NC	Recours à l'EER	1.9%	45%
Liano F, Pascual J [72]	200464	Hospitalisation	1990-2000	Espagne	Soudaine	NC	SCr > 2 mg/dL chez patient sans atcdt, exclusion des IRA sur IRC	0.3%	45%%

Rello et al [73]	95	Hospitalisation	1990-2000	Espagne	NC	NC	Diurèse < 20mL/h ou Diurèse totale < 80mL/4h	42%	65%
Ljutic et al [74]	554	Hospitalisation	1990-2000	Croatie	NC	NC	SCr > 3.2mg/dL ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale	4.4%	58%
Kes et al [75]	563	Hospitalisation	1990-2000	Croatie	NC	NC	SCr > 132.5µmol/L ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale ou recours à l'EER	14%	74.7%
Allgren et al [76]	498	Hospitalisation	1990-2000	Danemark	NC	NC	↗ SCr de 88µmol/L	NC	27.7%
Hirschberg et al [77]	72	Hospitalisation	1990-2000	Allemagne	NC	NC	↗ SCr de 1.8 à 3mg/dL ou ↘ du DFG de 25% + FeNa > 1% si oligurique	NC	29.2%
Fiaccadori et al [78]	309	Hospitalisation	1990-2000	Italie	< 48h	NC	↗ de la SCr de 50% sans reponse au remplissage	NC	39%
Chertow et al [79]	256	Hospitalisation	1990-2000	USA	< 48	NC	↗ de la SCr de 1mg/dL sans amelioration ou stabilisation	NC	33%
Karnik et al [80]	35	Hospitalisation	1990-2000	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 0.9mg/dL si SCr de base < 2mg/dL ou ↗ de la SCr de 1.5mg/dL si SCr de base > 2mg/dL	62.8%	31.8%
Shiliday et al [81]	92	Hospitalisation	1990-2000	UK	NC	NC	SCr > 2.03mg/dL	NC	61.9%
Mangano et al [82]	2222	Hospitalisation	1990-2000	USA	NC	NC	SCr > 177µmol/L ou ↗ de SCr de 62µmol/L ou Recours à l'EER	7.7%	19%
Obialo et al [83]	100	Hospitalisation	1990-2000	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 44.2µmol/L + SCr > 2mg/dL	1.6%	38%
Bates et al [41]	707	Hospitalisation	1990-2000	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 50% + pic de SCr > 2mg/dL	30%	54.2%
Rihal et al [84]	7584	Hospitalisation	1990-2000	USA	48H	NC	↗ de la SCr de 0.5mg/dL par rapport à la SCr pré procédure	3.3%	22%
Company et al [85]	67	Hospitalisation	1990-2000	Espagne	NC	NC	NC	35.8%	62.5%
Naqvi et al [86]	124	Hospitalisation	1990-2000	Pakistan	NC	NC	SCr > 2mg/dL	NC	25.8%
Ferraris et al [87]	110	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	SCr > 310µmol/L ou ↘ du DFG de	35%	87%

							33% ou RRT		
Radovic et al [34]	33	Reanimation	1990-2000	Croatie	NC	NC	Recours à l'EER	NC	48.5%
Kleinkhecht et al [88]	360	Reanimation	1990-2000	France	NC	NC	Urée > 36mmol/L ou SCr > 310µmol/L ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale ou Doublement de l'Urée si antécédent de maladie rénale	NC	60.8%
Neveu et al [89]	157	Reanimation	1990-2000	France	NC	NC	Urée > 36mmol/L ou SCr > 310µmol/L ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale ou Doublement de l'Urée si antécédent de maladie rénale	NC	74.5%
Klouche et al [90]	68	Reanimation	1990-2000	France	NC	NC	SCr > 3mg/dL	NC	63.2%
Storset et al [91]	69	Reanimation	1990-2000	Norvege	NC	NC	Urée > 36mmol/L ou SCr > 310µmol/L ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale ou Doublement de l'Urée si antécédent de maladie rénale	NC	78.3%
Chertow et al [35]	132	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	Recours à l'EER	NC	70%
Huang et al [92]	213	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	SCR > 3mg/dL ou Urée > 100mg/dL ou Diurèse < 480mL/jour ou Recours à l'EER	20.2%	94.6%
Guerin et al [93]	14116	Reanimation	1990-2000	France	NC	NC	SCr > 300µmol/L ou Diurèse < 500mL/j ou Recours à l'EER	7.7%	65.9%
Behrend et al [44]	2392	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 0.9mg/dL si SCr de base < 2mg/dL ou ↗ de la SCr de 1.5mg/dL si SCr > 2mg/dL	4%	50%
Holm et al [84]	328	Reanimation	1990-2000	Allemagne	NC	NC	SCr > 2mg/dL + Urée > 200mg/dL ou Diurèse < 400mL/j	14.6%	85%
Chrysopoulo et al [40]	1404	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	Recours à l'EER	5.2	88%

Schwilk et al [94]	3591	Reanimation	1990-2000	Allemagne	NC	NC	SCr > 250µmol/l ou Urée > 25mmol/L ou Défaillance multiviscérale + SCr > 200µmol/L ou Urée > 20mmol/L ou Oligoanurie	4.4%	58%
Cole et al [36]	116	Reanimation	1990-2000	Australie	NC	NC	Recours à l'EER	NC	49.1%
de Mendonça et al [95]	1411	Reanimation	1990-2000	Multipays	NC	NC	SCr > 300µmol/L ou Diurèse < 500mL/j	24.7%	49%
Schortgen et al [96]	129	Reanimation	1990-2000	France	NC	NC	Pic de SCr = 2 x SCr de base ou recours à l'EER	32.6%	NC
Rangel Frausto et al [97]	2527	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	SCr > 2mg/dL ou Doublement de la SCr si antécédent de maladie rénale ou RRT	19%	NC
Clermont et al [98]	1530	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	↗ de la SCr de 0.5mg/dL si SCr de base < 2mg/dL ou ↗ de la SCr de 1mg/dL si SCr de base = [2-5] mg/dL ou ↗ de la SCr de 1.5mg/dL si SCr de base > 5mg/dL	16.6%	23%
Karth et al [99]	33	Reanimation	1990-2000	Autriche	NC	NC	Diurèse < 20mL/h + ↗ de la SCr de 44µmol/L ou Recours à l'EER	33.3%	76.9%
Létourneau et al [100]	57	Reanimation	1990-2000	Canada	NC	NC	Pic de SCr = 2 x SCr de base ou SCr > 200µmol/L	73.7%	88%
Metha et al 21/11/2022 09:27:00	605	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	Urée > 40mg/dL ou SCr > 2mg/dL si SCr de base normale ou ↗ de la SCr de 1mg/dL si SCr de base pathologique	NC	51.9%
Silvester et al [37]	299	Reanimation	1990-2000	Australie	NC	NC	Recours à l'EER	NC	46.8%
Navarrette-Navarro et al [101]	1038	Reanimation	1990-2000	Espagne	NC	NC	Diurèse < 480mL/jour + SCr > 3.5mg/dL	22.8%	39.2%
Domanovits et al [43]	187	Reanimation	1990-2000	Autriche	NC	NC	↘ du DFG selon Cockcroft de 25% (soit ↗ de la SCr de 30%)	12%	86.3%
Metnitz et al [39]	17126	Reanimation	1990-2000	Autriche	NC	NC	Recours à l'EER	4.9%	62.8%

Mehta et al [45]	552	Reanimation	1990-2000	USA	NC	NC	Urée > 40mg/dL ou SCr > 2mg/dL si SCr de base normale ou ↗ de la SCr de 1mg/dL si SCr de base pathologique	NC	53%
Benoit et al [102]	124	Reanimation	1990-2000	Belgique	NC	NC	Urée > 12mmol/L	47.6%	78%
Hoste et al [103]	185	Reanimation	1990-2000	Belgique	NC	NC	SCr > 2mg/dL	16.2%	56.7%
Blot et al [38]	201	Reanimation	1990-2000	Belgique	NC	NC	Recours à l'EER	17.4%	68.6%
Esteban et al [104]	4118	Reanimation	1990-2000	Multipays	NC	NC	↗ de la SCr de 2mg/dL ou SCr de base x 2 si antécédent de maladie rénale ou Recours à l'EER	20.2%	NC
Ostermann et al [105]	41972	Reanimation	1990-2000	Multipays			Définition de Bellomo et al. ICM. 2001	28.4%	38.8%
Avasthi et al [106]	2314	Reanimation	2000-2005	Inde	NC	NC	SCr > 3mg/dL	8.6%	62.1%
Uchino et al [107]	29269	Reanimation	2000-2005	Multipays	NC	NC	Diurèse < 200mL/12h ou Urée > 30mmol/L ou HyperK > 6.5mmol/L ou Recours à l'EER	6%	60.5%
Tumlin et al [46]	155	Reanimation	2000-2005	USA	24h	NC	SCr > 1.5mg/dL ou ↗ de la SCr de 25% si SCr de base > 1.5mg/dL	NC	19.4%
Uchino et al [47]	29269	Reanimation	2000-2005	Multipays	12h	NC	Diurèse < 200mL/12h ou Urée > 30mmol/L	5.7%	52%
Soares et al [42]	975	Reanimation	2000-2005	Bresil			Définition de Bellomo et al. ICM. 2001	32%	NC

4.1.1.3 From Acute Renal Failure to Acute Kidney Injury : l'apport des définitions consensuelles

Partant de ce constat, et à l'image de ce qui a été proposé 10 ans auparavant pour le sepsis [108] ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [109], un groupe constitué d'experts internationaux vont alors se réunir autour du projet *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) au début des années 2000 avec plusieurs objectifs majeurs dont celui d'homogénéiser les critères diagnostiques de l'IRA [110]. Dans la recherche d'une nouvelle définition consensuelle, les experts de l'ADQI s'accordent dès lors sur la nécessité d'une définition permettant d'apprécier : (1) le degré de sévérité de la défaillance rénale aiguë ; (2) la cinétique d'apparition ; (3) la présence ou l'absence d'une fragilité rénale sous jacente et (4) l'application d'une technique de suppléance rénale.

C'est ainsi qu'une première définition sera proposée en 2001 [111]. Cette dernière, inspirée de la classification du SDRA, est une classification de l'IRA en 4 groupes de sévérité croissante : « *Normal* », « *Acute Renal Injury* », « *Acute Renal Failure Syndrom* » et « *Severe Acute Renal Failure Syndrom* ». Chacune des classes proposant une définition pour la situation sans ou avec antécédents de maladie rénale. Reposant sur les dosages de SCr et d'urée sérique, il est important d'observer que la notion de seuil reste prépondérante pour définir l'IRA chez les patients indemnes d'antécédent néphrologique alors que le choix d'une variation absolue a été faite pour les patients aux antécédents de maladie rénale chronique (**Tableau 3**).

Tableau 3. Définition de l'Insuffisance rénale aiguë proposée par Bellomo et al (2001)

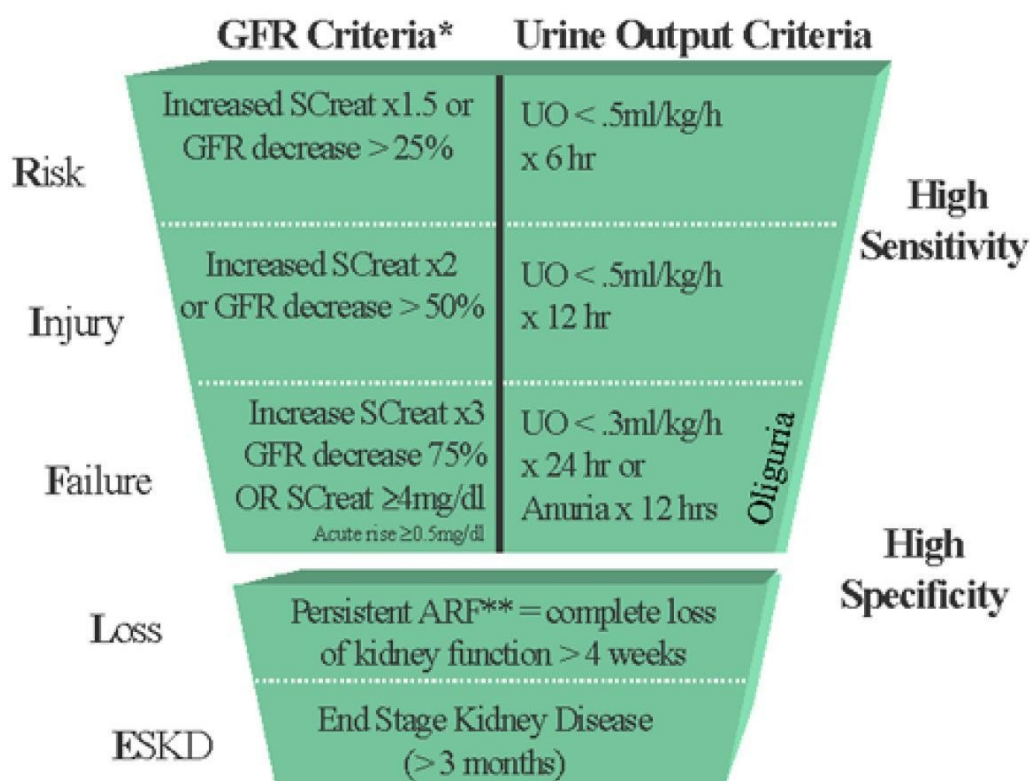
	Normal	Acute Renal Injury	Acute Renal Failure Syndrom	Severe Acute Renal Failure Syndrome
Antécédent -	SCr < 120 µmol/L et Urée < 8 mmol/L Diurèse > 800 mL/j	SCr = 120-240 µmol/L et Urée = 8-16 mmol/L Diurèse = • 400-800 mL/J • 100-200mL/6h	SCr > 240 µmol/L et Urée > 16 mmol/L Diurèse = • < 400 mL/J • < 100 mL/6h	Recours à l'épuration extra rénale
Antécédent +		↗ de SCr de 60-120 µmol/L ↗ de Urée de 4-8 mmol/L Même valeur de diurèse qu'au dessus	↗ de SCr > 120 µmol/L ↗ de Urée > 8 mmol/L Même valeur de diurèse qu'au dessus	Recours à l'épuration extra rénale

La principale limite de cette définition réside dans une certaine ambiguïté dans le choix des critères diagnostic tel que cela a été surligné par l'étude d'Ostermann et al qui appliquait cette définition chez 41972 patients de réanimation [105]. En effet, en comparant les incidences observées via une définition utilisant les 3 biomarqueurs à celles obtenues par l'évaluation isolée de la diurèse, les auteurs retrouvaient des différences majeures d'*Acute Renal Failure Syndrom* allant de 1.7% à 24.1% se retentissant de facto sur l'incidence de l'IRA passant de 9.8% à 34.1%. Les autres limites faites à cette définition étant dans le choix de seuils et non de variation chez les patients indemnes de pathologies rénales chroniques. Par ailleurs, les valeurs proposées de seuil sur simple avis d'expert ajouté au fait que la même importance ait été accordée à l'urée qu'à la SCr dans l'évaluation diagnostique bien que ces 2 biomarqueurs n'est pas la même capacité discriminante sont les autres points de critique fort de cette définition.

Sur la base de ces observations, une mise à jour de la définition de 2001 a été proposée à l'issue de la 2^{nde} conférence de l'ADQI en gardant pour objectif l'obtention d'un outil permettant un diagnostic discriminant, simple, fiable, précoce et reproductible [112]. Cette nouvelle définition portant le nom RIFLE (« *Risk of renal dysfunction* » ; « *Injury to kidney* » ; « *Failure of kidney function* » ; « *Loss of kidney function* » et « *End-stage renal disease* ») proposa dès lors 5 stades : 3 stades d'évaluation de la défaillance rénale à la phase aiguë (R-I-F) et 2 stades d'évaluation de la récupération de l'épisode fondé sur le maintien d'une EER à 1 mois (L) et 3 mois (E) (**Figure 1**). Concernant l'évaluation de l'IRA, elle reposa désormais sur la diurèse ou une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimée à partir de la SCr uniquement. Hormis le seuil de 4mg/dL intégré dans le stade le plus sévère (F), la SCr est exprimée en variations relatives. Quant à l'urée et le recours à l'EER à la phase aiguë, elle ne sont désormais plus prise en compte.

Sur un plan intellectuel, il est intéressant de voir que de cette définition émerge un concept plus large que celui de l'ARF avec l'apport des termes *Risk* et *Injury*. Pour les auteurs, l'IRA inclus des patients dont les reins ne sont pas réellement endommagés mais vont présenter une déficience fonctionnelle par rapport à une demande physiologique. La prise en compte de ces patients est de surcroît intéressante car il s'agit probablement des sujets les plus bénéficiaires d'une intervention thérapeutique. Cependant, cela signifie à penser l'IRA à la fois comme une lésion et/ou une déficience. C'est l'arrivée du terme *Acute Kidney Injury*.

Figure 1. Schéma de classification selon RIFLE (Bellomo et al. Crit Care)



Faisant suite à cette nouvelle classification, les études épidémiologiques s'intéressant à l'incidence et l'impact de l'IRA en réanimation ont rapidement pu être menées [113–115]. Mais alors que ces dernières s'intéressaient uniquement aux patients ayant une IRA ou à une sous-population spécifique de patients, Eric Hoste publia en 2006 une étude menée chez 5383 patients adultes admis au sein des 7 services de réanimation de l'*University of Pittsburgh Medical Center* [116]. Les auteurs ont ainsi pu observer la survenue d'une IRA chez 67% (12%, 27% et 28% respectivement pour les classe R, I et F) de l'ensemble de la population d'étude avec une mortalité chez 13.3%. Les auteurs rapportaient un sur-risque associé au décès hospitalier avec la sévérité de l'IRA (Classe R : 1.0 [0.68-1.45] ; Classe I : HR = 1.4 [1.02-1.88] ; Classe F : HR = 2.7 [2.03-3.55]).

Mais si RIFLE a rapidement été identifiée et adoptée du fait de sa capacité à séparer les IRA modérées et les IRA sévères, cette définition a, elle-aussi, fait l'objet d'un certain septicisme du fait de sa faible capacité à identifier les cas extrêmes. Pourtant, dans l'une des premières études réalisées évaluant RIFLE, Abosaif et al avaient déjà surligné ce paradoxe discriminatoire [115]. En effet, malgré la mise en évidence d'une augmentation de la mortalité avec la sévérité de l'IRA (38.3% pour le groupe R, 50% pour le groupe F et 75.5% pour le groupe F), les auteurs de cette étude avaient iden-

tifié un sous-groupe de patient ayant présenté une diminution modérée de DFG (entre 5 et 25%, représentant une augmentation de SCr médiane de 0.3mg/dL), de ce fait non identifiés comme atteint d'IRA par RIFLE, mais présentant tout de même un sur-risque de recours à l'EER et de décès. Et si l'étude d'Eric Hoste n'avait pas identifié de sur-risque associée à la mortalité avec le groupe d'IRA le moins sévère [116], cette observation n'a pas été confirmée par la suite [117]. Au contraire, avec la publication d'une étude médico-économique menée chez 9205 patients ayant eu a minima 2 mesures de SCr, Chertow et al observaient qu'une augmentation y compris minime de la SCr avait un réel impact sur la mortalité, que cela concerne une augmentation en valeur absolue (0.3mg/dL \approx 26.4 μ mol/L, OR = 4.1 [3.1-5.5]) ou en valeur relative (\nearrow de SCr de 25%, OR = 2.0 [1.2-3.9]) [118].

Fort de ce constat et désireux de mettre en commun leurs efforts et ressources, le groupe de l'ADQI associés aux sociétés savantes de néphrologie (American Society of Nephrology, International Society of Nephrology, National Kidney Foundation) et à la société savante européenne de réanimation (European Society of Intensive Care Medicine) décidèrent de la création du réseau AKIN (Acute Kidney Injury Network) et proposèrent une nouvelle définition de l'IRA dès lors définie par « *an abrupt (within 48 hours) reduction in kidney function currently defined as an absolute increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl (\geq 26.4 μ mol/l), a percentage increase in serum creatinine of more than or equal to 50% (1.5-fold from baseline), or a reduction in urine output (documented oliguria of less than 0.5 ml/kg per hour for more than six hours)* » [119]. Parmi les différences observées avec RIFLE, on pouvait noter la notion du délai d'installation de l'IRA de 48h, la disparition du DFG, l'ajout d'une augmentation modérée de SCr de 0.3mg/dL pour le stade le moins sévère et du recours à l'EER pour le stade le plus sévère.

Si les performances prédictives de ces 2 classifications se sont révélées relativement similaires [120–122], Joannidis et al se ont émis l'hypothèse qu'il pouvait exister des différences de classification entre ces 2 définitions [123]. En analysant les données issues de 16784 patients de réanimation, les auteurs ont ainsi pu identifier la survenue d'une IRA chez 28.5% par la définition AKIN et 35.5% par la définition RIFLE. Mais c'est bien sur les malades n'ayant pas fait d'IRA selon les 2 définitions que porte l'intérêt majeur de cette étude. Les auteurs ont ainsi pu constater que la classification AKIN retrouvait la présence d'une IRA chez 5.5% des patients classés « Normal » selon RIFLE (dont > 90% d'entre eux étaient classés en stade 1) et que RIFLE identifiait une IRA chez 14.6% des malades étiquetés sans IRA selon AKIN (dont 30% d'entre eux au stade I et 18% au stade F). En retrouvant un sur-risque de décès statistiquement significatif dans les 2 populations mal classées comparé aux patients définis comme n'ayant pas fait d'IRA par les 2 définition, les auteurs suggèrent dès lors le recours aux 2 classifications afin d'identifier cette population bien spécifique. Concernant les explications, la différence en termes de délai d'installation de l'IRA a été proposée. En effet, alors que RIFLE établissait un délai de dégradation de la fonction ré-

nale de 7 jours, la cinétique d'installation proposée par la classification AKIN portait sur un délai plus court de 48h.

C'est pourquoi en 2012, les membres des KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) remettront leurs recommandations dédiées à l'IRA avec l'élaboration d'une nouvelle définition reprenant la définition AKIN avec l'exclusion de l'augmentation de SCr de 0.5mg/dL dans le stade le plus sévère. Quant à la cinétique d'installation de l'IRA, les experts proposaient les 2 délais décrits dans RIFLE et AKIN : un délai maximal de 48h pour l'évaluation de l'augmentation de SCr de 0.3mg/L ou un délai maximal de 7 jours en cas de multiplication de SCr de base (**Tableau 4**) [124].

Tableau 4. Définition et classification de l'IRA selon KDIGO

Stade	Créatininémie (SCr)	Diurèse
1	SCr de base x 1.5 – 1.9 ↗ de SCr ≥ 0.3mg/dL	< 0.5mL/kg/h pendant 6-12h
2	SCr de base x 2.0 – 2.9	< 0.5mL/kg/h pendant > 12h
3	SCr de base x 3 SCr ≥ 4mg/dL Recours à l'épuration extra rénale	< 0.3mL/kg/h pendant > 24h Anurie plus de 12h

Fort de cette nouvelle définition, plusieurs études ont dès lors comparé cette nouvelle classification aux précédentes avec des conclusions relativement similaires. Une meilleure détection de l'IRA par KDIGO comparé à RIFLE et AKIN [125, 126] ainsi qu'une meilleure capacité prédictive envers la mortalité à court terme [126, 127].

4.1.2 Incidence l'IRA en réanimation sous l'ère des KDIGO

4.1.2.1 Population générale de réanimation

La classification KDIGO confirmée et dès lors adoptée, deux larges études épidémiologiques vont alors être réalisées dans le but d'évaluer l'incidence et l'impact de l'IRA en réanimation : l'étude « FINNAKI » et l'étude « AKI-EPI » [128, 129]. A l'inverse des autres études, ces études vont se démarquer par un design prospectif afin d'identifier au mieux l'IRA, souvent pris à défaut par le caractère rétrospectif ou l'absence de recueil de données pertinentes à l'origine de données manquantes qui sont sources de biais.

L'étude FINNAKI est une étude multicentrique, finlandaise, réalisée au sein de 17 services de réanimation ayant permis le recrutement de 2901 patients chez qui les SCr quotidiennes ainsi que les valeurs de diurèse horaire étaient recueillies durant les 5 premiers jours d'hospitalisation. Parmi cette population d'étude, une IRA était

identifiée 39.3% patients répartis en 17.2%, 8% et 14.1% respectivement pour le stade 1, 2 et 3. Si les auteurs déclarent avoir initialement construit leur étude en utilisant la classification AKIN, ces derniers précisent avoir appliqué la classification KDIGO sans que cela ait entraîné de modification dans les incidences observées. Cette observation peut toutefois interpeller car, bien que le caractère prospectif de l'étude ait pu fortement minimiser les erreurs de classification entre les 2 définitions *a fortiori* au sein d'une population de patients de réanimation moins sensible qu'une population hospitalière, il est surprenant d'observer une parfaite exactitude.

Dans l'étude AKI-EPI, chaque centre participant recueillait de façon quotidienne les informations accumulées durant la première semaine d'hospitalisation en réanimation au sein d'un échantillon de patients admis consécutivement dans les unités participantes. Au total, 1802 patients hospitalisés dans 97 services de réanimation à travers le monde ont été inclus dans cette étude. Cette population d'étude était majoritairement masculine (64%), d'un âge médian de 63 [52-73] ans avec un antécédent cardiovasculaire chez la moitié d'entre eux. Par l'application des critères KDIGO, une IRA était observée chez 1032 (57.3%) patients. Parmi ceux présentant une défaillance rénale, le stade le plus sévère observé était le stade 1 chez 331 (18.4%) patients, stade 2 chez 161 (8.9%) patients et stade 3 chez 540 (30%) patients. Concernant le recours à l'EER, il était présent chez 243 (13.5%) patients. Il est intéressant d'observer que, malgré son design prospectif, la SCr de base était manquante chez 35% des patients de la population d'étude. En son absence, la stratégie adoptée par les auteurs pour les patients indemnes d'antécédent néphrologique était de choisir pour SCr de base la valeur minimale de SCr entre celle recueillie à l'admission en réanimation et celle obtenue par extrapolation pour l'obtention d'un DFG théorique de 75mL/min/m². En présence d'un antécédent de maladie néphrologique, la SCr de base était la plus basse obtenue durant le séjour en réanimation. Cette méthode d'imputation, bien que décrite dans les recommandations KDIGO [124], est toutefois très largement discutable sur un plan biostatistique [130] et source d'erreur de classification [131].

Malgré leurs réserves respectives, ces études soulignent l'importance de l'IRA, observée chez 40 à 50% des patients admis en réanimation, en particulier pour les formes les plus sévères qui représentent la moitié des cas d'IRA. Ces données seront d'ailleurs confirmées par une autre étude chinoise réalisée chez plus de 3000 patients de réanimation [126].

4.1.2.2 Situations particulières

4.1.2.2.1 Un cadre nosologique classique non adaptée aux patients de réanimation

En reprenant la définition de l'IRA et l'étroite relation existante entre la fonction rénale et le DFG, une classification nosologique est encore aujourd'hui largement enseignée afin de déterminer les différentes étiologies d'IRA observées. Pour cela, il faut repartir de l'équation du DFG :

$$DFG = P_{UF} \times K_F = (\Delta P - \Delta\pi) \times K_F = (P_{CG} - P_{CU}) - (\pi_{CG} - \pi_{CU}) \times K_F \quad (1)$$

- P_{UF} = Pression d'ultrafiltration glomérulaire (mmHg)
- K_F = Coefficient d'ultrafiltration
- ΔP = Gradient hydrostatique transglomérulaire (mmHg)
- $\Delta\pi$ = Gradient osmotique transglomérulaire (mmHg)
- P_{CG} = Pression capillaire glomérulaire (mmHg)
- P_{CU} = Pression intra tubulaire (mmHg)
- π_{CG} = Pression oncotique glomérulaire (mmHg)
- π_{CU} = Pression oncotique intra tubulaire (mmHg)

On comprend alors que l'IRA peut-être la conséquence de différentes situations responsables d'un effondrement du gradient de pression d'ultrafiltration glomérulaire (chute du débit sanguin rénal (DSR), insuffisance obstructive) et/ou d'une altération du coefficient d'ultrafiltration (atteinte lésionnelle de la membrane glomérulaire). Les situations d'IRA fonctionnelles (ou pré-rénales), d'IRA obstructives (ou post-rénales) et d'IRA organiques peuvent alors être distinguées. Concernant les IRA organiques, le dogme longtemps retenu était de les considérer comme des nécroses tubulaires aiguës (NTA) sur la base d'une durée d'IRA prolongée et d'une récupération d'une fonction rénale normale après un délai de plusieurs semaines. Etant donné que le tube contourné proximal est physiologiquement contraint à l'hypoxie au niveau de la zone de jonction cortico-médullaire rénale [132, 133], cette hypothèse a longtemps fait sens au sein de la communauté.

Mais cette orientation étiologique simple a récemment été challengée et semble finalement modérément appropriée au contexte de réanimation. Deux exemples sont particulièrement criant. Le premier est la faible capacité discriminante rapportée en réanimation pour distinguer les IRA transitoires des IRA permanentes avec l'analyse du ionogramme urinaire [134]. La seconde découle des études translationnelles histologiques avec la remise en question de la prédominance des lésions ischémiques de NTA comme lésion principale de l'IRA organique en réanimation, en particulier situation de sepsis [135]. En effet, plusieurs travaux ont permis la mise en évidence un panel de lésions histologiques variées touchant l'ensemble des sous-structures constitutionnelles du néphron avec :

- Au niveau glomérulaire avec la présence d'infiltrats mono-macrophagique mé-sangiaux associés à des thrombii des capillaires glomérulaires.
- Au niveau tubulaire avec des lésions de NTA (perte de la bordure en brosse, aspect de dilatations tubulaires, précipitation de débris cytoplasmiques au sein de la lumière) associées à l'observation de vacuolisation avec inclusion lysosomiale suggérant une atteinte toxique.
- Au niveau vasculaire avec l'observation de thrombii artériolaires, d'un recrutement leucocytaire et de lésions de hyalinose artériolaire.
- Au niveau interstitiel avec la présence d'un œdème interstitiel inflammatoire polymorphe.

- Enfin, au niveau cellulaire, des lésions mitochondriales ont été décrites, en particulier au niveau des cellules tubulaires rénales proximales [136].

Toutefois, il est important de garder en tête que la majorité des travaux réalisés chez l'homme rapportaient des résultats de biopsie faite en situation post-mortem. Par conséquent, l'extrapolation des anomalies histologiques observées à la phase initiale de l'IRA doit être faite avec précaution. Ce d'autant plus qu'une récente étude histologique portant sur les patients admis pour maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) dont 17 patients de réanimation présentant une IRA, a mis en évidence la présence de lésions de NTA sévère dans plus de 90% des cas [137]. Toutefois l'ensemble de ces travaux tendent à repenser la physiopathologie de l'IRA, beaucoup plus complexe et mêlant plusieurs mécanismes source d'une agression rénale d'origine hémodynamique [138], ischémique [139] et inflammatoire [140, 141].

4.1.2.2.2 Des situations plus ou moins à risques d'IRA

Aux vues de la physiopathologie décrite, il est peu surprenant de constater une forte disparité des incidences observées d'IRA en fonction des pathologies responsables de l'admission en réanimation. Les situations associant une instabilité hémodynamique majeure, une profonde hypoxémie et un état pro-inflammatoire sévère vont être à l'origine d'IRA non seulement plus fréquentes, mais aussi plus sévères.

Et c'est sans commune mesure que le sepsis a été identifié comme l'un des état pathologique prédominant dans l'installation d'une IRA en réanimation. Le sepsis est une entité syndromique correspondant à un état de dérégulation de l'organisme compliquant une infection bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. A ce titre, il s'agit de la complication la plus grave observée lors d'une infection [142]. Si la part attribuée au sepsis dans la survenue d'une IRA était déjà identifiée comme étant majeure avant l'ère des grandes classification [143], l'adoption des KDIGO n'a fait que confirmé cette prédominance chez les patients présentant une IRA acquise en réanimation. De ce fait, on estime que 35 à 45% des patients avec IRA surviennent en contexte septique quelques soit la zone géographique étudiée [126, 128, 129, 144–146]. Cette prédominance a d'ailleurs été rapportée autant chez les patients jeunes que ceux plus âgés [147, 148]. Nonobstant cette importante fréquence, plusieurs travaux ont rapporté un particularisme physiopathologique dans la survenue d'une IRA en contexte septique, se démarquant fortement les IRA survenant en situation ischémique, suggérant une entité propre [149]. A ces mécanismes propres dans l'installation d'une IRA s'ajoutent potentiellement l'effet d'autres agressions rénale telle que l'instabilité hémodynamique de façon synergique [150].

Parmi les autres situations, marquées d'une incidence d'IRA > 30%, sont citées les arrêt cardiorespiratoires [151], les choc cardiogéniques [152], les SDRA [153], les grands brûlés [154], certaines intoxications [155] et les IRA survenant au décours d'une chirurgie cardiaque [156].

Concernant les autres motifs d'admission en réanimation, les incidences d'IRA observées sont bien plus faibles oscillant entre 5 et 15% pour les IRA survenant au décours d'une chirurgie non cardiovasculaire [157], les décompensation de BPCO [158] ou les patient admis pour motif neurologique [159].

4.1.2.2.3 L'IRA durant la maladie à coronavirus

La COVID-19 est une zoonose émergente décrite pour la première fois en décembre 2019 et rapportée pour la 1^{ère} fois à Wuhan en Chine centrale. Elle est responsable d'une pneumonie atypique causée par un nouveau virus de la famille des *Coronaviridae* appelé SARS-CoV-2 [160]. Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN apparenté au coronavirus responsable du SRAS, appartenant à la sous famille des *Coronavirinae*, famille des *Coronaviridae* [161].

La transmission virale se fait principalement par gouttelettes [162] et par aérosolisation [163]. La période de contagiosité débute dès la phase d'incubation avec une durée moyenne de contagiosité de 20 jours chez les individus de moins de 65 ans [164].

La liaison à la cellule-cible du coronavirus passe par la liaison de la protéine S virale à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) exprimée au niveau membranaire [165]. Cette liaison nécessite au préalable l'activation de la protéine S par une protéase transmembranaire exprimée au niveau de la parois membranaire, la TMPRSS2, protéase cellulaire à sérine 2 [166]. Cette adhésion conduit ensuite à la fusion de la particule virale avec la cellule cible avec libération de l'ARN viral dans le cytoplasme, permettant la réplication virale. D'autres voies d'entrée dans la cellule existent, notamment par le biais de CD147, une glycoprotéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines [167]. Les cibles protéiques permettant l'intégration et la réplication du SARS-CoV-2 ont ainsi permis d'identifier ses cellules-cibles préférentielles [168] : les cellules de l'épithélium nasal, les pneumocytes de type 2, des cellules de l'épithélium digestif au niveau œsophagien, iléal et colique et des cellules conjonctives superficielles de la cornée.

Les manifestations cliniques de la COVID-19 sont nombreuses [169]. Hormis la survenue d'une anosmie et agueusie, l'ensemble des manifestations est toutefois peu spécifique et prend l'aspect d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frisson, asthénie, myalgie). Les formes graves sont caractérisées par l'installation d'un tableau de SDRA nécessitant la mise en place d'une ventilation mécanique invasive dans les 24 premières heures chez plus de 60% des patients témoignant d'une atteinte respiratoire particulièrement sévère [170].

Après l'atteinte respiratoire, la survenue d'une IRA est la dysfonction d'organe la plus fréquemment observée dans la COVID-19. Si les premières séries et cohortes asiatiques laissaient suggérer un taux d'IRA entre 25 et 30% des patients admis en réanimation [171], l'étude Nord-Américaine de Hirsch et al. portant sur plus de 5400

patients retrouvait des incidences d'IRA bien plus importantes allant de 21,7% chez les patients non ventilés jusqu'à 89,7% des patients ayant recours à la ventilation mécanique [175–177][172]. Cette tendance a par la suite été confirmée sur des données française avec l'observation d'une IRA chez plus de la moitié des patients admis en réanimation pour COVID-19 [173]. D'autres études allaient dans le sens d'une sur-représentation de l'IRA chez les patients admis pour COVID-19. Fisher et al dans leur travaux menés à partir de données issues de 3 hôpitaux New Yorkais sur 2 périodes différentes ont ainsi rapporté une incidence plus forte de dysfonction rénale chez les patients admis pour COVID-19 vs ceux admis pour un autre motif au cours de la même période (57% vs 37%, $p < 0,001$) [174].

Cette proportion importante d'IRA chez les patients admis pour COVID-19 a logiquement été à l'origine de l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique direct de l'atteinte rénale durant l'infection à SARS-CoV-2. D'une part, les 3 cibles cellulaires du SARS-CoV-2 (ACE2-TMPRSS2, CD47) sont exprimées de façon majeure au sein du tubule proximal rénal [175–177], pouvant ainsi expliquer ce tropisme rénal du virus. Associées à cela, un polymorphisme génétique du couple ACE2-TMPRSS2 est observé au sein de différents groupes ethniques [178]. Plus riches chez les populations caucasiennes, cette surexpression pourrait être une des explications des différences d'incidence constatées de l'IRA entre les cohortes chinoises, américaines et européennes. Ajouté à cela, plusieurs travaux ont mis en évidence la présence de particules virales à la fois dans les urines de patients présentant une infection à SARS-CoV-2 et au sein de cellules tubulaires proximales et podocytaires issues de données autopsiques [179]. A l'image d'un antagoniste compétitif, la liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2 membranaire va être responsable d'une diminution de l'activité de conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-7, entraînant ainsi une accumulation de l'angiotensine. Ce déséquilibre du SRAA induit par le SARS-CoV-2 conduirait à une majoration de l'inflammation, de la vasoconstriction, de l'activation de mécanisme pro-fibrosant [180], et favoriserait ainsi les effets pro-thrombotiques [181] de l'angiotensine 2, participant indirectement aux lésions rénales.

Néanmoins si l'incidence de l'IRA chez les patients admis en réanimation pour COVID-19 semble élevée, il existe à ce jour une forte incertitude quant une réelle sur-représentation de l'IRA comparée aux patients atteints de SDRA non liés au COVID-19. La survenue de l'IRA au cours des SDRA est favorisée par des mécanismes hémodynamiques, neuro-hormonaux et inflammatoires [182]. A ces mécanismes liés à l'agression pulmonaire non-spécifique peuvent se surajouter les effets systémiques du SARS-COV-2, la présence de certaines comorbidités facilitant la survenue de la défaillance rénale et la néphrotoxicité de certaines thérapeutiques de réanimation faisant le lit d'une physiopathologie de l'IRA plus « indirecte ». De surcroit, les données histologiques rapportant l'observation de particules virales au sein des cellules tubulaires n'ont, d'une part pas été confirmée par des travaux réalisés à plus grande échelle chez les patients vivants, et d'autres part pas été confirmée par des travaux mécanistiques impliquant la présence du virus dans la survenue d'une IRA

[183]. Enfin, la majorité des données épidémiologique dont nous disposons ont été obtenue au décours de la 1^{ère} vague épidémique de COVID-19. Depuis l'émergence de la pathologie, un grand nombres de recommandations concernant la prise en charge ont été émise permettant une nette diminution du recours à la ventilation mécanique invasive durant les vagues successives [184]. Concernant l'IRA, si aucune étude n'a été publiée à ce jour dédié à l'IRA en réanimation, les données britanniques issues de l'« *International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) World Health Organization (WHO) Clinical Characterisation Protocol UK (CCP-UK)* » ont ainsi observé une forte diminution du recours à l'EER d'un facteur 4 entre Mars et Juillet 2020 [185]. Bien que non corrélée au recours à la dexaméthasone ou au remdesivir, ces résultats suggèrent un bénéfice sur le plan rénal acquis au cours du temps avec l'émission des recommandations internationales en particulier sur la gestion de la ventilation mécanique ou de la correction précoce des troubles de l'hydratation [186].

4.2 IMPACT PRONOSTIQUE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGÜE

4.2.1 L'IRA : facteur de risque de surmortalité à court terme

De manière globale, l'ensemble des études évaluant l'épidémiologie de l'IRA en réanimation retrouvait des chiffres de mortalité brutes plus élevés chez les patients exposés à la défaillance rénale comparé aux patients ne présentant d'IRA. Toutefois cette simple comparaison ne permet pas de déterminer si l'IRA est un réel facteur causal du mauvais pronostic ou le simple reflet d'un état de gravité supérieur des patients.

En 2002, Metnitz et al publiaient une large étude multicentrique autrichienne portant sur 19067 patients inclus en réanimation [39]. Dans cette étude, les auteurs rapportaient un sur-risque de mortalité hospitalière par un facteur 4 chez les patients traités par EER pour une IRA durant le séjour. Et bien qu'ils identifèrent une plus grande sévérité à l'admission ainsi qu'un nombre plus important de comorbidités chez les patients présentant une IRA, il était observé un sur-risque de décès intrahospitalier par un facteur 2 après ajustement sur l'âge, la sévérité à l'admission et le mode d'EER. Cette étude ayant suscité à l'époque un enthousiasme important faisant même l'objet d'un éditorial intitulé « *Patients are dying of acute renal failure* » [187]. Toutefois cette étude souffrait d'important écueils méthodologiques comme l'absence de critères définis concernant le recours à l'EER et sa méthodologie statistique non adaptée aux données de survie.

Parmi les méthodes utilisées pour vérifier la causalité d'une relation, l'une des plus connue est probablement celle rapportée par Austin Bradford Hill qui proposa l'utilisation de 9 critères dans l'étude de causalité entre une exposition et la survenue d'un évènement [188]:

- Plausibilité

- Temporalité
- Analogie
- Taille de l'effet
- Spécificité
- Cohérence et Données expérimentales
- Relation dose-réponse
- Reproductibilité

La suite de la section sera construite selon ces critères afin d'établir le lien causal entre l'IRA et la mortalité à court terme.

4.2.1.1 Plausibilité et données expérimentales : L'IRA est-elle à l'origine de mécanismes pouvant aboutir au décès ? Ces mécanismes sont-ils soutenus par des données issues de la recherche fondamentale ?

4.2.1.1.1 Une triade à l'effet direct sur le pronostic

Organe pivot dans la régulation hydro-électrolytique et l'équilibre acide-base, l'IRA est à l'origine de 3 complications majeures qui ont longtemps été identifiées comme des indications à débiter une EER en urgence : l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique et la surcharge hydrique [189].

Si l'oligurie a longtemps été suggérée comme un des facteurs de mauvais pronostic parmi les patients présentant une IRA [13, 14], c'est en cours de l'étude multicentrique observationnelle SOAP réalisée au sein de 198 services de réanimation à travers l'Europe, que la surcharge hydrique a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de mortalité parmi les 1120 patients présentant une IRA (HR = 1.21 [1.13-1.28] par augmentation de 1L/jour de balance hydrique ajusté sur l'âge, la sévérité à l'admission, la présence d'un antécédent d'insuffisance cardiaque et de cirrhose, le motif d'admission et le recours à la ventilation mécanique) [190]. Ce résultat faisant l'hypothèse d'un sur-risque de décès en partie liée à l'installation d'œdème tissulaire, en particulier au niveau pulmonaire. Cette hypothèse allant dans le sens des résultats d'une analyse post-hoc de l'essai randomisé FACTT qui comparait une stratégie d'hydratation libérale vs restrictive chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë [191, 192]. Si l'essai original, ayant randomisé 1000 patients ventilés, n'avait pas objectivé d'effet sur la mortalité, le bras restrictif s'accompagnait d'une réduction du nombre de jours sans ventilation (14.6 vs 12.1 jours, $p < 0.001$) et présentait une tendance statistique à un plus faible recours à l'EER (14% vs 10%, $p = 0.06$) [191]. L'analyse post-hoc, portée uniquement chez 306 patients ayant développé une IRA identifiait une balance hydrique positive comme un facteur de risque de décès à J60 (HR = 1.61 [1.23-1.96] par augmentation de 1L/jour ajusté sur l'âge, le genre, l'ethnie, la sévérité à l'admission, l'étiologie de la détresse respiratoire aiguë, la pression veineuse centrale, la présence d'un état de choc à l'admission, le recours aux diurétiques avant la randomisation, le grade AKIN et le groupe randomisé). Cependant, deux réserves principales viennent à modérer

l'interprétation de ces données. D'une part, l'accumulation de liquide n'est pas seulement le résultat de l'IRA, mais aussi de la réanimation ou de l'atteinte d'autres systèmes organiques. D'autre part, l'accumulation de liquide peut elle-même provoquer ou aggraver une IRA par le biais d'un œdème interstitiel, d'une congestion veineuse et d'une réduction du flux sanguin rénal entraînant par la une relation bidirectionnelle entre la survenue d'une IRA et la surcharge hydrique [193].

L'acidose métabolique a des effets délétères bien connus, notamment la diminution de la contractilité cardiaque [194], la vasodilatation artérielle [195], l'altération de la réponse inflammatoire et immunitaire [196] et l'aggravation de la défaillance multiviscérale [197, 198]. En conséquence, une forte association entre la profondeur de l'acidose et la mortalité a été précédemment démontrée chez les patients de réanimation [198, 199]. Pour illustration, dans un travail non constitutif de cette thèse, notre équipe avait démontrée, au sein d'une population de 826 patients admis pour arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier, une forte association entre la profondeur de l'acidose métabolique et la mortalité en réanimation principalement lié à la présence d'un tableau de défaillance multiviscérale (OR = 5.13 [2.67-9.88] pour un déficit de base > 13 ajusté sur l'âge, le genre, la présence d'un témoin lors de l'arrêt cardiaque, la durée de RCP, la présence d'un rythme choquable, la présence d'un état de choc à l'admission) [200]. Récemment, l'essai thérapeutique randomisé BICAR-ICU, comparant l'administration d'une solution de bicarbonate de sodium à 42‰ chez les patients admis en réanimation pour choc avec une acidose métabolique, objectivait un effet thérapeutique sur la survie au sein du sous-groupe de patients présentant une IRA (63% pour le groupe interventionnel vs 46% pour le groupe placebo, $p = 0.028$). L'observation d'un nombre de jours sans EER et sans vasopresseur plus important dans le groupe interventionnel suggérant aux auteurs un bénéfice en particulier au niveau de la microcirculation rénale.

L'hyperkaliémie est probablement le trouble électrolytique le plus connu et redouté par les cliniciens en partie lié à son retentissement cardiaque quasi instantané. Décrit historiquement par James Blake en 1839 [200], l'augmentation du taux de potassium circulant est à l'origine d'une augmentation du potentiel de repos membranaire et de ce fait d'une diminution de la vitesse de dépolarisation source d'un ralentissement de la conduction intermyocytaire et d'une diminution du potentiel d'action membranaire [201]. Plusieurs études ont dès lors retrouvé une association statistique entre la mortalité en réanimation et la présence d'une hyperkaliémie [202, 203]. Mais plus que la profondeur de l'hyperkaliémie, dont l'impact dépend de la fonction rénale de base des patients [204], il semblerait que la durée de l'hyperkaliémie et sa non-corrrection rapide soient les éléments déterminants sur le pronostic [205].

4.2.1.1.2 Des mécanismes plus indirects : le « crosstalk » d'organe, l'impact sur le système immunitaire et les conséquences du traitement de l'IRA

A côté de la triade évoquée précédemment, plusieurs mécanismes vont relier l'IRA à

une surmortalité de façon plus indirecte.

Parmi eux, l'hyperinflammation induite par l'IRA. Via l'utilisation de modèle d'ischémie rénale induite par clampage artériel, plusieurs équipes ont observé un état proinflammatoire des sujets atteints d'IRA marqué par une élévation des taux circulants de médiateurs tels que les interleukines (IL) 6, l'IL-10, l'IL-1 β , la chemokine ligand 1 (CCL1), la monocyte chemoattractant protein 1 ainsi que les facteurs de stimulations des granulocytes (G-CSF) et des macrophages (GM-CSF) [206]. A cela s'ajoute le recrutement de cellules inflammatoires responsable de lésions tissulaires et fonctionnelles au sein d'organes distants comme le cerveau [207], le poumon [208, 209], le système cardiovasculaire [210] et le foie [211]. L'ensemble de ces atteintes d'organes indirectes favorisant l'installation d'un état de défaillance multiviscérale [212].

Il a été observé que l'incidence des infections chez les patients de réanimation atteint d'IRA est environ 2 à 3 fois plus élevée que chez les patients sans IRA [213, 214]. Le mécanisme par lequel l'IRA augmente le taux d'infection est à ce jour méconnu bien que probablement multifactoriel. Tout d'abord, via l'hyperinflammation systémique, l'IRA peut avoir un effet immunosuppresseur direct par le biais de concentrations accrues des cytokines circulantes et de l'altération de l'immunité à médiation cellulaire via l'action de résistines [215, 216]. De plus, l'IRA est associée à une augmentation de la durée de séjour, tant en unité de soins critiques qu'à l'hôpital, ce qui accroît l'exposition et le risque d'infection [118].

Concernant le traitement de l'IRA, l'EER a elle-même été suspectée comme source de complications pouvant altérer le pronostic [217]. Bien que permettant de suppléer la fonction rénale et de corriger les complications de l'IRA, la mise en place d'une EER n'inverse pas totalement l'impact négatif de l'IRA [129]. Cependant, ces observations sont susceptibles d'être confondues, car seuls les patients les plus malades reçoivent une EER. Les récents essais contrôlés randomisés s'intéressant au délai optimal d'initiation de l'EER chez les patients de réanimation souffrant d'IRA sévère montrent même qu'une approche attentiste jusqu'à la survenue de complication menaçant le pronostic de façon immédiate entraînait un recours moindre à l'EER sans conséquence sur la mortalité [218, 219]. Parmi les mécanismes identifiés, la vitesse du traitement d'ultrafiltration à l'origine de complications hémodynamiques [220], l'excès d'évènements hémorragiques lié au recours à l'anticoagulation [221, 222], l'aggravation d'un état de dénutrition [223], un sur-risque infectieux lié aux dispositifs intraveineux [224, 225] ou encore la difficulté d'administration de certains traitements, en particulier les antibiotiques à mécanisme d'action concentration-dépendant [226].

4.2.1.2 Temporalité : Est-ce que le délai entre la survenue d'une IRA et le décès est cohérent avec les mécanismes induits par la défaillance rénale ?

La période exacte utilisée pour définir la mortalité à court terme correspond

généralement à la durée en unité de soins critiques voire la durée hospitalière. Les mécanismes évoqués ci-dessus offrent une explication plausible de la mortalité à cette échelle de temps. L'hyperkaliémie, l'acidose et la surcharge liquidienne sont toutes des complications aiguës capables de provoquer la mort en quelques heures ou quelques jours. D'autres mécanismes, notamment l'inflammation systémique, l'infection ou le retentissement sur les autres organes semblent agir sur une échelle de temps plus variée et persistent après la guérison d'une maladie grave. Il est donc plus difficile de discerner leur relation avec la mortalité aiguë, mais cela n'enlève rien à leur importance clinique pendant un épisode d'IRA.

4.2.1.3 Analogie : Existe-t-il des relations exposition-événement similaires et comparables ?

Le concept développé par Sir Bradford Hill soutient que la preuve d'une relation causale entre une exposition et un résultat peut être renforcée par analogie avec une exposition similaire ayant une association causale connue avec un résultat similaire.

L'IRA a souvent été comparée conceptuellement au SDRA [227]. A savoir un modèle de syndrome clinique résultant d'une atteinte initiale d'un seul organe pouvant être à l'origine de lésion et d'un dysfonctionnement d'organes distants entraînant une augmentation associée de la mortalité.

Il existe effectivement un certain nombre de similitudes dans la nature des deux maladies : la cause de l'IRA est souvent multifactorielle et, de la même manière, le SDRA a une série d'étiologies, à la fois pulmonaires et extrapulmonaires [228]. L'absence de traitement interventionnel spécifique pour le SDRA reflète la complexité de la physiopathologie sous-jacente, un problème également rencontré dans l'IRA. Au fur et à mesure des découvertes sur le SDRA et l'IRA, les chercheurs découvrent des sous-types distincts de chaque syndrome, chacun ayant des caractéristiques uniques et des cibles thérapeutiques potentiellement distinctes [229, 230].

Le diagnostic de SDRA, comme celui d'IRA, est associé à des résultats plus mauvais à court et à long terme. La mortalité spécifique hospitalière a été estimée à 35% pour les formes les plus modérées jusqu'à 46% pour les formes les plus sévères [228]. Cependant, la cause du décès est le plus souvent attribuée à la cause ou aux complications du SDRA plutôt qu'à la lésion pulmonaire elle-même [231]. Ainsi, comme pour l'IRA, il n'y a pas de consensus clair sur le degré auquel le SDRA induit directement de la surmortalité. Cela reflète probablement la physiopathologie de la défaillance multiorganique, où plusieurs lésions organiques, y compris l'IRA et le SDRA, se combinent pour entraîner le risque de décès.

4.2.1.4 Taille de l'effet : Quelle est l'ampleur de la différence de mortalité entre les patients atteints d'IRA et ceux non exposés ?

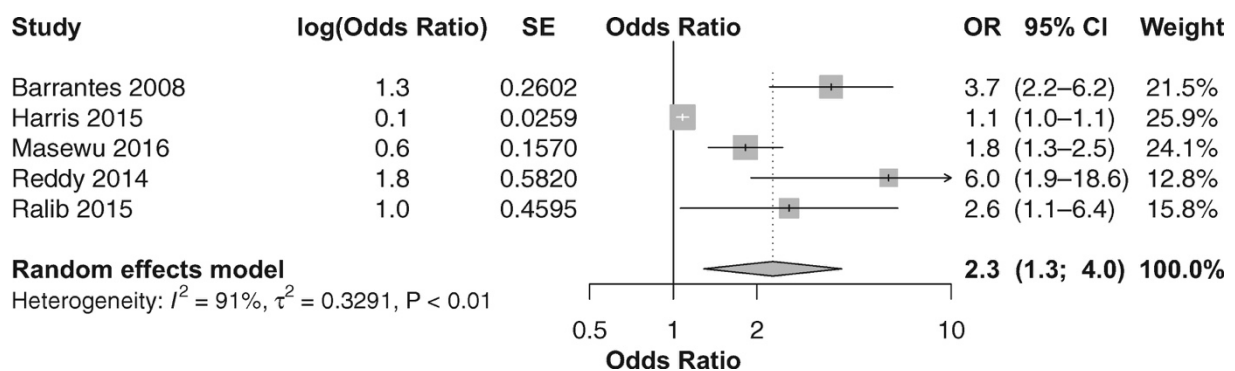
La taille de l'effet correspond à la force de l'association existante entre l'exposition et

l'évènement étudié. Il a été vu dans la section 1.1.1.2 que sur un plan historique, la survenue d'une IRA est systématique accompagnée d'une augmentation du taux de décès (**Tableau 2**). Dans une récente méta-analyse de 92 études publiées à partir de 2005, Melo et al rapportaient une mortalité hospitalière systématiquement plus importante chez les patients exposés à l'IRA comparativement aux patients non-exposés [232]. Concernant le taux de mortalité associé à l'IRA, les auteurs observaient toutefois une variation de ce taux allant de 30.8% pour les services de réanimations issus des pays développés à 50.8% en cas de localisation au sein d'un pays dit en cours de développement.

4.2.1.5 Spécificité : L'association persiste-t-elle après exclusion d'autres facteurs explicatifs ?

Si ces données brutes sont très évocatrices, elles ne suffisent cependant pas à quantifier l'ampleur de l'association entre l'IRA et le risque de décès. Et bien que surprenant, depuis l'avènement des définitions de l'IRA, seul un petit nombre d'études ont rapporté des modèles ajustés pour l'association entre l'IRA dans sa globalité et le risque de décès à court terme, avec des tailles d'échantillon relativement modestes. Une autre méta-analyse, réalisée par Girling et al s'est intéressée à la force de l'association entre la mortalité à court terme et la survenue d'une IRA en réanimation. A partir de 5 études évaluant l'impact de la survenue d'une IRA sur la mortalité à court terme, et ajusté sur la sévérité des malades à l'admission en réanimation, les auteurs rapportaient un sur-risque de décès d'un facteur 2.30 [1.30-4.00] [233]. Malgré la forte hétérogénéité ($I^2 = 91\%$) entre les études, avec des analyses et des périodes de survie différentes, le poids des preuves acquises de façon historique suggère que l'IRA soit fortement associée à une augmentation importante de la mortalité.

Figure 2. Impact de l'IRA acquise en réanimation sur la mortalité à court terme ajusté sur la sévérité à l'admission (Girling et al [233])



4.2.1.6 Relation dose-réponse : La sévérité de l'IRA augmente-t-elle le risque de décès ?

La relation « dose-réponse » est la relation entre l'importance d'une exposition et l'ampleur de son résultat. Chertow et al avaient déjà démontré cette relation en utilisant les pics de SCr obtenu durant les séjours hospitalier. Par l'utilisation de modèle de régression logistique, les auteurs avaient ainsi identifié un OR associé à la mortalité hospitalière croissant de 4.1 [3.1-5.5] (pour une augmentation de SCr \geq 0.3mg/dL) à 16.4 [10.3-26] (pour une augmentation de SCr \geq 2mg/dL). La même cinétique était observée en utilisant les augmentations relatives de SCr de base [118]. Depuis l'apport des définitions d'IRA, ce phénomène est encore plus simple à étudier car les définitions comprennent des mesures échelonnées de la gravité. Concernant la mortalité à court terme, la quasi-totalité des études évaluant l'épidémiologie de l'IRA ont démontré une augmentation de celle-ci avec la gravité de l'IRA.

Le **Tableau 4** résume de façon non exhaustive la relation entre la mortalité à court terme et la sévérité de l'IRA selon les définitions RIFLE, AKIN ou KDIGO. Il est aisé de constater qu'hormis l'étude de Hoste et al [129], l'ensemble des IRA, y compris modérées sont associées à une augmentation de la mortalité ; et que cette augmentation est croissante avec la sévérité de l'IRA à l'exception de l'étude de Nisula [128]. Toutefois, il semble exister une hétérogénéité majeure concernant l'évaluation du sur-risque de décès à court terme lors du passage d'une IRA de stade 1 à une IRA de stade 2. Une explication possible des différentes tendances observées d'une étude à l'autre est que la définition du stade 2 de l'IRA est étroite, englobant une gamme relativement restreinte de valeurs de SCr, ce qui la rend plus sensible aux valeurs aberrantes. En outre, les stades élevés d'IRA peuvent être des états concurrents à la mortalité, de sorte qu'un patient qui meurt d'une IRA de stade inférieur ne peut pas passer à un stade supérieur. Cela peut être à l'origine d'une sous-estimation de la mortalité associée aux stades supérieurs de l'IRA, à moins que les risques concurrents ne soient pris en compte dans l'analyse comme dans l'étude de Clec'h et al [234]. Enfin, cela peut suggérer que si l'IRA sévère est une cause de mortalité, les IRA moins sévères peuvent être simplement associées au risque de décès.

Tableau 4. Mortalité à court-terme stratifiée selon la sévérité de l'IRA

Etude	Design	Année	Localisation	Nb	Méthode	Def.	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Bagshaw et al [120]	Rétrospectif	2000-2005	Océanie	120123	Régression Logistique	RIFLE	1.40 [1.30-1.50]	1.96 [1.90-2.10]	2.17 [2.00-2.30]
Cleh'c al [234]	Rétrospectif	1997-2009	France	8639	Modèle de Fine-Gray	RIFLE	1.58 [1.32-1.88]	3.99 [3.43-4.65]	4.12 [3.55-4.79]
Joannidis et al [123]	Rétrospectif	NC	Europe	14356	Régression Logistique	RIFLE	1.38 [1.17-1.63]	1.90 [1.65-2.18]	2.99 [2.66-3.36]
-	-	-	-	-	-	AKIN	2.07 [1.77-2.43]	1.93 [1.63-2.28]	2.99 [2.64-3.38]
Nisula et al [128]	Prospectif	2012	Finlande	2901	Régression Logistique	AKIN	1.71 [1.31-2.23]	1.78 [1.26-2.51]	1.71 [1.28-2.29]
Bouchard et al [144]	Prospectif	2008-2012	Mondiale	1038	Régression Logistique	AKIN	-	-	2.03 [1.07-3.83]
Mandelbaum et al [235]	Rétrospectif	2001-2007	USA	14524	Régression Logistique	AKIN	1.38 [1.20-1.59]	1.26 [1.05-1.50]	2.50 [1.98-3.12]
Hoste et al [129]	Prospectif	2014	Mondiale	1032	Régression Logistique	KDIGO	1.68 [0.89-3.17]	2.94 [1.38-6.28]	6.88 [3.88-12.23]
Thakar et al [122]	Rétrospectif	2001-2006	USA	325359	Régression Logistique	AKIN	2.23 [2.17-2.30]	6.08 [5.74-6.44]	8.60 [8.07-9.15]
Jiang et al [236]	Prospectif	2012	Chine	3107	Modèle de Cox	KDIGO	1.35 [1.25-1.47] par augmentation de stade		

Les coefficients sont exprimés en Odds ratio en cas d'utilisation de régression logistique, Hazard Ratio pour le modèle de Cox et Sub-distribution hazard ratio pour le modèle de Fine-Gray. L'ensemble des résultats présentés sont ceux issus des modèles multivariés.

4.2.1.7 Reproductibilité : La relation est-elle toujours observée au sein de différentes populations ?

Il est important d'observer que l'impact pronostic de l'IRA sur la mortalité à court terme se retrouve parmi divers groupes d'individus.

De façon non-exhaustive, le sur-risque de décès à court terme a ainsi pu être observé avec l'IRA chez les patients cirrhotiques [237], les patients d'onco-hématologie [238, 239], les patients polytraumatisés [240], les patients admis pour choc septiques [149], les SDRA [153], les patients de neuro-reanimation [159], l'arrêt cardiocirculatoire [151], les patients admis au décours d'une chirurgie [156, 241] ou encore récemment les patients admis pour COVID-19 [242].

Une autre mesure de la cohérence est l'uniformité dans une gamme de groupes d'âge, y compris les extrêmes d'âge. L'IRA augmente de manière indépendante la mortalité et la durée de séjour parmi la population de néonatalogie [243], pédiatrique [244, 245] et gériatrique [246, 247].

Tableau 5. Résumé des critères de causalité de l'IRA sur la mortalité à court-terme chez les patients de réanimation (adapté de Bradford Hill [188])

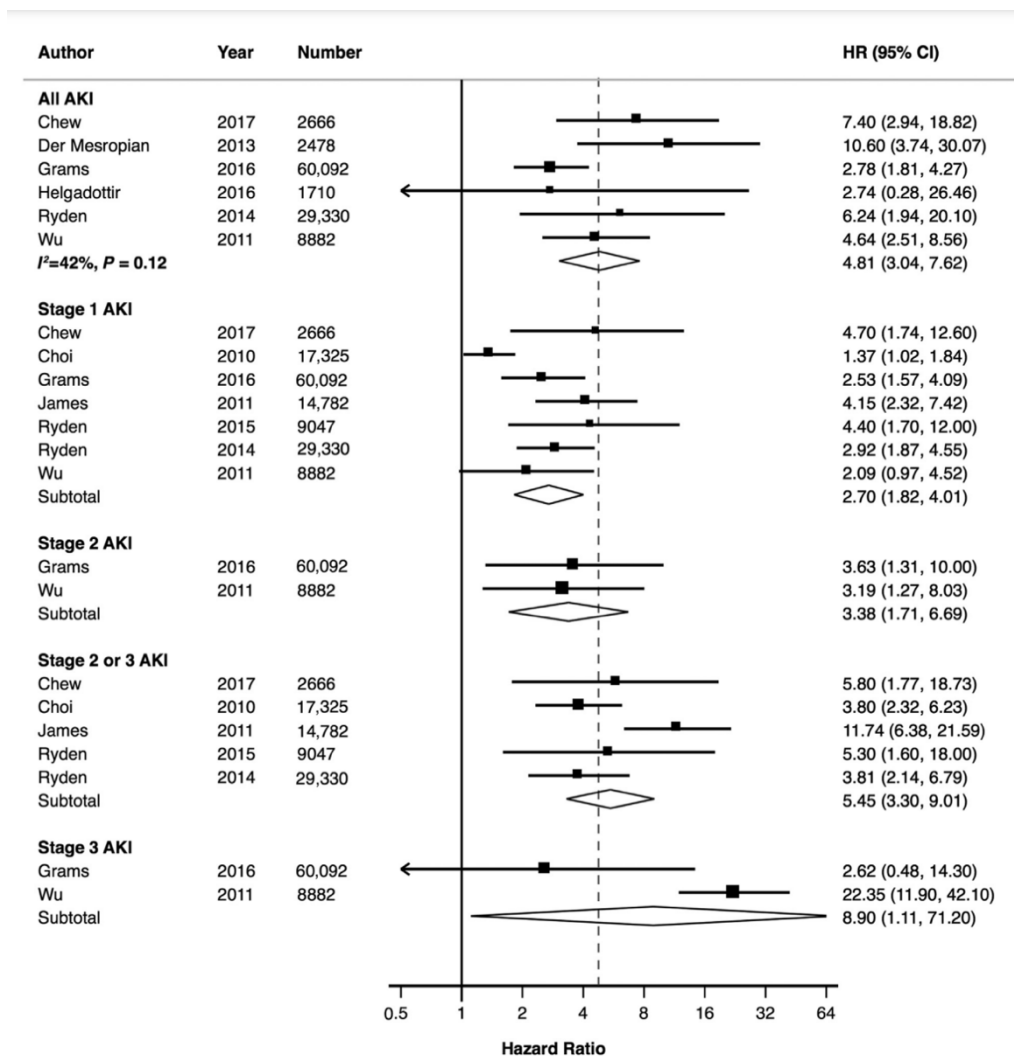
Critères	Explication	Validation
Plausibilité	l'IRA source de complications dont l'effet sur le pronostic est : <ul style="list-style-type: none"> • Direct : Hyperkaliémie, Acidose, Surcharge • Indirect : Inflammation, Immunodépression, EER, Crosstalk d'organe 	☑
Cohérence et Données expérimentales	Nombreux travaux in vitro et sur modèles animaux existant confirmant l'impact négatif de l'IRA	☑
Temporalité	Chronologie compatible entre la survenue d'une IRA et une mortalité à court terme	☑
Analogie	Modèle conceptuel similaire avec le SDRA	☑
Taille de l'effet	Association systématiquement retrouvée dans la littérature	☑
Spécificité de l'effet	Association confirmée après ajustement sur la sévérité observée à l'admission et la présence de comorbidités	☑
Relation dose-reponse	Augmentation de l'effet avec la sévérité de l'IRA	☑
Reproductibilité	Association retrouvée selon les différentes catégories de patients (âges, motifs d'admission, comorbidités)	☑

4.2.2 Un pronostic à long terme de l'IRA lié au développement d'évènement cardiovasculaire

S'il semble exister une association entre l'IRA et une surmortalité à court terme,

plusieurs travaux ont rapporté une altération du pronostic à long terme parmi les patients survivants [248, 249]. En 2009, via une méta-analyse de 48 études, Coca et al rapportaient une augmentation de l'incidence de la mortalité à long-terme passant de 4.3 décès/100 patient-années à 8.9 décès/100 patient-années avec un ratio de risque évalué à 2.59 [1.99-3.42]. Cependant l'utilisation d'une définition non consensuelle, l'exclusion des études de faibles effectifs ($n < 50$) et la forte hétérogénéité rapportée ($I^2 > 98\%$) limitaient fortement l'interprétation de ces résultats. A la vue de ces limites, See el réalisaient une autre méta-analyse de 82 études évaluant l'impact au long cours de l'IRA défini selon RIFLE, AKIN et/ou KDIGO [249]. Les auteurs identifiaient un sur-risque associée à l'IRA de mortalité à long cours décrit au sein de 70 études. A partir de 9 études pour lesquelles les données quantitatives étaient disponibles, une association statistiquement significative définie par un hazard ratio de 4.81 [3.04-7.62] ($I^2 = 42\%$) était retrouvée avec un effet « dose-reponse » de la sévérité de l'IRA (**Figure 3**).

Figure 3. Représentation des effets standardisés selon See et al [249].

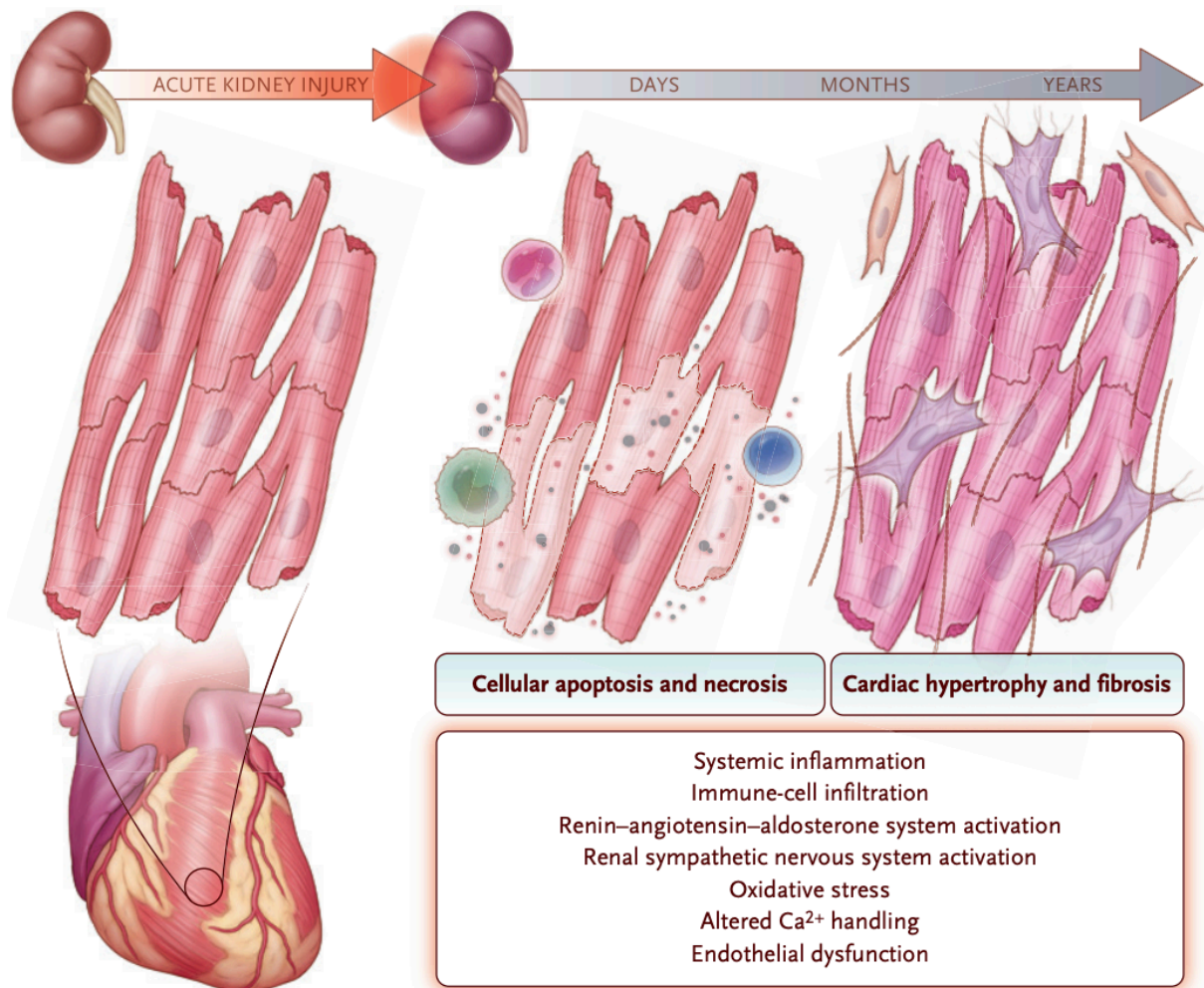


Malgré l'augmentation majeure du nombre d'études analysées et l'homogénéisation de la définition de l'IRA, cette méta-analyse présente toutefois une évaluation d'un risque important de biais et une forte hétérogénéité. Par l'utilisation d'une méta-régression, les auteurs observaient cependant une augmentation de l'impact pronostique de l'IRA au sein des études présentant une proportion importante d'individus de genre masculin, d'antécédent de diabète et d'insuffisance cardiaque congestive.

Ce résultat est important car il suggère une relation multi-état entre la survenue de l'IRA, la mortalité au long cours et l'augmentation du risque cardiovasculaire. Cette hypothèse est d'ailleurs bien documentée par l'observation d'une augmentation du risque de survenue d'évènement cardiovasculaire [250, 251], tel un infarctus du myocarde [250, 252], une hospitalisation pour décompensation cardiaque [253, 254] ou un accident vasculaire cérébral [255], chez les patients exposés à l'IRA. Les processus physiopathologiques comprennent l'activation du système nerveux

sympathique, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation, le développement de la fibrose cardiaque, l'installation ou majoration d'une hypertension artérielle volodépendante, l'effet de l'acidose, des troubles hydro-électrolytique et l'anémie [256] (**Figure 4**).

Figure 4. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction cardiaque après la survenue d'une IRA selon Legrand et al [256].



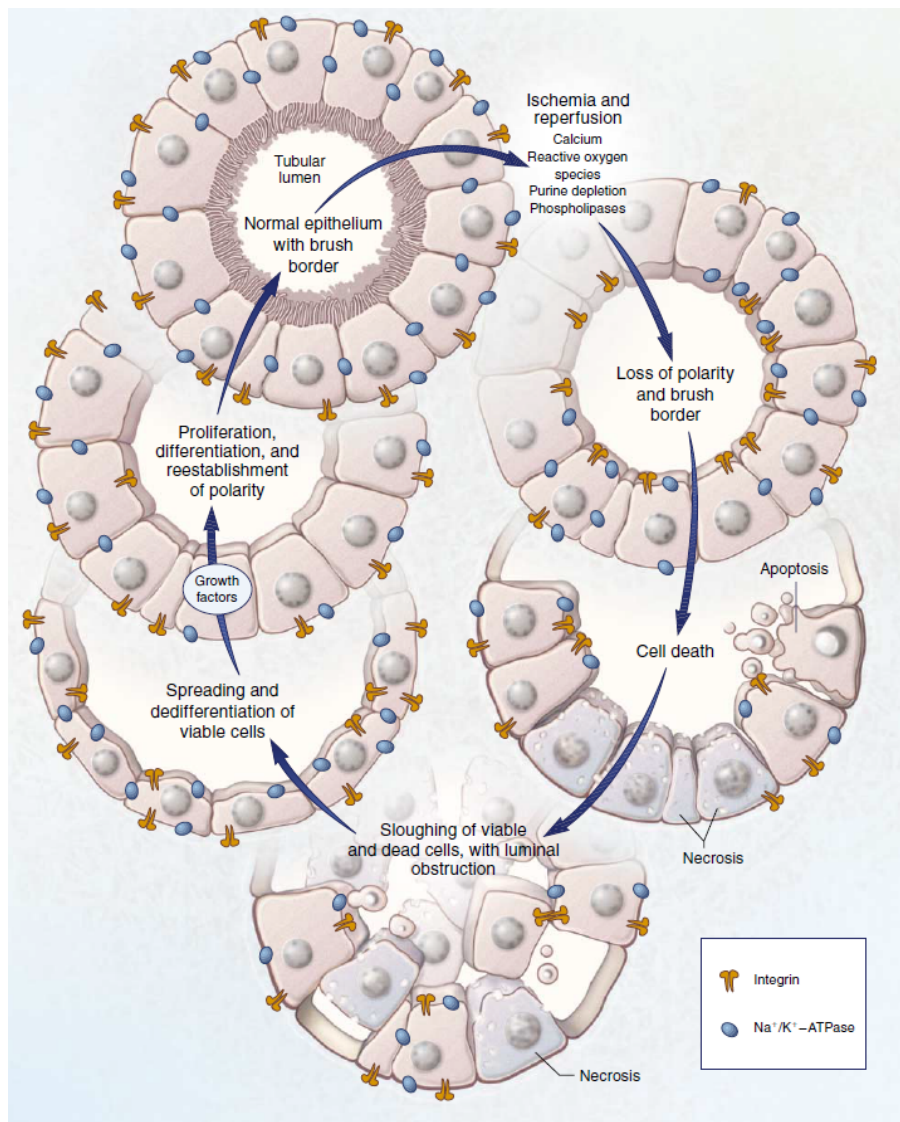
4.2.3 La maladie rénale chronique : principale conséquence de l'IRA

4.2.3.1 Le dogme de la récupération « ad integrum » mise à mal

A la fin des années 90, un 1^{er} dogme était largement diffusé et enseigné au sein de la communauté médicale : celui de la réparation *ad integrum*. L'idée principale soulevée ici partait d'une hypothèse (l'IRA observée en réanimation est principalement de nature tubulaire aiguë post ischémique) et d'un constat (une majorité des patients survivants et exposés à une IRA va présenter un retour à une fonction rénale

normale). Cette association suggérerait dès lors une récupération optimale sur le plan structurel à partir des cellules épithéliales survivantes [257].

Figure 5. Illustration du concept de récupération *ad integrum* de l'IRA (selon Thadani et al [257]).



Si le développement des techniques de génie génétique permettra de confirmer que la régénération d'une épithélium rénale tubulaire se réalise bien à partir des cellules survivantes [258], la 2^{nde} partie du dogme sur la récupération complète de la fonction rénale s'avèrera plus inexacte. C'est essentiellement durant l'année 2009, marquée entre autre par la publication de 3 études, qu'a émergé l'hypothèse d'une relation entre la survenue d'une IRA et celui de développer une maladie rénale chronique (MRC) à distance [259–261]. La 1^{ère} étude publiée rapportait les résultats de l'analyse de plus de 233803 individus de plus de 67 ans sélectionnés de façon aléatoire au sein de la base américaine MEDICARE. En comparant les patients survivants à un séjour hospitalier selon la survenue ou non d'une IRA durant le séjour, les auteurs ont mis en évidence un sur-risque d'évoluer dans les 2 ans vers la MRC terminale d'un facteur

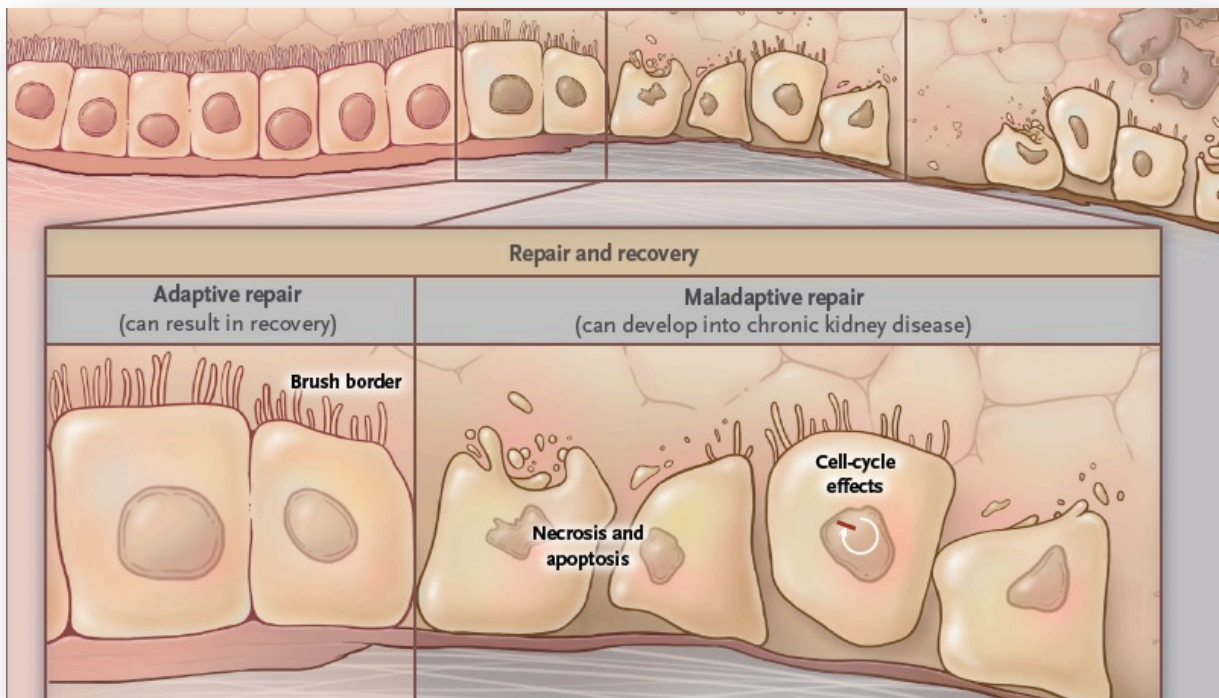
13 [10.6-16] et d'un facteur 41.2 [34.6-49.1] respectivement pour les patients sans antécédents de MRC et avec antécédents de MRC préalable à l'épisode aigu. Deux autres études limitées au cadre de l'IRA acquise en réanimation et au design similaire, confirmeront cette même association. Via l'utilisation d'une méthode de matching par score de propension, Wald et al ont pu comparer le devenir de 3769 patients survivants à un séjour en réanimation durant lequel une EER pour IRA (IRA-EER) a été initiée à 13598 patients survivants à un séjour en réanimation sans IRA [261]. A l'issue d'un suivi d'une durée médiane de 3 ans, l'incidence de la MRC terminale était de 2.63/100 patient-années pour les patients exposés à l'IRA-EER vs 0.91/100 patient-années pour le groupe contrôle. L'association entre l'IRA-EER et la survenue d'une MRC terminale était estimée par un hazard ratio ajusté de 3.23 [2.70-3.86]. Présentant un design très similaire, Lo et al. ont pu comparer 343 patients survivants à un séjour hospitalier marqué d'un recours à l'EER de façon transitoire à 3430 patients survivants non-exposés à l'IRA. Ajusté sur l'âge, l'ethnie, le genre, un antécédent de diabète et d'hypertension, les auteurs observaient un sur-risque d'évoluer vers une MRC de grade ≥ 4 (défini par un DFG $\leq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) d'un facteur 28.6 [20.2-40.4]. Au-delà des limites imputables à leur design rétrospectif et à la qualité des données issues de bases administratives, la faiblesse principale de ces études était l'absence d'information sur la fonction rénale observée à l'issue de l'hospitalisation durant laquelle l'IRA survenait.

4.2.3.2 De la récupération « *ad integrum* » au « *maladaptive repair* »

Partant de ce constat, à partir de 30027 patients sortant vivant d'un séjour Geisinger Medical Center (Pennsylvanie, USA) avec un DFG non altéré au moment de la sortie, Bucaloiu et al ont pu identifier la survenue durant le séjour d'une IRA (définie dès lors comme réversible) chez 1997 individus. En matchant avec l'aide d'un score de propension puis comparant les 1997 patients à 3652 individus non exposés à l'IRA, les auteurs retrouvaient un sur-risque d'évoluer vers la MRC terminale d'un facteur 1.91 [1.75-2.09] (ajusté sur la durée d'hospitalisation). En analysant une cohorte constituée de 4791 patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, Legouis et al retrouvaient eux-aussi une relation similaire entre l'exposition à une IRA transitoire et la survenue d'une MRC (HR = 2.3 [1.9-2.6]) [262].

L'ensemble de ces travaux posant l'hypothèse de l'installation de séquelles cellulaires ou « *maladaptive repairs* » au décours d'un épisode d'IRA (Figure 6), y compris chez les patients qui se rétablissent complètement à la sortie de l'hôpital, favorisant l'installation d'une MRC dans les mois suivant l'épisode aigu [263].

Figure 6. Illustration du concept de *maladaptive repair* (selon Chawla et al [263]).



Cependant, il est important de préciser que l'ensemble des patients exposés à l'IRA ne vont pas évoluer vers la MRC puisque ce phénomène n'est observé que chez 10 à 15% des individus. Si les facteurs de risque de mauvais pronostic rénal identifiés étaient principalement des caractéristiques relatives à l'intensité de l'IRA (sévérité de l'IRA, durée de l'IRA, recours à l'EER) ou à la fragilité du terrain (âge, antécédent de MRC, risque cardiovasculaire), certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'une agression répétée sur le plan néphrologique pourrait faire le lit du développement tissulaire de la fibrose et *de facto* de l'installation de la MRC. Après avoir développé un modèle murin d'agressions rénales successives (clampage artériel puis exposition prolongée à l'angiotensine 2), Bataille et al ont ainsi objectivé un développement plus important de la fibrose rénale chez les animaux exposés à de multiples agressions rénales malgré une parfaite récupération biologique et histologique observée entre les agressions [133]. Bien que difficile à objectiver chez l'homme, Kellum et al confirmaient l'hypothèse d'un impact plus sévère lié à la répétition d'IRA sur le risque de MRC terminale [264]. Parmi 16968 patients exposés à une IRA \geq KDIGO 2 durant un séjour en réanimation, les auteurs ont défini 5 profils d'IRA selon la récupération rapide (< 7 jours) de l'IRA, la survenue d'épisodes itératifs d'IRA durant le reste du séjour et la fonction rénale à la sortie du séjour. Ainsi, il a été observé un risque 3 fois supérieur d'évolution vers un mauvais pronostic à 12 mois chez les patients sortant vivant de réanimation avec une fonction rénale de base mais exposés à plusieurs

épisodes d'IRA (30.8%) comparés aux patients sortant vivant avec une fonction rénale de base mais exposé à un seul et unique épisode d'IRA transitoire (9.8%).

Il convient de noter que toutes ces études étaient rétrospectives ou utilisaient des données administratives électroniques avec un risque important de biais. Une récente étude prospective a permis de clarifier l'association entre l'IRA et l'IRC. Dans l'étude *Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae IN Acute Kidney Injury* (ASSESS-AKI) [265] comparant 769 patients avec ou sans IRA, les auteurs ont observé qu'une augmentation du ratio urinaire albumine/créatinine (UACR) évalué à 3 mois de la sortie de l'hôpital était le biomarqueur le plus prédictif de la progression de la maladie rénale (HR = 1,25 [1,10-1,43] par doublement de l'UACR, P < 0,001). Il est intéressant de noter que dans l'analyse multivariée, la survenue d'une IRA n'était pas associée à la progression de la maladie rénale. Cependant, il serait hâtif de conclure à l'absence d'impact de l'IRA dans l'évaluation du pronostic rénal, eu égard les analyses de sensibilité réalisées en remplaçant l'UACR par le ratio urinaire protéines/créatinine (UPCR). Dans ce cas de figure, l'IRA était fortement associée (HR = 2,53 [1,21-5,25], p = 0,01) à la progression de la maladie rénale avec une meilleure discrimination du modèle pronostique (C statistic = 0,84 vs 0,79).

Sur un plan mécanistique, bien qu'actuellement encore non parfaitement élucidés, les modifications épigénétiques [266, 267], le blocage d'une partie des cellules tubulaires rénales régénérées en phase G2/M [268] et le déficit de biosynthèse de NAD⁺ [269] semblent les voies physiopathologiques les plus prometteuses à ce jour.

4.3 FACTEURS DE RISQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGÜE

Complication fréquente et grave, la recherche de facteur de risques associés à la survenue de l'IRA a logiquement fait l'objet d'une intense investigation afin d'en déterminer au mieux à la fois les profils d'individus les plus sensibles mais aussi les mécanismes impliqués de façon sous-jacente.

4.3.1 Facteurs de risques non iatrogéniques

Si le nombre de facteurs de risque non iatrogéniques identifiés dans la littérature est important, 3 grandes catégories se distinguent : (1) ceux exprimant une susceptibilité plus importante à l'IRA lié essentiellement à la présence de comorbidités cardiovasculaires, (2) ceux traduisant une sévérité globale plus importante témoin d'une forte intensité de l'agression rénale et (3) ceux illustrant d'une agression rénale multifactorielle (**Tableau 6**).

Tableau 6. Résumé des facteurs de risques non iatrogénique d'IRA en

réanimation

Facteur de risque	Paramètre étudié	Preuve
<i>Facteurs liés au terrain et la susceptibilité à développer une IRA</i>		
Fonction rénale de base	SCr, DFG, antécédent de MRC	5/5
Antécédent d'hypertension artérielle	Prise d'HTA, antécédent d'HTA	4/5
Antécédent de diabète	Antécédent de diabète, prise d'antidiabétique	4/5
Antécédent d'insuffisance cardiaque	Antécédent rapporté	3/5
Age	Données continue, catérogie	3/5
Etat nutritionnel	Albuminémie, Contexte onco-hématologie, BMI	2/5
Polymorphisme génétique		1/5
<i>Intensité de l'agression rénale</i>		
Profondeur de l'hypotension artérielle	Niveau de PAM, recours aux vasopresseurs, choc	4/5
Durée de l'hypotension artérielle	Moyenne pondérée, Durée	3/5
Importance de l'inflammation	Biomarqueur (IL-6, IL-8, IL-10, TNF, MFI, CCL10...), Expression HLADR, sepsis	3/5
Profondeur d'une hypoxémie	pO2 min, SOFA respiratoire, Ventilation mécanique	2/5
<i>Origine multifactorielle</i>		
Présence préalable de plusieurs défaillances d'organe	Score SOFA, SAPS, IGS	5/5
Association ischémique et inflammatoire	Choc septique	4/5

4.3.1.1 L'inégalité de réponse face à l'agression rénale

Une des particularités de la fonction rénale chez un individu est la capacité de réserve fonctionnelle permettant à l'organisme d'adapter la fonction rénale à une situation donnée. Toutefois il semble exister une forte disparité entre les individus concernant cette réserve du fait du nombre de néphrons [270, 271]. Si l'évaluation de cette quantité est à ce jour impossible en pratique clinique quotidienne, son approximation est par contre plus facilement évaluable avec l'estimation du DFG ou la mesure de la SCr dite « basale ». Assez logiquement, il a été démontré une forte association entre la SCr (ou le DFG) de base et le risque de développer une IRA [120, 122, 272]. De même, les présences d'une pathologie hypertensive et/ou diabétique, représentant à elle deux quasi la moitié des étiologies de MRC en France [273], ont été identifiés comme des facteurs de risques indépendant d'IRA, y compris après ajustement sur la fonction rénale de base [129]. L'âge, s'il a été l'un des 1^{er} facteur de risque identifié [50], fait quant à lui l'objet de plus de controverse [120, 129, 274, 275].

Au-delà de la capacité de réserve, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une prédisposition génétique chez certains individus modifiant la sensibilité rénale aux

agressions. A ce jour, si plus d'une vingtaine de gènes codant pour des protéines de l'inflammation [276, 277], du système HLA [278], de la régulation vasomotrice [279] ou de la respiration cellulaire [280] ont été suspectés, l'absence de reproductibilité des résultats limite l'interprétation des résultats et aucun « gène de l'IRA » n'a été actuellement clairement identifié [281].

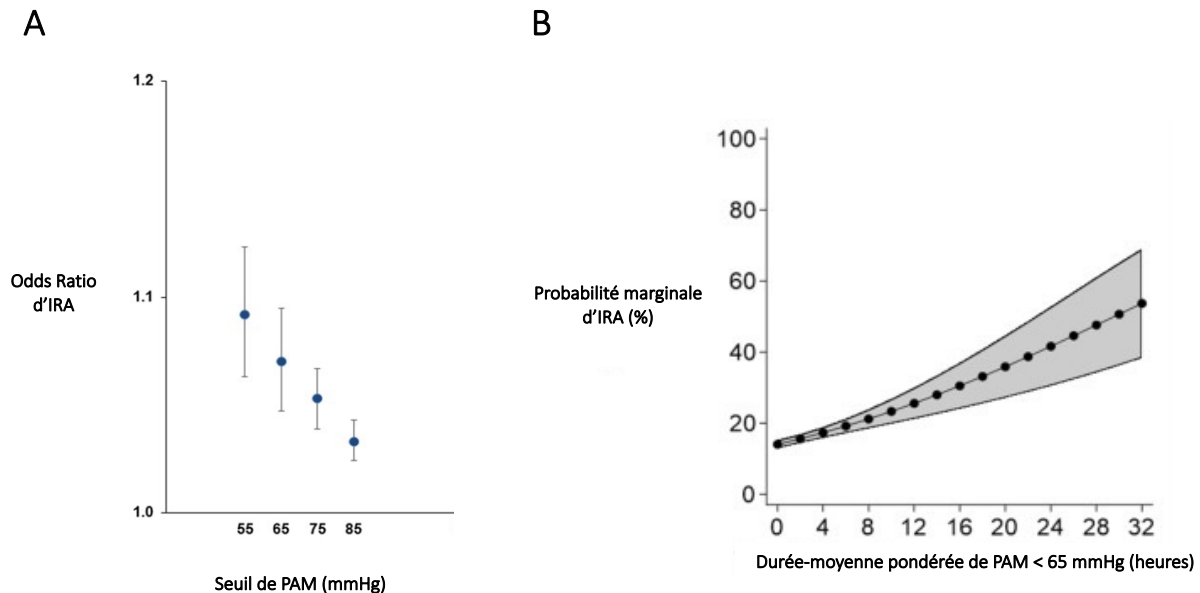
L'état nutritionnel des individus a été rapporté comme facteur de risque d'IRA à travers les associations statistiques observées entre le surrisque d'IRA et l'albuminémie à l'admission [275] ou la présence d'une pathologie d'oncohématologie active [238, 239]. Plus récemment l'équipe dirigée par Samir Parikh (*Harvard medical school*) a identifié, à travers des modèles animaux et humains, qu'un déficit de production de NAD⁺ était fortement associé au risque de survenue d'une IRA en réanimation [269]. La synthèse du NAD⁺, pouvant se faire par une voie *de novo* à partir du tryptophane ou via une voie de sauvetage à partir de la vitamine PP, est directement touchée par la présence de carence protéique et/ou vitaminique.

4.3.1.2 L'intensité de l'agression rénale

Associé au facteur illustrant la susceptibilité rénale, les paramètres permettant d'apprécier l'intensité de l'agression rénale ont souvent été rapportés comme principaux déterminants du risque d'IRA. La présence d'un état de choc [282], la profondeur d'une hypoxémie [275] et la sévérité initiale observée à l'admission [129, 283] ont logiquement souvent été identifiés comme des facteurs prédisposant à la défaillance rénale.

Dans leur étude portant sur les données recueillies longitudinalement chez 8782 patients admis en réanimation pour sepsis, Maheswari et al confirmaient non seulement un effet « dose-réponse » entre la profondeur d'une hypotension et la survenue d'une IRA mais aussi entre la durée de l'hypotension et le risque de défaillance rénale (**Figure 7**).

Figure 7. Relation entre la profondeur de l'hypotension artérielle (A) et la durée de l'hypotension (B) et la survenue d'une IRA chez les patients admis en réanimation pour sepsis (adaptée selon Maheswari et al [150]).

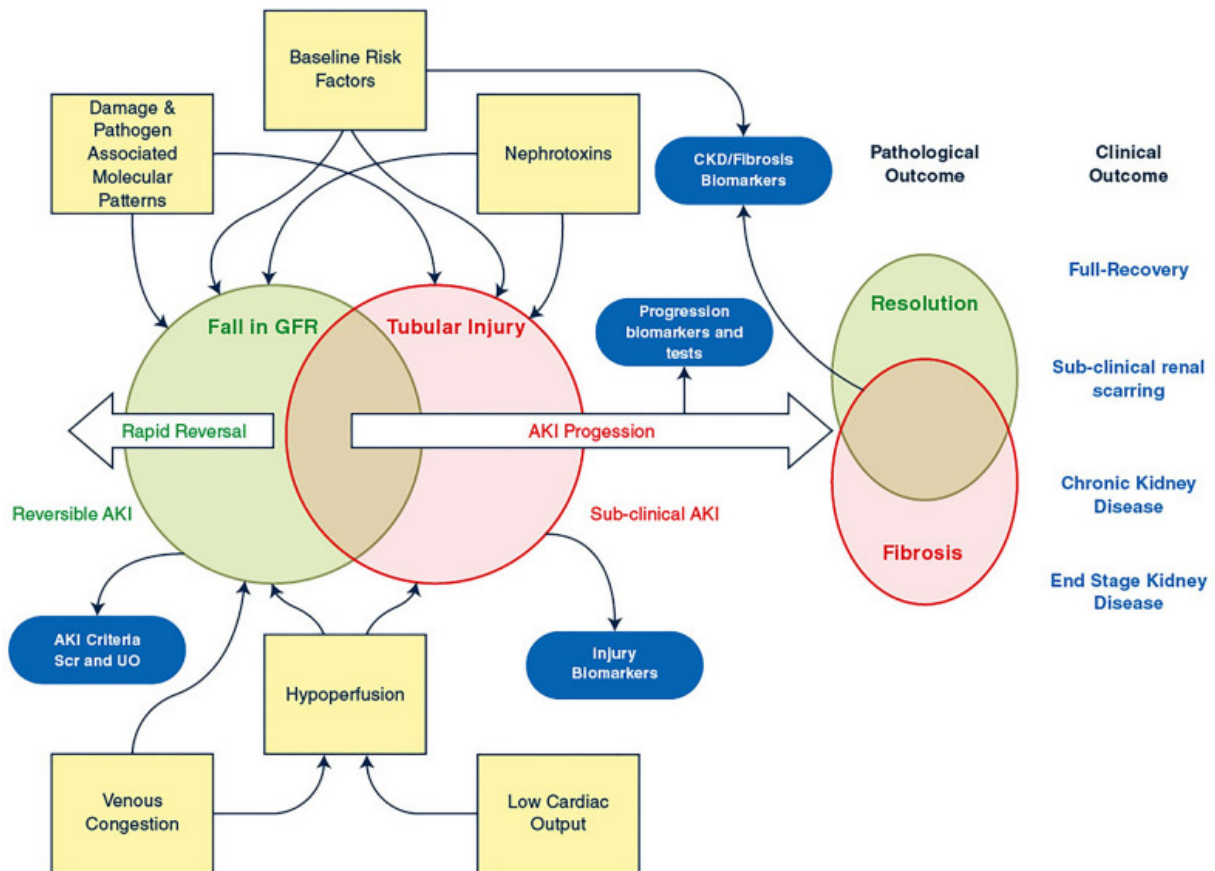


L'intensité « inflammatoire » a aussi fait l'objet d'une attention particulière, en particulier dans l'évaluation du risque de survenue de l'IRA chez les patients admis pour sepsis. Une étude multicentrique française, portant sur 176 patients admis en réanimation pour sepsis a ainsi montré une relation statistiquement significative entre la survenue d'une IRA et les valeurs sériques d'IL-6, d'IL-10, du facteur d'inhibition macrophagique (MIF) et l'expression de la surface monocyttaire en HLADR avec une relation dose-effet. Des observations similaires ont depuis été rapportées sans spécificité particulière concernant la voie enzymatique étudiée [284, 285, 285, 286]. Dans leur étude évaluant l'impact du site infecté et de l'agent pathogène, Sood et al mettaient en évidence une augmentation de l'incidence de l'IRA chez les patients admis présentant un sepsis à porte d'entrée cutanéomuqueuse, digestive et avec bactériémie sans différence concernant le pathogène [287]. Parmi les hypothèses rapportées, la charge bactérienne plus importante associée à une réponse inflammatoire induite plus sévère, observée de façon moindre dans les pneumonies comparé aux autres porte d'entrée infectieuse, a été proposée [288].

4.3.1.3 L'origine multifactorielle

Bien que difficile à mettre en évidence de façon pragmatique, l'IRA observée en réanimation fait appel à divers mécanismes à l'origine de la dysfonction et/ou installation de lésions rénales (Figure 8) [289, 290].

Figure 8. Mécanismes impliqués dans la genèse de l'IRA observée en réanimation (sleon Pickkers et al [289]).



Malheureusement, bien qu'intuitive, l'absence de paramètre d'évaluation des mécanismes impliqués dans l'IRA limite les possibilités de validation de ce processus synergique. Plusieurs travaux récents, utilisant des méthodes de prédiction et classification d'intelligence artificielle, semblent toutefois confirmer l'impact négatif de l'association de processus inflammatoires, ischémiques et hémodynamiques dans l'installation de l'IRA [291–296]. Désirant développer un modèle prédictif d'IRA, Koyner et al. analysèrent les données de 121158 séjours hospitaliers. Parmi les variables sélectionnées dans le modèle final, le ratio pO_2/FiO_2 , la valeur minimale de pression artérielle observée dans les 24h et le taux sérique de globules blanc présentait un poids majeur [293]. Dans leur papier rapportant les données issues de 1219 patients admis en réanimation, Bathraju et al. identifièrent, à partir d'une trentaine de covariables d'intérêt, 2 phénotypes d'IRA par l'utilisation d'une analyse en classe latente. En appliquant la méthodologie de LASSO, les auteurs élaborèrent un modèle composée de 3 biomarqueurs (2 marqueurs d'inflammation [IL-8 et le récepteur soluble du TNF de type 1] et 1 marqueur d'ischémie-reperfusion [angiopoïétine 1 et 2]) avec une prédiction performante (C statistic = 0.93 [0.91-0.95]) [294].

4.3.2 Facteurs de risques d'origine iatrogénique

4.3.2.1 Les médicaments « néphrotoxiques »

De nombreux médicaments ont été incriminés dans le développement d'une IRA (**Tableau 7**). Qualifiés dès lors de « néphrotoxiques », la présence d'une prise médicamenteuse préalable au développement d'une IRA est classiquement retrouvée dans 15 à 20% des cas en réanimation [128, 129]. Non unicite dans l'atteinte rénale, l'augmentation de la S_{Cr} observée après une exposition à un médicament peut s'expliquer par plusieurs mécanismes : (1) une diminution de la sécrétion urinaire de créatinine ; (2) une diminution du DSR par modification vasomotrice de l'artériole afférente glomérulaire ; (3) une cytotoxicité directe entraînant le développement de lésions de NTA, (4) la survenue d'une néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique (NIA); (5) la cristallisation intra-tubulaire de métabolites urinaires. Ne seront discuter dans cette section que les mécanismes (3), (4) et (5).

Tableau 7. Résumé des médicaments néphrotoxiques observés les plus fréquemment en réanimation

Mécanismes de néphrotoxicité	Classe médicamenteuse	Nature du médicament
Pseudo IRA induite par une augmentation de la SCr	Antibiotiques Protecteur gastrique Stéroïdes	Triméthoprime Cimétidine
IRA hémodynamique	Anti-inflammatoire non stéroïdiens Anti hypertenseur bloqueurs du SRAA	IEC, ARA 2
Tubulotoxicité directe	Antibiotiques Antifongique Antiviral Produit de contraste iodé Biphosphonates	Aminosides, Vancomycine, Colistine Amphotéricine B Foscarnet
Néphropathies immuno-allergiques*	Antibiotiques Antiviral Protecteur gastrique Diurétiques Anti-inflammatoire non stéroïdiens Anticonvulsivants	Pamidronate, acide zoledronique β Lactamines, Sulfamides, Fluoroquinolones, Macrolides Foscarnet IPP, Anti H2 Diurétique de l'anse, thiazidique
Néphropathies micro-cristallines	Antibiotiques Antiviraux	Phénytoïne, Phénobarbital Amoxicilline, Fluoroquinolone, Sulfamides Aciclovir, Foscarnet

* Tous les médicaments sont potentiellement incriminable dans un mécanisme immuno-allergique, nous proposons les cas les plus fréquents.
 IRA, insuffisance rénale aiguë ; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA, antagoniste du récepteur de l'angiotensine ; IPP, inhibiteur de la pompe à proton

4.3.2.1.1 Tubulo-toxicité directe

La tubulo-toxicité directe, survenant avec différentes classes de médicaments tels que les agents antimicrobiens, les chimiothérapies, les inhibiteurs de la calcineurine et les produits de contraste iodés, est le principal mécanisme identifié d'IRA d'origine médicamenteuse [297]. Il s'agit d'un phénomène classiquement « dose-dépendant » dont la survenue est accentuée par la présence de certaines conditions comorbides (maladie rénale préexistante, hypovolémie).

Parmi les anti-infectieux responsable de tubulo-toxicité figurent les antibiotiques avec en chefs de file les aminosides. D'un point de vue mécanistique, ces molécules, en grande partie éliminées par le rein, vont au niveau tubulaire proximale subissent une endocytose sous l'action de récepteurs multi-ligand Mégaline et Cubiline [298, 299]. Une fois présent dans le secteur intra-cellulaire, le médicament s'accumule ensuite dans les lysosomes provoquant des lésions structurelles et la formation de corps myéloïdes entraînant des lésions cellulaires nécrotiques et apoptotiques [300]. Alors que l'adéquation du traitement antimicrobien initial est un facteur déterminant du pronostic du sepsis bactérien, le bénéfice de l'ajout d'aminoside à visée synergique à l'antibiothérapie probabiliste initiale reste encore controversé [301]. Dans un travail non constitutif de cette thèse, à partir des données issues de 1040 patients admis dans le service de réanimation de l'hôpital Cochin (AP-HP) entre 2008 et 2016, nous avons analysé l'impact pronostic du recours aux aminosides [302]. En utilisant une méthode de matching par score de propension, nous avons comparé 348 patients traités par aminosides à 348 patients non-traités. Si aucun bénéfice sur la mortalité à court terme (CSH = 1.10 [0.90-1.55], $p = 0.25$) n'avait été observé, la cohorte traitée par aminoside présentait une surexposition à l'IRA, illustrée par un recours plus important à l'ÉER (51% vs 39%, $p < 0.001$). Bien que non désignée pour l'étude spécifique de l'impact des aminosides sur le risque rénal en réanimation, notre étude suggère cependant l'existence d'un sur-risque d'IRA malgré une durée restreinte et l'obtention de concentration sérique modérée.

La vancomycine, depuis sa découverte en 1953 jusqu'à nos jours, a un potentiel néphrotoxique qui a longtemps été débattu. La fréquence de l'atteinte rénale est variable et peut aller de 5% à 30% en fonction du terrain et des facteurs de risque concomitants (surdosage, insuffisance rénale préalable, obésité, hypovolémie, et utilisation d'autres néphrotoxiques comme les aminosides) [303]. Son association avec la pipéracilline-tazobactam semble aussi augmenter le risque de néphrotoxicité mais cela reste encore une hypothèse non confirmée expérimentalement [304]. La toxicité tubulaire directe de la molécule par un phénomène d'augmentation du stress oxydatif était, jusqu'à récemment, le seul mécanisme évoqué pouvant expliquer les lésions de nécrose tubulaire observées lors des rares biopsies rénales disponibles [305]. Toutefois, en 2017, un nouveau mécanisme de toxicité de la molécule par précipitation

intratubulaire de nanosphères protéiques a été observé chez l'homme et reproduit chez la souris [306].

L'amphotéricine B, antigonfrique de la famille des polyènes, utilisé en cas d'infection fongique systémique, a été depuis longtemps identifié comme à risque de développement d'IRA. Observée dans 35-50% des cas [307, 308] avant l'avènement des formes liposomiales, la toxicité rénale traduit 2 principaux mécanismes : (1) une vasoconstriction artériolaire afférente majorant les manifestations ischémiques [309] et (2) l'hyperperméabilité membranaire induite par la formation de pores membranaires observée sur l'épithélium tubulaire [310]. Les formulations lipidiques, développées durant les années 90, ont montré des résultats satisfaisant sur la réduction du risque d'IRA d'un facteur 3 à 4 sans altération de l'efficacité anti-infectieuse [307].

La néphropathie au produit de contraste iodé (PCI) se caractérise par la survenue d'une IRA apparaissant dans les 48h suivant la réalisation d'un examen d'imagerie avec opacification vasculaire. L'injection de PCI, produit hyperosmolaire, s'accompagne d'une augmentation de la viscosité sanguine ayant pour conséquence rhéologique une hypoperfusion principalement observée au niveau de la jonction cortico-médullaire. A cette hyperviscosité semble s'associer la production de radicaux libres exerçant un effet toxique supplémentaire. Peu observée chez les patients sans antécédents, l'incidence augmente significativement avec l'âge, le risque cardiovasculaire et surtout la présence d'un antécédent de MRC. Depuis le développement des substances dites « hypo-osmolaire » le sur-risque attribué d'IRA reste encore à ce jour controversé en particulier en réanimation comme l'en atteste deux études publiées dans le même numéro de la revue *Intensive Care Medicine* [311, 312]. L'étude de Mc Donald et al, reprenant les données issues de 6877 patients de réanimation objectifa, après réalisation d'un matching par score de propension, un sur-risque de recours à l'EER au sein du sous-groupe de patients exposés au PCI et présentant un DFG de base altérée < 45mL/min/1.73m² (OR= 2.72 [1.14-6.46]) [311]. Ces données sont toutefois à prendre avec précaution car au sein de la même étude, il n'était ni retrouvé d'association statistique entre le recours au PCI et le risque de survenue d'IRA selon les critères KDIGO, y compris chez les patients avec un DFG de base altéré. Enfin, une méta-analyse bayésienne publiée concomitamment, évaluant l'impact de l'injection de PCI chez les patients de réanimation au niveau rénal, ne concluait pas à un sur-risque attribué d'IRA [312].

Il existe une liste non exhaustive de molécules pouvant s'accompagner d'une tubulotoxicité directe. Toutefois, il s'agit de molécules le plus souvent utilisées hors du contexte de réanimation que nous ne détaillerons pas de ce paragraphe.

4.3.2.1.2 Les néphropathies interstitielles aiguës

La NIA est une réaction d'hypersensibilité impliquant des mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires qui se caractérisent histologiquement par une infiltration de cellules de l'immunité dans le secteur tubulointerstitiel [313]. Incriminée dans 5 à 10% des cas en réanimation [314, 315], son incidence semble plus importante dans les pays en voie de développement [144]. Surtout ces chiffres peuvent toutefois sous-estimer l'incidence réelle de la NIA. De nombreux patients, en particulier ceux des unités de soins critiques, sont souvent présumés à tort avoir une lésion tubulaire parce qu'ils ne présentent pas de caractéristiques allergiques suggestives et ne subissent pas de biopsie, pourtant seul outil permettant le diagnostic de cette entité pathologique [316].

Sur un plan physiopathologique, la NIA est considérée comme un processus principalement médié par les cellules T et souvent limité aux reins [317]. Les médicaments imputés peuvent se lier à la membrane basale tubulaire ou se déposer dans le secteur tubulointerstitiel et jouer le rôle d'haptène. Les cellules dendritiques intercalées entre les cellules tubulaires reconnaissent ces antigènes liés aux médicaments, migrent vers les ganglions lymphatiques locaux et initient des réponses immunitaires adaptatives. Les lésions rénales à médiation immunitaire sont induites par divers sous-ensembles de cellules T CD4+ et varient en fonction de l'agent incitateur, ce qui suggère que la NIA pourrait être la voie commune finale de mécanismes distincts [313].

Parmi les médicaments les plus fréquemment incriminés dans les NIA : les antibiotiques, les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques et certains anticonvulsivants. En réalité, tous les médicaments peuvent être à l'origine d'une NIA qui peut se manifester à n'importe quel moment, y compris à distance de l'introduction, et sans relation dose-dépendante [318]. Compte tenu de la largeur du spectre des médicaments induisant la NIA, il est surprenant de ne pas observer cette complication de façon plus importante, suggérant dès lors un rôle primordial de facteurs de risque. En comparant 154 patients atteints de NIA et 200 témoins sains, Jia et al retrouvaient une surreprésentation importante de variants spécifiques du système HLA (DQA1*0104, DQB1*0503 et DRB1*1405) [319].

4.3.2.1.3 Les néphropathies micro-cristallines

Troisième cause d'IRA post-médicamenteuses, les néphropathies microcristallines (NMC) se caractérisent sur le plan histologique par la présence de dépôts cristallins intratubulaires [320]. Si le diagnostic repose sur une confirmation histologique, l'analyse du sédiment urinaire retrouvant la présence de cristaux est un test diagnostique non invasif pouvant s'avérer utile, en particulier pour les patients

présentant une contre-indication à la biopsie rénale [321].

Le dépôt de cristaux intrarénaux se produit principalement au niveau intra-tubulaire en raison de l'augmentation accrue de la concentration de médicaments dans l'urine à ce niveau. Ce phénomène, appelé sursaturation peut aboutir à la cristallisation en cas de diminution du débit urinaire. Mais si la cristallisation médicamenteuse est *de facto* très dépendante de la posologie prise de médicaments, elle dépend aussi de la présence concomitante de plusieurs facteurs dont l'hypovolémie [320, 322, 323] ou les variations de pH urinaire dont le caractère acide a été associé à un sur-risque de formation de cristaux de méthotrexate et de sulfadiazine, alors qu'un pH alcalin a été suggéré à risque de cristaux d'antiviraux et de ciprofloxacine [324–327]. Si l'obstruction tubulaire provoquée par les cristaux contribue à l'installation de l'IRA, il semble toutefois que ce mécanisme soit minoritaire que la dysfonction rénale soit principalement médiée par l'inflammation induite par le contact cellulaire entre les cristaux et les cellules épithéliales [323].

Un certain nombre de médicaments sont notés comme pouvant causer une néphropathie cristalline (**Tableau 7**). Parmi eux, les plus fréquemment rencontrés en réanimation sont les antibiotiques et certains antiviraux. L'amoxicilline a récemment fait l'objet d'un intérêt particulier en lien avec la publication d'une étude de pharmacovigilance relatant une augmentation de l'incidence des NMC associées à l'amoxicilline à partir de l'année 2010 [328, 329]. Une récente étude rétrospective monocentrique réalisée chez 348 patients exposés à de forte posologie d'amoxicilline suggérant la survenant d'une NMC chez 4.5% des individus représentant un peu plus d'1 tiers des cas d'IRA de cette population particulière [330]. Néanmoins, ces études étaient principalement limitées du fait de leur caractère rétrospectif et/ou déclaratif des situations de NMC reposant essentiellement sur avis d'expert. A ce jour, l'incidence réelle de la NMC à l'amoxicilline est encore indéterminée et très probablement sous-estimée.

Enfin, de récente observation ont suggéré une toxicité rénale dans les suites de l'administration d'hydroxycobalamine (vitamine B12) chez les patients exposés aux fumées d'incendie survenant à partir d'un mécanisme de cristallisation [331, 332]. En réalité, il semble que ce processus soit plus relié à l'augmentation d'oxalurie et la formation de cristaux d'oxalate de calcium, à l'image des situations observées chez les patients exposés à de fortes posologies de vitamine C [333, 334].

4.3.2.2 Les procédures invasives

4.3.2.2.1 La ventilation mécanique invasive

Si les conséquences de la ventilation mécanique sur le tissu pulmonaire sont maintenant bien démontrées, avec le concept de *Ventilator Induced Lesion Injury* [335], l'impact de la ventilation en pression positive sur le rein semble lui-aussi bien

réel [336]. Originellement décrit dès 1947 avec la mise en évidence d'une diminution de l'excrétion urinaire d'urée chez des volontaires sains chez qui une pression positive était appliquée [337], plusieurs travaux ont depuis identifié la ventilation mécanique invasive comme un facteur de risque indépendant majeur de survenue d'IRA [153, 172, 173, 338]. Le terme de *Ventilator Induced Kidney Injury* (VIKI), par analogie au VILI, ayant été depuis proposé [339]. Plusieurs mécanismes expliquant l'installation d'une IRA au décours de la ventilation mécanique ont été suggérés : ceux d'origine hémodynamique, l'hyperinflammation provoquée par les lésions pulmonaires induites par la ventilation et les perturbations d'ordre neuro-hormonales. Dans le cadre spécifique des patients atteints de SDRA, l'hypercapnie permissive pourrait se surajouter aux mécanismes précédents [336].

4.3.2.2.1.1 Effets hémodynamiques de la ventilation mécanique

L'augmentation de la pression intrathoracique associée à l'administration de pression positive est à l'origine d'une diminution du débit cardiaque par baisse de la précharge [340]. L'observation d'une hypotension artérielle au décours immédiat d'une intubation est d'ailleurs fréquemment observée. Sur l'hémodynamique rénal, d'anciens travaux de physiologie expérimentale rapportent l'observation d'un impact négatif sur le DSR d'une augmentation de la pression intrathoracique [341, 342] avec une diminution observée pouvant aller jusqu'à 30% du DSR après l'application d'une pression positive de 10 cm H₂O a été observée [341]. Toutefois cette observation n'était plus décrite dans les situations où le débit cardiaque restait stable [342].

Sur un plan physiologique, l'élément principal de retentissement hémodynamique de la ventilation mécanique en pression positive sur la fonction rénale pourrait être la pression veineuse centrale (PVC), dont les variations traduiraient grossièrement l'impact de la pression positive sur les cavités cardiaques droites. Le poumon étant une structure élastique, son volume est directement proportionnel à la différence de pression s'exerçant de part et d'autre de sa paroi, nommée pression transmurale. Dans le poumon, la pression transpulmonaire (P_{TP}) correspond à la pression transmurale s'exerçant de part et d'autre de l'avéole pulmonaire, soit la différence entre la pression alvéolaire (P_{ALV}) et la pression pleurale (P_{PL}). Sur l'oreillette droite, la ventilation en pression positive va entraîner une augmentation de la pression veineuse centrale (PVC), qui se majore proportionnellement à l'augmentation de la P_{PL} [340, 343]. Sur le ventricule droit (VD), la pré-charge va baisser par diminution du retour veineux induit par l'augmentation des résistances veineuses. Concernant la post-charge du VD, cette dernière va varier de façon cyclique selon les insufflations et selon la pression expiratoire positive (PEEP) appliquée. L'insufflation d'un volume courant va majorer la P_{TP} par augmentation de la P_{ALV} . En cas de volume pulmonaire supérieur à la capacité résiduelle fonctionnelle, une compression des artérioles, capillaires et veinules alvéolaires est observée à l'origine d'une augmentation de la postcharge du VD [344]. L'application d'une PEEP, en entraînant une surdistension

pulmonaire, et en majorant la pression transpulmonaire, peut donc majorer cette postcharge et ainsi entraîner des défaillances droites et une montée de la PVC. L'altération de la compliance pulmonaire, observée en situation d'atteinte lésionnelle du parenchyme pulmonaire, semble majorer ces effets du fait de l'augmentation de la P_{TP} . Ces hypothèses concordent avec les résultats d'anciens travaux retrouvant une relation entre l'augmentation de la PVC et la diminution de la fonction rénale du fait d'un retentissement négatif sur la perfusion rénale [345]. Ces travaux soulignaient l'importance du maintien d'un gradient de pression transrénal (défini par la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la PVC) positif [346]. Depuis, le concept de « post charge rénale » (ou congestion veineuse rénale) lui est préféré [347]. En 2013, Legrand et al. avaient montré dans une étude rétrospective sur une population constituée de 137 patients en état de choc septique que des hauts niveaux de PVC étaient associés de façon indépendante au développement d'une insuffisance rénale aiguë (OR = 1.22 [1.08-1.39]) [348]. Des résultats similaires ont été observés dans un autre étude rétrospective réalisée chez 4761 patients de réanimation chez qui une mesure de la PVC a été faite dans les 6h suivant l'admission. Les auteurs y retrouvaient une relation statistique avec une augmentation de probabilité d'IRA augmentée de 2 [0-3]% à chaque augmentation de 1 mmHg de PVC [349]. Plus récemment, une méta analyse réalisée à partir de 15 études observationnelles confirme cette relation statistique avec une augmentation de probabilité d'IRA augmentée de 6 [1-12]% à chaque augmentation de 1 mmHg de PVC [350]. Si ces résultats suggèrent un retentissement majeur des pressions droites sur la fonction rénale, avec une probable participation congestive sous-estimée chez les patients de réanimation, ces derniers sont issus d'études réalisées sur l'ensemble de la population de réanimation et non spécifiquement chez les patients ventilés. De plus, si la majoration de la PVC est physiologiquement expliquée par l'application d'une pression positive, peu d'études ont exploré les interactions entre ventilateur et rein avec des résultats discordants [338].

4.3.2.2.1.2 Effets inflammatoires de la ventilation mécanique

Vue précédemment dans les sections 1.1.2.2 et 1.3.1, l'inflammation systémique représente une agression rénale majeure précédant le développement de l'IRA. Plusieurs études suggèrent que la ventilation mécanique en pression positive, par l'induction de traumatismes parenchymateux d'origine divers (volo/baro/atélétraumas), pourrait conduire à la libération de médiateurs inflammatoires néphrotoxiques [351, 352]. Ces médiateurs (IL-6, IL-8, facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha, NO synthase, procollagène III, CCL-2), la plupart déjà identifiés dans le développement des IRA associées au sepsis [149], pourraient être de ce fait relâchés dans la circulation systémique, et potentiellement entraîner des lésions rénales et favoriser/aggraver le développement d'une IRA.

En laboratoire, une étude menée sur des modèles expérimentaux de SDRA sur des

lapins montrait qu'une ventilation agressive était associée à un taux sérique plus élevé d'IL-1, d'IL-8 et de CCL-2 comparé au groupe de lapins bénéficiant d'une ventilation protectrice [353]. L'analyse cytologique des cellules épithéliales rénales réalisée après autopsie des lapins ventilés agressivement montrait un nombre significativement supérieur de cellules en apoptose par rapport au groupe en ventilation protectrice. De surcroît, en réalisant une incubation des cellules épithéliales tubulaires rénales avec le plasma des animaux ventilés de façon agressive ou non agressive, un taux significativement supérieur de cellules apoptotiques était retrouvé chez les cellules incubées avec du plasma de lapin du premier groupe. Chez l'Homme, une analyse secondaire de l'ARDS Network montrait qu'un taux élevé d'interleukine 6 et de facteur de nécrose tumorale I et II était associé de façon indépendante à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë [354].

4.3.2.2.1.3 Les perturbations neurohormonales survenant dans les suites de la ventilation à pression positive

Il a été démontré que la ventilation en pression positive active divers systèmes neurohormonaux, en particulier le système sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), la libération de vasopressine et la production du facteur atrial natriurétique (FAN). Le résultat final de l'activation commune de ces voies neurohormonales entraînant une diminution du DSR, une baisse du DFG et une rétention hydrosodée [355, 356].

Tant chez les animaux que chez les hommes d'ailleurs, il a été observé une augmentation de la sécrétion de rénine au décours du début de la ventilation [341, 357]. D'un point de vue mécanistique, la ventilation en pression positive entraîne une augmentation du tonus sympathique, lui-même à l'origine d'une activation secondaire du SRAA aboutissant à une diminution du DSR puis du DFG [358, 359].

La libération d'ADH au décours de l'initiation de la ventilation est quant à elle probablement multifactorielle. Si historiquement, il avait été suggéré que la diminution de l'étirement auriculaire du fait de la diminution de la précharge induite par la ventilation mécanique jouait un rôle dans la sécrétion accrue d'ADH [360], ce mécanisme semble toutefois mineur et controversé. En effet, si plusieurs procédures expérimentales de dénervation chez l'animal ont atténué la réponse de l'ADH, aucune d'entre elles n'a pu l'abolir complètement [358, 361]. Ajouté à cela, l'augmentation de l'osmolarité urinaire n'est pas couramment constatée après le début de la ventilation en pression positive [359]. Cela pose l'hypothèse que la libération d'ADH pourrait ne pas être le principal mécanisme responsable de la diminution du débit urinaire.

La suppression de la libération du FAN a été proposée comme source de la diminution de la diurèse et de l'excrétion sodée observée durant une ventilation en pression positive. Toutefois les études évaluant l'impact de la ventilation en pression

positive des taux plasmatique de FAN retrouvent des résultats contradictoires [357, 362, 363]. Enfin, même si la suppression du FAN jouerait un rôle dans la rétention sodique et l'oligurie induites par la ventilation en pression positive, elle ne suffirait pas à expliquer la diminution du DFG observée.

4.3.2.2.2 L'épuration extra rénale et le concept d'*Artificial Kidney Induced Kidney Injury*

L'EER est la technique invasive permettant la suppléance de la fonction rénale épurative en cas de dysfonction sévère. De manière schématique, cette technique consiste à extraire le sang des patients au sein d'une circulation extra-corporelle pour le mettre au contact d'une membrane plus ou moins perméable et ainsi permettre l'élimination de substances biochimiques accumulées au cours de l'IRA. Deux modalités d'EER ont été développées et sont désormais largement répandues à travers le monde : (1) l'hémodialyse utilisant le principe de diffusion et (2) l'hémofiltration utilisant le principe de convection. Avec le développement acquis au cours des dernières décennies sur un plan technique et l'arrivée au sein des services de réanimation de patients de plus en plus exposés à l'IRA, les années 2000 ont été marquées par une franche augmentation du recours à l'EER [364].

Or, comme cela a été entraperçu dans la section 1.2.1.1, malgré ce fort développement, la mise en place d'une EER n'a pas permis la correction de l'impact négatif de l'IRA [129]. Les récents travaux sur l'optimisation du délai d'initiation nous ayant enseigné que, si l'EER est particulièrement avantageuse chez les patients présentant une complication menaçant le pronostic de façon immédiate (hyperkaliémie, acidose, surcharge hydrique), son recours dans les situations d'IRA non accompagnée de ces complications pourrait être inversement péjoratif sur un plan pronostique [365, 366]. Ces données suggèrent dès lors la survenue d'effets potentiellement délétères avec l'instauration d'une EER liés aux potentielles complications hémodynamiques [220], hémorragiques [221, 222], cataboliques [223], infectieuses [224, 225] ou lié à l'altération d'effets de certains traitements [226].

4.3.2.2.2.1 Complications hémodynamiques

L'EER assurant des échanges osmotiques et une déplétion hydrique sur une durée plus ou moins longue, peut être à l'origine d'épisodes d'hypotension artérielle durant les séances (aussi appelés « hypotension intra-dialytiques ») à l'origine de lésions d'ischémie-reperfusion sur divers organes cibles. L'hémodialyse intermittente, assurant une intensité d'échanges et de déplétion plus importante que l'hémofiltration continue, a par ailleurs fait l'objet d'un certain scepticisme du fait de la tolérance hémodynamique de cette méthode, jugée moins bonne, en particulier pour les malades en état de choc [124]. Bien que l'on sait dorénavant qu'une fois adaptée au contexte de réanimation (haute conductance, hypothermie, vitesse des débits,

gestion de la déplétion), l'hémodialyse intermittente et l'hémofiltration continue soient similaires sur les épisodes d'hypotension intra-dialytiques [367, 368]. Toutefois, l'instabilité hémodynamique induite par l'EER reste un sujet d'intérêt majeur puisque l'on estime à 35 à 45% la proportions des séances d'EER concernées [369].

4.3.2.2.2 Complications induites par le matériel d'EER

L'incompatibilité biologique entre le sang du patient et les membranes synthétiques, responsable de phénomènes de stress oxydatif induits par l'activation plaquettaire, le recrutement neutrophilique et l'activation des protéines du complément, a été également mise en cause [370]. Malgré l'arrivée durant les années 90 des membranes de dialyse dites « biocompatibles » (polyacrylonitrile, polyméthacrylate de méthyle, polysulfone), l'espoir quant à leur effet positif sur le pronostic vital et rénal a toutefois été tempéré dans les méta-analyses [371]. Ces données cliniques pourraient refléter de la persistance d'une certaine incompatibilité biologique quel que soit le type de membrane.

Le contact du sang à une surface biosynthétique de l'ensemble du circuit de circulation extra-corporelle induisant une activité de la voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation, le recours à l'anticoagulation est indispensable afin de limiter la formation des micro-thrombii intra-membranaires altérant sa perméabilité et limiter l'occlusion du circuit ainsi que la perte du volume sanguin non restitué au patient le cas échéant. L'écueil principal du recours à l'anticoagulation étant la survenue de complications hémorragiques, concernant approximativement 5% des patients [218, 372, 373]. Si la durée d'exposition plus importante étaient à l'origine de doses cumulées d'anticoagulation plus importantes avec l'hémofiltration et donc d'un risque hémorragique supérieur comparé à l'hémodialyse intermittente, l'avènement de l'anticoagulation régionale au citrate a considérablement réduit le risque hémorragique [221, 374]. Le bénéfice étant tel que certains auteurs suggèrent son recours y compris pour l'hémodialyse intermittente [375, 376].

Enfin, les complications liées aux cathéters (hémorragies, infections, thromboses) peuvent également participer à l'impact négatif de l'EER [18]. Dans un essai clinique multicentrique évaluant l'impact du site de pose d'un cathéter de dialyse, il a été observé la survenue d'un hématome chez 2.3% des individus, d'une thrombose veineuse chez 0.5% de la population d'étude et d'une bactériémie liée au cathéter chez 1.2% des patients [377].

4.3.2.2.3 Impact des choix intervenant dans la stratégie de l'optimisation hémodynamique

En cas d'instabilité hémodynamique, la restauration hémodynamique par remplissage volémique doit être effectué le plus tôt possible, tout en évitant le risque d'évoluer

vers un état de surcharge liquidienne, dont nous avons préalablement vu les conséquences sur le pronostic des patients atteints d'IRA [378].

Depuis les premières publications alarmantes sur la néphrotoxicité des colloïdes artificiels [379, 380], bien que probablement moins nocifs chez les patients moins sévères [381], les cristalloïdes sont les solutions de choix pour les patients en soins intensifs [378]. Parmi les cristalloïdes à disposition, des résultats issus d'études observationnelles ont suggéré un meilleur pronostic rénal avec des solutés dits balancés comparé au soluté salé à 0,9% (NaCl_{0,9%}) [382, 383]. Ceci pourrait s'expliquer par les effets délétères de l'acidose hyperchlorémique induite par une solution très concentrée en chlore comme peut l'être le NaCl_{0,9%} [384]. Bien qu'encore très hypothétiques, plusieurs mécanismes physiopathologiques induits par les variations de chlorémie peuvent entraîner des effets délétères sur le tissu rénal. Parmi elles, il a été démontré qu'une augmentation persistante de la charge chlorée au niveau de la macula densa soit à l'origine d'une vasoconstriction des artérioles efférentes et d'une diminution de la perfusion corticale [385]. Cependant, cette hypothèse a été récemment remise en question par l'étude d'Olivier et al, qui a comparé l'effet du NaCl_{0,9%} à une solution balancée dans un modèle animal de choc septique. Alors que les auteurs ont bien observé l'installation d'une acidose hyperchlorémique avec l'utilisation de NaCl_{0,9%}, il n'était pas retrouvé de différence concernant l'évaluation du DSR, des résistances artérielles rénales et la survenue d'une IRA [386]. Outre cet effet vasculaire, plusieurs études expérimentales ont mis en évidence une réponse inflammatoire plus importante à l'acidose hyperchlorémique, en partie médiée par les IL-6 et IL-10. Nous avons déjà vu précédemment que ces deux médiateurs inflammatoires ont déjà été identifiés comme des déterminants potentiels du développement de l'IRA [140]. Enfin, l'hyperchlorémie a également été identifiée comme un facteur stimulant la sécrétion d'angiotensine II et d'aldostérone [387]. L'angiotensine II étant un facteur clé favorisant le développement de la fibrose rénale par de multiples voies de signalisation telles que l'inflammation tubulaire et glomérulaire et l'activation de la cascade de coagulation et de l'adhésion microvasculaire des leucocytes [388–390]. C'est pourquoi plusieurs essais cliniques ont approché cette thématique et tenter de répondre à la question de l'imputabilité des solutés de remplissage dans le risque de survenue d'IRA avec des résultats contradictoires. L'un des premiers est l'essai clinique randomisé SPLIT qui, par la comparaison de 1067 patients ayant reçu une solution balancée à 1025 patients traités par NaCl_{0,9%}, ne retrouvait pas de sur-risque de développement d'IRA (risque relatif de survenue d'une IRA dans les 90 jours = 1,04 [0,80-1,36]) [391]. Cependant l'absence de calcul de la taille de l'échantillon ajoutée à l'administration non contrôlée des solutés avant l'admission en USI limite l'interprétation des résultats. Dans les essais Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial (SMART) menés chez des patients en unités de soins critiques et en hospitalisation conventionnelle, un effet rénal protecteur favorisant l'utilisation de solutions

balancées était observé avec une réduction absolue du risque d'événements indésirables rénaux de 1,10 [1,09-1,11] % pour les patients de réanimation et de 0,90 [0,89-0,91] % pour les patients d'hospitalisation conventionnelle a été observé [392, 393]. Certains auteurs ont toutefois souligné que l'index de fragilité calculé pour les études SMART était très faible suggérant la faible robustesse des résultats [394]. Cependant l'index de fragilité peut aussi être interprété comme le reflet d'un choix cohérent de la taille de la population étudiée pour la taille de l'effet observé. Enfin, son utilisation est récemment débattue car il a été prouvé qu'il n'avait pas la capacité de quantifier les déviations des hypothèses nulles d'un modèle [395]. Bien que le potentiel bénéfique rénale des solutions balancés par rapport au NaCl_{0,9%} ne soit pas certain, les preuves accumulées suggèrent fortement que 1) le NaCl_{0,9%} n'est pas supérieur au solutions balancées et 2) les solutions balancées sont susceptibles d'être supérieures au NaCl_{0,9%} à la phase aiguë des patients admis en réanimation.

En l'absence de restauration d'un état hémodynamique satisfaisant après l'administration de remplissage volémique, le recours aux vasopresseurs précoce est recommandée afin d'éviter le risque de survenue des effets délétères de l'excès d'hydratation. Alors que la norépinéphrine reste le vasopresseur de premier choix pour maintenir la perfusion artérielle, ses effets directs sur le débit systolique rénal restent controversés. Car s'il a été démontré que la norépinéphrine pouvait diminuer le DSR chez les volontaires sains et sur des modèles animaux [396, 397], en cas de choc distributif, l'utilisation de la norépinéphrine semble efficace pour restaurer le DSR [398, 399]. Des rapports préliminaires ont suggéré que la vasopressine pourrait toutefois améliorer le pronostic rénal des patients en état de choc. Cependant, sur la base des résultats d'essai clinique, la vasopressine ne s'est pas encore révélée supérieure à la norépinéphrine pour prévenir l'IRA [400–402].

4.4 PARTICULARITES STATISTIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË

Comme vue dans les sections 1.2 et 1.3, l'IRA a fait l'objet d'une intense recherche afin d'évaluer son impact pronostique et d'identifier les facteurs de risques associés conférant à l'IRA le statut de covariable d'intérêt / variable explicative ou de critère de jugement / variable à expliquer.

Dans le cadre de l'étude de l'association entre la survenue d'une IRA et la mortalité chez les patients de réanimation, la grande majorité des études, y compris récentes, estime cette relation via l'utilisation de modèle de régression logistique ou de modèles de Cox. La pertinence de ces 2 modèles est cependant fortement contestable. Quelques notions sur la théorie des modèles est nécessaire afin d'en saisir l'ensemble des tenants et aboutissants.

4.4.1 Rappel théoriques

4.4.1.1 Le modèle de régression logistique

La régression logistique est le modèle statistique le plus fréquemment utilisé lorsqu'il s'agit de rechercher des facteurs de risque indépendant de mortalité, y compris en réanimation. Il s'écrit de la manière suivante :

$$\text{Logit } P(1|X) = \ln\left(\frac{P(1|X)}{1-P(1|X)}\right) = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_j X_j \quad (2)$$

Où $P(1|X)$ est la probabilité de faire l'évènement sachant la valeur d'un vecteur de j covariables explicatives. Les coefficients de régression β sont estimés selon le principe du maximum de vraisemblance et peuvent être exprimé sous la forme d'odds ratio tel que $OR = \exp \beta$.

Dans le cadre l'étude de l'association entre la valeur d'une covariable et la survenue d'un évènement, la régression logistique présente 2 écueils : (1) L'absence de prise en compte du délai d'exposition alors que le simple fait d'être plus ou moins exposé peut modifier le risque de survenue de l'évènement et (2) L'absence de prise en compte de la notion de censure imposant un temps de suivi constant à l'ensemble des individus.

4.4.1.2 Analyse de survie et modèle de Cox

On appelle données « de survie » l'ensemble des données décrivant un délai d'apparition d'un évènement particulier (par exemple le décès ou la survenue d'une complication comme l'IRA). Ces données présentent des propriétés particulières telle qu'une distribution asymétrique et sous soumises aux mécanismes de censure (lorsque le point final d'intérêt n'a pas été observé pour les individus). En conséquence, elles se prêtent assez mal aux procédures statistiques standard utilisées pour l'analyse des données comme la régression logistique.

Pour résumer les données de survie, il existe deux fonctions d'intérêt : la fonction de survie et la fonction de risque instantanée.

Soit T le temps de survie, une variable aléatoire qui peut prendre toute valeur non négative. La fonction de survie $S(t)$ est la probabilité qu'un individu survive depuis le moment d'origine jusqu'à un moment futur t spécifié :

$$\boxed{S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t)} \quad (3)$$

La fonction de risque instantanée $h(t)$ est la probabilité qu'un individu vivant à l'instant t subisse un évènement à cet instant. Cette fonction représente le taux de mortalité instantané pour un individu survivant au temps t . Considérons la probabilité

que la variable aléatoire T soit comprise entre t et $t+\delta t$, conditionnellement au fait que $T \geq t$, la fonction de risque instantanée est alors la valeur limite de cette probabilité divisée par l'intervalle de temps δt , qui quand δt tend vers zéro :

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \lim \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \delta t | T \geq t)}{\delta t} \right\} \quad (4)$$

Selon la théorie des probabilités donné par $P(A|B) = \frac{P(AB)}{P(B)}$, plusieurs relations utiles entre la fonction de survie et la fonction de risque instantanée peuvent ainsi être obtenues :

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} [\log S(t)] \quad (5)$$

$$S(t) = \exp[-H(t)] \quad (6)$$

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\log S(t) \quad (7)$$

Avec $f(t)$ est la densité et $H(t)$ est le risque cumulé.

Le modèle des risques proportionnels développé par Cox [403] est devenu la procédure la plus utilisée pour modéliser la relation entre une ou plusieurs covariables et la durée de survie dans la recherche médicale. Ce modèle semi-paramétrique suppose un lien entre le risque $h_i(t)$ et le vecteur de covariables X_i d'un individu i :

$$h_i(t) = h_0(t)e^{X_i\beta} \quad (8)$$

Où h_0 est le risque de base et β est un vecteur de coefficients. Une caractéristique intéressante du modèle de Cox est que les estimations des coefficients β , qui reflètent l'effet des covariables, peuvent être faites en maximisant une fonction de vraisemblance partielle sans faire aucune hypothèse sur la forme du risque de base $h_0(t)$. Enfin, le modèle de Cox est un modèle de risque proportionnel car le rapport des risques entre deux sujets avec des vecteurs de covariables et est indépendant du temps t :

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \frac{h_0(t)e^{X_i\beta}}{h_0(t)e^{X_j\beta}} = e^{(X_i\beta - X_j\beta)} \quad (9)$$

Comparé à la régression logistique, le modèle de Cox présente dès lors l'avantage de prendre en compte le caractère dynamique d'un événement d'intérêt (qui n'est plus considéré comme simplement binaire) ainsi que la notion de variation des durées de suivi entre les individus et donc de la censure à droite qui est en soi porteuse d'information (si l'on ne connaît pas la durée de survenue de l'évènement d'intérêt d'un individu censuré, on sait qu'il est obligatoirement plus long que la durée d'exposition).

Pour autant, le modèle de Cox fait l'hypothèse d'une censure non informative ce qui en fait son défaut majeur. En d'autres termes, le temps de survie est supposé indépendant de la censure, ce qui implique que les patients censurés à un instant t sont dits représentatifs de tous les patients non censurés et n'ayant pas présenté l'événement d'intérêt. Cette hypothèse se vérifie probablement lorsque la date de censure est prédéfinie, c'est-à-dire lorsque le suivi s'arrête à la même date fixée antérieurement au début de l'étude (appelée « date de point ») pour l'ensemble des individus d'une cohorte. En revanche, elle est peu plausible si la censure dépend d'un changement d'état de santé des individus. Hors, dans le cas de la réanimation, les patients sortant vivant du service à un instant t seront considérés comme censurés. Du fait de l'amélioration de leur état de santé, ces patients présentent donc un risque de mortalité plus faible que les autres patients maintenus en réanimation. L'hypothèse de censure non informative est clairement prise en défaut [404].

De plus, dans le cadre de l'étude spécifique à la survenue d'une complication comme l'IRA, la sortie vivant de réanimation d'un patient empêche nécessairement d'observer une éventuelle IRA qui ne peut plus survenir comme événement premier. Cette situation définit la notion de risques compétitifs. Ainsi, lorsque la mortalité en réanimation ou la survenue d'une complication est l'événement d'intérêt, la censure est de ce fait informative et les méthodes classiques d'analyse de survie telles que le modèle de Cox ne sont plus forcément valides. Des méthodes spécifiques peuvent alors se révéler nécessaires.

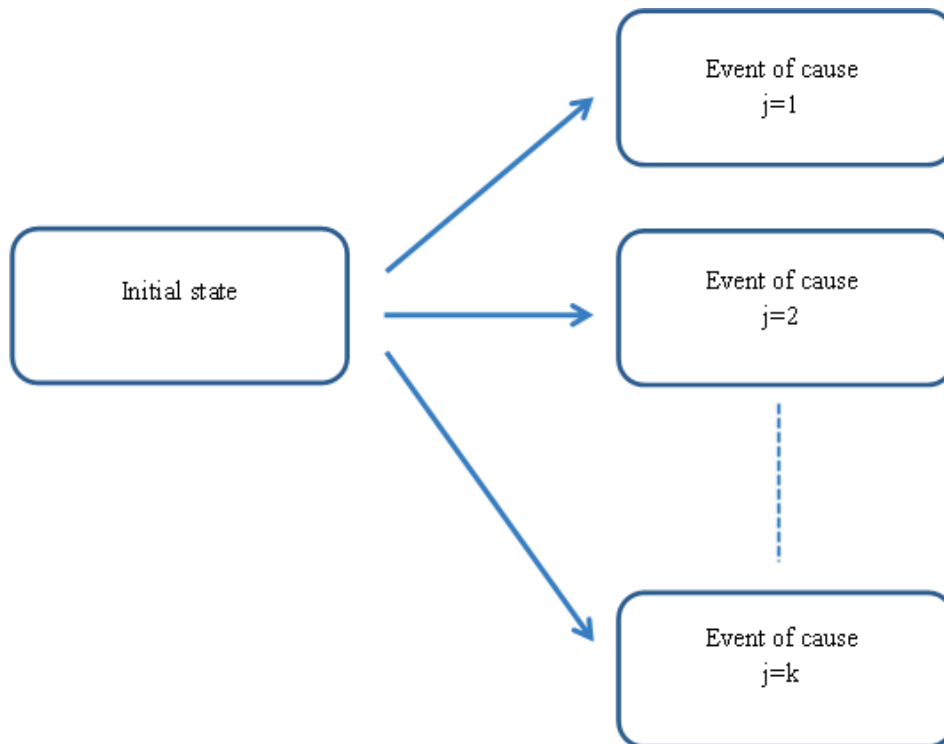
4.4.2 L'IRA : un exemple de situation à risque compétitifs

Les risques compétitifs sont donc une extension de l'analyse de survie classique où plusieurs types d'événements sont observés, en plus du moment où le premier événement se produit, et possiblement source d'une forte censure. Dans le domaine de la recherche médicale, les risques compétitifs se produisent lorsque le délai d'obtention d'un critère d'intérêt spécifique à une maladie peut être empêché par un décès ou un événement de santé majeur dû à une autre cause. Kalbfleisch et Prentice abordent trois domaines d'intérêt dans l'analyse des risques compétitifs : 1) étudier la relation entre un vecteur de covariables X et le taux de survenue de types d'évènement ; 2) analyser si les personnes à haut risque d'évènement sont également à haut risque pour d'autres types d'évènement, même après contrôle des covariables ; 3) estimer le risque de la survenue d'un évènement après en avoir éliminé les autres [405].

Les données observables dans la situation des risques compétitifs sont représentées par la durée éventuellement censurée jusqu'au premier événement T et le type d'évènement J , qui peut être l'un des k distincts suivants $j \in \{1, \dots, k\}$ (**Figure 9**). Les

variables d'intérêt statistique sont le risque cause spécifique (CSH) et la fonction d'incidence cumulée (CIF).

Figure 9. Illustration de la situation des risques compétitifs



4.4.2.1.1 Risque cause-spécifique (CSH)

Le CSH représente le risque instantané de mourir de la cause j :

$$h_j(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \delta t, J = j | T \geq t)}{\delta t} \right\} \quad 10$$

Il s'agit donc de la probabilité conditionnelle qu'un sujet fasse l'événement dans l'intervalle $[t, t + \delta t]$ et que la cause de l'événement soit la $j^{\text{ième}}$ cause, étant donné que le sujet est vivant juste avant le temps t . Notons que les différents risques spécifiques à la cause s'additionnent pour former le risque global :

$$h(t) = \sum_{j=1}^J h_j(t) \quad (11)$$

Le processus de risque compétitif peut être donc considéré comme un modèle multi-états avec un état transitoire et plusieurs états absorbants (correspondant aux événements compétitifs) et dont les intensités de transition sont les CSH. Il s'agit de la procédure la plus largement utilisée pour l'analyse des données sur les risques compétitifs dans la recherche médicale. Il est possible d'ajuster le modèle de

régression semi-paramétrique à risques proportionnels de Cox donné par

$$h_j(t|Z) = h_{j0}(t)e^{\beta_j Z} \quad (12)$$

Avec le risque de base interprété comme le risque correspondant à $Z=0$ et β_j les effets des covariables sur l'échelle des risques.

4.4.2.1.2 Fonction d'incidence cumulée (CIF)

Une autre quantité clé dans les risques compétitifs est la fonction d'incidence cumulée de la cause j au temps t :

$$CIF_j(t) = P(T \leq t, J = j) \quad (13)$$

En d'autres termes, le CIF indique donc la proportion attendue de patients présentant un certain événement au fil du temps. Une représentation graphique de la CIF estimée pour tous les événements concurrents est un résumé essentiel du processus de risque compétitif, comme la courbe de Kaplan Meier l'est pour l'analyse de survie. Il est bien documenté que l'analyse du CSH d'un événement particulier ne suffit pas pour estimer la CIF correspondante de cet événement. En effet, les CIF dépendent non seulement du CSH de l'événement respectif mais aussi du risque global à travers la relation :

$$CIF_j(t) = \int_0^t h_j(s) \exp\left(-\int_0^s \left(\sum_1^m h_j(t)\right) du\right) ds \quad (14)$$

Par conséquent, l'estimateur de Kaplan-Meier, qui ne tient naïvement pas compte de la censure d'un événement concurrent, est une méthode inappropriée pour estimer l'incidence cumulée en présence d'événements compétitifs. Un point critique est que l'effet d'une covariable sur la CSH pour un événement particulier peut être différent de son effet sur la CIF de l'événement correspondant. C'est la raison pour laquelle l'interprétabilité de l'estimation des effets de la covariable n'est pas si simple [406]. Pour éviter cette complication, plusieurs approches ont été proposées pour régresser directement sur la CIF. La plus célèbre est le modèle de Fine et Gray, un modèle de risque proportionnel pour le risque dit de " sous-distribution " $\alpha_j(t)$ qui préserve une relation biunivoque avec $F_j(t)$ et est défini comme suit :

$$\alpha_j(t) = -\frac{d}{dt} \log(1 - F_j(t)) \quad (15)$$

$$\alpha_j(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t, J = j | (T \geq t) \cup (T \leq t, J \neq j))}{\delta t} \quad (16)$$

Il est important de noter que cette approche utilise une définition de l'ensemble des risques où les personnes qui meurent d'autres causes restent considérées à risque et servent de substitut à celles qui ne connaîtront jamais l'événement en question [407].

4.4.3 Problématique du caractère dépendant du temps des covariables

4.4.3.1 Définition des covariables dépendantes du temps

Au cours de la période d'exposition, les valeurs de certaines variables explicatives peuvent être enregistrées régulièrement (telle que la taille d'une tumeur, le résultat d'un marqueur biologique, la survenue d'une complication...) et changer au cours du temps. Ces covariables dites "dépendantes du temps" ne peuvent être remplacées par une covariable de valeur fixe durant l'exposition. Il s'agit d'un processus, étant donné une période d'étude spécifique $[0, \tau]$ $X(t) = \{X(u); 0 \leq u \leq t, t \leq \tau\}$ qui contient toutes les informations des covariables jusqu'au temps t . Ici, $X(t)$ est la valeur au temps t . Les covariables dépendantes du temps peuvent être divisées en deux classes générales : Externes/Exogènes et Internes/Endogènes [405]

La covariable dépendante du temps Externe satisfait la condition :

$$\{u \leq T \leq u + \Delta u | X(u), T \geq u\} = P\{u \leq T \leq u + \Delta u | X(t), T \geq u\} \quad (17)$$

pour tous u et t tels que $u \leq t$. Dans ce cas, la survenue d'un évènement dans $u, u + du$, est indépendante du chemin futur de la covariable. En général, les covariables externes ont plutôt un chemin extérieur aux individus étudiés et sont non directement générés par leur comportement dans le temps (Ex : âge d'un patient, niveaux de pollution atmosphérique...).

Pour la covariable interne, le problème est que la possibilité d'observer la valeur de la covariable dépend du statut d'un sujet. Par conséquent, l'observation de $X(\cdot)$ après u nous indique que le sujet n'échouera pas à u , donc l'équation (17) ne peut pas tenir. Les exemples typiques de covariables internes sont les mesures enregistrées lors des visites de suivi (caractéristiques biochimiques ou cliniques).

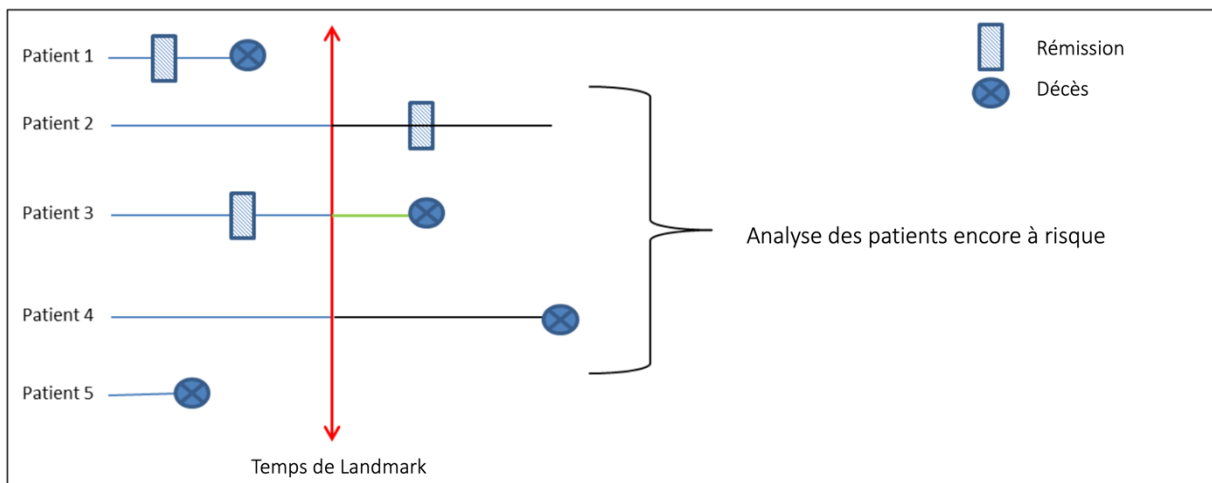
4.4.3.2 Impact sur la prédiction et développement des méthodes de prédictions dynamiques

Comme vu précédemment, la prédiction de la survenue d'un évènement à partir de données existantes est un des objectifs les plus fréquemment recherché. Cependant, la majorité des modèles d'analyse de survie utilisent seulement les données existantes observée à un moment unique (date de début d'un traitement, dernière date de suivi...). Néanmoins, dans la vie réelle, la situation est beaucoup plus complexe avec l'accumulation d'information devenant disponible après une certaine période de suivi et potentiellement capable d'influencer la prédiction faite à partir de données initiales. Les prédictions d'évènement faisant l'objet de mise à jour à partir de données dépendantes du temps sont appelées « prédiction dynamique ». Plusieurs approches ont été récemment proposées afin de mettre à jour les estimations des probabilités obtenues à partir de modèles d'analyse de survie [408–

410].

Parmi elles, l'approche la plus simple est indubitablement l'analyse par temps ou point de landmark. L'analyse par temps de landmark consiste en la réalisation de plusieurs analyses faites à des temps de suivi distincts, alors appelés temps de landmark, à partir des individus restants à risque aux différents moments sélectionnés. Cette approche a été développée pour la première fois par Anderson pour évaluer correctement l'effet de la réponse à la chimiothérapie sur la survie [411]. L'analyse courante consistait jusqu'alors à comparer la survie entre deux groupes, définis par la réponse ou la non-réponse de la tumeur à la chimiothérapie ou, en d'autres termes, à prendre la réponse de la tumeur comme une covariable fixe. Une telle approche ne permet cependant pas de tenir compte du fait que les individus du groupe "rémission" doivent survivre suffisamment longtemps pour être définis comme répondeurs et que, à l'inverse, tous les décès précoces seront classés comme non-répondeurs, d'où un biais dits d'immortalité en faveur du groupe "rémission". Anderson a montré que cette approche classique échouait parce que la question cruciale, dans son exemple la réponse à la chimiothérapie, n'était pas connue au départ et que l'analyse classique conditionnait la survie à quelque chose qui se produit dans le futur. La solution proposée par Anderson était de prendre un point de temps fixe ou temps de landmark t_{LM} , de sélectionner le sous-ensemble de patients encore en vie et non censurés à t_{LM} , et de définir la réponse ou l'absence de réponse à la chimiothérapie avant t_{LM} puis de comparer ces deux groupes sur la survie après t_{LM} (Figure 10).

Figure 10. Approche par temps de Landmark. Seuls les patients 2, 3 et 4 sont analysés. Le patient 3 est considéré comme étant en rémission et les patients 2 et 4 sont considérés comme non répondeur.



4.4.4 Problématique liée à la gestion des données manquantes

Comme vue dans le **Tableau 4**, la SCr de base et/ou diurèse sont indispensables dans l'évaluation de l'IRA. La SCr de base étant idéalement déterminée par l'obtention d'un minimum de 2 valeur de SCr obtenue dans un délai de 3 mois dans l'année précédent l'évaluation [124], cette valeur est largement méconnue chez les patients de réanimation entrant dans le cadre des données manquantes.

On définit sous le terme de données manquantes l'ensemble des observations non enregistrées, perdues ou effacées lors d'une exposition. Ces données peuvent autant concerner une variable explicative qu'un évènement d'intérêt et peuvent être à l'origine de biais dans les estimations ponctuelles ou de variance et d'une perte de puissance d'analyse statistique. Selon la relation entre la probabilité qu'une donnée soit manquante avec les valeurs observées et/ou manquantes, les données manquantes peuvent être définies comme [130] :

- *Missing completely at random* (MCAR) : la probabilité qu'une donnée soit manquante ne dépendant ni des valeurs observées, ni des valeurs manquantes (Ex : un tube de prélèvement cassé par inadvertance);
- *Missing at random* (MAR) : la probabilité qu'une donnée soit manquante dépend des valeurs observées mais pas des valeurs manquantes (Ex : La SCr de base a plus de chance d'être obtenue si la personne est âgée et l'âge est disponible pour tous les individus) ;
- *Missing not at random* (MNAR) : la probabilité qu'une donnée soit manquante dépend des valeurs manquantes (Ex : La SCr a plus de chance d'être obtenue si à âge égale, les individus ont une maladie rénale chronique)

Plusieurs méthodes ont été historiquement décrites dans le cadre de l'estimation des SCr de base inconnue dans le cadre des études spécifiques à l'IRA. Parmi celles longtemps recommandées : l'utilisation de la 1^{ère} SCr obtenue au moment de l'admission (SCr_{Adm}), l'utilisation la plus basse SCr (SCr_{min}) parmi toutes celles recueillies durant le séjour en réanimation ou l'application d'une valeur de SCr théorique afin d'obtenir une fonction rénale théorique de $75\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ selon MDRD (SCr_{DFG75}) [412]. Si les méthodologies utilisant la SCr_{min} et une SCr imputée ont démontré une tendance à la surestimation d'incidence d'IRA, à l'inverse l'utilisation de la SCr d'admission tend à une sous-estimation de la survenue d'une IRA [131].

Devant les limites observées avec les techniques d'imputation simple, Rubin proposa une méthodologie de gestion de données manquante particulière : l'imputation multiple [130]. L'idée repose sur la réalisation de plusieurs imputations stochastiques afin d'obtenir plusieurs échantillons et de pooler l'ensemble des estimations propres obtenues pour chacun des échantillon en une estimation globale.

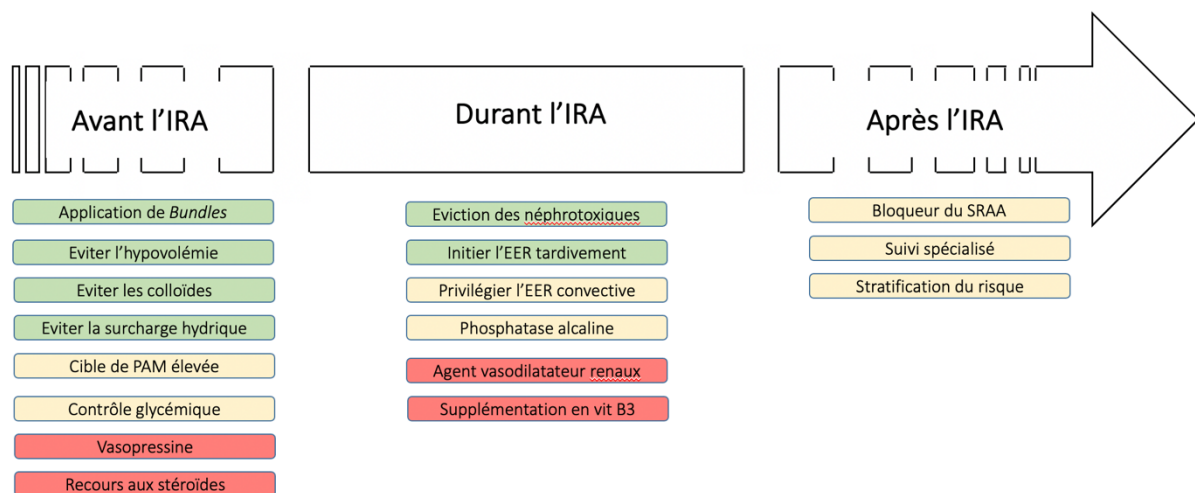
En 2013, Siew et al ont comparé la méthodologie d'imputation multiple à celle

recommandée par les KDIGO à savoir la SCr_{DFG75} . En calculant un score de propension à partir de 28111 individus avec une SCr de base inconnue, les auteurs ont simulé au sein d'une cohorte de 13003 patients avec SCr de base un scénario avec 50% de données manquantes. Puis en appliquant les 2 méthodes et comparant avec les données réels, les auteurs ont observé une meilleure performance de l'imputation multiple avec un taux inférieur d'erreur de classification d'IRA comparé à la méthode du SCr_{DFG75} (9 vs 12.3%, $p < 0.001$). Cette différence s'accroît chez les patients présentant une MRC (15.3 vs 40.5%, $p < 0.001$). A ce jour, la méthodologie de référence reste la SCr_{DFG75} [413].

4.5 PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGÜE

Dans une revue de la littérature publiée dans le journal *Annals of Intensive Care* [414], nous proposons une prise en charge de l'IRA selon 3 axes : (1) Prévenir l'IRA afin de limiter au maximum son incidence, (2) Limiter la durée et l'intensité une fois l'IRA installée et (3) Prévenir les complications à long terme chez les patients ayant récupéré de l'IRA. Un résumé de la stratégie thérapeutique est proposé en **Figure 11**.

Figure 11. Stratégie thérapeutique globale de l'IRA en réanimation (adaptée de Jamme et al [424])



4.5.1 Avant la survenue de l'IRA

Entraperçu dans les chapitres précédents, l'IRA est plus proche d'une entité syndromique que d'une pathologie propre et son origine multifactorielle rend complexe les mesures de prévention. Toutefois, s'il est difficile de prévenir les lésions induites par un état hyperinflammatoire, l'ischémie rénale est quant à elle plus simple à éviter via les mesures de gestion hémodynamique. C'est pourquoi, à ce jour, sur un plan interventionnel, la pierre angulaire des mesures de prévention de l'IRA chez les

patients de réanimation repose encore quasi exclusivement sur les mesures de gestion hémodynamique telles que le volume approprié de liquide apporté, le choix des liquides, le délai d'initiation des vasopresseurs, le choix des médicaments vasoactifs et les objectifs ciblés par le praticien [415]. Dans ce chapitre, nous ne reviendrons pas sur le choix des solutés de remplissage qui ont déjà été abordé dans la section 1.3.2.2.3

4.5.1.1 Existe-t-il un objectif hémodynamique simple à cibler pour prévenir l'IRA ?

Du fait de la relation existante entre le DSR et la PAM et eu égard l'impact de la DSR sur la fonction rénale (**équation 1**), une cible optimale de PAM afin de prévenir l'IRA a été proposée. Les données de la littérature vont d'ailleurs en ce sens. Car si l'étude EPI-AKI identifiait la présence d'un état de choc à l'admission et un score SAPS 3 plus élevé comme facteur de risque indépendant d'IRA [129], le concept de cible de PAM pour prévenir l'IRA a surtout été mis en valeur par les données de l'essai clinique SEPSIS-PAM [416]. SEPSIS-PAM était un essai clinique contrôlé comparant deux stratégies de gestion hémodynamique différentes selon leurs objectifs de PAM : 65 vs 85 mmHg. Si aucun bénéfice n'était retrouvé sur la mortalité, les analyses secondaires rapportaient une proportion significativement plus faible d'IRA sévère et de recours à l'EER chez les patients avec antécédent d'hypertension chronique dans le groupe de pression artérielle plus élevée (31 contre 42 %, $p = 0,04$) [416]. Dans un autre essai évaluant une stratégie d'hypotension permissive afin de limiter les doses cumulées de vasopresseurs chez les patients âgés de 65 ans ou plus et admis en soins critiques pour un motif hémodynamique, aucune différence n'a été observée sur l'incidence de recours à l'EER, y compris dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'hypertension [417]. Cependant, une telle absence de différence doit être interprétée avec prudence en raison de la faible différence des niveaux de PAM entre les groupes (respectivement PAM de 67 [64-70] mmHg vs 73 [69-76] mmHg). Chez les patients admis pour hémorragie cérébrale aiguë, l'IRA était moins fréquemment observée chez les patients ayant une cible élevée (4 contre 9 %, $p = 0,002$) [418].

Dans l'ensemble, ces résultats ne soutiennent pas encore une large utilisation de cibles de PAM plus élevées chez les patients en état de choc pour protéger les reins. Cependant, les études de physiologie suggèrent fortement que le DFG et le DSR peuvent varier largement dans les plages de PAM bien que l'impact d'une augmentation de la PAM sur l'hémodynamique rénale semble être soumis à d'importante variation inter-individuelle [398].

4.5.1.2 Outre la PAM, comment améliorer l'équilibre de la balance apport / besoin en O_2 au niveau rénal ?

De nombreuses autres procédures visant à améliorer la perfusion ou l'oxygénation intra-rénale ont été évaluées, notamment les vasodilatateurs rénaux, le contrôle de

l'hypercatabolisme rénal, les médicaments anti-inflammatoires et antioxydants.

Parmi eux, la dopamine est sans doute celui qui a été le plus étudié. Son administration à faible dose ($< 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) induit un effet dopaminergique et β -adrénergique provoquant une vasodilatation rénale. Cependant, malgré des recherches intensives depuis plus de 30 ans, les données restent non concluantes pour prévenir la survenue d'une IRA [419, 420]. D'autres agents vasodilatateurs, comme le fénoldopam, le peptide natriurétique de type B et le lévosimendan, n'ont pas montré aussi de bénéfice rénal [421–424]. Les stéroïdes, le contrôle strict de la glycémie et de nombreuses interventions métaboliques ont également été utilisés pour prévenir les lésions rénales dans diverses conditions. Et à l'exception du contrôle de la glycémie pour lequel des résultats contradictoires ont été obtenus [425, 426], aucune autre intervention métabolique n'a montré de résultat satisfaisant sur le plan rénal [427, 428].

4.5.1.3 Apport des **Bundles** : « *Se donner du mal pour les petites choses, c'est parvenir aux grandes avec le temps* » (Samuel Beckett)

Partant du constat qu'une intervention unique sur une cible donnée est probablement trop restreint pour prévenir l'IRA, les « bundles » ont été proposés dans ce but [429, 430]. On appelle par « bundle » une liste de recommandations des pratiques dont il a été prouvé qu'elles améliorent l'état des patients lorsqu'elles sont appliquées collectivement et de manière fiable. Cette stratégie semble présenter l'avantage de diagnostiquer de manière plus précoce et de réduire le risque de progression de l'IRA [431, 432]. La mise en œuvre de telles stratégie s'est d'ores et déjà montré efficace sur la réduction de l'incidence de l'IRA, de l'ordre de 15 à 25%, dans les contextes spécifiques de pédiatrie ou après une chirurgie cardiaque [433, 434]. Cependant, on ignore encore si la mise en œuvre de ces ensembles de mesures dans la population globale de réanimation pourrait prévenir l'IRA.

4.5.2 Une fois l'IRA installée

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de l'IRA et la prise en charge de l'IRA repose sur la recherche et le traitement des complications ainsi que l'éviction de l'ensemble des situations dites « néphrotoxiques » afin de limiter la sévérité de l'IRA. [289]. L'origine multifactorielle rendant par ailleurs très peu probable le développement d'une molécule unique. Pour autant, plusieurs travaux récents se sont avérés prometteurs dans le développement de molécules permettant une diminution de l'intensité de l'agression rénale ischémique ou inflammatoire.

4.5.2.1 L'IRA ischémique : les promesses de l'activation de la voie PGC1 α -NAD

Récemment, la voie du coactivateur PPAR Gamma 1 alpha Nicotinamide Adenine Dinucleotide (PGC1 α -NAD) a été fait l'objet d'un intérêt particulier dans la

physiopathologie de l'IRA d'origine ischémique. Les cellules tubulaires proximales rénales faisant partie des cellules de l'organisme les plus consommatrices en énergie, elles sont de ce fait très dépendantes de la fonction mitochondriale. Une augmentation de l'expression de PGC1 α dans les cellules épithéliales rénales soumises à un stress ischémique s'est avérée protectrice en lien avec une augmentation de NAD⁺ [435, 436]. De plus, une diminution de l'expression de PGC1 α a été mise en évidence sur des biopsies rénales humaines réalisées chez des patients atteints d'IRA [436]. Afin de stimuler cette voie inhibée dans l'IRA, certains auteurs ont suggéré de recourir aux agonistes des PPAR. La première classe testée était les fibrates, avec des résultats mitigés [437, 438]. Une autre approche consistait à augmenter l'oxydation des acides gras (AG) en améliorant le transport des AG dans la matrice mitochondriale par association avec la carnitine et un activateur d'une transférase : la carnitine palmitoyl-transférase 1 [439]. Cependant, il s'agit essentiellement de données restées au stade préclinique sans évaluation chez les patients.

Le nicotinamide (Nam), la forme amine de la vitamine B3 (niacine), est, depuis longtemps, connu pour être un stimulateur potentiel de la production de NAD⁺ [440]. Après des expériences précliniques prometteuses, l'administration de Nam a été évaluée dans la prévention de l'IRA postopératoire en chirurgie cardiaque lors d'un essai monocentrique avec des résultats encourageants [269]. Dans cette étude pilote de phase 1, 37 patients ayant subi une chirurgie cardiaque ont été répartis au hasard en trois groupes : placebo, nicotinamide 1g par jour et 3g par jour. Les aires sous la courbe de toutes les SCr longitudinales mesurées après la randomisation étaient plus élevées dans le groupe placebo par rapport aux patients ayant reçu une supplémentation en Nam. Bien que ces résultats méritent d'être réévalués dans des échantillons plus importants avec des résultats plus appropriés, les données émergentes liant l'équilibre de la production du NAD⁺ à la résistance à l'ischémie au niveau rénal ouvrent un nouveau chapitre passionnant dans la recherche sur l'IRA [441].

4.5.2.2 Diminuer l'intensité inflammatoire dans les IRA associées au sepsis

L'inflammation ayant été identifiée comme une agression rénale à part entière, certains auteurs ont proposé plusieurs stratégies afin de diminuer l'intensité des mécanismes inflammatoires touchant le rein. Deux d'entre elles se dégagent largement dans la littérature : le recours à des techniques épuratives et le recours à des agents « détoxificateurs ».

Concernant le recours aux techniques épuratives, il a été suggéré que l'élimination de cytokine pro- et anti-inflammatoires pouvait être bénéfique permettant ainsi l'obtention de concentration sérique en-dessous d'un seuil toxique pour l'endothélium ainsi qu'une redistribution dans l'organisme des molécules

inflammatoires diminuant ainsi l'intensité exercé localement dans les poumons et les reins [442, 443]. Plusieurs techniques ont été évaluées : l'hémofiltration à haut-volume [444], l'hémofiltration en cascade [445], l'hémoperfusion [446–448], la plasmaphérèse [449], l'hémoabsorption [450] et l'hémofiltration avec membrane à haut cut-off membranaire [451, 452]. Toutefois, si l'ensemble de ces études réussissent à démontrer un effet de ces techniques sur la diminution des marqueurs inflammatoires, leur résultats sur le pronostic global est dans l'ensemble non satisfaisant et leur design non adapté pour l'évaluation du pronostic rénal [453].

Parmi les agents détoxificateurs, la phosphatase alcaline (PAL) recombinante humaine a récemment fait l'objet d'une attention particulière en lien avec les résultats de l'essai clinique STOP-AKI [454]. Les PAL sont des hydrolases présentes de façon ubiquitaire chez l'homme assurant une fonction de déphosphorylation. Il a été observé que certaines toxines bactériennes, en particulier les lipopolysaccharides étaient sensibles à l'activité des PAL [455]. A partir de données animales concluantes, deux études de phase 2, comparant l'administration de PAL à un groupe placebo, ont été réalisées et ont mis en évidence une forte diminution de biomarqueurs urinaires associés au stress oxydatif ainsi qu'une meilleure récupération de fonction rénale [456, 457]. Sur la base de ces résultats encourageant, une étude de phase 2a/2b, l'essai STOP-AKI a été réalisé chez 301 patients de réanimation présentant une IRA dans un contexte de sepsis. En comparant 2 bras de traitement (placebo vs PAL à 1.6mg/kg/j pendant 3j), les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les aires sous la courbe des SCr mesurées quotidiennement chez les patients jusqu'à J7. La même analyse prolongée jusqu'à J28 était quant à elle favorable pour les patients traités par PAL [454].

4.5.2.3 L'EER : les « bons réglages » au « bon moment »

L'EER a souvent fait l'objet d'interrogation vis-à-vis de son utilisation envers l'IRA principalement sur le « Quand ? » et « Comment ? ». Pourtant, il est probable que tant la modalité que le moment d'initiation de la suppléance rénale ont un impact sur le pronostic rénal.

En ce qui concerne les modalités, nous avons vu dans la section 1.3.2.2 que l'EER s'accompagnait d'évènements indésirables annulant le bénéfice d'une amélioration de la fonction d'épuration chez les patients les moins sévères. Concernant l'impact du choix de la modalité sur le pronostic rénal en lui-même, certaines données ont suggéré une meilleure récupération rénale avec l'utilisation de techniques continues, possiblement en raison d'une déplétion hydrique moins agressive et de transferts osmotiques moins importants comparé à l'hémodialyse intermittente [458, 459]. Après avoir identifié 6627 patients survivant à J90 au décours d'un séjour en réanimation durant lequel un traitement par EER était appliqué, Wald et al. ont pu comparer 2004 patients traités par méthode continue à 2004 patients traités par

hémodialyse intermittente appariés par score de propension. Les patients traités par méthode intermittente présentaient un risque plus élevé de dépendance à l'EER à J90 (8,2/100 patients-années contre 6,5/100 patients-années; HR = 0,75 [0,65-0,87]) [460]. Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude ultérieure, observationnelle et monocentrique incluant 638 patients traités par EER. En utilisant un modèle de régression logistique multivarié incluant un score de propension reflétant la probabilité d'être traité par une méthode continue ou intermittent, les auteurs ne retrouvaient pas de risque significativement plus élevé de dépendance à la dialyse à J90 (OR = 1,19 [0,91-1,55]) et à J365 (OR = 0,93 [0,72-1,20]) [461]. A partir des données françaises du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), Bonnassieux et al. ont ainsi pu constituer une cohorte de 25750 patients traités par EER durant un séjour en réanimation. Par l'utilisation d'un modèle de régression logistique, le recours à une technique intermittente comme 1^{ère} modalité d'EER était significativement associé à une moins bonne récupération rénale à la sortie hospitalière (OR = 0,91 [0,84-0,99]) [462]. Actuellement, si les recommandations internationales continuent à faire la promotion de l'utilisation de méthodes convectives continues pour les patients avec instabilité hémodynamique, le niveau de preuve ne peut être considéré autrement que faible car les essais cliniques sources des données n'ont pas été conçus pour aborder l'impact rénal du choix des modalités d'EER [463].

Concernant le délai d'initiation de l'EER, ces dernières années ont été marquées par la publication de plusieurs essais cliniques évaluant l'impact du moment auquel l'EER est débutée [218, 372, 373, 464, 465]. Parmi celles évaluant un bras dit précoce, défini par le moment d'apparition d'un seul critère définissant une IRA au stade de la définition KDIGO, seule l'étude ELAIN retrouvait un bénéfice sur la mortalité à J90 chez les patients ayant bénéficié d'une l'EER le plus tôt possible [373]. Toutefois, la critique principale soulevée vis-à-vis de cette étude, composée majoritairement de patients admis en réanimation au décours d'une chirurgie cardiaque, était d'avoir randomisé et non exclus les individus présentant un tableau de surcharge pulmonaire dans le groupe tardif. Ces données confirmant l'importance d'une initiation précoce de l'EER chez les patients décrivant une IRA compliquée de surcharge pulmonaire, *a fortiori* au décours d'une chirurgie cardiaque [466]. Concernant les autres études, aucune d'entre elles n'a retrouvé pas de bénéfice sur la mortalité avec le recours à une stratégie précoce d'EER. A l'inverse, toutes observaient une proportion de recours à l'EER inférieure chez les patients chez qui une stratégie d'attente des complications menaçant le pronostic vital avait été retenu [218, 372, 464]. Ces données issues d'études réalisées par différentes équipes et dans différents pays concluaient à l'absence de bénéfice de l'EER chez les patients ne présentant pas de complication menaçant le pronostic vital de l'IRA (hyperkaliémie, acidose sévère ou surcharge hydrique). Enfin, l'étude AKIKI2, qui comparait quant à elle deux stratégies retardées d'initiation de l'EER observait quant à elle un sur-risque de décès à J60 chez les

patients issus du groupe le plus tardif [465]. Bien que non conçues pour évaluer le pronostic rénal en critère de jugement principal, certains de ces essais cliniques ont analysé secondairement l'impact du délai d'initiation sur la récupération d'une fonction rénale autonome les survivants. Concernant ces analyses, aucune différence en terme de récupération rénale n'a été observée à J90 au sein de l'étude ELAIN (13,4 % pour le groupe précoce vs 15,1 % pour le groupe tardif, $p = 0,80$) ni dans l'essai IDEAL ICU (2 % pour le groupe précoce vs 3 % pour le groupe tardif, $p > 0,90$) [372, 373]. A l'inverse, le recours précoce à l'EER dans l'étude STARRT-AKI était associée à un sur-risque de dépendance à l'EER à J90 (RR = 1.74 [1.24-2.43]) [464]. L'étude AKIKI2, qui comparait 2 stratégies retardées ne retrouvait pas de différence en terme de récupération rénale que cela soit à J28 ou J60 [465]. En ce qui concerne le résultat à long terme chez les survivants à la réanimation, seule l'analyse de l'étude ELAIN permettait d'observer un meilleur pronostic de l'initiation précoce de l'EER, que ce soit en termes de mortalité (différence absolue -19,6 (-32 ; -7,2) %, $p < 0,01$) ou de récupération de la fonction rénale (différence absolue = -34,8 (-54,6 ; -15) %, $p = 0,001$) [373]

Enfin, concernant le réglage de l'EER, si plusieurs études ont évalué l'impact de la dose d'EER ou du débit de dépeltion hydrique et retrouvé un impact sur le pronostic global, aucune d'entre elle n'ont pour le moment évalué les conséquences de ces réglages sur le pronostic rénal des patients survivants [220, 467, 468].

4.5.3 Prévenir la survenue des complications à long terme

Les phénomènes de « maladaptive repair » faisant suite dans certains cas l'IRA (cf section 1.2.3.2), certaines actions ont été évaluées afin de limiter l'ensemble des processus pro-fibrosant conduisant vers le développement de la MRC. Si celles s'intéressant aux modifications épigénétiques [266, 267], au déblocage de cellules en phase G2/M [268] ou à la stimulation de synthèse tubulaire de NAD^+ [269] sont encore à un stade d'expérimentation, l'inactivation du SRAA est quant à elle beaucoup plus avancée car elle est déjà bien implantée dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires chroniques.

L'angiotensine II (AngII) est connue pour induire la sécrétion de cytokines par les cellules tubulaires et favoriser l'accumulation de cellules inflammatoires dans les compartiments tubulaire et glomérulaire [469, 470]. D'autres dommages sur le rein peuvent être provoquer par l'AngII via l'activation de la cascade de coagulation et l'adhésion des leucocytes dans les microvaisseaux [388]. Il n'est donc pas surprenant que l'AngII ait été largement utilisé pour favoriser l'apparition de lésions rénales dans des modèles animaux [133]. C'est pourquoi plusieurs travaux ont évalué s'il existait un impact du blocage du SRAA chez les patients se remettant d'une IRA. Dans une cohorte de 611 patients ayant subi une IRA pendant leur séjour en réanimation, la présence d'un inhibiteur du SRAA à la sortie de l'hôpital était associée à une mortalité

plus faible (OR ajusté avec modèle incluant un score de propension = 0,48 [0,27-0,85]) [471]. Des résultats similaires ont été observés dans une autre grande cohorte canadienne, incluant 46253 patients ayant subi une IRA pendant leur hospitalisation. Si le blocage du SRAA était associé à un meilleur pronostic à 2 ans (HR = 0,85 [0,81-0,89]), il n'était pas associé au pronostic rénal (risque de dépendance à la dialyse ou critère composite associant la MRCT ou le doublement de la SCr) [472]. Élément notable à rapporter, aucune augmentation du risque de récurrence d'hospitalisation pour IRA n'a été observée au décours de l'initiation d'un bloqueur du SRAA, ce qui suggère que l'introduction ou la reprise de ces médicaments est sûre après une IRA [473, 474].

Bien que la réévaluation des patients 3 mois après l'IRA soit fortement recommandée par les directives de la KDIGO [124] ainsi que les néphrologues [475], plusieurs études ont mis en évidence le fait que seule une petite proportion de patients bénéficie finalement de cette réévaluation. Les données disponibles montrent effectivement que moins de 30 % des patients ayant subi une IRA pendant leur hospitalisation sont réévalués dans l'année qui suit leur sortie, y compris les patients atteints de MRC ou de diabète préexistant [476, 477]. Pourtant, un tel suivi semble avoir un impact sur le pronostic rénal car il permet l'optimisation des traitements, la détection - prévention des maladies cardiovasculaires et la prévention des nouveaux épisodes d'IRA. Dans une étude de cohorte réalisée en Ontario chez 3877 patients sortis vivants de l'hôpital avec un séjour marqué de la survenue d'une IRA nécessitant le recours à l'EER, il a été observé qu'une consultation avec un néphrologue dans les 90 jours suivant la sortie de l'hôpital était associée à une diminution de 24 % du risque de décès au cours du suivi [478]. Cependant, avec l'augmentation des hospitalisations compliquées par l'IRA, le recours systématique au suivi spécialisé pourrait dépasser la capacité existante d'offre de soins en néphrologie. Les résultats de l'étude multicentrique française PREDICT, actuellement toujours en cours de réalisation, permettront d'apprécier les sous-populations de patients qui bénéficieraient le plus de ce suivi [479].

5 POSITION DU PROBLEME ET HYPOTHESES D'ETUDES

Malgré les récents progrès acquis, en particulier au cours des 15 dernières années autour de l'IRA permettant sa meilleure identification, la stratification de sa sévérité, l'appréciation de son impact et sa prise en charge, plusieurs inconnues persistent.

Concernant l'impact pronostique de l'IRA, si les travaux retrouvant un sur-risque de MRC au décours d'une IRA sont désormais nombreux et reproductibles, ces derniers sont majoritairement issus des bases de données administratives Nord-Américaines. L'IRA y est rarement décrit selon les dernières définitions en rigueur et regroupe plusieurs étiologies différentes pouvant fortement impacter le risque d'évoluer vers la MRC. De plus, l'impact de la fonction rénale observée à la sortie du séjour en réanimation ou hospitalier n'y est que très peu évalué. Enfin, la majorité des études n'utilisait pas de méthodologie adaptée à la survenue d'évènement en compétition comme peut l'être la MRC au cours d'une période de suivi. Notre 1^{ère} hypothèse est que l'IRA ischémique est un facteur de risque majeure spécifique de MRC, y compris après une récupération *ad integrum* de la fonction rénale, et que son impact sur le décès sans MRC est quant à lui plus incertain.

A propos de la recherche des facteurs de risques d'IRA, si un grand nombre d'entre eux sont peu accessibles à une intervention médicale, plusieurs inconnues persistent concernant les facteurs de risques iatrogéniques. Sur les antibiotiques, en particulier l'amoxicilline, l'utilisation de données principalement déclaratives pourrait potentiellement sous-estimer de manière importante de l'incidence des NMC. Ainsi, ni l'incidence réel, ni l'impact sur la fonction rénale de la formation de cristaux urinaires d'amoxicilline n'est à ce jour bien connu. Concernant les paramètres associés à la ventilation mécanique et la gestion hémodynamique, l'ensemble des travaux réalisés est limité par une absence de prise en compte du caractère dépendant du temps des covariables et du contexte compétitif de l'IRA. Enfin sur une éventuelle relation entre la chlorémie et le risque d'IRA, les études l'évaluant étaient principalement limitées par l'utilisation d'une unique valeur de chlorémie ou d'une différence obtenue entre 2 valeurs induisant un biais d'immortalité le plus souvent non pris en compte dans l'analyse. Notre 2^{nde} hypothèse est que l'incidence des cristaux d'amoxicilline est sous-estimée chez les patients traités par forte posologie d'amoxicilline et que son impact sur le risque d'IRA pourrait être important. Notre 3^e hypothèse est que, plus que la ventilation mécanique, l'hypercapnie et l'impact hémodynamique de la pression positive, reflété par la PEEP et/ou la PVC sont les déterminants majeurs du risque d'IRA chez les patients traités. Notre 4^e hypothèse porte quant à elle sur la chlorémie dont nous pensons que la relation avec l'IRA est plus complexe et repose plus sur les trajectoires observées durant le séjour que les valeurs uniques.

6 HYPOTHESE 1 : EXISTE-T-IL UN SUR RISQUE DE MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE IRA INDEPENDAMMENT DU STATUT RENAL A LA SORTIE DE REANIMATION : EXEMPLE DES PATIENTS ADMIS POUR ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE ?

6.1 RATIONNEL

Chez les patients admis à l'hôpital pour arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier (ACREH), une IRA sévère est fréquemment observée découlant des suites de la mise en jeu de mécanismes d'ischémie-reperfusion [480, 481]. Bien que sa survenue soit fortement associée à un plus mauvais pronostic vital, il n'est cependant pas rare d'observer un nombre non négligeable de patients exposés à l'IRA survivant à la phase aiguë initiale puis sortir de réanimation sans dépendance à l'épuration extra rénale [480]. Cependant, malgré ce « bon résultat » observé à court terme, plusieurs travaux ont identifié un sur-risque de développement de MRC, en particuliers chez les survivants qui ont été exposés aux IRA les plus sévères [482–484]. Cette relation sur le pronostic à long terme semble par ailleurs observée aussi chez les patients ayant récupéré une fonction rénale définie comme « normale » [485]. Toutefois, si l'ensemble des travaux réalisés portaient sur l'ensemble des patients admis en réanimation et/ou aux patients exposés à l'IRA au décours d'une chirurgie cardiaque, aucun d'entre eux ne s'est spécifiquement intéressé à la sous-population des patients admis pour ACREH. Or, cette population spécifique semble particulièrement exposée au phénomène de « *maladaptive repair* » mis en évidence sur des modèles expérimentaux d'ischémie-reperfusion [486]. L'identification d'une relation chez ces patients ainsi que les facteurs de risques associés au développement de la MRC à distance pourrait pourtant permettre l'identification précoce des patients les plus à risque et la mise en place de mesures thérapeutiques préventives efficaces avant l'installation de la dysfonction rénale chronique.

L'objectif principal de notre étude porte sur l'évaluation du pronostic rénal à long-terme des patients admis en réanimation pour ACREH et la recherche de facteurs associés à la survenue de MRC à distance de l'épisode.

6.2 PATIENTS ET METHODES

6.2.1 Population d'étude

Tous les patients adultes admis consécutivement au sein du service de Médecine Intensive – Réanimation de l'hôpital Cochin (AP-HP, Paris, France) pour ACREH entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2012 ont été inclus dans notre étude. Nous avons exclus l'ensemble des patients décédés en réanimation, ceux n'ayant pas de

durée de suivi supérieure à 3 mois, ceux ayant un antécédent de MRC au moment de l'admission en réanimation et ceux sans mesure de créatinine ou du poids durant leur séjour en réanimation.

6.2.2 Prise en charge initiale

Bien que pouvant être influencé par l'anamnèse et l'état clinique à l'admission, la prise en charge des patients admis en ACREH dans le service de Médecine Intensive – Réanimation est relativement standardisée et fait pratiquer un examen d'imagerie (incluant une coronarographie et/ou une tomodensitométrie cérébrale et thoracique) à visée diagnostique dans les 24h suivant l'admission dans le service. L'EER était débutée en cas de présence de complications de l'IRA menaçant le pronostic vital immédiat (hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L avec signes ECG, acidose métabolique sévère définie par un pH inférieur à 7.20 et une bicarbonatémie inférieure à 20mmol/L, présence d'un œdème pulmonaire sans efficacité aux diurétiques). Une hypothermie thérapeutique était réalisée utilisant une méthode externe de couvertures avec circulation de fluides (Arctic Sun, Medivance Corp, Louisville, CO).

6.2.3 Données recueillies

L'ensemble des données relatives aux caractéristiques de l'arrêt cardiaque, de la prise en charge hospitalière et de devenir des patients ont été prospectivement recueillies selon les critères d'Utstein [487]. Brièvement les informations suivantes ont été enregistrées : données démographiques, comorbidités préexistantes, paramètres hémodynamiques à l'admission, localisation de l'arrêt cardiaque sur lieux public, délai entre l'arrêt cardiaque et la récupération d'une activité circulatoire spontanée (RACS), nature du 1^{er} rythme cardiaque enregistré, prise en charge pré-hospitalière et prise en charge hospitalière. Un état de choc post-ressuscitation était défini en cas de recours aux vasopresseurs (adrenaline ou noradrenaline) dans les 6h suivant l'arrêt cardiaque malgré la réalisation d'un remplissage volémique ou la mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire [488].

L'ensemble des données biologiques ont été extraites sur dossier médical informatisé (Clinisoft, GE Healthcare) en particulier les concentrations artérielles de lactate et de créatinine veineuse à l'admission ainsi que la plus proche créatininémie obtenue de la sortie de réanimation et de l'hôpital.

Les informations recueillies au décours du séjour hospitalier ont été les suivantes : l'ensemble des créatininémies mesurées, l'ensemble des protéinuries réalisées, la réalisation d'une consultation de néphrologie, la prescription de médicament bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone et la présence de facteur de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension artérielle, tabagisme actif). Pour la réalisation de ce recueil, l'ensemble des patients a été personnellement contacté par

téléphone ou voie postale. En cas de non-réponse des patients, le médecin traitant était contacté par téléphone, mail ou voie postale.

Cette étude a été approuvée au préalable de sa réalisation par le comité d'éthique de la SRLF (numéro IRB CE SLRF 16-31).

6.2.4 Critère de jugement et exposition

Le critère de jugement principal retenu était la survenue d'une MRC durant le suivi définie par une estimation du DFG selon la formule du MDRD inférieure à $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'un décès.

Une IRA était définie par la survenue d'une IRA de stade 3 selon la classification KDIGO. Seule la diurèse des 24 premières heures a été recueillie. Dans les situations où la SCr de base était indéterminée, si la SCr d'admission enregistré ne décrivait pas de valeur pathologique, cette dernière était considérée comme SCr de base. En cas de SCr d'admission située en valeur pathologique, la plus faible valeur obtenue durant le séjour était considérée comme SCr de base.

6.2.5 Analyses statistiques

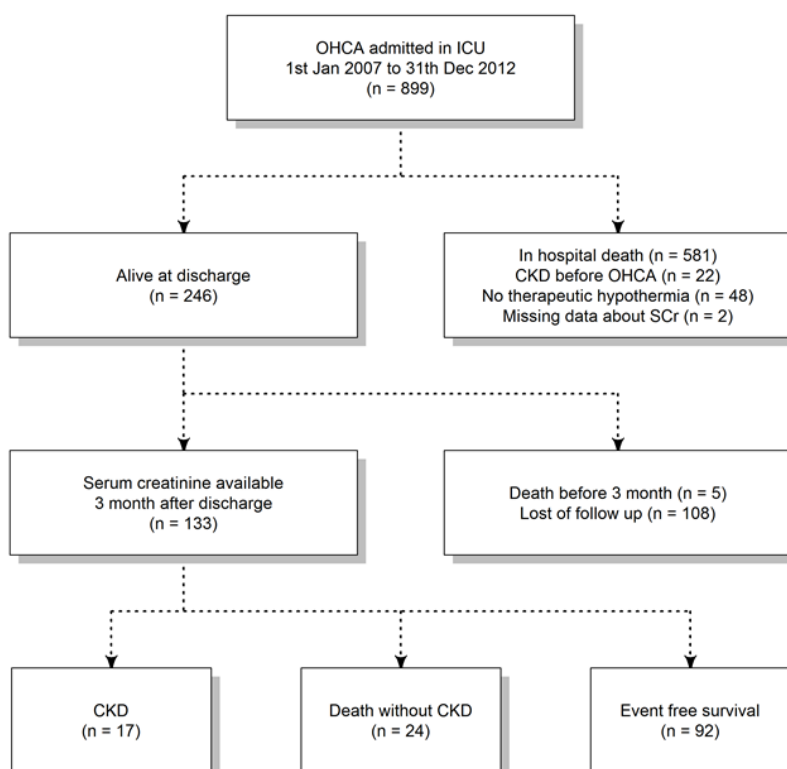
Les données descriptives sont présentées en médiane [interquartile] pour les variables continues et en valeur absolue (%) pour les variables catégorielles. Les caractéristiques obtenues à l'admission en réanimation ont été comparées selon le statut final (MRC, décès ou survie sans événement) par l'application des tests de Kruskal-Wallis pour les données continues et l'application des tests du Chi deux ou du test exact de Fisher pour les données catégorielles selon les conditions d'applications.

Parce que trois événements exclusifs sont observés durant le séjour (MRC, décès et survie sans événement), nous avons appliqué des méthodes statistiques adaptées à la situation des risques concurrents : le modèle de Cox cause-spécifique et le modèle de Fine-Gray [406]. Pour la construction des modèles multivariés, l'ensemble des variables présentant un p value inférieur à 0.20 dans l'analyse univariée ont été incluses dans un modèle puis une méthodologie de sélection de variable automatique « pas à pas descendante » a été utilisée. La relation entre les covariables et les événements sont exprimées en risque de sous-répartition (sHR) ou risque cause-spécifique (CSH) avec leur intervalle de confiance à 95%. L'ensemble des tests réalisés étaient bilatéraux avec un risque d'erreur de type de 0.05 à partir du logiciel R® et R Studio®.

6.3 RESULTATS

Durant la période d'étude, 899 patients ont été admis dans le service pour ACREH. Parmi eux, 766 individus ont été exclus (586 patients décédés, 22 patients avec un antécédents de MRC, 50 patients avec les données manquantes). Au total, 133 patients ont constitué la population d'étude (**Figure 12**).

Figure 12. Diagramme de flux de l'étude



6.3.1 Caractéristiques à l'admission

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (n = 100, 75%) avec un âge médian de 55 [46-68] ans. Un antécédent d'hypertension artérielle était retrouvé chez 44 (33%) patients. L'ACREH est survenue en lieu public chez 60 (45%) cas avec un 1^{er} rythme cardiaque choquable dans 101 (76%) situations. Un état de choc post-ressuscitation était observé chez 55 (41%) individus et une IRA KDIGO 3 chez 44 (33%) patients. L'EER a été utilisé chez 32 (24%) patients à J1 et 8 (6%) patients à J3. Les médianes de durée de séjour étaient de 6 [4-10] jours en réanimation et 17 [11-26] jours à l'hôpital. Le jour de la sortie de l'hôpital, la médiane de SCr était de 75 [64-85] µmol/L. L'ensemble des résultats est résumé dans la **Table 8**.

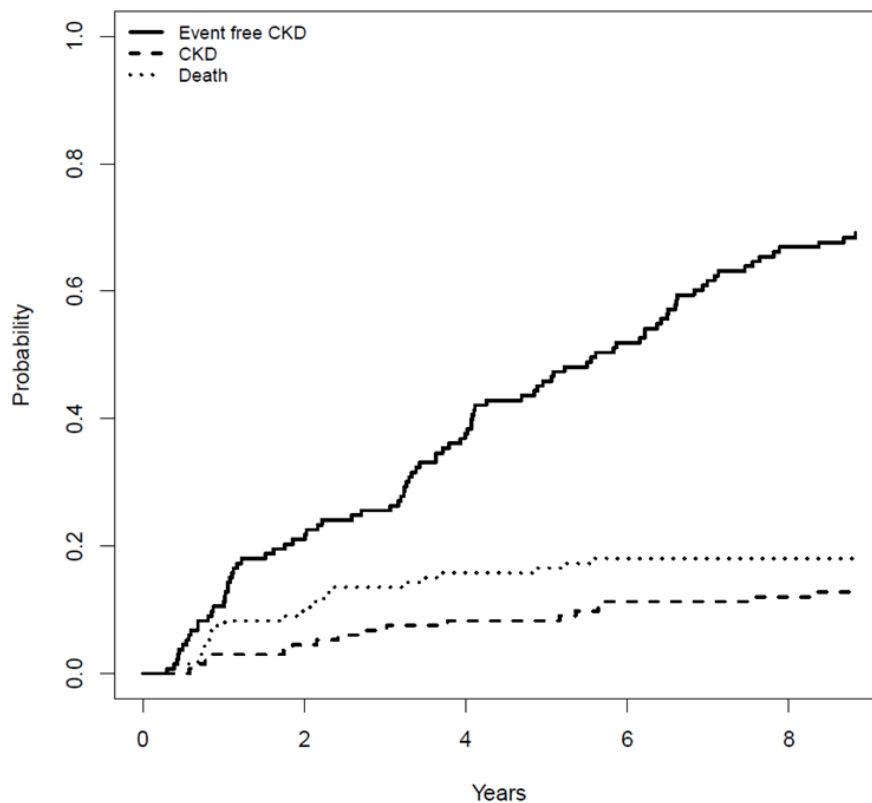
Table 8. Caractéristiques selon l'évènement compétitif

	Cohorte totale n=133	MRC n=17	Décès n=24	Survie sans évènement n=92	P value
Démographique					
Sexe masculin	100 (75.2%)	9 (52.9%)	20 (83.3%)	71 (77.2%)	0.07
Age, années	55 [46-68]	71 [65-82]	68 [54-76]	53 [43-61]	< 0.001
Body mass index, kg/m ²	22 [20-24]	22 [20-24]	21 [18-23]	22 [20-23]	0.76
Comorbidités					
Hypertension artérielle	44 (33.1%)	11 (64.7%)	10 (41.7%)	23 (25%)	0.002
Diabète	17 (12.8%)	5 (29.4%)	2 (8.3%)	10 (10.9%)	0.12
Dyslipidémie	48 (36.1%)	7 (41.2%)	10 (41.7%)	31 (33.7%)	0.66
Tabagisme actif	62 (46.6%)	1 (5.9%)	10 (41.7%)	51 (55.4%)	< 0.001
Caractéristiques de l'ACR					
Lieux publique	60 (45.1%)	9 (52.9%)	8 (33.3%)	43 (46.7%)	0.41
ACR devant témoin	118 (88.7%)	14 (82.3%)	21 (87.5%)	83 (90.2%)	0.49
RCP réalisé par témoin	75 (56.4%)	12 (70.6%)	13 (54.2%)	50 (54.3%)	0.40
1er rythme choquable	101 (75.9%)	12 (70.6%)	10 (41.7%)	79 (85.9%)	< 0.001
Durée ACR – RACS, min	18 [12-25]	15 [11-21]	15 [7-20]	19 [12-25]	0.25
Nb de choc électrique	1 [1-2]	1 [0-2]	0 [0-1]	1 [1-3]	0.57
Dose d'adrénaline, mg	1 [0-2]	2 [1-2]	1 [0-3]	1 [0-2]	0.08
Données biologiques à l'admission en réanimation					
SCr, µmol/l	87 [74-106]	106 [86-129]	108 [81-132]	82 [72-102]	< 0.001
Lactate artériel, mmol/l	3 [1.8-5]	3.7 [2.4-5.8]	3.3 [1.8-5.6]	2.7 [1.7-4.9]	0.31
Caractéristiques intra hospitalières					
ACR de cause cardiaque	102 (76.7%)	13 (76.5%)	14 (81.1)	75 (81.1)	0.05
Choc post ressuscitation	55 (41.3%)	7 (41.2%)	12 (50%)	36 (39.1%)	0.66
Pas d'IRA	68 (51.1%)	4 (23.5%)	11 (45.8%)	53 (57.6%)	
KDIGO 1	8 (6%)	0 (0%)	4 (16.7%)	4 (4.3%)	0.003
KDIGO 2	11 (8.2%)	2 (11.7%)	4 (16.7%)	5 (5.4%)	
KDIGO 3	44 (33.1%)	11 (64.7%)	4 (16.7%)	29 (31.5%)	
Coronarographie	110 (82.7%)	15 (88.2%)	13 (54.2%)	81 (88%)	0.004
EER à J1	32 (24.1%)	7 (41.2%)	3 (12.5%)	22 (23.9%)	0.11
EER à J3	8 (6%)	1 (5.8%)	1 (4.2%)	6 (6.5%)	> 0.9
Suivi					
SCr de sortie de réanimation, µmol/L	69 [59-82]	91 [61-134]	103 [95-140]	66 [57-75]	< 0.001
SCr de sortie de l'hôpital, µmol/L	75 [64-85]	82 [75-94]	111 [100-124]	73 [62-84]	0.008
Durée de séjour en réanimation, jours	6 [4-10]	10 [6-22]	9 [8-10]	6 [3-8]	0.003
SCr la plus récente, µmol/L	82 [72-100]	120 [112-145]	73 [60-95]	80 [72-95]	< 0.001
DFG le plus récent, mL/1.73m ²	85 [70-106]	47 [42-52]	96 [75-129]	88 [76-106]	< 0.001
Durée de suivi, années	3.1 [0.7-5.4]	2.7 [1.6-5.3]	1.8 [0.8-2.5]	3.7 [1.2-5.9]	< 0.001

6.3.2 Critère de jugement

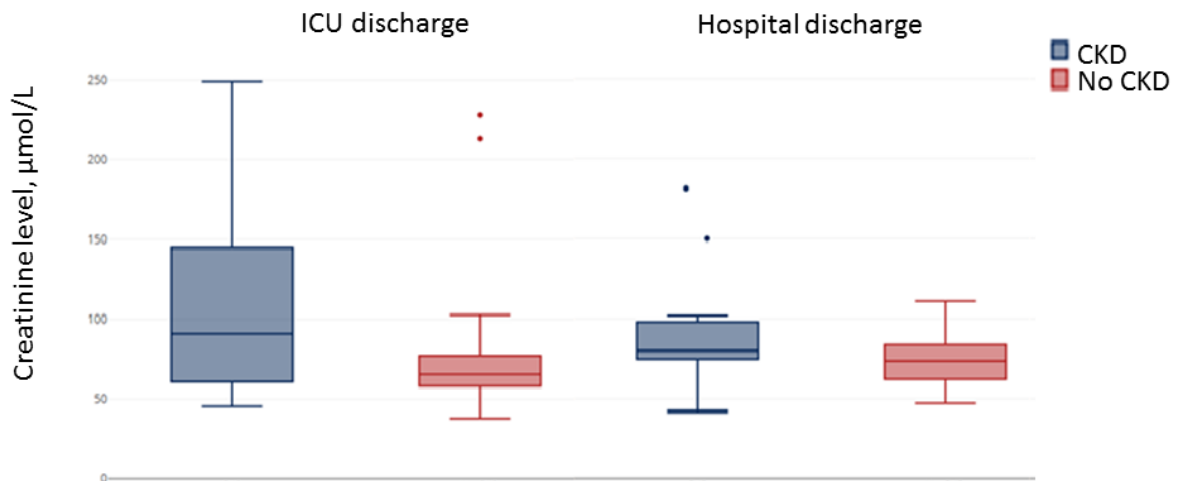
Durant le suivi, nous avons identifié une MRC chez 17 (13%) patients, un décès chez 24 (18%) individus et une absence d'évènement pour 92 (69%) cas. Concernant le délai de mesure de SCr durant le suivi, une médiane de 3.1 [0.7-5.4] années était observée (**Figure 13**).

Figure 13. Courbes d'incidences cumulées des évènements compétitifs



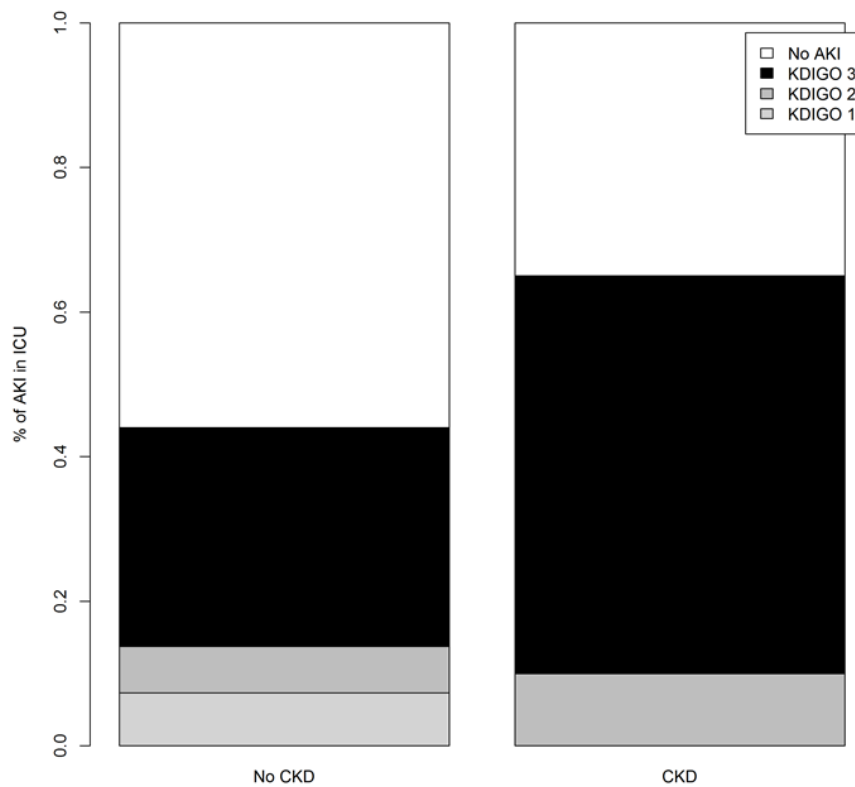
Globalement, les patients souffrant de MRC étaient plus âgés et présentaient plus de comorbidités cardiovasculaires. Les médianes de SCr obtenues à l'admission étaient de 106, 108 et 82 μmol respectivement pour les patients atteints de MRC, les patients décédés et les individus sans évènement. Comparé aux patients n'ayant pas présenté d'évènement durant le suivi, les patients souffrant de MRC décrivaient une SCr plus élevée à la sortie de réanimation (91 [61-134] $\mu\text{mol/L}$ vs 67 [58-78] $\mu\text{mol/L}$, $p=0.005$) mais étaient similaires concernant la SCr obtenue à la sortie de l'hôpital (80 [75-91] $\mu\text{mol/L}$ vs 73 [63-84] $\mu\text{mol/L}$, $p=0.11$) (**Figure 14**).

Figure 14. Box plot des SCr obtenue à la sortie de reanimation et à la sortie de l'hôpital en fonction du statut MRC ou non MRC.



Une IRA était plus fréquemment observée durant le séjour en réanimation parmi les patients souffrant de MRC (**Figure 15**).

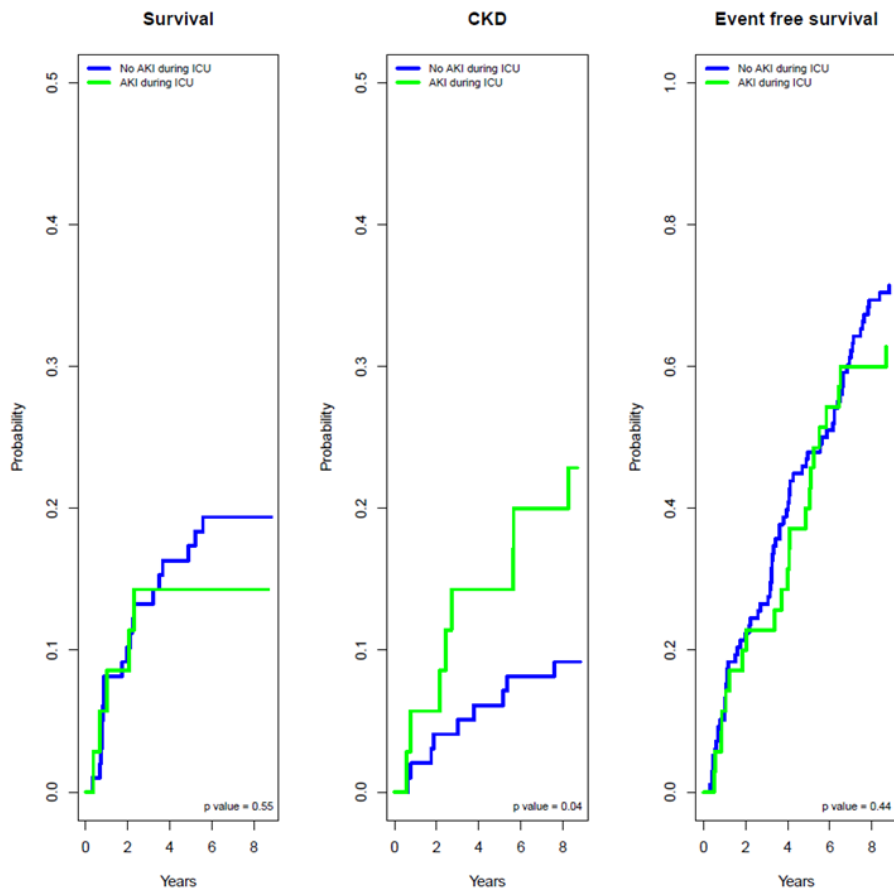
Figure 15. Survenu de l'IRA selon le statut MRC



6.3.3 Facteurs associés au risque de développement de la MRC

L'analyse univariée a retrouvé une association que les patients développant une MRC au décours de leur séjour en réanimation étaient volontiers plus âgés (sHR = 1.08 [1.03;1.13] par augmentation d'une année, $p < 0.001$; CSH = 1.10 [1.05;1.14] par augmentation d'une année, $p < 0.001$) et présentait plus d'antécédent d'hypertension artérielle (sHR = 4.81 [1.68;13.8], $p = 0.003$; CSH = 4.89 [1.68;14.2], $p = 0.003$) et de diabète (sHR = 2.90 [1.06;7.89], $p = 0.04$; CSH = 1.88 [0.66;5.38], $p = 0.24$). Concernant les caractéristiques de l'ACREH et la prise en charge en réanimation, il n'a pas été retrouvé de relation statistiquement significative. En revanche, la survenue d'une IRA était associée au risque de développement de MRC (sHR = 2.66 [1.04;6.82], $p = 0.04$; CSH = 2.51 [0.97;6.55], $p = 0.06$) (**Figure 16**).

Figure 16. Courbe d'incidence cumulée du risqué de décès (fenêtre de gauche), de développement de MRC (fenêtre du milieu) et de survie sans évènement (fenêtre de droite) selon l'observation d'une IRA durant le séjour en réanimation



Enfin, la SCr obtenue au moment de la sortie hospitalière n'était pas associée au risque de développement de MRC bien qu'une tendance statistique soit observée avec le modèle de Cox cause-spécifique (sHR = 1 [0.98;1.01] par + 1 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.37$; CSH = 1.03 [0.99;1.05] par + 1 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.06$) (**Table 9**).

Table 9. Facteurs associés au risque de MRC

	Fine et Gray			Cox CS		
	sHR	95% CI	P value	CSH	95% CI	P value
Démographique						
Sexe masculin	0.34	0.13-0.88	0.03	0.39	0.15-1.01	0.05
Age, +10ans	1.08	1.04-1.13	< 0.001	1.10	1.05-1.14	< 0.001
Comorbidités						
Hypertension artérielle	4.81	1.68-13.8	0.003	4.89	1.68-14.2	0.003
Diabète	2.90	1.06-7.89	0.04	1.88	0.66-5.38	0.24
Dyslipidémie	1.36	0.51-3.62	0.54	1.39	0.51-3.75	0.52
Tabagisme actif	0.06	0.01-0.45	0.006	0.07	0.01-0.46	0.007
Caractéristiques de l'ACR						
Lieux publique	1.37	0.53-3.54	0.51	1.25	0.48-3.26	0.64
ACR devant témoin	0.51	0.12-2.17	0.37	0.35	0.08-1.57	0.17
RCP réalisé par témoin	2.18	0.71-6.7	0.17	1.66	0.52-5.31	0.39
1er rythme choquable	0.74	0.26-2.09	0.57	0.45	0.15-1.31	0.14
Nb de choc électrique	0.90	0.68-1.2	0.48	0.93	0.70-1.24	0.64
Durée ACR – RACS, +1min	0.99	0.94-1.04	0.76	1.01	0.96-1.05	0.83
Dose d'adrénaline, +1mg	1.04	0.92-1.17	0.53	1.07	0.90-1.26	0.44
Caractéristiques intra hospitalières						
ACR de cause cardiaque	1.61	0.37-6.99	0.52	1.52	0.35-6.69	0.58
Réalisation d'une angioplastie	0.68	0.24-1.93	0.47	0.58	0.20-1.70	0.32
Administration de produit de contraste iodé	0.90	0.33-2.42	0.83	0.86	0.32-2.34	0.77
FEVG, +5%	0.99	0.94-1.04	0.67	0.99	0.95-1.03	0.64
1ère température, +1°C	0.84	0.70-1.01	0.06	0.88	0.72-1.1	0.27
ACR de cause cardiaque	1.11	0.32-3.86	0.87	0.87	0.25-3.08	0.83
Etat de choc post ressuscitation	0.95	0.37-2.45	0.91	0.63	0.23-1.78	0.39
Fonction rénale						
SCr à l'admission, +5µmol/L	1.01	1-1.02	0.01	1.02	1.01-1.03	0.001
Lactate à l'admission, +1mmol/L	1.10	0.98-1.23	0.10	1.08	0.95-1.22	0.24
EER à J1	2.34	0.90-6.07	0.08	1.99	0.73-5.44	0.18
EER à J3	1.04	0.12-8.76	0.97	0.78	0.10-6.1	0.81
IRA	2.66	1.04-6.82	0.04	2.51	0.97-6.55	0.06
SCr à la sortie de réanimation, +5µmol/L	1.01	1-1.01	0.003	1.01	1.002-1.013	0.005
SCr à la sortie de l'hôpital, +5µmol/L	1	0.98-1.01	0.37	1.03	0.99-1.05	0.06
DFG à la sortie de l'hôpital, +1mL/min/1.73m ²	0.98	0.96-0.99	0.02	0.97	0.95-0.99	0.01

sHR = risque de sous répartition ; CSH = risque cause-spécifique. Les risques concurrents sont la MRC, le décès et la survie sans événement.

Après ajustement, les 3 mêmes facteurs de risque ont été identifiés par le modèle de Fine-Gray et le modèle de Cox cause-spécifique : un antécédent d'hypertension artérielle connu avant l'ACR (sHR = 3.28[1.15;9.39], p = 0.027 et CSH = 4.83 [1.57;14.9], p = 0.006), la survenue d'une IRA durant le séjour en réanimation (sHR = 3.72[1.40;9.84], p = 0.008 and CSH = 5.41[1.79;16.3], p = 0.003) et un âge supérieure à 55 ans (sHR = 6.13[1.55;24.3], p = 0.009 et CSH = 2.16[1.72;43.8], p = 0.006) (**Table 10**).

Table 10. Facteurs associés à la MRC en analyse multivariée

	Modèle de Fine Gray			Modèle Cox cause-spécifique		
	SHRs	95%CI	P value	CSH	95%CI	P value
Hypertension artérielle	3.28	1.15-9.39	0.027	4.83	1.57-14.9	0.006
IRA	3.72	1.40-9.84	0.008	5.41	1.79-16.3	0.003
Age ≥ 55 ans	6.13	1.55-24.3	0.009	2.16	1.72-43.8	0.006

SHRs = risque de sous répartition. 95C%I = intervalle de confiance à 95%; CSH = risque cause-spécifique; IRA = Insuffisance rénale aiguë

Ajusté sur l'âge ≥ 55 ans, l'IRA, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme actif, la SCr de sortie de réanimation, la 1ère température à l'admission et la RCP réalisé par témoin.

6.3.4 Relation entre l'IRA et les autres risques concurrents

Aucune association statistique n'a été retrouvée entre la survenue de l'IRA et le décès (sHR = 0.74 [0.27;1.99], p = 0.55; CSH = 0.75 [0.28;2.02], p = 0.57) ou la survie sans évènement (sHR = 0.83 [0.51;1.34], p = 0.44; CSH = 0.97 [0.59;1.58], p = 0.90) (**Table 11**)

Table 11. Facteurs associés au décès et à la survie sans évènement

	Facteurs associés au décès						Facteurs associés à la survie sans évènement					
	Modèle de Fine Gray			Cox Cause spécifique			Modèle de Fine Gray			Cox Cause spécifique		
	sHR	95% CI	P value	CSH	95% CI	P value	sHR	95% CI	P value	CSH	95% CI	P value
Données démographiques												
Sexe masculin	1.69	0.57-4.98	0.35	1.49	0.51-4.35	0.47	1.18	0.72-1.94	0.28	1.32	0.80-2.18	0.28
Age, +10ans	1.03	1-1.05	0.03	1.03	1.01-1.06	0.02	0.96	0.95-0.98	0.001	0.97	0.95-0.99	0.001
Comorbidités												
Hypertension artérielle	1.48	0.66-3.32	0.34	1.75	0.77-3.95	0.18	0.56	0.34-0.93	0.02	0.83	0.52-1.35	0.46
Diabète	0.57	0.13-2.4	0.45	0.48	0.12-2.03	0.36	0.69	0.37-1.29	0.24	0.60	0.31-1.16	0.13
Dyslipidemie	1.23	0.55-2.74	0.62	1.12	0.49-2.52	0.79	0.81	0.53-1.25	0.34	0.99	0.64-1.56	> 0.9
Tabagisme actif	0.90	0.39-2.11	0.81	0.82	0.35-1.94	0.66	1.77	1.16-2.71	0.008	1.37	0.90-2.10	0.14
Caractéristiques de l'ACR												
Lieux publique	0.58	0.25-1.36	0.21	0.57	0.24-1.33	0.19	1.12	0.75-1.68	0.58	0.97	0.64-1.47	0.9
ACR devant témoin	0.70	0.15-3.36	0.66	0.60	0.14-2.58	0.49	1.4	0.54-3.63	0.5	0.98	0.39-2.42	> 0.9
RCP réalisé par témoin	0.87	0.38-1.98	0.74	0.90	0.39-2.06	0.81	0.85	0.55-1.28	0.43	0.74	0.45-1.14	0.17
1er rythme choquable	0.17	0.08-0.39	<0.001	0.17	0.07-0.38	<0.001	2.66	1.44-4.92	0.002	1.06	0.59-1.93	0.84
Nb de choc électriques délivrés	0.34	0.17-0.69	0.003	0.34	0.19-0.61	0.003	1.12	1.03-1.23	0.01	1.06	0.99-1.14	0.09
Durée ACR – RACS, +1min	0.95	0.91-1	0.05	0.97	0.92-1.02	0.17	1.03	1.01-1.05	0.01	1.02	1.01-1.05	0.02
Dose totale d'adrénaline, mg	1.02	0.91-1.13	0.76	1.03	0.88-1.21	0.66	0.99	0.88-1.11	0.9	1.02	0.94-1.11	0.54

Caractéristiques intra-hospitalière												
Coronarographie	0.24	0.11-0.54	0.005	0.27	0.12-0.61	0.002	2.06	1.1-3.83	0.02	1.45	0.78-2.74	0.25
Angioplastie	0.28	0.08-1.02	0.06	0.31	0.08-1.16	0.08	1.62	1.02-2.58	0.04	1.12	0.69-1.81	0.64
Produit de contraste iodé	0.21	0.06-0.70	0.01	0.23	0.07-0.78	0.02	1.77	1.18-2.67	0.006	1.37	0.91-2.08	0.13
Pose de stent	0.26	0.07-0.99	0.04	0.30	0.08-1.16	0.08	1.78	1.08-2.94	0.02	1.18	0.69-1.99	0.54
FEVG, +5%	0.97	0.93-1	0.05	0.97	0.94-1.01	0.07	1.02	1-1.03	0.04	1.01	0.99-1.03	0.23
1ère température, +1°C	1.04	0.79-1.37	0.77	1.06	0.83-1.34	0.66	1.05	0.94-1.18	0.41	1.11	0.97-1.27	0.12
ACR de cause cardiaque	0.34	0.15-0.78	0.01	0.31	0.13-0.72	0.006	1.53	0.84-2.81	0.17	0.97	0.55-1.73	0.93
Etat de choc post ressuscitation	1.43	0.65-3.16	0.38	1.26	0.56-2.81	0.57	0.80	0.53-1.21	0.28	0.55	0.35-0.86	0.01
Fonction rénale												
SCr à l'admission, +5µmol/L	1.01	1.01-1.02	<0.001	1.02	1.01-1.03	<0.001	0.98	0.97-0.99	<0.001	0.99	0.98-0.99	0.04
Lactate à l'admission, +1mmol/L	0.99	0.89-1.1	0.9	0.99	0.88-1.13	0.90	0.98	0.91-1.06	0.61	0.97	0.91-1.04	0.54
EER à J1	0.43	0.13-1.43	0.17	0.51	0.15-1.71	0.27	1.04	0.63-1.71	0.87	0.84	0.51-1.33	0.51
EER à J3	0.66	0.9-4.96	0.69	0.71	0.09-5.29	0.74	1.06	0.49-2.26	0.88	0.85	0.37-1.99	0.71
IRA	0.74	0.27-1.99	0.55	0.75	0.28-2.02	0.57	0.83	0.51-1.34	0.44	0.97	0.59-1.58	0.90
SCr à la sortie de réanimation, +5µmol/L	1.01	1-1.01	0.02	1.01	0.99-1.02	0.15	0.99	0.98-1	0.10	0.99	0.99-1.01	0.36
SCr à la sortie de l'hôpital, +5µmol/L	1	1-1.01	0.04	1.07	1.02-1.12	0.003	0.99	0.97-1.02	0.64	1.01	0.99-1.01	0.27
DFG à la sortie de l'hôpital, +1mL/min/1.73m ²	0.96	0.94-0.98	0.001	0.94	0.88-0.98	0.01	1.01	1-1.02	0.005	1.01	1-1.02	0.04

sHR = risque de sous répartition ; CSH = risque cause-spécifique. Les risques concurrent sont la MRC, le décès et la survie sans évènement

7 HYPOTHESE 2 : LA FORMATION CRISTAUX URINAIRE D'ANTIBIOTIQUE EST-ELLE UN MECANISME PROBABLE IMPLIQUE DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'IRA : EXEMPLE CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR ENDOCARDITE INFECTIEUSE ?

7.1 RATIONNEL

Dans le cadre spécifique des endocardites infectieuses (EI), l'IRA est une complication fréquente décrite avec une prévalence de 30-50% [489, 490]. Parmi les mécanismes impliqués, la NMC aux antibiotiques a récemment fait l'objet d'une attention particulière en lien avec une augmentation d'IRA rapportées dans les suites de leur utilisation [328, 491]. Parmi les antibiotiques les plus fréquemment incriminés, sont cités la sulfidiazine, la sulfaméthoxazole, la céftriaxone, les fluoroquinolones et l'amoxicilline [492]. Cependant, la majorité des travaux rapportés sont soit des rapports de cas, soit des données issues de registres déclaratifs tel que ceux de la pharmacovigilance. En conséquence, la prévalence réelle de la formation des cristaux d'antibiotiques est à ce jour encore très méconnue. De plus, l'impact sur la fonction rénale de la formation des cristaux urinaires d'antibiotiques est elle aussi indéterminée [328, 491].

C'est pourquoi nous avons réalisé une étude dont les objectifs principaux sont l'étude de la prévalence de la formation des cristaux urinaires d'antibiotiques, l'impact pronostique sur la survenue d'IRA des cristaux et l'identification des facteurs de risques associés à leur survenue.

7.2 PATIENTS ET METHODES

7.2.1 Population d'étude

L'ensemble des patients adultes admis consécutivement pour suspicion d'EI au sein de l'unité SOS Endocardite du service de cardiologie adulte du CHU Henri Mondor (Créteil, APHP, France) entre le 1^{er} Juin 2017 et le 1^{er} Juin 2018 ont été inclus dans l'étude. Les patients sans aucune réalisation de cristallurie ont été exclus de l'analyse.

Au sein du service, la recherche de cristaux a été réalisée durant la 1^{ère} semaine d'hospitalisation indépendamment de la fonction rénale. Cette analyse était faite en période dite « ouvrable » (journée de la semaine) puisque cette recherche nécessitait d'être réalisée sur urines « fraîches » dans un délai inférieure à 4h après recueil sous

couvert d'une mise en condition stricte [493]. L'ensemble des cristalluries a été effectuée au sein du laboratoire d'explorations fonctionnelles rénales du CHU Tenon (Paris, APHP, France).

7.2.2 Cristalluries : aspect technique

Toutes les cristalluries ont été réalisées sur les urines fraîches du matin et transférées dans un délai inférieur à 4h au laboratoire pour analyse. Les prélèvements urinaires étaient conservés à température ambiante. La densité urinaire et le pH étaient mesurés.

Les urines non diluées étaient homogénéisées par agitation douce (ni centrifugée ni filtrée) et immédiatement placées dans un hématimètre de Malassez (CML, Nemours, France) contenant 10 mm³, puis examinées par microscopie optique à l'aide d'un microscope polariseur (Optiphot-2) (Nikon, Champigny-sur-Marne, France). L'hématimètre entier était examiné au grossissement $\times 200$ afin de localiser les cristaux et les agrégats, puis au grossissement $\times 400$. Tous les cristaux et agrégats ont été comptés sur la cellule entière et leur taille a été déterminée à l'aide de l'échelle micrométrique. Les cristallurie ont été réalisées en "aveugle" (c'est-à-dire sans connaissance de l'état clinique des patients et des résultats des déterminations de laboratoire). Une cristallurie était considérée comme positive pour l'amoxicilline si des cristaux typiques étaient observés. Les cristaux d'amoxicilline sont constitués d'aiguilles et de bâtonnets fins et incolores, de distribution aléatoire, avec des extrémités pointues ou carrées et apparaissent comme biréfringents sous lumière polarisée.

7.2.3 Données recueillies et aspects éthique

L'EI était définie selon les critères de DUKE modifiés [494]. Les covariables d'intérêt recueillies étaient : l'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission, les natures et posologies des antibiotiques administrés durant l'hospitalisation, la nature d'une intervention chirurgicale et la survenue d'une complication durant le séjour. Les concentrations sériques d'amoxicilline mesurées le jour de la cristallurie ont aussi été recueillies.

Le critère de jugement principal était la présence de cristaux urinaire d'amoxicilline. Les critères de jugement secondaire est la survenue d'une IRA selon la classification KDIGO.

Cette étude a été approuvée au préalable de sa réalisation par le comité d'éthique de la SRLF (numéro IRB CE SLRF 24-01).

7.2.4 Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées en médiane [interquartile] pour les variables continues et en valeur absolue (%) pour les variables catégorielles. Les caractéristiques des patients ont été comparées selon la présence ou non de cristaux urinaires d'antibiotiques par l'application des tests de Wilcoxon pour les données continues et l'application des tests du Chi deux ou du test exact de Fisher pour les données catégorielles selon les conditions d'applications.

Puisque plusieurs cristalluries étaient potentiellement retrouvées chez un même individu, afin de prendre en compte la variabilité inter-individuelle, nous avons utilisé un modèle de régression logistique à effets mixtes.

Pour l'étude de l'impact pronostique de la présence d'une cristallurie positive sur la fonction rénale, nous avons réalisé une analyse de survie adaptée à la situation des risques concurrents. Les données recueillies au cours du séjour et non présentes à l'admission étaient considérées comme covariables dépendantes du temps. Un modèle de Cox cause-spécifique a par conséquent été appliqué. Pour la construction du modèle multivarié, l'ensemble des variables présentant un p value inférieur à 0.20 dans l'analyse univariée a été inclus puis une méthodologie de sélection de variable automatique « pas à pas descendante » a été utilisée. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode d'imputation multiples par équations chaînées (10 modèles d'imputation, 50 itérations).

L'ensemble des tests réalisés étaient bilatéraux avec un risque d'erreur de type de 0.05 à partir du logiciel R® et R Studio®.

7.3 RESULTATS

Au total, 65 cristalluries ont été réalisées chez 34 patients avec une médiane de 2 [1-2] prélèvements par patient. La majorité des patients était de sexe masculin (71%) avec un âge médian de 70 [62-77] ans. L'ensemble des données initiales est résumé dans la **Table 12**.

Table 12. Caractéristiques initiales de la population d'étude

	Cohorte totale (n = 34)	NAs
Données démographiques		
Age (années)	70 [62-77]	0
Sexe masculin	24 (70.6%)	0
Body mass index (kg/m ²)	24.5 [22.7-27.6]	1
Comorbidités		
Cardiopathie ischémique	3 (8.9%)	1
Valvulopathies	5 (14.7%)	1
Dispositif cardiaque implantable	2 (5.9%)	1
Trouble du rythme supraventriculaire	10 (29.4%)	1
Hypertension artérielle	22 (64.7%)	1
Diabète	7 (20.6%)	1
Maladie rénale chronique	3 (8.9%)	1
Toxicomanie intraveineuse	1 (2.9%)	1
Cancer solide	7 (20.6%)	1
BPCO	3 (8.9%)	1
EI – Présentation clinique		
Fièvre	25 (73.5%)	1
Insuffisance cardiaque	8 (23.5%)	1
Souffle cardiaque	10 (29.4%)	1
Déficit neurologique	5 (14.7%)	1
Spondylodisciite	8 (23.5%)	1
Choc septique	3 (8.9%)	0
Choc cardiogénique	0 (0%)	0
EI - Caractéristiques		
Valve native	17 (50%)	0
Valve prothétique	10 (29.4%)	0
Documentation microbiologique	28 (82.3%)	1
<i>Staphylococcus. aureus</i>	3 (8.9%)	1
<i>Streptococcus</i>	15 (44.1%)	1
<i>Enterococcus. faecalis</i>	7 (20.6%)	1
Autres	3 (8.9%)	1
EI Certaine	21 (61.8%)	0
EI Possible	4 (11.8%)	0
Données biologiques à l'admission		
Leucocytes (G/L)	9.4 [7.2-12.7]	2
Hémoglobine (g/dL)	10.4 [9.2-11.3]	2
Plaquettes (G/L)	242 [187-305]	2
Protéine C Réactive (mg/mL)	108 [47-193]	2
Urée (mmol/L)	5 [4-8]	2
SCr (µmol/L)	82 [67-95]	2
El, endocardite infectieuse; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; SCr, créatinine sérique		

Concernant la prise en charge, la 1^{ère} ligne d'antibiotique était constituée d'amoxicilline (88%), de gentamycine (82%) et de céfazoline (29%). Après adaptation au pathogène, la seconde ligne d'antibiotiques était constituée d'amoxicilline (60%), de ceftriaxone (20%), de vancomycine (20%) et de rifampicine (20%). Une intervention chirurgicale a été réalisé chez 21 (62%) patients avec un délai médian de 3 [2-8] jours. L'ensemble des données relatives à la prise en charge ainsi qu'aux évènement est résumé dans la Table 13.

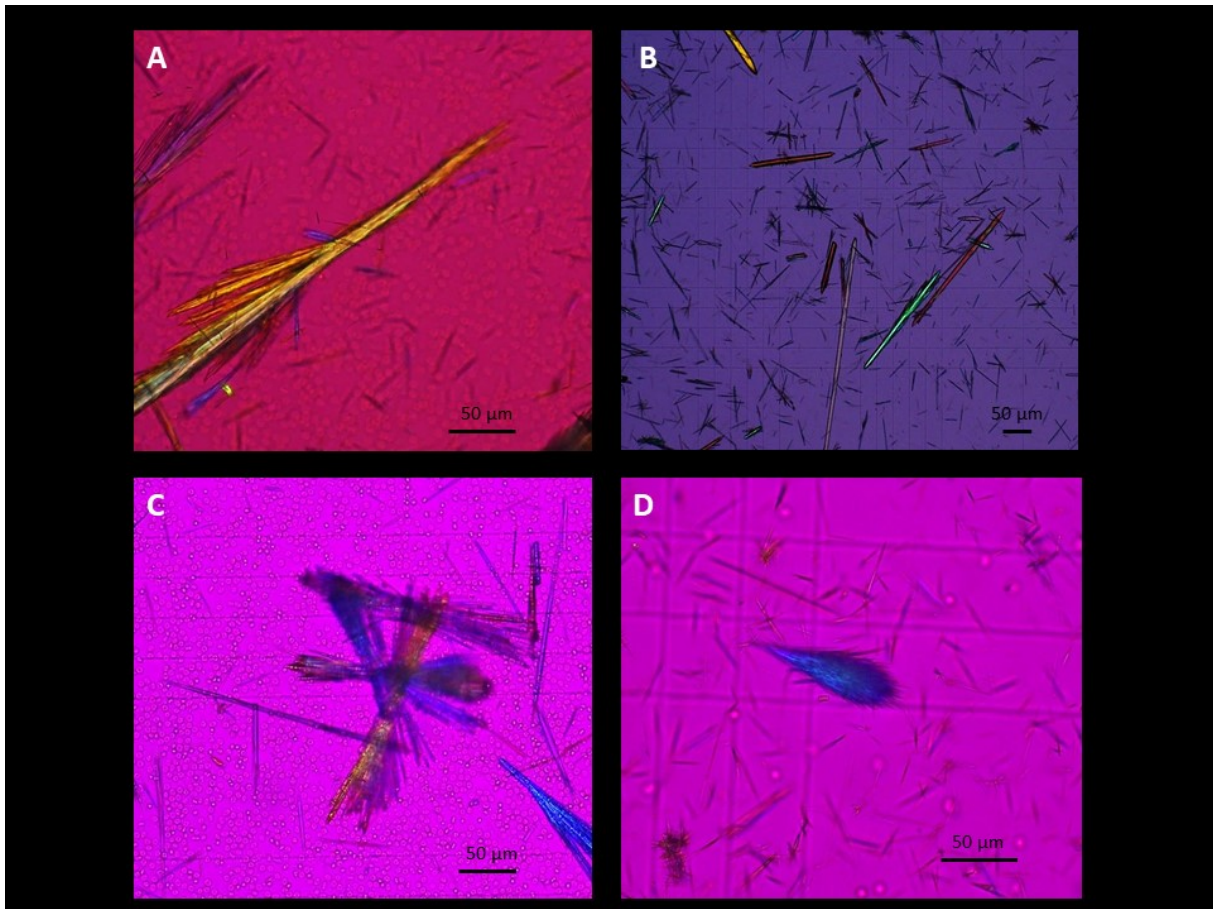
Table 13. Prise en charge et évènement durant le séjour

	Cohorte totale (n = 34)	NAs
1ère ligne d'antibiothérapie		
Amoxicilline	30 (88.2%)	2
Amoxicilline/Acide clavulanique	2 (5.9%)	2
Posologie quotidienne d'amoxicilline (g par jour)	12 [12-12]	0
Cefazoline	10 (29.4%)	2
Ceftriaxone	8 (23.5%)	2
Gentamycine	28 (82.3%)	2
Vancomycine	4 (11.8%)	2
Chirurgie		
Chirurgie cardiaque	21 (61.7%)	0
Valvuloplastie	8 (23.5%)	0
Remplacement valvulaire	13 (38.2%)	0
Délai de réalisation de la chirurgie	3 [2-8]	0
Évènement durant le séjour		
Décompensation cardiaque	5 (14.7%)	1
Choc cardiogénique	2 (5.9%)	1
Choc septique	2 (5.9%)	1
Fièvre > 7 jours	2 (5.9%)	1
Insuffisance rénale aiguë	18 (52.9%)	1
KDIGO 1	2 (5.9%)	1
KDIGO 2	5 (14.7%)	1
KDIGO 3	11 (32.3%)	1
Délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë	5 [3-7]	1
Cristaux urinaires d'amoxicilline	14 (41.2%)	1
Délai de réalisation de la 1ère cristallurie	3 [2-5]	1

7.3.1 Prévalence de la présence de cristaux urinaire d'antibiotique

Parmi les 65 cristalluries, la présence de cristaux d'antibiotiques a été retrouvée chez 18 (28%) prélèvements correspondant à 14/34 (41%) patients. La totalité des cristaux d'antibiotiques retrouvés était associée à l'amoxicilline (**Figure 17**).

Figure 17. Aspect typique de cristaux d'amoxicilline observée sous lumière polarisée 254*190mm (96*96 DPI)



Concernant les 18 cristalluries positives, le nombre de cristaux était de 8 [3-18]/mm³ et une hématurie microscopique était retrouvée sur 13/18 (72%) prélèvements. Six autres types de cristaux ont été mis en évidence : cristaux d'acide urique (n =2), cristaux d'oxalate de calcium (n = 4). Au moment de la réalisation des prélèvements urinaires, la SCr médiane était de 99 [65-202] µmol/L.

7.3.2 Facteurs de risque associés à la survenue de cristaux urinaire d'amoxicilline

Parmi les prélèvements mettant en évidence la présence de cristaux urinaires d'amoxicilline, l'analyse univariée retrouvait une association statistiquement significative avec des posologies quotidiennes d'amoxicilline plus élevées, une concentration sérique d'amoxicilline plus importante, un pH urinaire plus faible, une densité urinaire plus élevée et une concentration urinaire de créatinine plus importante. La Table 14 résume les résultats de l'analyse.

Table 14. Comparaison selon la présence de cristaux urinaire d'antibiotique

	Absence de cristaux (n = 47)	Présence de cristaux (n = 18)	P value
Age (années)	69 [49-74]	70 [62-73]	0.47
BMI (kg/m ²)	24.9 [22-27.5]	26.8 [23.5-29]	0.33
Amoxicilline	35 (74.5%)	15 (83.3%)	0.53
Posologie quotidienne d'amoxicilline (g par jour)	9 [3-12]	12 [9-12]	0.08
Concentration sérique d'amoxicilline (mg/mL)	22.2 [8-64.8]	79.2 [28.7-152.6]	0.01
Amoxicilline / Acide clavulanique	2 (4.3%)	0 (0%)	0.90
Cefazoline	7 (14.9%)	3 (16.7%)	0.85
Ceftriaxone	7 (14.9%)	4 (22%)	0.51
Gentamycine	12 (25.5%)	7 (38.9%)	0.36
Urée sérique (mmol/L)	7.3 [3.8-12.1]	5.3 [4.2-7.2]	0.41
SCr (μmol/L)	102 [65-206]	81 [66-167]	0.39
Leucocyturie (/mm ³)	2 [0-32]	8 [0-35]	0.59
Hématurie (/mm ³)	32 [1-592]	60 [6-3750]	0.40
Protéinurie positive	4 (8.5%)	2 (11.1%)	0.75
pH urinaire	6.5 [5.8-6.9]	5.4 [4.9-6.1]	0.004
Osmolalité urinaire (mosm/kg)	505 [337-567]	495 [455-550]	0.49
Densité urinaire	1010 [1010-1015]	1020 [1010-1025]	0.02
Créatinine urinaire * (mmol/L)	5.3 [3.3-6.7]	9.4 [6.4-12.5]	0.02

BMI, body mass index ; SCr, créatininémie ;
* covariable non imputée du fait d'un taux de données manquantes > 60%

Après ajustement, 2 facteurs de risque associés à la survenue de cristaux urinaires d'amoxicilline ont été identifiés : une concentration sérique d'amoxicilline plus importante (OR = 1.03 [1.01-1.05] par + 1mg/mL) et un pH urinaire plus acide (OR = 0.78 [0.62-0.97] par + 0.1 unité de pH).

7.3.3 Pronostic rénal

Une IRA était observée chez 16 (47%) des patients avec un délai de survenue médian de 5 [3-7] jours.

L'analyse multivariée a permis l'identification de 3 facteurs de risque associés à la survenue d'une IRA durant le séjour : la présence d'un choc septique à l'admission (CSH = 13.29 [2.25-78.60]), le recours à la vancomycine en 1^{ère} ligne d'antibiothérapie (CSH = 5.49 [1.07-28.22]) et la survenue de cristaux urinaire d'amoxicilline (CSH = 7.44 [1.83-30.25]). Les résultats de l'analyse de survie sont résumés dans la Table 15.

Table 15. Analyse de survie en situation de compétition sur le risque de développer une IRA

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	CSH	95% CI	P	CSH	95% CI	P
Age > 70 ans	0.75	0.26-2.17	0.59			
Sexe masculin	0.85	0.28-2.53	0.76			
BMI (+1 kg/m ²)	0.98	0.87-1.10	0.72			
Antécédent						
Valvulopathie	1.10	0.24-4.93	0.90			
Hypertension artérielle	0.67	0.23-1.93	0.46			
Diabète	0.62	0.14-2.75	0.52			
Maladie rénale chronique	0.57	0.10-4.36	0.58			
Cancer solide	0.72	0.16-3.34	0.70			
Choc septique à l'admission	8.94	1.59-50.17	0.01	13.29	2.25-78.60	0.004
Insuffisance cardiaque à l'admission	0.38	0.10-1.66	0.19			
Fièvre à l'admission	1.26	0.35-4.54	0.72			
EI sur valve native	1.25	0.44-3.57	0.68			
Documentation microbiologique	0.96	0.32-2.87	0.94			
Staphylococcus. aureus	1.34	0.17-10.33	0.78			
Groupe streptococcus	2.93	0.97-8.88	0.05			
EI Certaine	1.16	0.36-3.70	0.80			
EI Possible	1.13	0.25-5.05	0.87			
Données biologiques à l'admission						
Leucocytes (+1G/L)	1.01	0.92-1.11	0.86			
Hémoglobine (+1g/dL)	0.92	0.68-1.25	0.59			
Plaquette (+10G/L)	1.02	0.95-1.10	0.55			
SCr (+10μmol/L)	0.96	0.80-1.15	0.61			
ASAT(+10UI/L)	1.18	1.07-1.32	0.001			
ALAT (+10UI/L)	1.14	1.04-1.24	0.002			
Posologie d'amoxicilline	0.98	0.78-1.24	0.89			
Gentamycine en 1ère ligne	0.63	0.14-2.79	0.54			
Vancomycine en 1ère ligne	6.31	1.72-23.17	0.005	5.49	1.07-28.22	0.04
Cristaux urinaire d'antibiotiques*	3.38	1.05-10.97	0.04	7.44	1.83-30.25	0.005
Chirurgie*	2.21	0.79-6.14	0.12			

CSH, risqué cause-spécifique; CI, Intervalle de confiance à 95%; BMI, body mass index; EI, endocardite infectieuse; SCr, créatininémie; ASAT, aspartate aminotransferase; ALAT, alanine aminotransferase

Les variables suivantes ont été utilisées pour la construction du modèle multivarié : Choc septique à l'admission, groupe Streptococcus, SCr à l'admission, ASAT à l'admission, ALAT à l'admission et vancomycine en 1ère ligne.

* Variables considérée comme dépendante du temps

8 HYPOTHESE 3A : LA SURVENUE D'UNE IRA PEUT-ELLE ETRE IMPACTEE PAR LES ANOMALIES DU BILAN ACIDO-BASIQUE ET LES PARAMETRES LIES A LA MECANIQUE VENTILATOIRE OBSERVES CHEZ LES PATIENTS SOUS VENTILATION MECANIQUE INVASIVE

8.1 RATIONNEL

Nous avons vu dans la section 4.1.2 que l'IRA est fréquemment observée en réanimation en particulier dans le cadre spécifique du SDRA [495, 496]. Survenant dans les suites d'agressions multifactorielles (inflammatoire, ischémique, hémodynamique), sa survenue représente un véritable virage pronostique pour ces malades.

Depuis décembre 2019 et l'émergence de la COVID-19, l'ensemble des services de réanimation à travers le monde a dû faire face à une très forte augmentation des admissions de patients pour SDRA. Et si la défaillance respiratoire était le motif principal d'admission en réanimation, la défaillance rénale a rapidement été identifiée comme l'une des complications les plus fréquemment observée au décours, concernant environ 30% des malades [497]. Parmi les facteurs de risque associés à la survenue de l'IRA, plusieurs études ont incriminé l'utilisation de la ventilation mécanique comme un des facteurs les plus fortement associé [172, 173].

L'interaction rein-poumon n'est pas un concept récent et nous avons précédemment abordé dans la section 4.3.2.2.1 l'ensemble des conséquences de l'initiation d'une ventilation mécanique sur la fonction rénale avec la mise en jeu de mécanisme hémodynamique, inflammatoire et neuro-hormonaux. Toutefois l'ensemble des papiers étudiant la relation potentielle entre la survenue d'une IRA et les paramètres de la ventilation mécanique sont limitées par l'utilisation de modèles statistiques peu adaptés au contexte des risques concurrents et au format longitudinal de certaines covariables.

C'est pourquoi nous avons réalisé une étude à partir de l'ensemble des patients admis au sein du service de réanimation du centre hospitalier de Poissy – Saint Germain en Laye (Poissy, GHT Yvelines Nord, France).

8.2 PATIENTS ET METHODES

8.2.1 Design de l'étude

Tous les patients adultes admis dans le service de réanimation entre le 1^{er} mars 2020 et le 1^{er} Juin 2020 pour COVID-19 (défini une PCR positive à SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé ou liquide bronchoalvéolaire) ont été inclus dans notre étude. Les patients présentant des antécédents de MRC terminale et ceux sans SCr réalisée ont été exclus de l'analyse.

8.2.2 Données recueillies et critère de jugement

Les données suivantes obtenues à l'admission en réanimation ont été recueillies : données démographiques, antécédent médico-chirurgical, date de survenue de symptômes, date du diagnostic de COVID-19, paramètres hémodynamiques à l'admission, score de gravité clinique SAPS2 et données biologiques.

A ces données d'admission ont été recueillies les informations accumulées durant les 14 premiers jours relative à la prise en charge thérapeutique (recours aux vasopresseurs, recours aux inotropes, volume d'administration des cristalloïdes, balance hydrique quotidienne, réalisation de séances de décubitus ventral, administration de curare, administration de monoxyde d'azote inhalé, administration de néphrotoxique) ou à la survenue d'une infection nosocomiale. Les paramètres associés à la ventilation mécanique (mode ventilatoire, volume courant administré, volume minute, PEEP, pression de plateau, pression motrice, compliance pulmonaire, FiO₂ et fréquence respiratoire), à l'hématose (pO₂, pCO₂, pH, SaO₂), à l'état hémodynamique (pression artérielle, fréquence cardiaque, lactatémie) et le score SOFA ont aussi été recueillis longitudinalement. En cas des variables continues évaluées de façon pluri-quotidienne, une moyenne des mesures sur la journée était réalisée.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une IRA de stade ≥ 2 selon la classification KDIGO.

Concernant les données histologiques, nous avons recueilli chez l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une PBR, l'ensemble des lésions observées retranscrites sur les compte-rendus d'anatomopathologie.

8.2.3 Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées en médiane [interquartile] pour les variables continues et en valeur absolue (%) pour les variables catégorielles.

La survenue d'une IRA en réanimation étant un évènement dit en compétition de la

sortie de réanimation sans défaillance rénale (sortie vivant, décès), nous avons appliqué un modèle de Cox cause-spécifique, plus adapté à la situation des risques concurrents qu'une analyse de survie classique. Pour la construction du modèle multivariée, l'ensemble des covariables classiquement décrites comme associées à l'IRA dans la littérature ainsi que celles présentant une P value inférieure à 0.20 ont été utilisées. En cas de non-vérification de l'hypothèse de linéarité concernant les variables continues, une transformation à partir de fonction splines était réalisée. Un modèle final était obtenu après application d'une méthodologie de sélection de variable automatisée « pas à pas » descendante. Enfin, en cas de données manquantes, une imputation multiple par équations chaînées (10 imputations, 50 itérations) était réalisée. Enfin, l'ensemble des données acquises durant le séjour et non présente à l'admission étaient considérées comme dépendante du temps. Concernant les données biologiques gazométrique et les paramètres de pression associés à la ventilation mécanique (niveau de PEEP, niveau de pression de plateau, niveau de pression motrice), ces dernières pouvant être considérées comme des variables dépendantes du temps dite « interne », une analyse par temps de landmark était réalisée avec une fenêtre fixe maximale à J14.

L'ensemble des tests réalisés étaient bilatéraux avec un risque d'erreur de type de 0.05 à partir du logiciel R® et R Studio®.

8.2.4 Cadre éthique

En tant qu'étude non interventionnelle, n'impliquant pas des personnes humaines volontaires saines ou malades, rétrospective portant uniquement sur des données recueillies habituellement pour les soins, dans le but d'évaluer les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, une déclaration des fichiers de données médicales (CNIL) a été présentée selon la méthodologie de référence MR-004.

Les patients ou ayant-droits ont été informés de l'existence de l'étude par le biais d'un formulaire d'information avec les coordonnées leur permettant de s'opposer à leur participation par contact direct avec le service de réanimation.

Les données recueillies ont été anonymisées au sein d'une base de données informatisée.

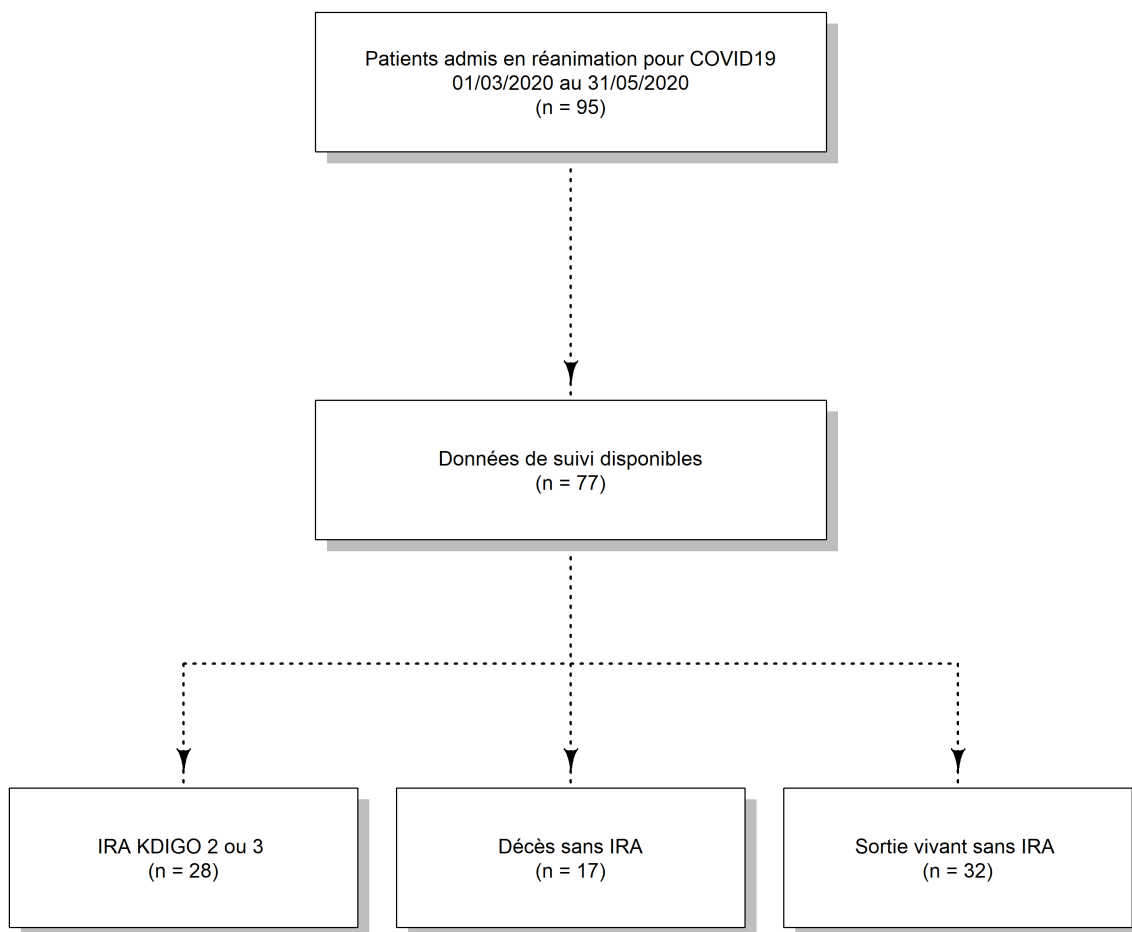
Cette étude a fait l'objet d'une approbation par le comité d'éthique de la SFAR (numéro IRB 00010254 – 2022 – 22) et d'une déclaration auprès de la CNIL.

8.3 RESULTATS

8.3.1 Population d'étude

Quatre-vingt quinze patients ont été admis dans notre service pour COVID-19 sévère durant la période d'inclusion. Parmi eux, 11 patients ont été exclus de l'analyse pour une durée de séjour inférieure à 24h ainsi que 7 patients supplémentaires en raison de données manquantes concernant le statut rénal (**Figure 18**).

Figure 18. Diagramme de flux



8.3.2 Caractéristiques présente durant les 24 premières heures

Concernant les caractéristiques initiales observées, l'âge médian des patients inclus était de 63 [53-73] ans et le genre masculin était prédominant avec 58 (75%) patients. Concernant les comorbidités associées, une hypertension artérielle était observée chez 36 (47%) patients et traitée chez 17 (47%) d'entre eux par un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2). Les autres comorbidités observées étaient une dyslipidémie dans un tiers des cas (30%), une intoxication tabagique chez

22 (30%) patients et un diabète chez 20 (26%) patients. Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le **Tableau 16**.

Les bilans biologiques réalisés lors des 24 premières heures mettaient en évidence un syndrome inflammatoire important avec une élévation importante de la protéine C réactive (CRP) à 164 [105-280] mg/mL et de la ferritinémie à 1869 [811-2370] ng/mL associé à une lymphopénie à 0,85 [0,61-1,07] G/L et une élévation importante des D-Dimères à 3093 [1732-4235] ng/mL.

A l'admission, le score *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) global était de 3 [1-7] principalement en lien avec une défaillance respiratoire devant un score SOFA ventilatoire médian à 2 [0 – 3].

Table 16. Caractéristiques présente à l'admission

	Cohorte totale (n = 77)
Données cliniques	
Genre masculine	58
Age (années)	63 [53-73]
Poids (kg)	87 [80-96]
Taille (cm)	173 [166-180]
IMC (kg/m ²)	28,4 [25,9-32,7]
Alcool	17 (23,6%)
Tabac	22 (30,6%)
HTA	36 (47,4%)
Bloqueur SRAA	17 (22,4%)
Diabète	20 (26%)
Dyslipidémie	23 (30,3%)
Statines	16 (21,1%)
Néoplasie	6 (7,9%)
Greffe rénale	2 (2,6%)
Données Biologiques	
Lymphocytes (G/L)	0,85 [0,61-1,07]
Plaquettes (G/L)	236 [184-262]
Bilirubine totale (µmol/L)	11 (9-17)
D Dimère (ng/mL)	3093 [1732-4235]
CRP (mg/L)	164 [105-280]
Ferritine (ng/mL)	1869 [811-2370]
Créatininémie (µmol/L)	74 [59-96]
pH	7,37 [7,32-7,43]
PaCO ₂ (mmHg)	44 [39-51]
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25,4 [24,1-27,1]
Lactate (mmol/L)	1,2 [1-1,4]
Score SOFA à l'admission	
SOFA à l'admission	3 [1-7]

SOFA respiratoire	2 [0-3]
SOFA Hémodynamique	0 [0-3]
SOFA rénal	0 [0-1]
SOFA hématologique	0 [0-3]
SOFA hépatique	0 [0-0]

IMC, indice de masse corporelle ; HTA, hypertension artérielle ; SRAA, système rénine angiotensine aldostérone ; IRC, insuffisance rénale chronique, CRP : C-réactive protéine, PaCO₂ : pression artérielle en CO₂, SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

8.3.3 Données liés au séjour en réanimation

La durée médiane de séjour en réanimation au sein de notre cohorte était de 11 [6-23] jours. La mortalité était élevée avec 35 (45%) décès, dont 7 (9%) patients ayant fait l'objet d'une décision de limitation des thérapeutiques actives. Plus des trois quarts des patients inclus avaient nécessité une ventilation mécanique invasive au cours de la prise en charge (78%).

Ces patients présentaient un taux élevé de complications infectieuses en particulier sous la forme de pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez 18 (23%) d'entre eux et de bactériémies dans 16 (21%) cas.

Au cours des 24 premières heures de prise en charge, les stratégies d'oxygénothérapie se divisaient principalement entre une oxygénothérapie au masque haute concentration et la nécessité d'une ventilation mécanique pour 34 (44%) patients dans chacun des 2 groupes. La mise en place d'une oxygénothérapie haut-débit nasale a été introduite chez 7 (9%) patients tandis que le recours à la ventilation non invasive a été très minoritaire, chez 2 (3%) patients uniquement.

Les patients recevant une ventilation mécanique ont dans la grande majorité des cas (91%) nécessité l'introduction d'une curarisation et un recours à des manœuvres de décubitus ventral dans 17% des cas. Les paramètres de ventilation mécaniques étaient caractérisés par des hauts niveaux de pression expiratoire positive (PEP) réglés à 10 [8-12] cm H₂O, ainsi qu'un contrôle des pressions de ventilation avec une pression de plateau à 24 [20-26] cm H₂O et une pression motrice à 14 [11-16] cm H₂O. Les données gazométriques étaient en faveur d'un tableau de SDRA modéré avec un rapport PaO₂/FiO₂ à 143 [103-213] mmHg.

Sur le plan hémodynamique, 34 patients (44,1%) ont nécessité l'introduction d'un support vasopresseur par noradrénaline à une dose supérieure à > 0,5µg/kg/min pour 31/34 (91%) d'entre eux. Les cristalloïdes ont été les solutions de perfusions majoritairement utilisées chez 66 (86%) patients, avec par ordre de fréquence le Ringer Lactate, le soluté salé à 0,9% et le bicarbonate de sodium à 1,4%

respectivement chez 61%, 21% et 4% des patients. Un recours aux diurétiques a été observé chez 7 (9%) patients avec au total un bilan hydrique des 24 premières heures positif à 1000 [315 – 1660] mL (**Tableau 17**).

Tableau 17. Prise en charge ventilatoire et hémodynamique réalisée durant les 24 premières heures

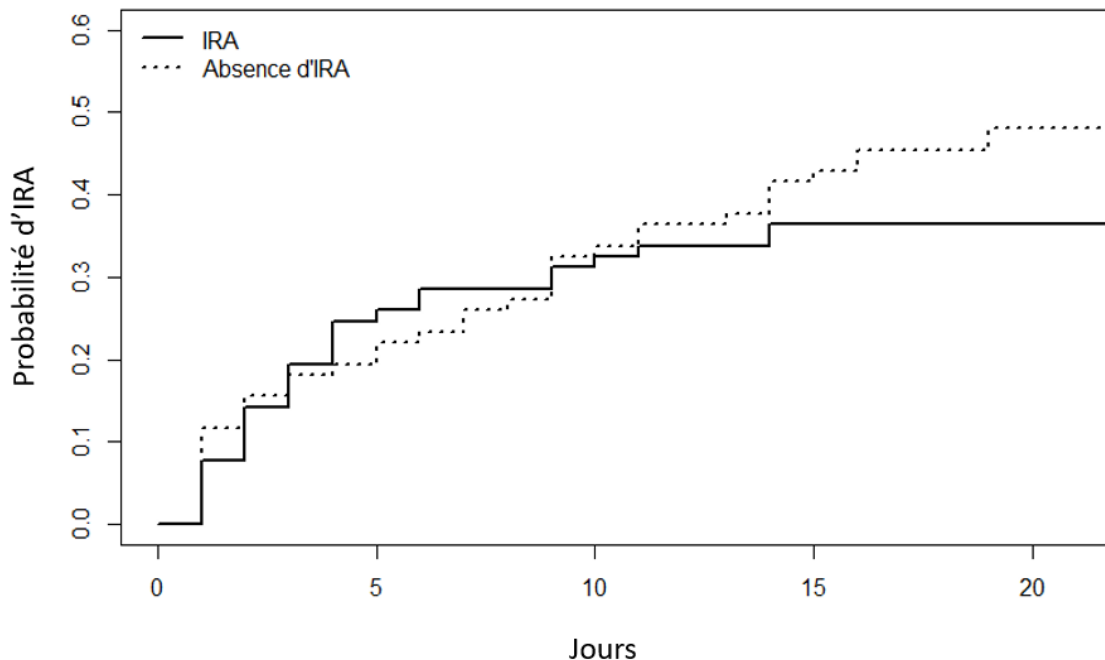
	Cohorte totale (n = 77)
Paramètres ventilatoires	
Oxygénothérapie standard	34 (44,1%)
Oxygénothérapie à haut débit	7 (9,1%)
Ventilation non invasive	2 (2,6 %)
Ventilation invasive	34 (44,1%)
PEEP (cm d'H ₂ O)	10 [8-12]
Pression de crête (cm d'H ₂ O)	37 [30-43]
Pression de Plateau (cm d'H ₂ O)	24 [20-26]
Pression motrice (cm d'H ₂ O)	14 [11-16]
Curare	31/34
Décubitus ventral	6/34
PAVM	2/34
PaO ₂ /FiO ₂	143 [103-213]
Paramètres hémodynamiques	
SOFA Hémodynamique	3 [0-3]
Noradrénaline	34 (44,1%)
Posologie max < 0.5µg/kg/min	3 (3,9%)
Posologie max > 0.5µg/kg/min	31 (40,2 %)
Solutés	
NaCl 0,9%	16 (20,8%)
Volume (mL par jour)	750 [500 – 1625]
Ringer-lactate	47 (61%)
Volume (mL par jour)	1500 [1000 – 1750]
Bicarbonates 1,4%	3 (4,2%)
Volume (mL par jour)	300 [250 – 400]
Diurétique	7 (9,1%)
Bilan entrée-sortie (mL par jour)	1000 [315 – 1660]
OHD : oxygénothérapie nasale haut-débit, VNI : ventilation non invasive, PEP : pression expiratoire positive, PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique, PaO ₂ /fiO ₂ : rapport pression artériel en oxygène / fraction inspirée en oxygène, SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment, NAD : Noradrénaline	

8.3.4 Insuffisance rénale aiguë

Une IRA était observée chez 29 (36%) patient durant le séjour dans un délai médian

de 3 [2-6] jours (**Figure 19**).

Figure 19. Incidence cumulée de l'IRA en réanimation



Parmi les patients développant une insuffisance rénale, 10/28 (35,7%) ont nécessité le recours à l'épuration extra-rénale.

Concernant l'exposition aux néphrotoxiques préalable, 2 (3%) patients ont reçu des aminosides et 7 (9,1%) ont reçu un traitement par diurétique avant la survenue de l'insuffisance rénale KDIGO 2. Aucun malade n'a reçu d'injection de produit de contraste iodé.

8.3.5 Facteurs associé à l'insuffisance rénale aiguë

8.3.5.1 Données démographiques

Concernant les caractéristiques démographiques ainsi que les antécédents des patients, nous n'avons pas mis en évidence d'association statistique avec l'IRA. Bien que non significatif, nous avons observé une tendance statistique avec la présence d'une hypertension artérielle (CSH = 1.76 [0.82-3.78], $p = 0.15$). Le recours aux antihypertenseur bloqueur du SRAA n'était, en revanche, pas associé avec notre critère de jugement (CSH = 1.55 [0.71-3.45], $p = 0.28$).

8.3.5.2 Données longitudinales

Parmi les variables liées à la prise en charge ventilatoire, nous avons mis en évidence une association statistiquement significative entre le recours à la ventilation mécanique invasive et la survenue d'une IRA (CSH = 3.94 [1.18 – 13.2], $p = 0.02$). En s'intéressant de façon détaillée aux paramètres de ventilation, seul le niveau de PEEP (CSH = 1.11 [1.01-1.23] par + 1cm d'H₂O, $p = 0.04$) et le recours à la curarisation (CSH = 2.96 [1.22-7.18], $p=0.02$) étaient associés au pronostic rénal. Nous n'avons cependant pas mis en évidence d'association statistique avec la pression de plateau (CSH = 1.04 [0.99-1.10] par + 1cm d'H₂O, $p = 0.08$) et avec la pression motrice (CSH = 1.04 [0.99-1.08] par + 1cm d'H₂O, $p = 0.06$).

Concernant la présence d'une défaillance hémodynamique, une association statistique était observée entre la survenue d'une IRA et l'augmentation du score SOFA hémodynamique (CSH = 1.75, [1.32 – 2.26] par + 1 point de SOFA, $p < 0.001$). En s'intéressant à la suppléance hémodynamique, nous observons que le recours au support vasopresseur par noradrénaline (CSH = 5.32, [2.20 – 12.82] $p < 0,001$), l'administration de dobutamine (CSH = 8.69, [1.10 – 69.05] $p = 0.04$) et l'utilisation de soluté salé à 0,9% (CSH = 2.66, [1.14 – 6.22] $p = 0.02$) comme soluté de remplissage ainsi que l'augmentation des volumes perfusés (CSH = 1.49 [1.03 – 2.16] par + 500ml perfusé, $p = 0.03$) étaient également liés à la survenue d'une IRA. Aucune association n'était cependant observée avec les autres solutions cristalloïdes.

L'études des données biologiques retrouvait un lien entre les anomalies gazométriques et l'IRA avec un impact de l'acidémie (CSH = 0.42 [0.29 – 0.59] par + 0.1 unité de pH, $p < 0.001$) et de l'hypercapnie (CSH = 1.25 [1.08 – 1.44] par + 5mmHg de pCO₂, $p = 0.002$). A l'inverse, nous n'avons pas observé de relation avec la lactatémie (CSH = 1.12 [0.62-2.03] par + 1 mmol/L, $p = 0.7$) et le base excess (CSH = 0.88 [0.82-0.94], $p < 0.001$ par + 5mmHg). Enfin l'importance du syndrome inflammatoire, illustrée par l'augmentation de la procalcitonine, était également associée à l'IRA (CSH = 1.05 [1.01-1.08] par + 1mg/ml, $p = 0.006$).

Après ajustement, les covariables associées à la survenue d'une IRA dans le modèle de Cox temps-dépendant cause-spécifique étaient un antécédent d'hypertension artérielle (CSH = 2.46 [1.04-5.84], $p = 0.04$), le score SOFA hémodynamique (CSH = 1.63 [1.23-2.16], $p < 0.001$) et l'hypercapnie (CSH = 1.2 [1.04-1.39] par + 5mmHg de pCO₂, $p = 0.02$)

La **Table 18** résume l'ensemble des résultats de l'analyse de survie univariée et multivariée.

Table 18. Analyse de Cox cause-spécifique sur le risque de développer une IRA chez les patients admis pour COVID-19 sévère

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	CSH	IC95	P	CSH	IC95	P
Données démographiques						
Sexe masculin	1.25	0.47-3.31	0.64			
Age (+ 10 ans)	1.02	0.76-1.36	0.91			
BMI (+ 1kg/m ²)	0.97	0.92-1.02	0.25			
Comorbidités						
Tabagisme actif	0.46	0.17-1.24	0.12			
Hypertension artérielle	1.76	0.82-3.78	0.15	2.46	1.04-5.84	0.04
Bloqueur du SRA	1.55	0.71-3.45	0.28			
Dyslipidémie	0.72	0.31-1.64	0.43			
Statines	0.87	0.35-2.15	0.76			
Diabète	0.95	0.40-2.24	0.9			
Néoplasie	1.41	0.43-4.69	0.57			
Données longitudinale temps dépendante*						
Ventilation						
Mode ventilatoire						
Non invasive	ref	Ref	ref			
Invasive	3.94	1.18-13.2	0.02			
PEEP (+ 1cm d'H ₂ O)	1.11	1.01-1.23	0.04			
Pressure motrice (+ 1 cm d'H ₂ O)	1.05	0.99-1.10	0.08			
PaO ₂ /FiO ₂ (+ 10mmHg)	0.98	0.94-1.03	0.56			
Curarisation	2.96	1.22-7.18	0.02			
Décubitus ventral	2.08	0.81-5.33	0.13			
NO inhalé	2.84	0.80-10.12	0.1			
SOFA respiratoire (+1)	1.30	0.96-1.78	0.09			
Hémodynamique						
SOFA hémodynamique (+1)	1.72	1.32-2.26	< 0.001	1.63	1.23-2.16	< 0.001
Noradrenaline	5.32	2.20-12.82	< 0.001			
Dobutamine	8.69	1.10-69.05	0.04			
Balance hydrique (per 100mL/j)	0.84	0.46-1.53	0.57			
NaCl 0,9%	2.66	1.14-6.22	0.02			
Volume (+ 500mL)	1.49	1.03-2.16	0.03			
Solution balancée	1.70	0.78-3.71	0.18			
Volume (+ 500mL)	1.14	0.92-1.41	0.24			
Glucose 5%	0.99	0.95-1.04	0.89			
Volume (+ 500mL)	0.98	0.68-1.43	0.93			
Molécules néphrotoxiques						
Aminoside	7.4	0.89-62.1	0.06			
Produit de contraste iodé	Not converged	-	-			
Diurétiques	2.35	0.78-7.12	0.13			
Autre défaillance d'organe						
SOFA hépatique (+1)	1.68	1.03-2.74	0.04			

SOFA hématologique (+1)	1.78	0.90-3.54	0.09			
Données biologiques						
pH artériel (+ 0,1 unité)	0.42	0.29-0.59	< 0.001			
Lactate artériel (+ 1mmol/L)	1.12	0.62-2.03	0.7			
pO2 artériel (+ 10mmHg)	0.99	0.92-1.07	0.81			
pCO2 artériel (+ 5mmHg)	1.25	1.08-1.44	0.002	1.2	1.04-1.39	0.02
Bicarbonates (+ 1mmol/L)	0.91	0.84-0.98	0.01			
Excès de base (+ 1unité)	0.88	0.82-0.94	< 0.001			
Calcémie _i (+ 1mmol/L)	0.30	0.15-0.61	< 0.001			
Natrémie (+ 1mmol/L)	0.88	0.81-0.97	0.01			
Chlorémie (+ 1mmol/L)	0.87	0.80-0.95	< 0.001			
Kaliémie (+ 1mmol/L)	2.65	1.52-4.63	< 0.001			
Protidémie (+ 1g/L)	0.99	0.94-1.04	0.72			
Fibrinogène (+ 1g/L)	1.24	0.85-1.81	0.27			
Procalcitonine (+ 1mg/mL)	1.05	1.01-1.08	0.006			
Temps de prothrombine (+ 1%)	0.98	0.95-1.01	0.2			
Hémoglobine (+ 1g/dL)	0.87	0.69-1.09	0.22			
Leucocytes (+ 1G/L)	1.04	0.97-1.12	0.31			
Lymphocytes (+ 1G/L)	1.09	0.53-2.23	0.82			
Plaquettes (+ 50 G/L)	0.91	0.71-1.14	0.39			

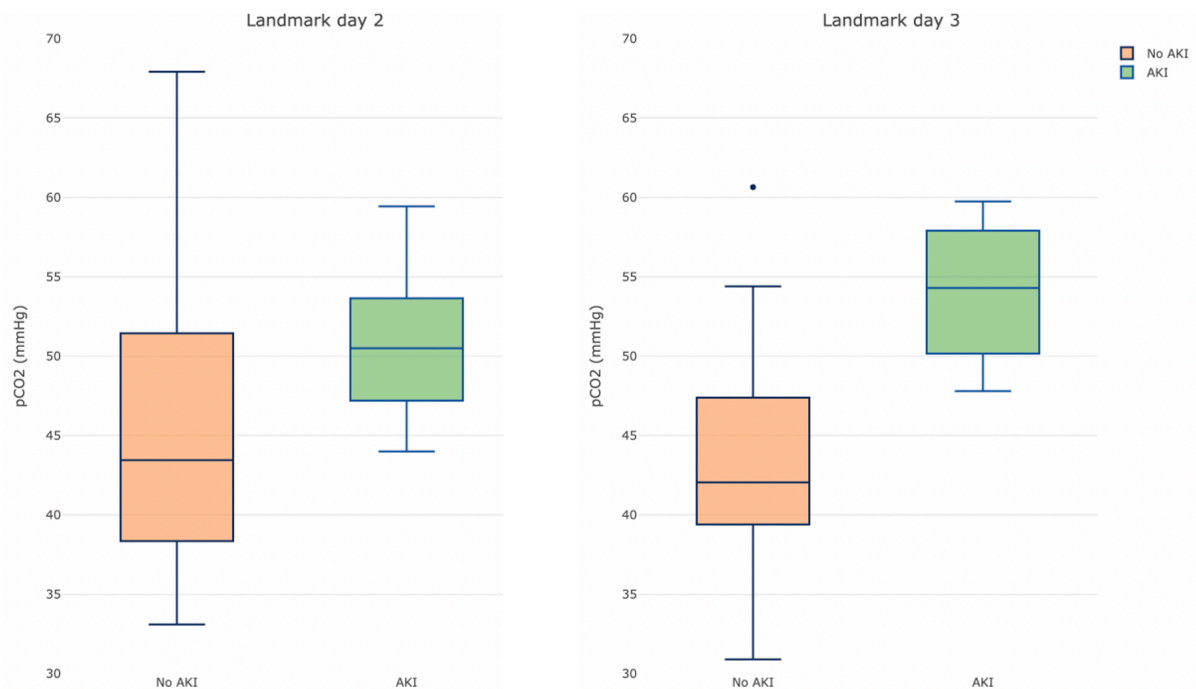
BMI: Body mass index, SRA: système rénine-angiotensine-aldosterone, PEEP: positive expiratory end pressure, SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment,

* Toutes les covariables ont été considérées comme temps dépendantes

8.3.5.3 Analyse par temps de landmark

En complément de l'analyse de survie, une analyse par temps de landmark a été réalisée en utilisant les 3 premiers jours d'admission en réanimation correspondant à la durée médiane de survenue de l'IRA et la moyenne des variables étudiées entre l'admission et le point de landmark. Par cette analyse, seul la pCO2 était retrouvée significativement différentes chez les patients présentant une IRA comparés à ceux n'ayant pas développé d'IRA (**Figure 20**).

Figure 20. Boîtes à moustache des pCO₂ moyennes (mmHg) des patients encore à risque à J2 (landmark J2, n = 64) et J3 (landmark J3, n = 54). Les boîtes orange illustrent le sous-groupe de patient qui développeront une IRA. Les boîtes vertes représentent les patients qui ne feront pas d'IRA. A J2, les patients du groupe IRA ont une moyenne depuis l'admission de pCO₂ de 50 [48-54] mmHg vs 43 [38-51] mmHg pour les patients du groupe sans IRA (p value for Wilcoxon test < 0.001). A J3, les patients du groupe IRA ont une moyenne depuis l'admission de pCO₂ de 54 [50-57] mmHg vs 42 [39-47] mmHg pour les patients du groupe sans IRA (p value < 0.001).



8.3.6 Étude histologique

Une ponction-biopsie-rénale (PBR) a été réalisée chez 9 patients de la cohorte. Au moment de la réalisation de la PBR, une IRA sévère était présente chez 9 (100%) des patients avec une créatininémie médiane à 478 [403-644] µmol/L. Huit (89%) des patients étaient sous ventilation mécanique invasive et le recours à l'EER a concerné 7 (78%) d'entre eux. Le ratio protéinurie/créatininurie était de 1.23 [0.8-1.64] g/g. Une hématurie microscopique était retrouvée chez 7 (78%) des patients. Seulement 3 (33%) présentaient une hypoalbuminémie < 30g/L et aucun des malades ne présentait de syndrome néphrotique. Concernant les comorbidités retrouvées, 2 (22%) des patients avaient un antécédent de maladie rénale chronique, 5 (56%) avaient une hypertension artérielle traitée et 1 (11%) avait un diabète de type 2.

Parmi les lésions observées sur le plan histologique, le diagnostic principal retenu était une nécrose tubulaire aiguë (NTA) sévère chez 8 (89%) des patients et une néphropathie interstitielle aiguë chez 1 (11%) malade. Parmi les autres lésions

secondaires identifiées, 2 (22%) patients présentaient des lésions de néphroangiosclérose, 1 (11%) malade présentait un infiltrat interstitiel polymorphe et 1 (11%) patient décrivait des lésions de hyalinose segmentaire et focale. Aucune lésion de microangiopathie thrombotique n'a été observée. Enfin, 6 biopsies ont bénéficié d'une analyse en immunofluorescence avec un marquage anti-SARS-CoV-2 et n'ont pas permis la mise en évidence de particule virale au sein du tissu rénal **(Figure 21 et 22)**

Parmi les malades présentant une NTA, tous étaient sous ventilation mécanique invasive, le recours aux vasopresseurs avant la réalisation de la PBR a été retrouvé chez 2/8 (25%) d'entre eux mais chez aucun d'entre eux au moment de la PBR.

Toutes les PBR ont été réalisées par voie per cutané. Parmi les complications observées, 2 (22%) ont présenté un hématome péri rénal avec la nécessité d'une transfusion chez 1 (11%) patient. Aucun patient n'a eu besoin de radio embolisation interventionnelle.

Figure 21. Lésions tubulo-interstitielles aiguës observées. (A. Aspect de nécrose tubulaire aiguë (NTA) avec amincissement de l'épithélium tubulaire avec pseudodilatation de la lumière (Trichrome de Masson, grossissement x 100). B. Œdème et infiltrat interstitiel modéré (10-30%) associé à des lésions de nécrose tubulaire aiguë et d'ischémie glomérulaire (Trichrome de Masson, grossissement x 200). C. Dilatation tubulaire sévère avec dépôts hyalins (étoile) (Trichrome de Masson, grossissement x 61). D. NTA sévère avec fragments cellulaires intra luminale (Trichrome de Masson, grossissement x 400). Barre d'échelle 50µm))

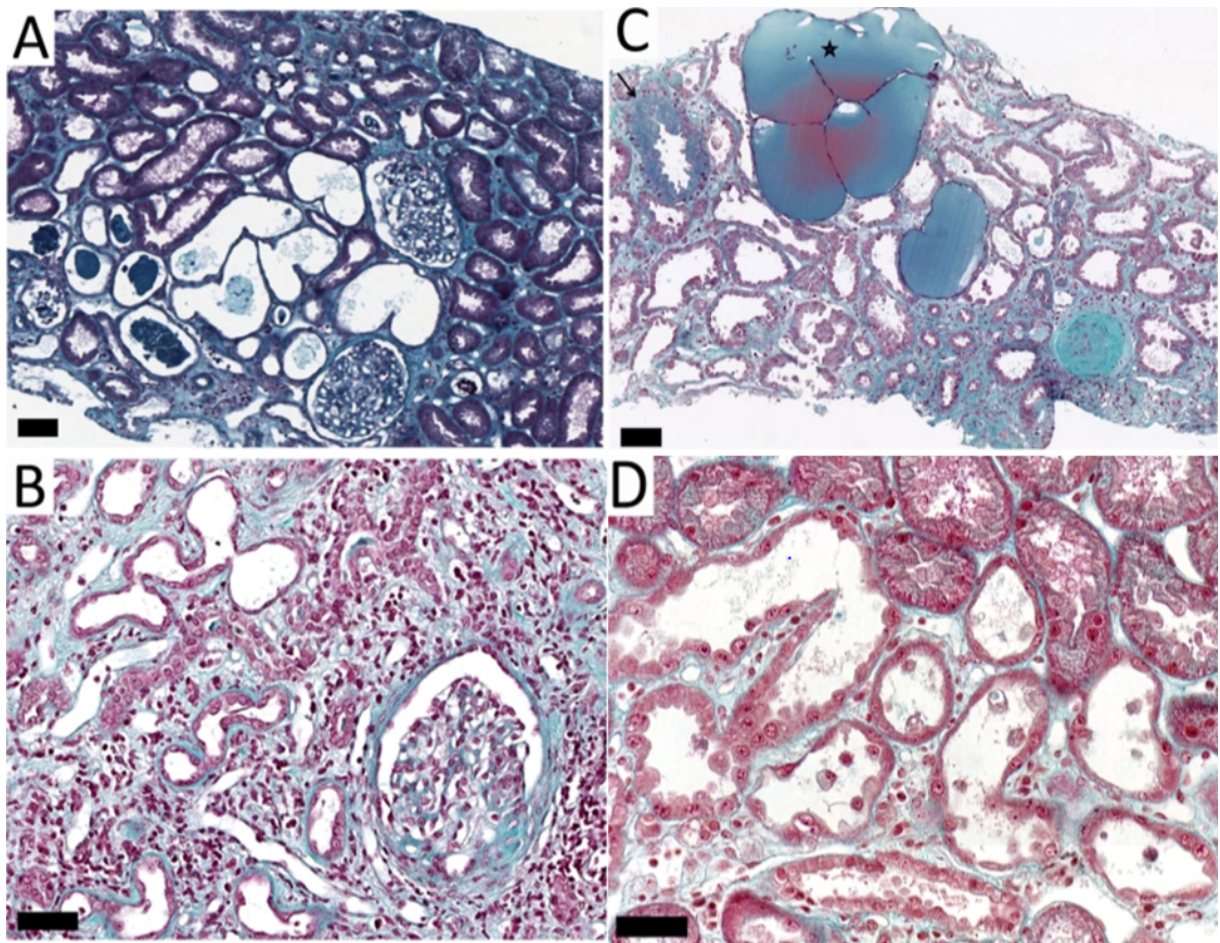
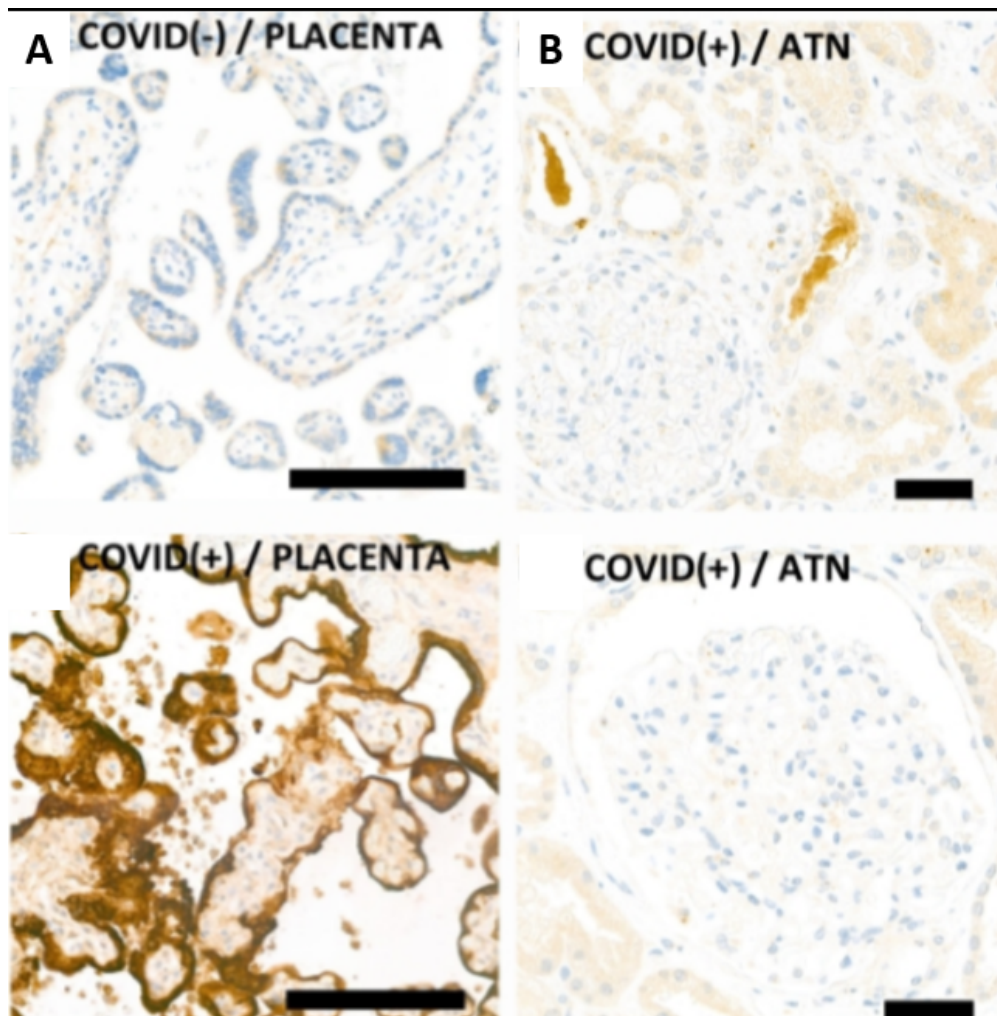


Figure 22. Immunomarquage anti SARS-CoV-2.

(Exemple d'immunomarquage positif anti-SARS-CoV-2 sur tissu placentaire (A). Illustration de négativité du marquage dirigé contre le SARS-CoV-2 chez un patient présentant une NTA histologique (B). Barre d'échelle 50µm)



9 HYPOTHESE 3B : L'IMPACT HEMODYNAMIQUE DE LA PRESSION POSITIVE CHEZ LES PATIENTS SOUS VENTILATION MECANIQUE INVASIVE EST UN FACTEUR MAJEUR DU DEVELOPPEMENT DE L'IRA.

9.1 RATIONNEL

Malgré l'importante fréquence de l'IRA chez les patients admis en réanimation mis sous ventilation mécanique, les mécanismes imputés dans le développement de la dysfonction rénale restent à ce jour non parfaitement élucidés [153]. Outre les lésions rénales spécifiques, d'autres lésions secondaires aux phénomènes ischémiques, aux altérations du DSR et au développement d'un état pro-inflammatoire induit par des lésions de bio-traumatismes ont été suggérées. Ces mécanismes soutiennent dès lors un lien étroit entre les paramètres respiratoires de la ventilation mécanique, la perfusion rénale et la survenue de l'IRA, ce qui a conduit au concept d'interaction cardio-pneumo-rénal [498].

Ce concept, bien qu'ancien avec la mise en évidence des altérations de la fonction rénale secondaire à l'application d'une ventilation en pression positive, dont l'une des hypothèses reportées était un état de congestion veineuse faisant suite à l'augmentation des pressions intra-thoraciques [341, 351, 356, 359].

A ce jour, aucune analyse d'envergure n'a été réalisée utilisant les données quotidiennes enregistrées en réanimation, permettant de prouver la mise en jeu de cette triple interaction incluant la congestion veineuse, la faible perfusion rénale et les paramètres de ventilation mécanique.

C'est pourquoi nous avons réalisé une étude évaluant l'impact des paramètres de ventilation mécanique et hémodynamique sur la fonction rénale chez les patients ventilés mécaniquement en réanimation.

9.2 PATIENTS ET METHODES

9.2.1 La base de données MIMIC-III

MIMIC-III (Medical Information Mart for Intensive Care III) est une base de données librement accessible comprenant des données de santé anonymes associées de plus de 60.000 patients ayant séjourné dans les unités de soins critiques du *Beth Israel Deaconess Medical Center* (Boston, USA) entre 2001 et 2012 [499]. Parmi les données disponibles, sont enregistrés les valeurs de laboratoire, les transmissions médicales et paramédicales, la nature et volumes des médicaments administrés par voie intraveineuse, les données cliniques issues des dossiers d'admission et de décès, les comptes-rendus d'hospitalisation, les codes de la Classification internationale des

maladies, 9e révision (CIM-9) et les rapports d'imagerie et d'électrocardiographie.

9.2.2 Population d'étude

Tous les patients, âgés de plus de 18 ans, admis pour la première fois dans une unité de soins critique en dehors d'une chirurgie programmée ont été inclus. Les patients exclus secondairement étaient l'ensemble des patients avec un diagnostic de maladie rénale chronique (CKD, code ICD-9 585.9), ceux qui n'avaient aucune information sur la fonction rénale au jour 1 et enfin tous les patients qui présentaient une IRA de stade 3 selon la classification KDIGO au moment de l'admission.

Dans la seconde analyse, nous avons sélectionné parmi l'échantillon de la première étude tous les patients pour lesquels une évaluation de la PVC était disponible à la fois au jour 1 et au jour 2.

9.2.3 Critère de jugement

Le critère de jugement principal est l'aggravation de la fonction rénale. Il s'agit d'une variable catégorielle multinomiale prenant les catégories suivantes : l'aggravation de la fonction rénale (AFR), le décès en soins critiques, la sortie vivant sans AFR et le statut toujours vivant en soins critiques sans AFR. L'aggravation de la fonction rénale était définie par la survenue ou l'aggravation d'une IRA (augmentation d'au moins une catégorie KDIGO dans le temps) aux différents points temporels. Le premier résultat pris en compte était la première catégorie atteinte.

Toutes les données ont été extraites de la base de données MIMIC-III à l'aide de requêtes PostgreSQL personnalisées (PostgreSQL Global Development Group). Les données démographiques à l'admission ont été extraites, notamment l'âge, le sexe, le poids, l'origine ethnique. Nous avons aussi recueilli le statut vital à la sortie de l'unité de soins critiques et de l'hôpital ainsi que la durée du séjour en soins critique. Les scores de gravité comprenaient SAPS III et SOFA à l'admission en soins intensifs [500, 501].

Les paramètres respiratoires ([PEEP] et pression moyenne des voies aériennes [Paw]) et hémodynamiques (pression artérielle moyenne [mPAM], pression veineuse centrale [PVC]) ont été recueillis sous forme de valeurs maximales et moyennes chaque jour. La pression de perfusion moyenne a été calculée comme étant la différence entre la mPAM et la PVC. Nous avons également calculé les moyennes pondérées dans le temps pour ces paramètres afin de mieux refléter la relation entre la durée d'exposition et l'importance du paramètre. De plus, nous avons calculé la moyenne pondérée dans le temps de la PEEP à J1 et J2 afin de prendre en compte l'exposition pendant J1 dans le modèle landmark J2. L'état respiratoire (ventilation mécanique invasive) et la nécessité d'un soutien vasopresseur (noradrénaline, adrénaline, vasopressine, dopamine) ainsi qu'un support inotropique par dobutamine ont été

recueillis quotidiennement. Les données relatives aux échanges gazeux sanguins ont été recueillies en utilisant les pires valeurs du rapport pO_2/FiO_2 et de la pCO_2 . Tous ces paramètres ont été recueillis à la fois au jour 1 et au jour 2. Nous avons également recueilli le bilan hydrique quotidien en soustrayant, de la somme de tous les apports liquidiens, la diurèse journalière. Nous avons également calculé un bilan hydrique quotidien cumulé depuis l'admission en unité de soins critique.

La classification KDIGO a été évaluée en utilisant le niveau maximal de créatinine sanguine chaque jour et le débit urinaire normalisé en fonction du poids toutes les 6 heures. Les données relatives à l'EER ont également été recueillies. Comme la base de données MIMIC-III n'inclut pas le niveau de créatinine avant l'admission, nous avons estimée une SCr de base en supposant que les patients sans IRC auraient un DFG de $75\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

L'utilisation d'agents néphrotoxiques a été recueillie et traitée comme une variable binaire dans le modèle multivariable.

Les critères d'infection ont été recueillis à partir des codes CIM-9 selon les critères d'Angus [502].

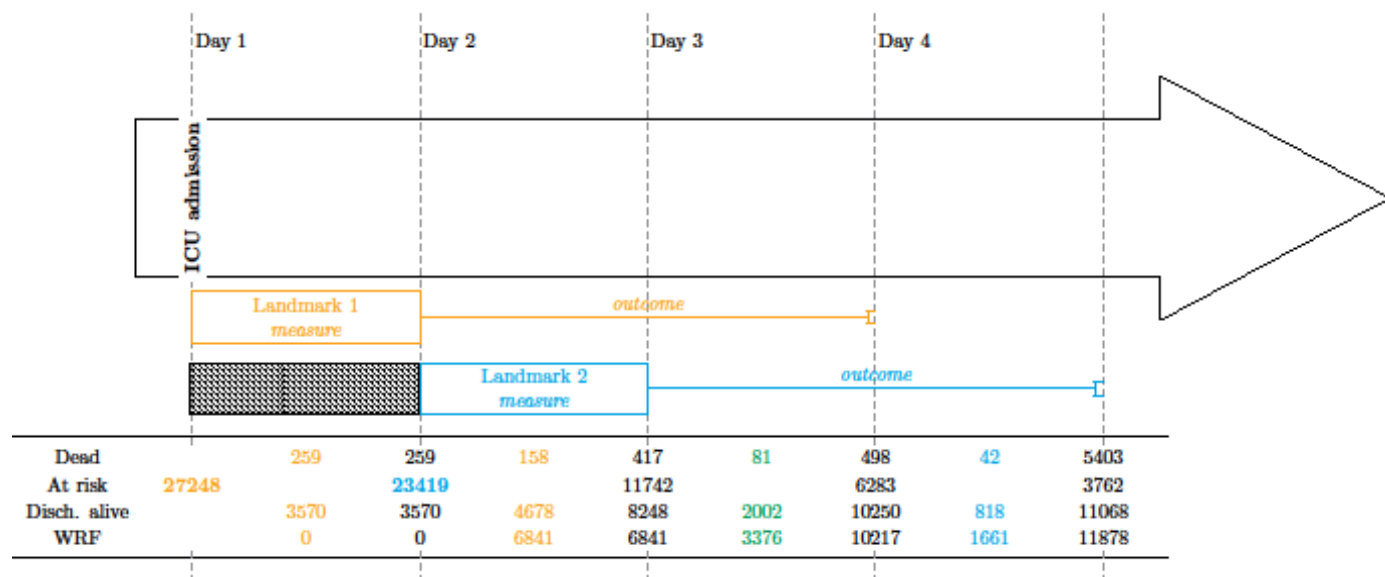
9.2.4 Analyses statistiques

Les statistiques descriptives ont été présentées sous forme de médiane [interquartile] pour les variables continues et sous forme de nombre absolue (%) pour les variables catégorielles. Les comparaisons entre les groupes de PEEP (pas de ventilation mécanique - considérée comme la référence -, PEEP <5 cm d'H₂O, entre 5 et 8 cm d'H₂O et > 8 cmH₂O) ont été effectuées à l'aide du test du chi-2 et du test de Jonckheere pour les variables qualitatives et quantitatives, respectivement. Le test de Jonckheere permettant de comparer des variables quantitatives dans plus de deux catégories ordonnées [503].

9.2.4.1 Analyse par landmark

Pour prendre en compte les évaluations répétées de la fonction rénale ainsi que des paramètres hémodynamiques et respiratoires au fil du temps, nous avons effectué une analyse de landmark (**Figure 23**).

Figure 23. Analyse de Landmark. Pour prendre en compte les mesures individuelles répétées de l'hémodynamique, de la respiration et de la fonction rénale, deux modèles multivariés ont été réalisés à J1 et J2 (c'est-à-dire les temps de landmark) avec une horizon temporelle glissant de 2 jours. Le modèle de référence à J1 prend les valeurs obtenues au 1^{er} jour et examine les résultats observés à J3, c'est-à-dire au cours des deux jours suivants. Le modèle de référence à J2 prend les mesures durant le 2^e jour parmi les patients qui n'ont pas toujours à risque à ce moment et examine les résultats au jour 4. En jaune sont indiqués les nombres de patients pris en compte dans le modèle repère au jour 1, tandis que ceux pris en compte dans le modèle repère au jour 2 sont indiqués en bleu. Ceux qui ont été pris en compte dans les deux modèles (c'est-à-dire les patients qui décrit l'évènement durant le 3^e jour) sont indiqués en vert. La case avec des lignes grisées au jour 1 illustre le fait que les patients qui ont atteint le résultat au jour 1 n'ont pas été pris en compte dans le modèle de référence au jour 2.



Nous avons réalisé une régression logistique multinomiale (résultat principal traité comme une variable catégorielle avec plus de 2 catégories, c'est-à-dire l'ARF, le décès, la sortie vivante de l'unité de soins critique et le fait d'être toujours hospitalisé sans ARF) aux temps de landmark J1 et J2 avec un respectivement un horizon glissant de 2 jours, à savoir J3 et J4. A J2, les patients qui avaient déjà satisfait à l'un des critères multinomiaux n'ont pas été inclus dans l'analyse. La mesure de l'association,

c'est-à-dire le ratio de risque relatif (RRR) pour un résultat donné, doit être interprétée à la fois par rapport à la catégorie de référence de la variable d'intérêt et au résultat de référence (reference = patients sortis vivant de soins critiques sans ARF).

9.2.4.2 Variables liées à la ventilation mécanique

Pour évaluer la relation indépendante entre la ventilation mécanique et les résultats, nous avons utilisé une approche en 2 étapes :

- Premièrement, nous avons exécuté le modèle décrit ci-dessus dans l'ensemble de la cohorte et en catégorisant de façon binaire la variable « ventilation mécanique ».
- Deuxièmement, nous avons sélectionné les patients qui ont bénéficié d'une ventilation mécanique et nous avons utilisé un modèle similaire (avec les mêmes covariables) en utilisant les paramètres de ventilation mécanique à savoir : la PEEP (en tant que variable continue et catégorisée) et la Paw en tant que variable continue et catégorisée lorsque cette dernière était disponible.

9.2.4.3 Covariables

Nous avons inclus dans tous les modèles multivariés les covariables suivantes : l'âge (en tant que variable catégorielle), le sexe, le score de comorbidité de Charlson, l'origine ethnique et l'utilisation d'agents néphrotoxiques. Dans le modèle de référence de J1, nous avons également inclus le score SAPS3 (en retirant l'âge) et les critères de septicémie d'Angus, tandis que nous avons inclus l'utilisation de vasopresseurs et la raison de l'admission en soins critiques dans le modèle de référence de J2. La présence d'une IRA à J1 a également été incluse dans le second modèle. Le bilan hydrique a été inclus dans les deux modèles, en utilisant le bilan hydrique cumulé depuis l'admission en soins critiques dans le modèle de J2.

Dans les modèles s'intéressant aux patients sous ventilation mécanique, nous avons également ajusté le rapport pO₂/FiO₂ et les niveaux de pCO₂ les plus défavorables. Afin de faciliter la lecture de nos résultats, les estimations du pire rapport pO₂/FiO₂ (par diminution de 10 unités) et des niveaux de pCO₂ (par augmentation de 5 mmHg) ont été données.

9.2.4.4 Interaction entre PVC, mPAM et PEEP

Nous avons ensuite sélectionné les patients dont la mesure de la PVC était disponible à J1 et J2 et avons effectué une analyse similaire en ajoutant les termes d'interaction suivants : PEEP x mPAM, PEEP x PVC et PEEP x PCV x mPAM, afin d'étudier précisément l'impact de ces paramètres sur le résultat.

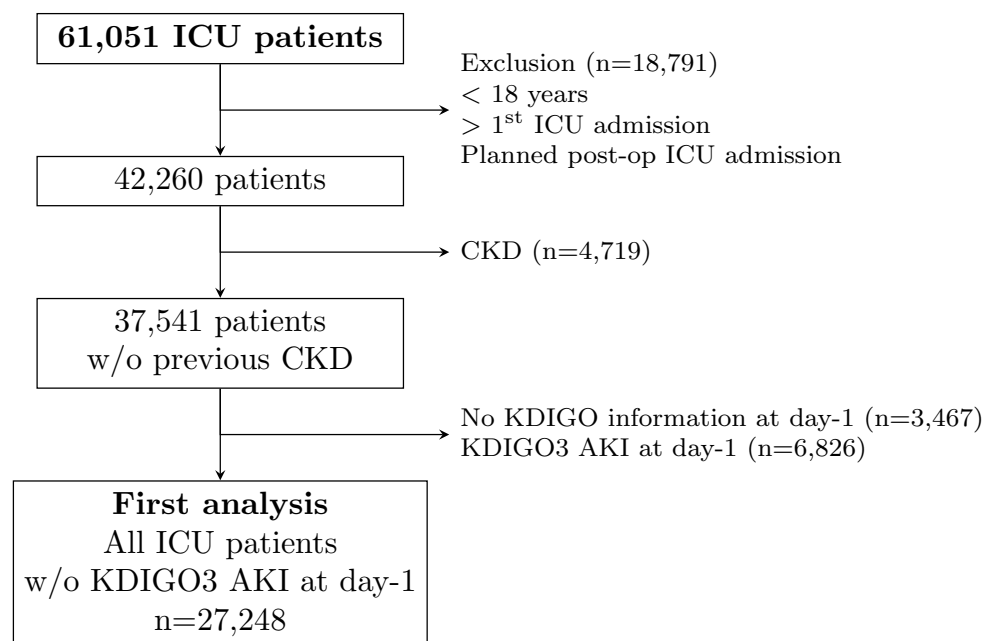
Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide de R. Une valeur $p < 0,05$ a été

considérée comme significative.

9.3 RESULTATS

Parmi les 61 051 patients inclus dans la base MIMIC-III au moment de notre étude, 27 248 patients ont été inclus dans notre analyse.

Figure 24. Diagramme de flux



9.3.1 Caractéristiques à l'admission

Notre cohorte était composée majoritairement de patient de sexe masculin (56%) et d'un âge supérieur à 60 ans (60%). Le score SAPS III à l'admission médian était de 38 [29-52]. Les motifs d'admission les plus fréquents étaient un état de choc (37%), une intoxication (18%), une pathologie digestive aiguë (11%), une insuffisance respiratoire aiguë (10%) et un sepsis (8%). Au moment de l'admission, 10 729 (39%) des patients n'avaient pas d'IRA alors qu'une IRA KDIGO 1 et KDIGO 2 s'observaient chez respectivement 6 926 (25%) et 9 593 (35%) des individus.

La **Table 19** résume les données de la cohorte.

Table 19. Données à l'admission et durant J1 de la population d'étude

Covariables	
Sexe masculin	15,258 (56.0)
Age, catégories	
≤ 50 ans	6,179 (22.7)
]50, 60]	4,699 (17.2)
]60, 70]	5,398 (19.8)
> 70 ans	10,972 (40.3)
Ethnie Afro-Américaine	2,091 (7.8)
Score de Charlson	2 [1,3]
Score APS III	38 [29, 52]
Score SOFA	4 [2,6]
Données cliniques et biologiques à J1	
pCO ₂ la plus élevée (mmHg)	46 [41, 54]
pO ₂ la plus basse (mmHg)	41 [37, 45]
Ratio pO ₂ /FiO ₂ le plus bas (mmHg)	166 [103, 260]
Ration moyen pO ₂ /FiO ₂	302 [213, 430]
PVC moyenne (mmHg)	10 [8, 13]
PAM moyenne (mmHg)	77 [71, 85]
Infection active	11,516 (42.3)

9.3.2 Relation entre la ventilation mécanique et le critère de jugement

Parmi les 27 248 patients, 6 841 (25 %) ont vu leur fonction rénale s'aggraver, 8 248 (30 %) sont sortis vivants et 417 (1,5 %) sont décédés sans ARF au troisième jour. 6 566 (24 %) étaient sous ventilation mécanique à J1.

La ventilation mécanique était indépendamment associée au critère de jugement dans le modèle de landmark J1 (RRR = 24.99 [20.03 - 31.2], 11.55 [6.7 – 19.89] et 8.15 [6.58; - 10.11] pour respectivement le critère de jugement : être toujours à risque, décédé ou souffrir d'une AFR à J3) et le modèle de landmark J2 (10.08 [5.74 - 17,71], 2.69 [0.91 – 7.91] et 7.08 [3.97 – 1261] pour respectivement le critère de jugement : être toujours à risque, décédé ou souffrir de AFR à J4) (**Tableau 20**).

Table 20. Relation entre la ventilation mécanique et le critère de jugement. Le rapport du risque relatif s'interprète comme l'association de la ventilation mécanique et de la catégorie de référence du critère de jugement comparée aux patients non ventilés mécaniquement qui développent une catégorie du critère de jugement différente de la sortie vivant des soins critiques sans ARF. Par exemple, un RRR de 9.64 pour la ventilation mécanique s'interprète de la manière suivante : le risque d'aggraver sa fonction rénale dans les 3 jours chez les patients ventilés mécaniquement est 9.64 fois supérieure à celui de sortir vivant de soins critiques chez les patients non ventilés.

	Ratio Risque Relatif		
	Toujours vivant	Décès	ARF
Patients ventilés à J1 sur l'horizon à J3			
Sexe masculin	0.91 [0.79 - 1.04], (p=0.147)	0.87 [0.56 - 1.37], (p=0.56)	1.1 [0.99 - 1.22], (p=0.073)
Ethnie Afro-Américaine	0.93 [0.73 - 1.17], (p=0.528)	0.54 [0.19 - 1.52], (p=0.244)	1.1 [0.92 - 1.3], (p=0.301)
Age			
≤ 50 ans	ref.	ref.	ref.
]50, 60] ans	1.25 [1.01 - 1.54], (p=0.037)	2.81 [1.1 - 7.21], (p=0.032)	1.31 [1.12 - 1.53], (p=0.001)
]60, 70] ans	1.56 [1.28 - 1.91], (p<0.001)	5.82 [2.4 - 14.12], (p<0.001)	1.66 [1.43 - 1.95], (p<0.001)
> 70 ans	1.45 [1.2 - 1.74], (p<0.001)	8.09 [3.51 - 18.66], (p<0.001)	1.82 [1.58 - 2.1], (p<0.001)
Ventilation mécanique	24.99 [20.03 - 31.2], (p<0.001)	11.55 [6.7 - 19.89], (p<0.001)	8.15 [6.58 - 10.11], (p<0.001)
SAPS 3, par + 1pt	1.01 [1.01 - 1.01], (p<0.001)	1.06 [1.05 - 1.07], (p<0.001)	1.01 [1.01 - 1.01], (p<0.001)
Sepsis	1.95 [1.68 - 2.26], (p<0.001)	0.48 [0.29 - 0.82], (p=0.007)	1.25 [1.1 - 1.41], (p<0.001)
Charlson	1.05 [1.02 - 1.09], (p=0.001)	1.01 [0.91 - 1.13], (p=0.808)	1.03 [1 - 1.06], (p=0.02)
Utilisation de néphrotoxique	0.40 [0.33 - 0.49], (p<0.001)	6.73 [0.93 - 48.92], (p=0.059)	0.48 [0.41 - 0.56], (p<0.001)
Balance hydrique, par + 1000mL	1.09 [1.07 - 1.11], (p<0.001)	1.02 [0.96 - 1.1], (p=0.508)	1.04 [1.02 - 1.06], (p<0.001)
Patients ventilés à J2 sur l'horizon à J4			
Sexe masculin	0.93 [0.67 - 1.28], (p=0.648)	0.66 [0.3 - 1.45], (p=0.298)	0.94 [0.68 - 1.32], (p=0.737)
Ethnie Afro-Américaine	1.01 [0.55 - 1.86], (p=0.976)	0.57 [0.2 - 1.65], (p=0.298)	1.21 [0.65 - 2.26], (p=0.551)
Age			
≤ 50 ans	ref.	ref.	ref.
]50, 60] ans	1.48 [0.9 - 2.43], (p=0.121)	1.55 [0.37 - 6.53], (p=0.549)	1.7 [1.01 - 2.85], (p=0.046)

]60, 70] ans	1.28 [0.79 - 2.05], (p=0.312)	1.37 [0.34 - 5.44], (p=0.655)	1.44 [0.87 - 2.36], (p=0.152)
> 70 ans	1.19 [0.76 - 1.86], (p=0.443)	2.18 [0.67 - 7.08], (p=0.196)	1.43 [0.9 - 2.29], (p=0.129)
IRA à J1	1.45 [1.04 - 2.04], (p=0.029)	3.57 [1.42 - 8.94], (p=0.007)	2.6 [1.84 - 3.69], (p<0.001)
Ventilation mécanique	10.08 [5.74 - 17.71], (p<0.001)	2.69 [0.91 - 7.91], (p=0.072)	7.08 [3.97 - 12.61], (p<0.001)
Recours aux vasopresseurs	18 [8 - 44], (p<0.001)	1.29 [0.68 - 2.46], (p=0.43)	18 [7.9 - 44], (p<0.001)
Charlson	1.02 [0.94 - 1.11], (p=0.68)	0.7 [0.52 - 0.95], (p=0.022)	1.03 [0.94 - 1.12], (p=0.577)
Motif d'admission			
Pathologies digestives	0.6 [0.34 - 1.07], (p=0.083)	0.25 [0.03 - 2.15], (p=0.207)	0.68 [0.38 - 1.23], (p=0.203)
Insuffisance respiratoire	0.49 [0.3 - 0.82], (p=0.006)	0.72 [0.24 - 2.16], (p=0.554)	0.6 [0.36 - 1], (p=0.05)
Traumatisme	0.79 [0.5 - 1.25], (p=0.31)	0.57 [0.19 - 1.74], (p=0.326)	0.95 [0.6 - 1.53], (p=0.848)
Autres	0.6 [0.39 - 0.9], (p=0.015)	0.34 [0.11 - 1.08], (p=0.066)	0.63 [0.41 - 0.97], (p=0.035)
Utilisation de néphrotoxique	0.82 [0.57 - 1.18], (p=0.284)	1.18 [0.47 - 2.95], (p=0.73)	1.01 [0.99 - 1.03], (p=0.401)
Balance hydrique, par + 1000mL	1.02 [1 - 1.04], (p=0.014)	1.01 [0.97 - 1.05], (p=0.593)	0.81 [0.56 - 1.18], (p=0.272)

9.3.3 Relation entre les paramètres de la ventilation mécanique à J1 sur l'ARF à J3

Parmi les 6 566 patients sous ventilation mécanique à J1, la PEEP était manquante dans 743 cas. L'analyse multivariée objectivait qu'une augmentation de la PEEP était statistiquement associée à l'ARF. Aucune interaction n'était observée entre les niveaux de PEEP et le ratio pO_2/FiO_2 (**Table 21**).

Table 21. Relation entre les niveaux de PEEP et le critère de jugement chez les patients ventilés à J1 sur l'horizon J3. Le RRR doit être interprété comme l'association du niveau de PEEP et des résultats par rapport à un niveau de PEEP inférieur de 1 cmH2O et à la classe de référence des résultats (c'est-à-dire sortir vivant sans ARF). Un RRR de 1,36 pour le niveau de PEEP doit être interprété comme suit : Le risque d'ARF rénale au 3e jour par rapport à la sortie vivant est 1,36 fois plus élevé pour une PEEP plus élevée de 1 cm d'H2O chez les patients sous ventilation mécanique.

	Ratio Risque Relatif		
	Toujours vivant	Décès	ARF
Sexe masculin	0.93 [0.6 - 1.46], (p=0.766)	0.5 [0.2 - 1.25], (p=0.139)	1.05 [0.67 - 1.66], (p=0.819)
Ethnie Afro-Américaine	1.16 [0.55 - 2.47], (p=0.7)	0.55 [0.07 - 4.56], (p=0.576)	1.19 [0.55 - 2.56], (p=0.658)
Age			
≤ 50 ans	ref.	ref.	ref.
]50, 60] ans	0.96 [0.53 - 1.73], (p=0.891)	2.06 [0.44 - 9.66], (p=0.36)	0.97 [0.53 - 1.77], (p=0.91)
]60, 70] ans	1.58 [0.81 - 3.07], (p=0.18)	9.66 [2.38 - 39.13], (p=0.001)	2.04 [1.04 - 4.02], (p=0.039)
> 70 ans	2.14 [1.17 - 3.9], (p=0.013)	12.61 [3.43 - 46.39], (p<0.001)	3.12 [1.7 - 5.76], (p<0.001)
Niveaux de PEEP (par +1 cm d'H2O)	1.32 [1.13 - 1.55], (p=0.001)	1.29 [1.03 - 1.61], (p=0.024)	1.36 [1.16 - 1.6], (p<0.001)
SAPS 3 (par + 1pt)	1.01 [1 - 1.02], (p=0.235)	1.04 [1.02 - 1.06], (p<0.001)	1.01 [1 - 1.03], (p=0.035)
Sepsis	2.7 [1.72 - 4.22], (p<0.001)	0.3 [0.11 - 0.82], (p=0.02)	1.63 [1.03 - 2.57], (p=0.036)
Charlson	1.1 [0.97 - 1.24], (p=0.145)	0.81 [0.6 - 1.09], (p=0.163)	1.15 [1.01 - 1.3], (p=0.03)
Utilisation de néphrotoxique	1.2 [0.69 - 2.08], (p=0.52)	6.83 [1.39 - 33.54], (p=0.018)	1.44 [0.82 - 2.53], (p=0.21)
Max PaCO2 (par + 5mmHg increase)	0.99 [0.98 - 1.01], (p=0.23)	0.99 [0.97 - 1.02], (p=0.468)	0.99 [0.98 - 1], (p=0.196)
Min PaO2/FiO2 (par + 10 unité)	1 [1 - 1], (p=0.254)	1 [0.99 - 1], (p=0.279)	1 [1 - 1], (p=0.341)
Balance hydrique, par + 1000mL	1.03 [0.97 - 1.09], (p=0.373)	0.96 [0.85 - 1.09], (p=0.514)	1.01 [0.95 - 1.08], (p=0.661)

9.3.4 Relation entre les paramètres de la ventilation mécanique à J2 sur l'ARF à J4

Chez les patients ventilés aux 2^e jours et toujours à risque, l'augmentation de la PEEP n'était pas statistiquement associée au risque d'ARF observé à J4 (**Table 22**)

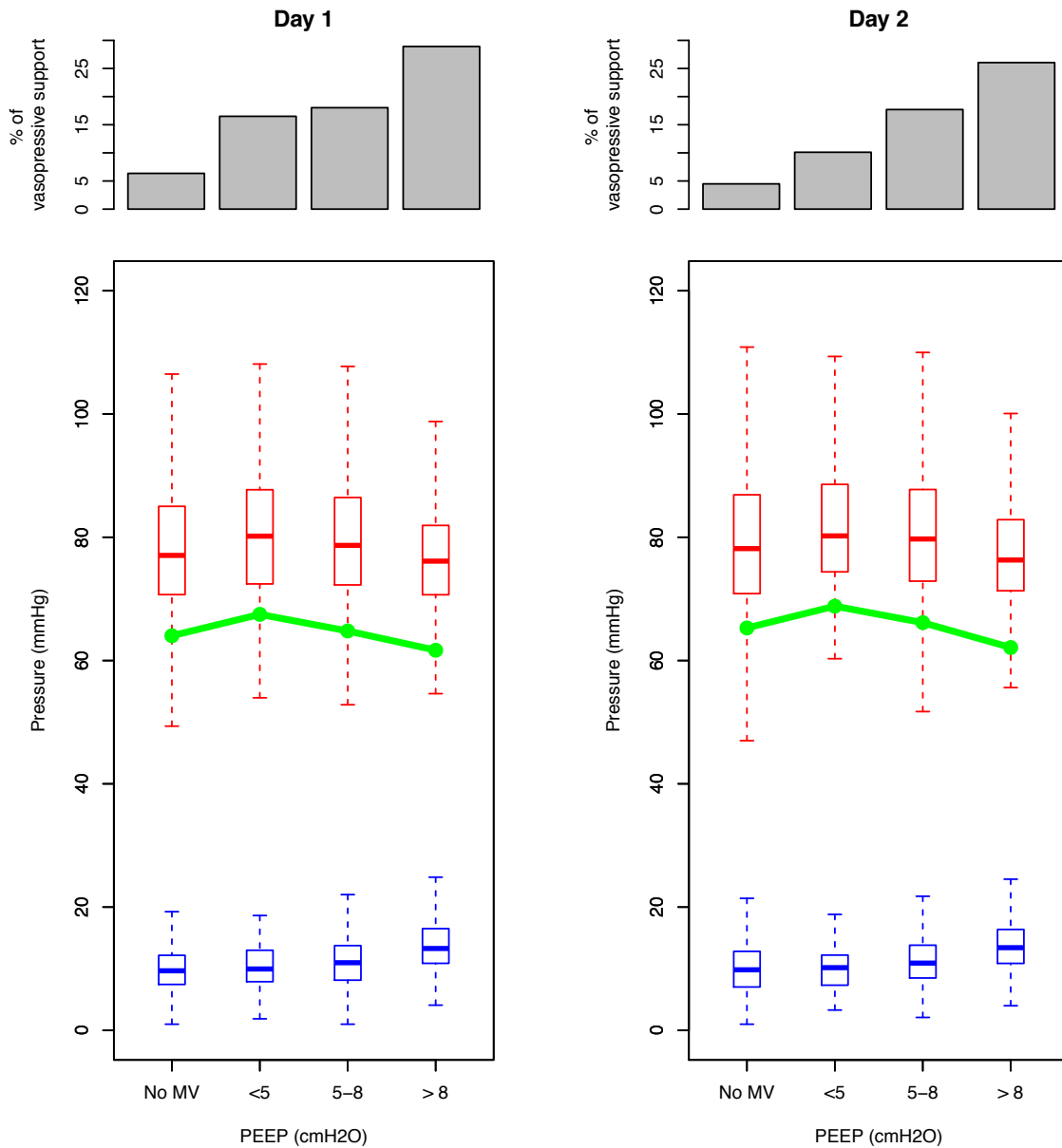
Table 22. Relation entre les niveaux de PEEP et le critère de jugement chez les patients ventilés à J2 sur l'horizon J4. Le RRR doit être interprété comme l'association du niveau de PEEP et des résultats par rapport à un niveau de PEEP inférieur de 1 cmH2O et à la classe de référence des résultats (c'est-à-dire sortir vivant sans ARF). Un RRR de 1,36 pour le niveau de PEEP signifie que : Le risque d'ARF rénale au 4e jour par rapport à la sortie vivant de l'unité de soins critique est 1,36 fois plus élevé pour une augmentation de 1 cmH2O du niveau de PEEP chez les patients sous ventilation mécanique.

	Ratio Risque Relatif		
	Toujours vivant	Décès	ARF
Sexe masculin	0.51 [0.17 - 1.52], (p=0.224)	0.41 [0.09 - 1.79], (p=0.234)	0.49 [0.16 - 1.49], (p=0.209)
Ethnie Afro-Américaine	0.51 [0.1 - 2.46], (p=0.397)	1.3 [0.67 - 2.55], (p=0.438)	1.1 [0.23 - 5.38], (p=0.902)
Age			
≤ 50 ans	ref.	ref.	ref.
]50, 60] ans	2.34 [0.25 - 22.19], (p=0.459)	0.62 [0.14 - 2.73], (p=0.53)	2.15 [0.22 - 20.86], (p=0.508)
]60, 70] ans	0.67 [0.15 - 3.11], (p=0.614)	0.71 [0.23 - 2.14], (p=0.543)	0.82 [0.17 - 3.87], (p=0.804)
> 70 ans	0.73 [0.19 - 2.88], (p=0.654)	0.87 [0.19 - 4.02], (p=0.863)	0.95 [0.24 - 3.8], (p=0.937)
IRA à J1	1.15 [0.39 - 3.39], (p=0.795)	2.48 [0.51 - 12.06], (p=0.262)	2.07 [0.69 - 6.16], (p=0.193)
PEEP moyenne sur J1 (+ 1 cmH2O)	1.22 [0.92 - 1.62], (p=0.175)	1.13 [0.78 - 1.63], (p=0.524)	1.17 [0.88 - 1.56], (p=0.279)
Vasopresseur	41 [21 - 81], (p<0.001)	0.97 [0.5 - 1.86], (p=0.926)	2.2 [1.35 - 3.56], (p=0.001)
Charlson	0.96 [0.73 - 1.27], (p=0.784)	0.89 [0.69 - 1.15], (p=0.381)	1.01 [0.76 - 1.34], (p=0.962)
Motif d'admission			
Pathologies digestives	0.21 [0.04 - 1.2], (p=0.08)	0 [0 - 0], (p<0.001)	2.01 [1.68 - 2.4], (p<0.001)
Insuffisance respiratoire	0.34 [0.11 - 1.03], (p=0.058)	0.55 [0.11 - 2.64], (p=0.452)	0.93 [0.49 - 1.75], (p=0.812)
Traumatisme	0.2 [0.08 - 0.52], (p=0.001)	0.11 [0.02 - 0.49], (p=0.004)	0.5 [0.27 - 0.92], (p=0.025)
Autres	0.37 [0.13 - 1.04], (p=0.06)	0.12 [0.02 - 0.7], (p=0.019)	0.38 [0.2 - 0.7], (p=0.002)
Utilisation de néphrotoxique	0.87 [0.27 - 2.82], (p=0.812)	1.6 [0.28 - 9.31], (p=0.598)	1.06 [0.32 - 3.49], (p=0.93)
Max PaCO2 (par + 5mmHg)	1.11 [0.87 - 1.41], (p=0.422)	0.72 [0.47 - 1.1], (p=0.125)	1.07 [0.83 - 1.36], (p=0.616)
Min PaO2/FiO2 (par + 10 unité)	1.01 [0.97 - 1.06], (p=0.642)	0.98 [0.91 - 1.05], (p=0.525)	1 [0.96 - 1.05], (p=0.976)
Balance hydrique cumulée (par + 1000mL)	1.08 [1.01 - 1.14], (p=0.015)	1.06 [0.98 - 1.15], (p=0.147)	1.07 [1.01 - 1.13], (p=0.031)

9.3.5 Relation entre les catégories de PEEP et l'ARF selon les niveaux de PVC

Parmi les 27 248 patients inclus dans l'analyse, 4 936 avaient une mesure de PCV à J1 et à J2 permettant le calcul de la pression de perfusion moyenne. La pression de perfusion moyenne diminuait avec l'augmentation de la PVC selon les catégories de PEEP (**Figure 25**).

Figure 25. Données hémodynamiques à J1 et J2. Les patients sont distribués selon les 4 classes de PEEP (Pas de PEEP, PEEP < 5, PEEP [5-8], PEEP >8). Les histogrammes au sommet de la figure représentent la proportion de patients sous vasopresseurs. Les boîtes à moustaches montrent la mPAM (rouge) et PVC (bleu). La ligne verte illustre la pression de perfusion moyenne.

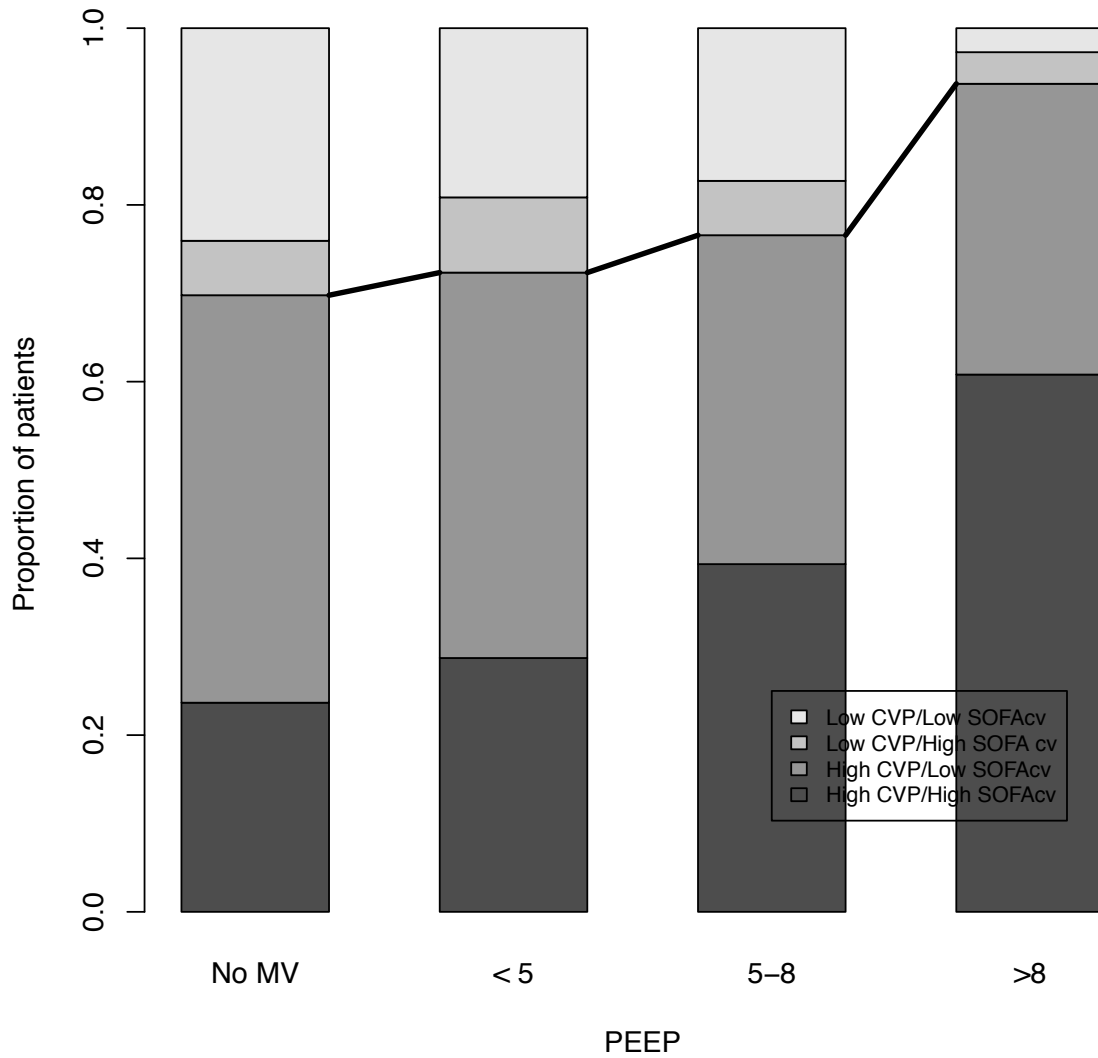


La proportion de patients présentant une PVC > 8 mmHg augmentait dans les catégories de PEEP, quel que soit le score SOFA (70, 72, 77 et 94% des patients selon le niveaux de PEEP, p de tendance < 0.001) (**Table 23** & **Figure 26**)

Table 23. Paramètre hémodynamique selon niveaux de PEEP at J1 et J2.

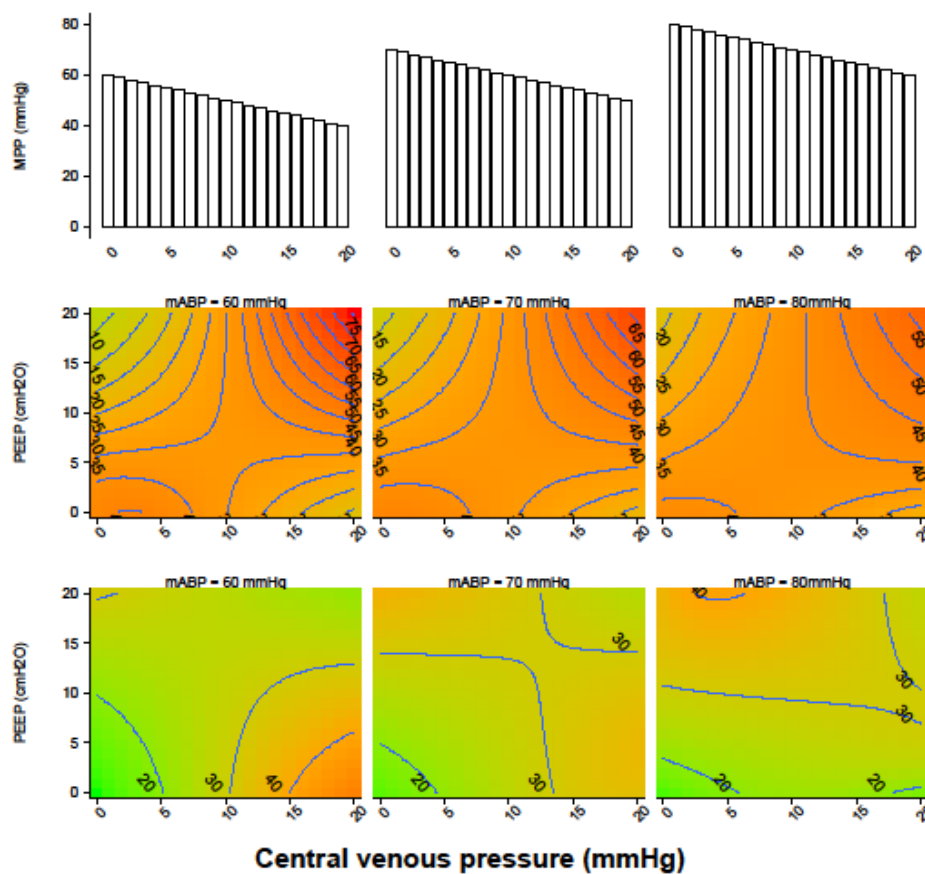
	mPAM (mmHg)	PVC (mmHg)	Pression de perfusion moyenne (mmHg)
J1			
Pas de VM	77 [70, 85]	10 [7, 12]	64 [59, 70]
PEEP < 5 cmH2O	80 [72, 88]	10 [8, 13]	68 [61, 77]
PEEP 5-8 cmH2O	79 [72, 86]	11 [8, 14]	65 [58, 73]
PEEP > 8 cmH2O	76 [71,82]	13 [11, 17]	62 [56, 68]
P de tendance	<0.001 (bilaté- ral)	<0.001 (augmenta- tion)	0.033 (diminution)
J2			
Pas de VM	78 [71, 87]	10 [7, 13]	65 [59, 74]
PEEP < 5 cmH2O	80 [74, 89]	10 [8, 12]	69 [63, 77]
PEEP 5-8 cmH2O	80 [73, 88]	11 [9, 14]	66 [59, 75]
PEEP > 8 cmH2O	76 [71, 83]	13 [11, 16]	62 [56, 69]
P de tendance	<0.001 (bilaté- ral)	<0.001 (augmenta- tion)	<0.001 (diminution)

Figure 26. Proportion de patients avec PVC basse/élevée (seuil de 8mmHG) et composante hémodynamique du SOFA basse/élevée.



Dans l'analyse multivariée, la mPAM, la PVC et la PEEP étaient indépendamment associées à l'ARF (**Figure 27**) avec une probabilité d'ARF en augmentation avec une pCV et PEEP plus élevée et une mPAM plus basse. Toutes les interactions doubles (PEEP x mPAM, PEEP x PVC, PVC x mPAM) ainsi que l'interaction triple étaient statistiquement significatives pour les deux modèles ($p < 0,001$ pour les deux).

Figure 27. Interaction entre la PEEP, mPAM et PVC sur l'ARF. En haut du graphique est indiquée la pression de perfusion moyenne calculée [pression artérielle moyenne - pression veineuse centrale]. En dessous, sont tracées les probabilités prédites d'ARF à J3 (au milieu) et J4 (en bas), calculées à partir de régressions logistiques multinomiales ajusté sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le score SAPS3, la PEEP, la CVP, la mPAM (en tant que variables continues), l'utilisation de vasopresseurs, l'utilisation d'agents néphrotoxiques, le motif d'admission en soins critiques, la pCO₂ et le rapport pO₂/FiO₂. Les interactions PEEP x PVC, PEEP x mPAM, PVC x mPAM et PEEP x PVC x mPAM ont également été incluses. La probabilité d'ARF est tracée en fonction de ces trois variables selon une échelle de couleurs (vert : faible probabilité, rouge : forte probabilité) ; les seuils de probabilité (en pourcentage) sont également indiqués à côté des lignes bleues.



10 HYPOTHESE 4 : LE RETENTISSEMENT DES MODIFICATIONS DE CHLOREMIE SUR LA FONCTION DECOULE D'UN PHENOMENE COMPLEXE ET DYNAMIQUE DONT L'ETUDE DES TRAJECTOIRES SEMBLE PLUS ADAPTE QUE L'ANALYSE DE VALEURS DITES « SEUILS »

10.1 RATIONNEL

Au début des années 80, C.S.Wilcox observait qu'une augmentation de chlorémie provoquée par une perfusion intraveineuse d'une solution riche en entrainait une vasoconstriction artérielle rénale faisant suite à une réabsorption d'une forte charge chlorée au niveau tubulaire proximale responsable d'une diminution du DFG [34]. Si ces travaux étaient essentiellement réalisés sur modèle animal, des observations similaires étaient cependant observées chez des humains volontaires recevant une quantité importante de solution de chlorure de sodium à 0.9% (NaCl_{0,9%}) [384]. Au-delà des conséquences sur l'hémodynamique intra-rénale observée, d'autres mécanismes expliquant la « néphrotoxicité » des variations de chlorémie ont aussi été proposés tel que l'altération du fonctionnement du SRA (5) ou une modification du transport intracellulaire d'O₂ [195].

C'est pourquoi l'acidose hyperchlorémique a été incriminée comme l'une des raisons du sur-risque d'IRA, décrit par certaines études observationnelles qui comparaient l'administration de NaCl_{0,9%} avec celle utilisant les solutions balancées [382, 383]. Cependant, l'hypothèse de caractère néphrotoxique du NaCl_{0,9%} a depuis été sujet à une forte controverse, du fait de résultats discordants décrits par les essais cliniques réalisés plus récemment [40–44]. Ajoutant de l'eau au moulin au débat, aucune de ces études n'a pu observer une quelconque relation entre la chlorémie et le pronostic rénal.

En réalité, seules quelques études observationnelles se sont intéressées à l'impact sur le pronostic rénal de la chlorémie. Il est important de noter que l'ensemble de ces études étaient limitées dans leur interprétation du fait de choix méthodologique discutable, notamment la prise en compte d'un nombre limité de chlorémie (valeur unique [506, 507] ou différence entre 2 mesures [508–512]). Plus récemment, une analyse de survie, adaptée aux risques concurrents, réalisée à partir des données de l'essai HYPER2S, utilisant 4 points fixes de mesure de chlorémie durant les 72 premières heures, n'a pas mis en évidence d'association entre les variations de chlorémie et le risque d'IRA [513]. Si cette étude était remarquable par le choix pertinent de sa méthodologie, la restriction à 4 valeurs maximales de chlorémie limite toutefois son interprétation. De plus, si les modèles physiopathologiques suggérant l'impact des variations de chlore tendent à décrire un processus volontiers dynamique, l'étude des cinétiques de chlorémies, et de facto des trajectoires,

pourraient être plus intéressantes qu'une valeur unique.

L'objectif de notre étude est l'identification des trajectoires de chlorémies observées chez les patients admis en réanimation et l'étude de la relation entre la chlorémie et la survenue d'une IRA.

10.2 PATIENTS ET METHODES

10.2.1 Population d'étude

L'ensemble des patients inclus consécutivement au sein du service de Médecine Intensive – Réanimation du CHU Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt, APHP, France) entre le 1er Janvier 2011 et le 30 Juin 2019 a été inclus dans notre étude. En cas d'admissions répétées pour un même patient, seul la 1^{ère} admission en réanimation était retenue. Les patients avec un antécédent de MRC ainsi que ceux sans valeur enregistrée de chlorémie et/ou de SCr étaient exclus de l'analyse.

10.2.2 Données recueillies et définition

L'ensemble des informations suivantes était recueilli pour chaque patient : données démographiques, comorbidités observées à l'admission en réanimation, motif d'admission en réanimation et le statut vital à la sortie du séjour en réanimation. Concernant les valeurs biologiques enregistrées, nous avons recueilli pour chaque individu l'intégralité des natrémies [mmol.L⁻¹], des chlorémies [mmol.L⁻¹], des kaliémies [mmol.L⁻¹] et des SCr [μ mol.L⁻¹]. L'urée sérique [mmol.L⁻¹] mesurée à l'admission en réanimation était aussi recueillie.

Une chlorémie était considérée comme normale si sa valeur se situait entre 95 mmol.L⁻¹ et 110 mmol.L⁻¹. L'hyponatrémie était définie pour toute valeur de sodium sérique inférieur à 135 mmol.L⁻¹ et inversement l'hypernatrémie se définissait par une natrémie supérieure à 145 mmol.L⁻¹.

10.2.3 Critère de jugement

Notre critère de jugement principal était la survenue d'une IRA, définie par un stade 2 ou 3 selon la classification KDIGO, observée en réanimation dans un délai de 15 jours. La SCr de base était définie par la valeur médiane de SCr mesurée dans l'année précédente l'admission. En cas de SCr de base non disponible et eu égard l'exclusion des patients avec un antécédent de MRC, une SCr théorique était estimée sur la base d'un DFG théorique de 75 mL/min/1.73m². Parce que les politiques de santé publique en France ne permettent pas le recueil des informations ethniques, la SCr estimée était réalisée à partir de l'équation CKD-EPI sans information ethnique [514] :

$$DFG = 142 \times m \left(\frac{SCr}{k}, 1 \right)^\alpha \times \max \left(\frac{SCr}{k}, 1 \right)^{-1,2} \times 0.9938^{Age} \times 1.012 \text{ (si sexe féminin)}$$

Avec pour les individus de sexe féminin k égal à 0.7 et α égal à -0.241 et pour les individus de sexe masculin k égal à 0.9 et α égal à -0.302.

10.2.4 Analyse statistique

Les statistiques descriptives sont données en médiane [interquartile] pour les variables continues et en nombre absolue (%) pour les variables catégorielles.

10.2.4.1 Évaluation de l'impact de la chlorémie

Comme vu précédemment, compte tenu du contexte de compétition amené par la réanimation, un modèle de Cox cause-spécifiques a été utilisé afin de prendre en compte ce contexte particulier. L'IRA étant en compétition avec les événements suivants : le décès sans IRA et la sortie vivant de réanimation sans IRA.

Pour l'étude de l'association entre la chlorémie et la survenue d'une IRA, plusieurs analyses ont été réalisées :

- La 1^{ère} analyse a consisté en l'utilisation de la 1^{ère} valeur de chlorémie utilisée considérée comme covariable continue (modèle 1) et catégorielle (méthode 2). Dans le cadre du modèle 2, une construction des courbes d'incidence cumulée d'IRA selon les catégories de chlore était réalisée.
- La 2nde analyse a consisté en l'utilisation de la totalité des valeurs de chlorémie obtenue durant le séjour, considéré comme une variable dépendante du temps. De manière similaire, 2 modèles ont été réalisés considérant la chlorémie comme une variable continue (modèle 1) ou catégorielle (modèle 2). Aucune courbe d'incidence cumulée n'a été construite dans ce cas de figure du fait du caractère longitudinal de la covariable d'intérêt.

10.2.4.2 Identification des trajectoires de chlorémie

Comme toute valeur biologique, la chlorémie peut être considérée comme une covariable dépendante du temps « interne » et donc potentiellement influencée par les valeurs précédentes chez un même individu. Par ailleurs, le modèle de Cox n'assumant pas d'erreur de mesure et une proportionnalité des risques, nous avons porté notre intérêt sur l'étude des trajectoires de chlore et la relation de ces mêmes trajectoires sur le développement de l'IRA.

Afin d'identifier les trajectoires de chlore, nous avons utilisé un modèle mixte à structure latente (LCMM). Il s'agit d'une approche non supervisée qui vise à identifier des sous-groupe (appelée « classes latentes ») de patients présentant des profils de trajectoires similaires, indépendamment des caractéristiques initiales observées [515].

Ainsi l'ensemble des informations source d'une hétérogénéité individuelle est capturé. Cette méthode ne requiert pas un nombre similaire de mesure de chlorémie, ni même les mêmes délais de mesure. Par ailleurs, les patients ayant une valeur unique de mesure de chlorémie peuvent être inclus dans l'analyse.

La réalisation du modèle mixte à classes latentes consiste en l'application de deux modèles joints : (i) un modèle de régression logistique multinomial et (ii) un modèle linéaire mixte.

Le modèle de régression logistique multinomial exprime la probabilité (π) qu'un patient i appartienne à la classe latent g composée d'une sous-population spécifique à une trajectoire n . Dans notre étude, nous n'avons pas introduit de caractéristiques initiales concernant les patients dans le modèle afin d'identifier les classes latentes de manière indépendante. Le modèle peut être exprimé de la manière suivante :

$$\pi_{ig} = \frac{\exp(\gamma_{0g})}{\exp(\gamma_{01}) + \exp(\gamma_{02}) + \dots + \exp(\gamma_{0n})}$$

Le modèle mixte linéaire spécifique à chaque classe latente a été appliqué permettant de déterminer l'écart entre la valeur observée de la chlorémie de chaque patient i à un moment spécifique j et la moyenne des chlorémies de la classe g obtenue au même moment. Des fonctions linéaires, quadratiques et splines du temps ont été utilisées et comparées. Les écarts individuels par rapport à la trajectoire moyenne de chaque classe ont été représentés par des effets aléatoires (un intercept aléatoire, un effet aléatoire sur le temps et un effet aléatoire sur le temps au carré) avec une variance et des erreurs aléatoires spécifiques à la classe.

$$mCl_{ij,g} = (\mu_{0ig} + \beta_{0g}) + (\mu_{1ig} + \beta_{1g})t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Avec :

- β_{0g} est la moyenne de la chlorémie d'admission dans la classe g
- μ_{0ig} est l'intercept (la déviation du patient i de la moyenne estimée de chlore de classe g).
- t_{ij} est de temps depuis l'inclusion (en heures) de la j^{th} mesure de chlorémie du patient i ,
- β_{1g} est l'effet fixe associée à t_{ij} reflétant la pente moyenne de la trajectoire de chlorémie de la classe g ;
- μ_{1ig} est la déviation aléatoire du patient i de la pente moyenne de la trajectoire de chlorémie de la classe g ;
- ε_{ij} est l'erreur aléatoire du patient i au temps t_{ij}

Une à 5 classes ont été estimées et le modèle fournissant le meilleur ajustement aux données selon le critère d'information bayésien (BIC), l'entropie et l'interprétabilité du

modèle a été sélectionné. La capacité du modèle à discriminer entre les différentes classes de trajectoires identifiées a ensuite été évaluée en inspectant la table de classification postérieure.

L'ensemble des tests réalisés étaient bilatéraux avec un risque d'erreur de type de 0.05 à partir du logiciel R® et R Studio®.

10.2.5 Cadre éthique

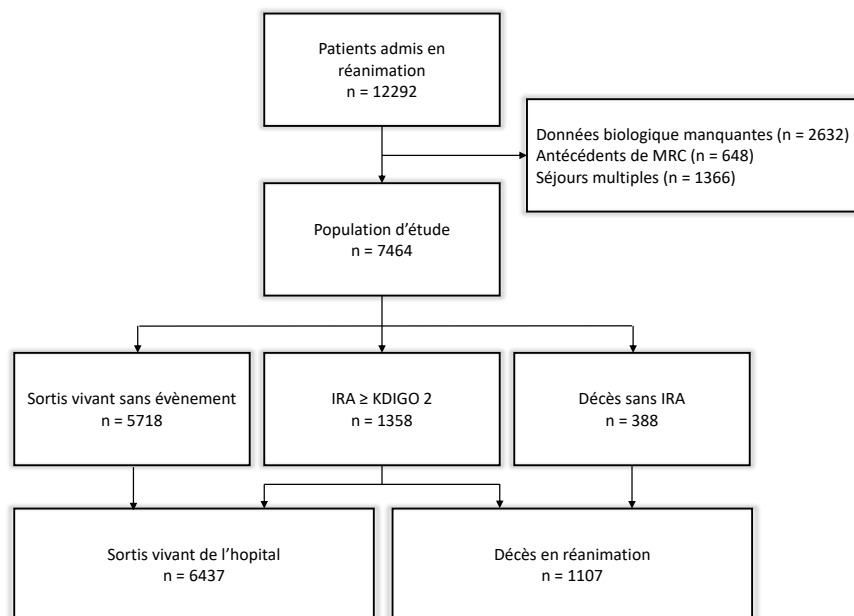
En tant qu'étude non interventionnelle impliquant l'utilisation de données issues de l'entrepôt de santé de l'APHP, cette étude a fait l'objet d'une évaluation par le comité éthique et scientifique de l'EDS et a reçu un avis favorable le 12/02/2020.

10.3 RESULTATS

10.3.1 Population d'étude

Douze mille deux cents quatre vingt douze hospitalisations ont été enregistrées durant la période d'étude. Après exclusion de l'ensemble des séjours sans données biologiques (n = 2 632), des séjours multiples (n = 1366) et des patients avec un antécédents de MRC (n = 648), notre population d'étude était composée d'un totale de 7 464 patients.

Figure 28. Diagramme de flux



10.3.2 Données démographiques et données biologiques à l'admission

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (58%) avec une médiane d'âge de 65 [51-75] ans. A l'admission en réanimation, la 1^{ère} chlorémie enregistrée était de 103 [99-105] mmol.L⁻¹, la 1^{ère} natrémie était de 139 [136-141] mmol. L⁻¹, la SCr était de 70 [56-87] mmol. L⁻¹ et l'urée sérique était de 6.6 [4.0-7.8] mmol. L⁻¹.

10.3.3 Critère de jugement

Une IRA était observée chez 1 358 (18%) patients et survenait dans un délai médian de 102 [22-233] heures après l'admission. La durée médiane de séjour en réanimation était de 9 [5-16] jours. Au final, un décès était observé chez 1 107 (15%) patients. Parmi eux, 719/1107 (65%) avaient été exposés à l'IRA au préalable tandis que 388/1107 (35%) sont décédés sans IRA.

Table 24. Caractéristiques initiales et devenir des patients

	N = 7464	NAs
Sexe féminin	3202 (42.9 %)	
Sexe masculin	4262 (58.1 %)	
Age (années)	65 [51-76]	
Comorbidités		
Diabète	325/2206(14.7 %)	70.5%
Maladie respiratoire chronique	676/2206 (30.6 %)	70.5%
Motif d'admission		
Sepsis	1273/2181 (58.4 %)	70.8%
Etat de choc	756/2181 (34.7 %)	70.8%
Arrêt cardiaque	153/2181 (7.0 %)	70.8%
Insuffisance respiratoire aiguë	951/2181 (43.6 %)	70.8%
1ère données biologiques		
SCr (µmol/L)	70 [56-87]	
Urée (mmol/L)	6.6 [4.0-7.8]	0.3%
Sodium (mmol/L)	138 [136-141]	0.1%
Potassium (mmol/L)	4.3 [4-4.7]	2.9%
Chlore (mmol/L)	103 [99-105]	
Chlorémie ≤ 94mmol/L	415 (5.5 %)	
Chlorémie ≥ 111mmol/L	190 (2.5 %)	
Evènement		
IRA	1358 (18.2 %)	
Délai de survenue de l'IRA (jours)	4.5 [1.5-9.7]	
Durée de séjour (jours)	9 [5-16]	

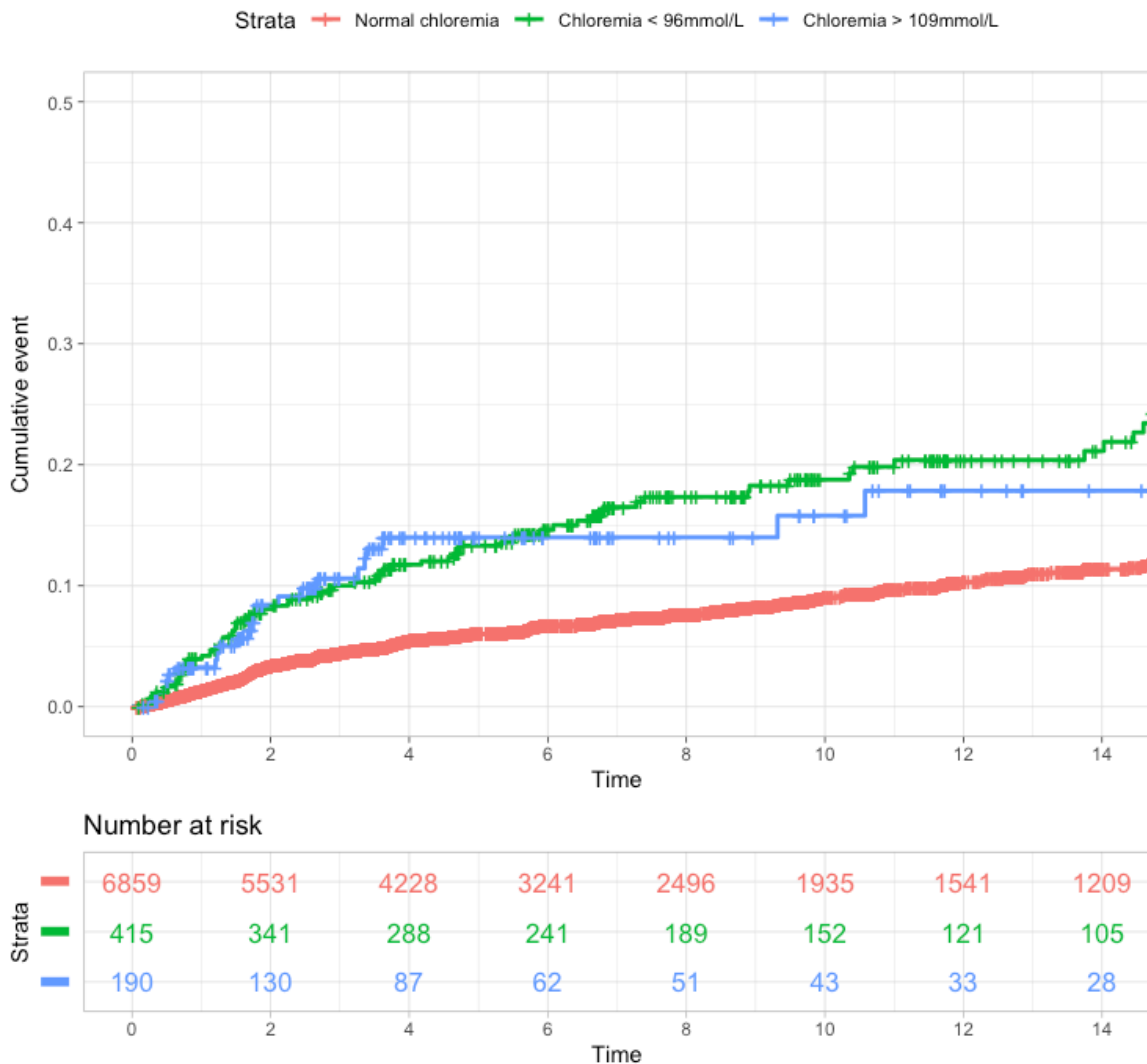
IRA, Insuffisance rénale aiguë ; SCr, Créatininémie

10.3.4 Relation entre la chlorémie à l'admission et la survenue d'une IRA

A l'admission en réanimation, une hypochlorémie était observée chez 415 (5.5%) patients et une hyperchlorémie chez 190 (2.5%) individus.

Lorsque que la chlorémie était considérée comme donnée continue, l'augmentation de la chlorémie était négativement associée à la survenue d'une IRA (CSH = 0.94 [0.92 – 0.95], P value <10⁻¹⁶). Après transformation en variable catégorielle, une relation en U s'observait avec une association statistiquement significative entre la survenue d'une IRA et la présence d'une hypochlorémie (CSH = 3.3 [2.7-3.9], P value <10⁻¹⁶) ainsi que d'une hyperchlorémie (CSH = 2.6 [1.9-3.6], P value <10⁻⁹).

Figure 28. Courbe d'incidence cumulée d'IRA selon la chlorémie d'admission



Après ajustement sur l'âge, le sexe, la présence d'un sepsis à l'admission, la présence d'un état de choc à l'admission, l'urée à l'admission et la natrémie, nous observons une relation similaire entre la survenue d'une IRA et la présence d'une hypochlorémie

(CSH = 1.4 [1.1-1.8], P value = 0.01) et d'une hyperchlorémie (CSH = 1.6 [1.2-2.4], P value = 0.002) à l'admission (**Table 25**).

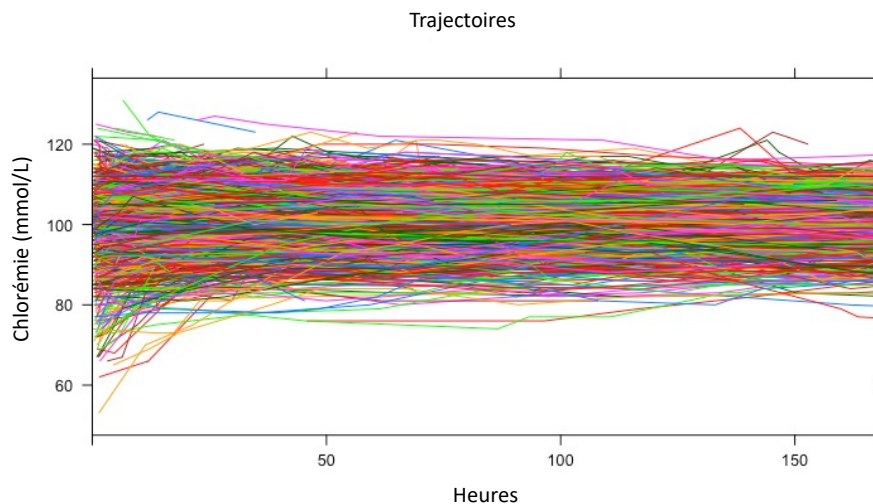
Table 25. Relation entre les données de chlore et la survenue d'une IRA

	1ère chlorémie observée en réanimation			Chlorémies considérées comme dépendante du temps		
	CSH	IC 95%	P value	CSH	IC 95%	P value
Analyse univariée (n = 7464)						
<i>Model 1 – Chlorémie comme variable continue</i>						
Chlore (mmol.L-1)	0.94	0.92-0.95	<10-16	1.02	0.99-1.03	0.07
<i>Model 2 – Chlorémie comme variable catégorielle</i>						
Chlore = [95-110] mmol.L-1	-	-	-	-	-	-
Chlore ≤ 94 mmol.L-1	3.32	2.72-3.93	<10-16	1.92	1.54-2.28	<10-16
Chlore ≥ 111 mmol.L-1	2.68	1.94-3.64	<10-9	2.73	2.18-3.47	<10-9
Analyse multivariée (n = 2181)						
Chlore = [95-110] mmol.L-1	-	-	-	-	-	-
Chlore ≤ 94 mmol.L-1	1.42	1.07-1.79	0.01	1.08	1.06-1.09	0.02
Chlore ≥ 111 mmol.L-1	1.61	1.13-2.39	0.002	2.39	1.75-3.27	<10-16
Sexe féminin	1.16	0.98-1.37	0.08	1.02	0.84-1.25	0.81
Age > 70 ans	0.89	0.76-1.05	0.16	1.12	0.92-1.36	0.24
Antécédent de diabète	1.10	0.90-1.36	0.36	1.15	0.99-1.59	0.06
Sepsis à l'admission	1.30	1.10-1.54	0.003	1.15	0.93-1.41	0.19
Etat de choc à l'admission	3.03	2.56-3.58	<10-16	3.39	2.76-4.16	<10-16
1ère Urée (mmol.L-1)	1.08	1.07-1.09	<10-16	1.08	1.07-1.09	<10-16
Natrémie = [135-145]mmol.L-1	-	-	-	-	-	-
Natrémie ≤ 134 mmol.L-1	1.48	1.20-1.82	0.0002	1.31	0.98-1.69	0.07
Natrémie ≥ 146 mmol.L-1	1.07	0.69-1.70	0.75	0.75	0.41-1.37	0.35

10.3.5 Relation entre l'ensemble des chlorémies mesurées et la survenue d'une IRA

Au total, 40 830 chlorémies ont été effectuées représentant un nombre de mesures réalisées de 6 [2-8] valeurs par patients (**Figure 29**).

Figure 29. Trajectoires des chlorémies de la population d'étude



En considérant les chlorémies comme des covariables dépendantes du temps permettant une utilisation de l'intégralité des mesures, nous retrouvons une tendance statistique entre une chlorémie plus élevée et la survenue d'une IRA (CSH = 1.02 [0.99-1.03], P value = 0.07). Une fois catégorisée, nous observons un effet de courbe en « U » avec toutefois une plus forte association statistique avec la survenue d'une hyperchlorémie (CSH = 2.7 [2.2-3.5], P value $<10^{-16}$) qu'avec l'hypochlorémie (CSH = 1.9 [1.5-2.3], P value $<10^{-16}$).

Après ajustement, un effet similaire était observé avec une forte association statistique retrouvée entre le pronostic rénal et la survenue l'hyperchlorémie (CSH = 2.4 [1.7-3.3], P value $<10^{-16}$). L'association, significative avec l'hypochlorémie (CSH = 1.4 [1.1-1.8], P value = 0.02) était toutefois moindre (**Table 25**).

10.3.6 Trajectoires de chlorémie

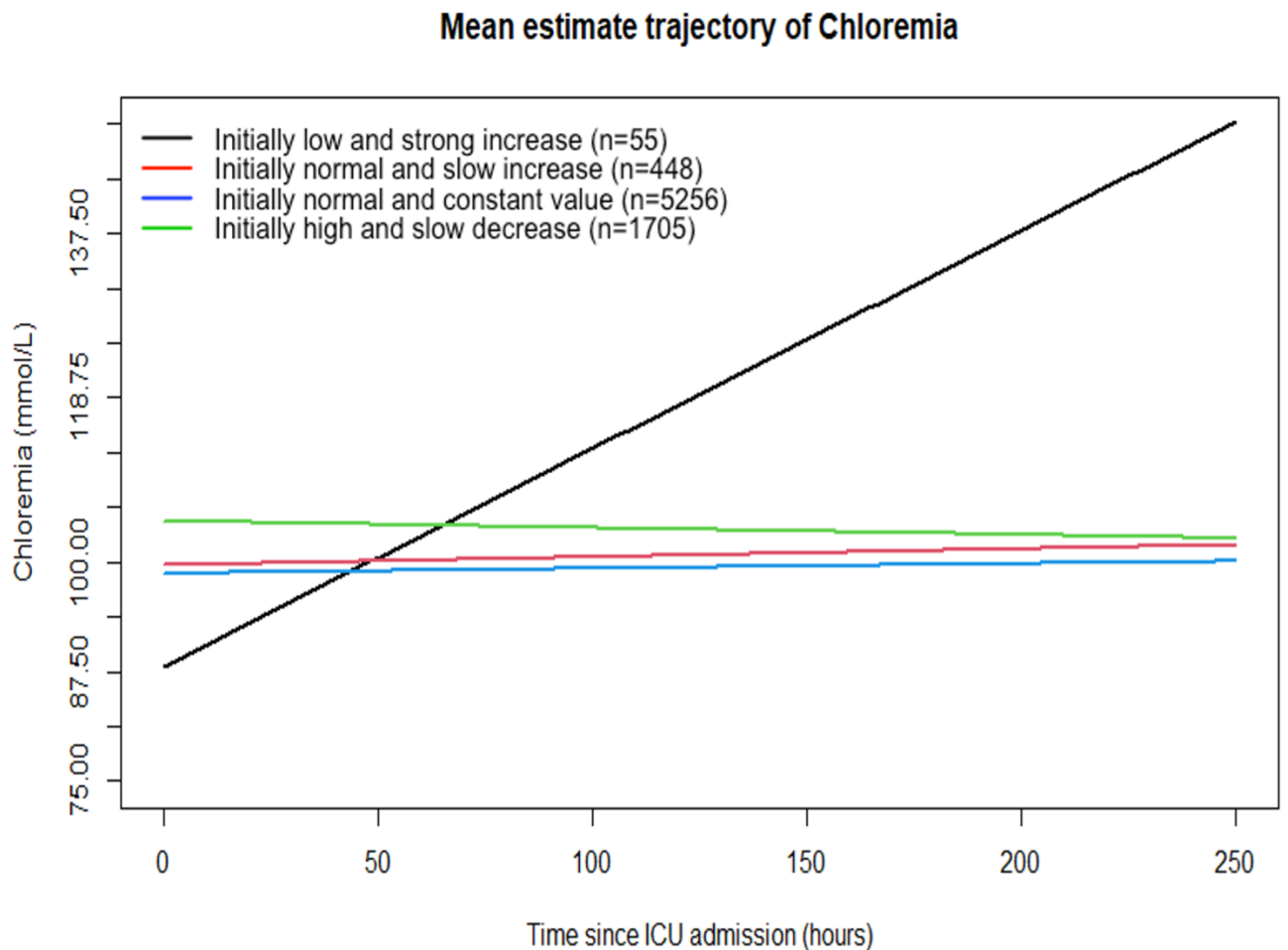
Parmi l'ensemble des modèles réalisés, celui avec 4 classes latentes alliait les meilleurs résultats et la meilleure pertinence clinique.

Table 26. Critère d'information bayésien (BIC) et critère d'information d'Aikaike (AIC) selon le nombre de classes latentes prédéterminées.

	BIC	AIC
1 classe	229574	229533
2 classes	228568	228505
3 classes	228065	227975
4 classes	227502	227617
5 classes	227465	227610

Dans la 1^{ère} classe (n = 55), les patients étaient admis avec la chlorémie la plus basse (chlore = 87 [82 – 98] mmol. L⁻¹) puis présentait une forte élévation durant le séjour. Les 2nde classe (n = 448) et 3^e classe (n = 5 5256) étaient celles chez qui une valeur normale de chlorémie était initialement observée (chlore = 96 [91-105] mmol. L⁻¹ pour la classe 2 et chlore = 97 [98-104] mmol.L⁻¹ pour la classe 3) mais décrivaient des pentes différentes avec une faible augmentation au cours du temps pour la classe 2 et une valeur constante pour la classe 3. Enfin, la classe 4 (n = 1 705) se démarquait par une valeur de chlorémie à la limite haute de la normale (chlore = 104 [102-108] mmol. L⁻¹) puis une diminution modérée au cours du temps (**Figure 30**).

Figure 30. Estimation moyenne des chlorémies de chacune des 4 classes latentes



Du fait d'une probabilité a posteriori qu'un patient appartienne à la bonne classe de plus de 70% dans chacune des classes, la discrimination du modèle était considérée comme satisfaisante (**Table 27**)

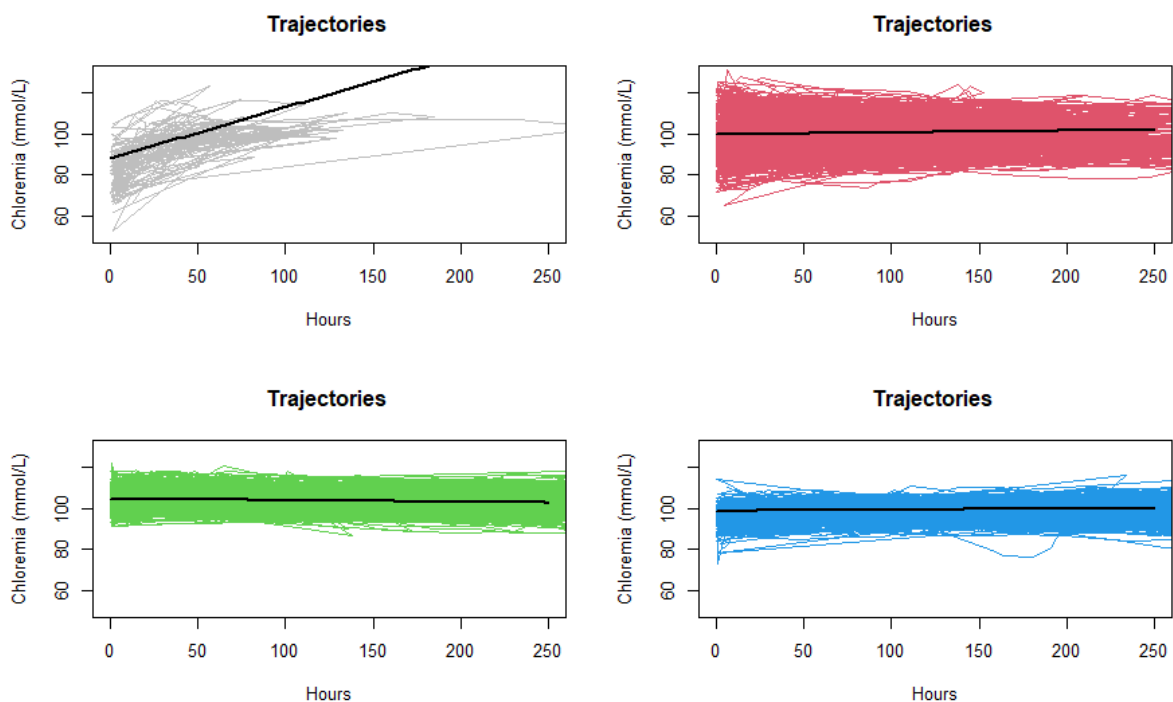
Table 27. Probabilité de classification a posteriori

	Probabilité			
	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
	Initialement basse puis forte augmentation	Initialement normale puis augmentation modérée	Initialement normale puis constate	Initialement élevée puis diminution modérée
Classe 1	0.8578	0.1037	0.0324	0.0061
Classe 2	0.0265	0.7766	0.1776	0.0194
Classe 3	0.0040	0.1192	0.8322	0.0446
Classe 4	0.0175	0.0372	0.1805	0.7648

Exemple d'interprétation : le patient qui a été classé dans la classe 1 présente une probabilité a posteriori d'appartenir à la classe 1 de 0.8578, de 0.1037 d'appartenir à la classe 2, de 0.0324 d'appartenir à la classe 3 et de 0.0061 d'appartenir à la classe 4

Les trajectoires individuelles sont représentées par la **Figure 31**.

Figure 31. Trajectoires des chlorémies observées par patients. La ligne noire représente l'estimation moyenne des chlorémies de la classe.



10.3.7 Caractéristiques des patients entre les classes identifiées

En comparant les classes latentes entre elles, nous observons le taux le plus élevée d'IRA parmi les patients de la classe 1 (47%), suivi de la classe 2 (28%), de la classe 4 (21%) puis de la classe 3 (16%).

La classe 1 était caractérisée par une proportion d'état de choc à l'admission plus importante (57%) et composée majoritairement d'individus de sexe féminin (78%). Sur le plan biologique, les valeurs d'urée étaient élevée (urée = 7.6 [5.5-12.6] mmol.L⁻¹). La classe 2 étaient composée de patients plus âgés (âge médian = 71 [62-79] ans), avec plus d'antécédents et admis avec le taux le plus élevée d'insuffisance respiratoire aiguë (63%). Les patients de la classe 4 se démarquaient par une plus importante proportion de sepsis à l'admission (72%) et les natrémies les plus élevées (sodium = 139 [135-144] mmol. L⁻¹). Enfin, la classe 3 incluait les patients les plus jeunes (âge médian = 64 [53-76] ans).

Table 28. Caractéristique et devenir des individus entre les classes.

	Classe 1 n = 55	Classe 2 n = 448	Classe 3 n = 5256	Classe 4 n = 1705	p
Sexe féminin (%)	43 (78.2)	225 (50.2)	2175 (41.4)	726 (42.6)	<0.001
Age (ans)	68 [59-77]	71 [62-79]	64 [53-76]	69 [60-77]	<0.001
Motifs d'admission en réanimation					
Sepsis	8/14 (57.1)	132/208 (63.5)	804/1400 (57.4)	420/559 (71.9)	<0.001
Etat de choc	8/14 (57.1)	65/208 (31.2)	526/1400 (37.6)	143/559 (24.5)	<0.001
Arrêt cardiaque	1/14 (7.1)	9/208 (4.3)	142/1400 (10.1)	17/559 (2.9)	<0.001
Insuffisance respiratoire aiguë	6/14 (42.9)	131/208 (63.0)	596/1400 (42.6)	332/559 (56.8)	<0.001
Antécédents					
Maladie respiratoire chronique	2 /14 (14.3)	102/208 (49.0)	386/1400 (27.6)	260/584 (44.5)	<0.001
Diabète	0/14 (0.0)	38/208 (18.3)	203/1400 (14.5)	91/584 (15.6)	0.201
Données biologiques à l'admission					
SCr (µmol/L)	62 [48 - 87]	73 [53 - 96]	70 [55 - 89]	65 [51 - 85]	<0.001
SCr de base (µmol/L)	49 [36 - 72]	53 [44 - 68]	56 [46 - 71]	51 [42 - 69]	<0.001
Urée (mmol/L)	7.6 [5.5 - 12.6]	6.7 [4.7 - 9.4]	6.6 [4.3 - 8.5]	6.3 [4.5 - 9.0]	<0.001
Sodium (mmol/L)	128 [121 - 136]	135 [132 - 140]	137 [133 - 142]	139 [135 - 144]	<0.001
Potassium (mmol/L)	3.8 [3.3 - 4.4]	4.2 [3.7 - 4.6]	4.2 [3.8 - 4.6]	4.3 [3.9 - 4.6]	<0.001
Chlore (mmol/L)	87 [82 - 98]	96 [91 - 105]	100 [98 - 104]	104 [102 - 108]	<0.001
Evènements					
IRA	26 (47.3)	128 (28.6)	852 (16.2)	352 (20.6)	<0.001
Durée de séjour (jours)	8 [5 - 9]	13 [9 - 22]	13 [10 - 22]	17 [10 - 27]	<0.001

11 DISCUSSION

Décrite pour la 1^{ère} fois il y a 150 ans, conceptualisée il y a 70 ans et définie depuis 20 ans, l'IRA est sans aucun doute l'une des défaillances d'organes les plus observées au quotidien dans les services de réanimation.

Rendue homogène avec l'émergence des classifications RIFLE, AKIN puis dorénavant KDIGO, l'IRA a fait l'objet d'une production scientifique particulièrement importante au cours de la dernière décennie dans le but d'anticiper sa survenue, de mieux saisir l'aspect pronostique et d'améliorer sa prise en charge.

Cette thèse bien que composée de travaux majoritairement rétrospectifs est novatrice sur 2 aspects. D'une part, elle permet une meilleure caractérisation du pronostic rénal à long terme d'une population spécifique de réanimation, à savoir ceux admis pour arrêt cardio-circulatoire. Ajouté à cela, nous avons focalisé notre intérêt sur l'identification de facteurs de risque iatrogènes, et de ce fait, potentiellement intéressant quant à l'impact potentiel de nos résultats sur l'émission d'hypothèse concernant la gestion thérapeutique des patients atteints ou à risque élevé d'IRA.

11.1 PRONOSTIC RENAL DE L'IRA CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS A UN ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE

En suivant sur le long cours 133 patients ayant survécu à un ACREH, nous avons ainsi pu mettre en évidence que la survenue d'une MRC était un évènement commun puisqu'elle concernait environ 15% de notre population d'étude. Ajouté à cette prévalence relativement élevée, sa survenue semblait particulièrement associée aux caractéristiques initiales des patients (âge élevé, antécédent d'hypertension artérielle) ainsi qu'à l'exposition à une IRA sévère durant le séjour en réanimation.

Nous avons vu dans la section 4.2.3 que l'impact de l'IRA sur le pronostic rénal au long cours a récemment fait l'objet d'une littérature de plus en plus abondante convergeant vers la conclusion relativement partagée que la dysfonction rénale aiguë expose à un sur risque franc de MRC, en particulier pour les formes les plus sévères [516–520]. Nos résultats confirment ces données sur une population toutefois particulière qui jusqu'à présent n'avait pas été analysée de façon spécifique. Mais notre travail nous a aussi permis de démontrer que, si le sur risque de MRC semble proportionnel avec l'intensité de l'IRA, une proportion non négligeable de 5% des patients de notre cohorte, pourtant non exposés à l'IRA durant leur séjour en réanimation, a développé une MRC *de novo* durant leur suivi. Ce chiffre représentant plus du double de celui de la population de réanimation non exposée à l'IRA [521]. Cela pourrait s'expliquer en partie par la définition de l'IRA dans notre étude, volontiers sévère, excluant par-là les formes les plus modérées de dysfonction rénale

aiguë. Dès lors, il est possible que parmi les patients dits « non exposés », ait été classifié des patients en réalité exposés à une forme modérée d'IRA. Or, la survenue d'une IRA modérée, au sein d'une population à haut risque cardiovasculaire pourrait impacter plus fortement le pronostic rénal [517].

Si les valeurs de SCr à la sortie de réanimation étaient associées au risque de MRC au long cours, il est intéressant de noter que la SCr mesurée à la sortie de l'hôpital n'était plus associée au pronostic rénal à l'inverse des SCr observées à la sortie de réanimation. Bien qu'aucune biopsie rénale n'ait été réalisée, la probabilité de lésion de NTA, chez ces patients exposés à un phénomène d'ischémie sévère, est élevée, et la présence d'une altération de la fonction rénale mesurée le jour de la sortie d'un séjour, suivant immédiatement l'agression rénale et dont le délai médian est de 6 jours semble très peu surprenant. A l'inverse, l'absence de relation statistique avec la SCr observée à la sortie hospitalière, mesurée de façon plus éloignée de l'ischémie initiale (17 jours en médiane pour les durées de séjour hospitalier) est particulièrement intéressante et confirme le concept de *maladaptive repair*, à savoir un état tissulaire compatible avec une récupération de fonction *ad integrum* mais favorisant les phénomènes profibrosant et le développement de la MRC. Malheureusement, l'absence de biomarqueur disponible dans la pratique clinique quotidienne, permettant une quantification des processus de *maladaptive repair*, limite fortement cette hypothèse [268].

Parmi les autres facteurs de risque identifiés, nous avons mis en évidence qu'un âge plus élevé et qu'un antécédent d'hypertension artérielle étaient associés au risque de développer une MRC à distance. Ces données confirment celles déjà rapportées dans la littérature. En effet, concernant l'âge, il a déjà été identifié que les patients plus âgés étaient exposés à une moins bonne récupération de l'IRA [519, 522, 523], en particulier ceux présentant une altération préalable de la fonction rénale [524, 525]. Ces données sont finalement assez intuitives, suggérant une prédisposition à la fois à l'IRA et à la MRC du fait d'une réserve néphronique plus faible et d'un retentissement plus important des agressions rénales [526]. L'hypertension artérielle a elle aussi été identifiée comme un facteur influençant la capacité de récupération du rein au décours d'une IRA [133] et a donc, à ce titre, déjà été rapportée comme un facteur de mauvais pronostic rénal à court [264] mais aussi à long terme [523]. Plusieurs mécanismes expliquent ce sur-risque : l'aggravation du retentissement hémodynamique chez les patients atteints d'ACREH associée à la survenue d'un état de choc post-ressuscitation et/ou la présence de lésion de néphropathie hypertensive dite « infra-clinique ». Si aucun traitement spécifique de la néphroangiosclérose n'existe à ce jour, certaines études ont cependant suggéré le recours à des objectifs hémodynamiques plus élevés chez les patients hypertendus, en particulier concernant la PAM cible, afin de limiter le risque au niveau rénal [527]. Cependant, ces études étaient principalement réalisées chez les patients admis pour choc septique, et dans le cadre de l'ACREH, la seule étude recommandant le recours à des objectifs de PAM élevés étudiait le retentissement neurologique sans évaluation du pronostic

néphrologique [528]. A ce jour, l'impact des cibles de PAM sur le pronostic rénal à court et moyen terme des patients admis réanimation pour ACREH, reste inconnu.

Il est intéressant de noter que notre étude n'a pas permis d'identifier d'association entre la survenue d'une MRC et les covariables associées aux caractéristiques initiales de l'ACREH ou à la prise en charge intrahospitalière. Cette information est finalement assez peu surprenante et d'autres études ont confirmé l'absence d'impact de la plupart de ces caractéristiques sur la majorité des critères de jugement à long terme, comme la qualité de vie [529]. Cela pourrait être en partie expliqué par l'importance majeure de ces variables sur le pronostic à court terme, aboutissant à une sélection stricte des patients, atténuant, de ce fait, leur effet sur le pronostic à plus long terme.

Notre travail présente toutefois plusieurs limites qu'il est nécessaire de mettre en exergue. Premièrement, comme toute étude rétrospective, la causalité de l'association observée ne peut être affirmée. Deuxièmement, nous n'avons pas été en mesure de recueillir les informations nécessaires permettant d'apprécier la survenue d'épisodes d'agression rénale itératifs au décours de la sortie de l'hôpital (exposition aux néphrotoxiques, hospitalisation successives...) et/ou les mesures de néphroprotection prises durant le suivi. Troisièmement, la protéinurie, non réalisée en pratique clinique routinière, n'a pu être analysée du fait d'un taux de données manquantes trop important (> 90%). Enfin, nous n'avons pas constitué de groupe contrôle de patient sortis vivant de réanimation admis pour une autre cause de l'ACREH. Cette information pourrait cependant être utilisée afin d'apprécier le sur-risque de MRC chez les patients admis pour ACREH non exposés à l'IRA.

11.2 FACTEURS DE RISQUE D'IRA D'ORIGINE IATROGENIQUE

11.2.1 L'amoxicilline et le risque de néphropathie micro-cristalline

Cette thèse s'est aussi portée sur l'étude de plusieurs approches thérapeutiques, dont l'impact potentiel de l'antibiothérapie sur le pronostic rénal via la formation de cristaux urinaire d'antibiotique.

A notre connaissance, notre travail est le 1^{er} du genre permettant une évaluation de la prévalence et du pronostic de la survenue de cristaux d'antibiotiques chez les patients traités par forte posologie et ayant bénéficié de cristallurie de façon répétée. Ainsi, bien que seul l'amoxicilline n'ait été concerné par ce phénomène de cristallisation, nous avons pu déterminer que la formation de cristaux était fréquente puisqu'elle concernait 40% des patients et que cette survenue impactait fortement le risque d'IRA.

Comme décrit dans la section 4.3.2, la NCM à l'amoxicilline a récemment fait l'objet d'une mise en lumière particulière par les études de pharmacovigilance retrouvant un

excès de NCM déclarés, en particulier au cours de la dernière décennie [328, 329]. Toutefois, ces travaux basés uniquement sur des registres déclaratifs étaient exposés à des biais importants limitant fortement leur interprétation.

Au sein de notre travail, le caractère prospectif de l'étude et la réalisation des cristalluries de façon répétée nous a permis une meilleure captation du caractère dynamique de la cristallisation et semble plus adaptée à l'étude de l'impact des cristaux sur la fonction rénale.

Concernant les facteurs associés à la survenue des cristaux d'amoxicilline, nous avons pu identifier que des concentrations sériques d'amoxicilline plus élevées, qu'un pH urinaire plus acide et qu'une densité urinaire plus faible étaient des conditions propices à la cristallisation urinaire. Ces résultats confirment les données expérimentales décrivant les conditions nécessaires à ce processus pathologique, à savoir un état de sursaturation en métabolite en pH acide [328, 530].

Au sein de notre cohorte, nous avons observé la survenue d'une IRA chez 47% de notre cohorte. Bien qu'élevée, cette prévalence est similaire à celle rapportée chez les patients admis pour EI [531, 532]. Surtout, notre étude a permis de confirmer l'impact sur le pronostic rénal de la formation des cristaux d'amoxicilline associé à la présence de 2 autres facteurs : le recours à la vancomycine et la présence de choc septique à l'admission. Ces résultats sont rassurants puisque ces 2 facteurs ont déjà été largement décrits dans la littérature comme exposant au risque d'IRA [306, 533].

Toutefois notre étude présente des limites importantes. La 1^{ère} réside probablement dans la faible taille de la cohorte limitant la puissance statistique des tests réalisés. La seconde est l'absence de protocole strict dans la réalisation des prélèvements urinaires avec la présence de période prolongée durant lesquelles aucune cristallurie n'a pu être faite, en particulier durant les jours dits « non ouvrables » (week end, nuit, certaines périodes de congés). Enfin, l'absence de preuve histologique, et *de facto* de confirmation de la présence de cristaux dans le tissu rénal, ne nous a pas permis de confirmer le caractère pathologique de la présence de cristaux urinaire d'amoxicilline.

11.2.2 La ventilation mécanique : des réglages influençant l'hémodynamique et rôle de l'hypercapnie permissive

11.2.2.1 De l'importance des réglages des niveaux de pressions et de l'évaluation des conséquences sur l'hémodynamique

A côté des médicaments, notre intérêt s'est porté sur les techniques de suppléance utilisées en réanimation et en particulier la ventilation mécanique. Nos travaux nous ont permis non seulement de confirmer un impact majeur sur le pronostic rénal du recours à la suppléance ventilatoire, mais nos résultats plaident en faveur d'une forte

interaction entre l'élévation des niveaux de PEEP, le retentissement sur la congestion veineuse et la fonction rénale.

Dans l'introduction générale de cette thèse, nous avons rapporté que l'application d'une pression positive, telle que celle observée dans la ventilation mécanique invasive, était responsable d'une majoration de la postcharge ventriculaire droite favorisant l'installation d'une défaillance ventriculaire droite et l'élévation de la PVC (section 4.3.2.2.1.1). Notre travail confirme cette forte prévalence de congestion veineuse parmi les différents groupes de PEEP avec l'observation d'une proportion 3 fois supérieure de patients présentant une valeur de PVC élevée chez les patients exposés à une PEEP à plus de 8 cm d'H₂O comparé à ceux non exposés à de la pression positive. Nous avons aussi démontré que, sur un plan physiologique, l'élément principal du retentissement hémodynamique de la ventilation mécanique sur la fonction rénale pourrait être la PVC. Nos résultats confirment cette impression déjà rapportée par certains modèles expérimentaux animaux [19, 20] ainsi que par des études de cohorte constituées de patients de réanimation [340, 534]. Osterman et al, par l'analyse d'une cohorte de plus de 2 000 individus admis en réanimation, identifiaient même la PVC comme l'uniquement paramètre hémodynamique associé au risque d'IRA à la différence d'autres indices tels que la PAM ou PAD [24]. Mais suggérer que l'impact négatif sur la fonction rénale de la ventilation mécanique n'est limité qu'à l'augmentation de la PVC semble bien trop simpliste et nos résultats l'illustrent bien. En effet, si nos modèles retrouvaient une association statistique entre l'élévation de la PEEP et l'aggravation de la fonction rénale chez les patients présents en réanimation à J1, cette relation n'était plus observée sur l'analyse de landmark à J2. Une des raisons proposées pourrait résider dans le caractère transitoire de l'IRA induite par les variations de PVC. Effectivement sur les modèles expérimentaux, si l'augmentation de la pression de la veine rénale ou sa compression étaient bien associées à une IRA, cette dernière était essentiellement réversible [19, 20].

Ajoutée à la PVC, notre étude a aussi identifié la PAM comme facteur associé à l'aggravation de la fonction rénale et retrouvait aussi une interaction avec les niveaux de PEEP. Concernant la PAM, nous ne reviendrons pas sur son importance dans le développement de l'IRA, maintes fois abordée précédemment dans ce rapport. Concernant l'interaction avec la PEEP, nos données confirment de vieux travaux illustrant l'impact de l'augmentation des pressions intrathoraciques sur la baisse du débit cardiaque par diminution de la précharge [340].

Cette étude, bien que novatrice par son objectif d'étude des interactions ventilateur – système circulatoire – fonction rénal souffre cependant de plusieurs limites qu'il convient de décrire. Son caractère rétrospectif, inhérent aux études de cohortes, ne permet pas la prise en compte de l'ensemble des facteurs de confusion. Parmi certaines données potentiellement importantes, l'absence de données appréciant le débit cardiaque ou le débit sanguin rénal apparaît comme la plus préjudiciable. Troisièmement, notre cohorte est remarquable par la sévérité relativement faible des

patients la constituant, comme peut l'en témoigner la mortalité particulièrement basse observée, y compris parmi les patients ventilés, limitant ainsi l'extrapolation de nos résultats. Cependant, on pourrait considérer que ce qui est rapporté chez les patients de faible gravité pourrait être amplifié chez les patients de gravité élevée. Quatrièmement, la sélection des patients dont la mesure de la PVC était disponible à la fois à J1 et à J2 est un biais de sélection qui limite aussi la généralisation de nos résultats. Ajouté à cela, nous ne pouvons pas faire la différence entre l'élévation de PVC induite par la surcharge liquidienne de celle induite par de l'insuffisance ventriculaire droite. Cinquièmement, nous ne pouvons pas être sûrs que l'absence de preuve d'une relation non linéaire entre le niveau de PEEP et les résultats reflète l'association réelle, car nous n'avons trouvé une association significative qu'avec la catégorie de PEEP la plus élevée après transformation en variable catégorielle. Sixièmement, nous n'avons pas été en mesure d'utiliser une analyse classique du risque concurrentiel, car le temps dans notre ensemble de données a été recueilli comme une variable discrète. Cependant, la régression logistique multinomiale a été démontrée adaptée pour ce type de données [30]. Enfin, l'horizon temporel limité que nous avons choisi peut sous-estimer la relation entre les facteurs que nous avons recueillis et l'apparition de l'aggravation de la fonction rénale. Cependant, cela correspond à l'apparition précoce de l'IRA décrite précédemment chez les patients en soins intensifs [31] et à l'impact très rapide des paramètres de ventilation mécanique sur la fonction rénale dans les études physiologiques animales [32] et humaines [33].

11.2.2.2 Impact de l'hypercapnie sur la survenue d'une IRA chez les patients admis pour SDRA

Nous avons aussi observé que l'IRA sévère est particulièrement fréquente chez les patients admis pour formes sévères de COVID-19, majoritairement relié à la présence de NTA et associée à 3 facteurs : un antécédent d'hypertension artérielle, une instabilité hémodynamique et l'élévation de la pCO₂.

Alors que les 2 premiers cités sont largement et historiquement rapportés dans la littérature, l'impact de la pCO₂ sur la fonction rénale semble bien moins documenté.

Pourtant l'hypercapnie permissive est une pratique de ventilation mécanique communément acceptée, dans laquelle les volumes courants et la ventilation alvéolaire sont réduits pour diminuer les lésions de VILI [534]. Bien que l'on ait supposé que les effets bénéfiques de cette stratégie ventilatoire protectrice sur les poumons résultent d'une diminution des traumatismes induits sur un parenchyme respiratoire préalablement lésés, de nouvelles données suggèrent un effet indépendant de l'hypercapnie permissive sur la protection des poumons [535]. Et s'il n'existe pas de directives universellement acceptées pour guider l'approche de la ventilation mécanique, y compris chez les patients atteints de SDRA, de nombreux médecins utilisent la stratégie évaluée dans l'essai clinique de l'ARDS Network

retrouvant un bénéfice de la ventilation à faible volume courant [534]. Cette approche, préconisant l'utilisation d'un volume courant de 6 ml/kg de poids corporel idéal avec pour objectif le maintien d'une pression statique/de plateau des voies aériennes ≤ 30 cmH₂O, autorise l'installation d'une hypercapnie si nécessaire. Plus récemment, si les objectifs de pression statique/de plateau de cette approche ventilatoire semble laisser place à des objectifs de pression motrice ≤ 15 cmH₂O, aucune recommandation n'est proposée concernant la gestion de l'hypercapnie observée chez les malades [536, 537]. Pourtant, l'acidose respiratoire induite reste un domaine à forte incertitude clinique en particulier sur les seuils de pH et de pCO₂ jugés comme trop sévères et nécessitant le recours d'une intervention thérapeutique [538].

Nous avons démontré dans la section 1.2.1.1.1, que l'acidémie induite par l'IRA entraînait des manifestations diverses à l'origine de la sur-mortalité à court terme observée après une IRA. Toutefois, nous discutons dans ce chapitre spécifique des effets de l'acidose métabolique et non respiratoire, comme celle observée dans l'hypercapnie permissive. Dans les modèles animaux et les études humaines, il a été suggéré qu'une hypercapnie pouvait entraîner une diminution des résistances vasculaires systémiques associée à une diminution de la contractilité cardiaque [539, 540]. L'utilisation de trométhamine, tampon ne générant pas de CO₂ (contrairement au bicarbonate), a permis une augmentation de la contractilité myocardique et de la PAM chez les patients présentant une hypercapnie [541]. Cependant, ces données sont à prendre avec précaution car l'impact sur le débit cardiaque semble assez modéré [540, 541]. Autre hypothèse décrite, l'hypercapnie serait à l'origine d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, entraînant dès lors une dysfonction ventriculaire droite [542]. Néanmoins, à ce jour les données de la littérature sur l'impact de l'hypercapnie reste controversées. Certains auteurs rapportant même un bénéfice direct de l'acidose hypercapnique [535]. Parmi les mécanismes proposés, le déplacement vers la droite de la courbe de dissociation oxygène-hémoglobine permettant une amélioration de la déviance d'oxygène aux tissus et une activité anti-inflammatoire [543, 544].

Notre travail présente toutefois un nombre important de limites qu'il convient de surligner. Le caractère monocentrique de l'étude et la taille de l'échantillon relativement faible limite ainsi la puissance statistique et l'extrapolation de nos résultats. Par ailleurs, parmi la population étudiée, 17 patients (soit 1/5^e de l'échantillon) n'ont pas été intubés. Toutefois, seul 1 patient non intubé a développé une IRA et l'analyse de sensibilité réalisée uniquement chez les patients ayant reçu une ventilation mécanique invasive ne retrouve pas de différence de résultats. Enfin, nous avons choisi une forme particulière de SDRA : le COVID-19. Cela limite bien sur la encore l'extrapolation des résultats sur les autres formes de SDRA, qu'ils soient d'origine pulmonaire ou extrapulmonaire. Cependant l'hypothèse d'une cytotoxicité directe du SARS-CoV-2 est controversée, et les résultats histologiques, retrouvant une nette prédominance de NTA plaide en faveur d'une IRA développé dans les suites

d'une agression principalement ischémique, retrouvée dans les autres formes de SRA. Enfin, les résultats similaires d'IRA retrouvée chez les patients atteints de SDRA non associés au COVID sont aussi un argument en faveur d'une atteinte par mécanismes indirects [173, 495].

11.2.3 Effet des variations de chlore sur l'IRA : un mécanisme complexe probablement plus dynamique que répondant à une valeur seuil

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que les dyschlorémies observées à l'admission et durant l'hospitalisation en réanimation, étaient associées à un mauvais pronostic rénal. Bien qu'hypothétiques, plusieurs mécanismes physiopathologiques provoqués par des variations de chlore sanguin ont été démontrés comme délétères sur le tissu rénal.

Le plus connu est probablement la dysrégulation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire, secondaire à une charge en chlore élevée et persistante dans la *macula densa*, entraînant alors une vasoconstriction des artéioles efférentes et une diminution de la perfusion corticale [385]. Cependant, cette hypothèse a été récemment remise en question par l'étude d'Olivier et al, qui a comparé l'effet du NaCl_{0,9%} à une solution balancée dans un modèle animal de choc septique. Alors que les auteurs avaient bien observé l'installation d'une acidose hyperchlorémique chez les animaux recevant du NaCl_{0,9%}, ils n'avaient pas retrouvé de différence concernant le DSR, les résistances artérielles rénales et/ou la survenue d'une IRA [386].

Outre cet effet vasculaire, plusieurs études expérimentales ont rapporté une réponse inflammatoire plus importante secondaire à l'acidose hyperchlorémique, en partie médiée par l'IL-6 et l'IL-10. Nous avons déjà décrit précédemment que ces deux médiateurs inflammatoires font partis de ceux régulièrement identifiés comme des déterminants potentiels du développement de l'IRA en situation inflammatoire. Brièvement, Nechemia-Arbely et al avaient retrouvé une augmentation significative de l'expression de l'IL-6 et de l'activation de STAT3 dans les cellules épithéliales des tubules rénaux au cours du développement de la lésion, suggérant un rôle critique de la signalisation de l'IL-6 dans le processus inflammatoire de l'IRA [33]. Cette association a ensuite été confirmée dans une étude observationnelle prospective multicentrique incluant 192 patients admis en soins intensifs pour sepsis et choc septique avec recueil quotidien des paramètres inflammatoires dans les 48 premières heures. Dans cette étude, l'IRA sévère était associée à des niveaux plus élevés d'IL-6, d'IL-10 et de facteur inhibiteur de la migration des macrophages [34].

Enfin, l'hyperchlorémie a également été identifiée comme un agent stimulant la production d'AngII et d'aldostérone afin d'augmenter l'excrétion d'acide en réponse à une acidose métabolique [387]. L'AngII est un facteur clé favorisant la fibrose rénale par le biais de multiples voies de signalisation telles que l'inflammation tubulaire et glomérulaire, l'activation de la cascade de coagulation et l'adhésion microvasculaire des leucocytes [36-38].

Pour évaluer la relation entre la chlorémie et l'IRA, plusieurs modèles ont été testés dans notre étude. Tout d'abord, nous avons évalué l'effet de la chlorémie de base à l'admission en réanimation. Nous avons ainsi constaté que la chlorémie de base, en tant que covariable continue, était inversement associée au résultat rénal, suggérant un " effet protecteur " d'une chlorémie plus élevée. Cependant, cette observation est évidemment biaisée par une relation non linéaire entre la chlorémie initiale et l'IRA, qui suit plutôt un aspect de courbe en U. Dans une analyse rétrospective multicentrique d'une cohorte de 34 801 patients, Kimura et al ont identifié une relation d'aspect similaire entre la première chlorémie observée à l'admission en soins critiques et la survenue d'une IRA, d'un décès en réanimation et d'un décès à l'hôpital. De façon similaire à nos résultats, un risque plus élevé d'IRA a été observé chez les patients dont la chlorémie était inférieure à 94 mmol/L [545]. En utilisant la chlorémie au début de l'EER, Kee et al ont rapporté un taux plus élevé de récupération non rénale chez les patients hypochlorémiques et hyperchlorémiques (respectivement 60% et 29,5%) par rapport à une chlorémie normale (16,8%), illustrant à nouveau une relation en forme de U avec le pronostic rénal [507]. Dans notre travail, nous avons aussi constaté que l'hypochlorémie et l'hyperchlorémie à l'admission en soins intensifs étaient fortement associées à la survenue d'une IRA, mais qu'à la différence de l'hyperchlorémie, l'association avec l'hypochlorémie semble diminuée après ajustement avec la présence d'un état de choc, d'une septicémie et la valeur de l'urée sérique à l'admission. Si l'hypothèse la plus probable expliquant la relation entre la présence d'une hypochlorémie et la survenue IRA pourrait être attribué à un état d'hypovolémie sévère des patients à l'admission, il est toutefois impossible d'exclure l'impact d'un volume plus élevé de liquide administré, entraînant une cinétique d'élévation du chlore sanguin plus brutale. Malheureusement, l'absence de données concernant les volumes administrés des solutés d'hydratation par voie intraveineuse ne peut nous permettre de corroborer cette hypothèse.

En utilisant toutes les valeurs de la chlorémie pendant le séjour en soins intensifs comme covariable dépendante du temps par l'intermédiaire d'une analyse de survie adaptée aux risques concurrents, nous avons aussi identifié les deux dyschlorémies comme associées à l'IRA, avec une relation plus forte concernant l'hyperchlorémie. C'est évidemment le résultat le plus intéressant car les modèles incluaient l'intégralité des données longitudinales recueillies. Contrairement à l'hypochlorémie, l'hyperchlorémie a été beaucoup plus souvent évaluée et identifiée comme un facteur de risque d'IRA chez les patients admis en réanimation pour sepsis, de soins neurologiques critiques, de chirurgie cardiaque, de pancréatite sévère et de patients non sélectionnés en soins intensifs [509, 546–550]. Cependant, certains résultats discordants ont également été publiés. En analysant 1045 patients admis en soins réanimation pour sepsis ou choc septique, Yessayan et al n'avaient pas observé d'association significative entre les variations de chlore (défini par les différences de chlorémie entre J0 et J3) et l'IRA (OR = 1,04 [0,97 - 1,11], p = 0,27). Cependant, cette étude était limitée par le choix du modèle de régression logistique, non adapté à l'évaluation des données temporelles et par le biais d'immortalité induit par le

paramètre d'intérêt (qui imposait de rester à risque à 72h) [511]. Dans l'analyse post-hoc de l'essai HYPER2S comparant l'administration d'une NaCl_{0,9%} avec NaCl_{3%} pour le traitement de l'hypotension artérielle dans le choc septique au cours des 72 premières heures, Commereuc et al ont comparé le devenir rénal des patients selon la présence d'une hyperchlorémie durant le séjour. En utilisant un modèle Cox Cause-spécifique avec la chlorémie comme covariable dépendante du temps, les auteurs n'avaient pas montré d'association entre l'hyperchlorémie et l'IRA. Une tendance inverse était même plutôt rapportée (HR ajusté = 0,88 [0,96-1,00], p = 0,06) [513]. Une des raisons principales de ces résultats pourrait être la sévérité des patients inclus, particulièrement importante, expliquant une incidence élevée d'IRA stade 3 (le recours à l'EER a été utilisé pour plus d'un tiers de la population étudiée) ainsi que la mortalité (37%). On pourrait donc émettre l'hypothèse que l'hyperchlorémie pourrait être un indicateur de l'importance de l'administration de liquides dont les bénéfices chez les patients sévères l'emportent alors sur les effets délétères potentiels de l'acidose hyperchlorémique.

À notre connaissance, notre étude est la 1^{ère} à évaluer le risque selon les différentes trajectoires de chlorémie sans se limiter à une perturbation ponctuelle de ce biomarqueur. Par cette analyse, nous avons mis en évidence que les patients ayant une faible valeur initiale de chlorémie suivie d'une forte augmentation pendant le séjour en réanimation étaient les plus à risque de développer une IRA, suivis par les patients ayant une valeur initiale de chlorémie dite normale précédant une lente augmentation, puis les patients ayant une première valeur de chlorémie élevée suivi d'une lente diminution et enfin les patients ayant des valeurs de chlorémie normales durant l'intégralité du séjour. Si les classes associées à un risque plus élevé de dysfonction rénale aiguë ne sont pas surprenantes, le fait que les patients, dont la première valeur de chlore mesurée dans le sang était rendue normale et dont la valeur augmentait ensuite lentement, représentaient la seconde classe la plus à risque d'IRA pourrait être intrigant. Cependant, il a été observé qu'une augmentation modérée de la chlorémie pouvait avoir un impact au niveau rénal, y compris chez les patients présentant des valeurs de chlore sanguin situées dans les bornes dites normales à l'admission en réanimation [509, 551]. Une hypothèse pourrait être de considérer l'augmentation de la chlorémie comme un inhibiteur de mécanismes adaptatifs sur l'hémodynamique intrarénal, qui s'ajoutant à l'ensemble des mécanismes néphrotoxiques préalables, augmente ainsi le risque de survenue d'une IRA.

Cette étude présente toutefois plusieurs limites, principalement liées à sa conception rétrospective, ce qui ne permet pas d'établir un lien de causalité définitif. De plus, nous n'avons pas été en mesure de recueillir des données relatives aux caractéristiques lors de l'admission en réanimation et ainsi que les données liées à la prise en charge en ne nous permettant pas de considérer un ensemble plus important de facteur de confusion pouvant avoir un impact tant sur l'évolution du biomarqueur que sur la survenue d'une IRA.

11.3 BILAN DE LA DERNIERE DECENNIES ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE AUTOUR DE L'IRA

11.3.1 Bilan de la dernière décennie : l'ambition de la prédiction précoce, l'impact au long cours de l'IRA et la modification de certains dogmes

Parmi les apports récents, bien que faiblement approché dans cette thèse, il est difficile de ne pas reconnaître l'effort fait dans le diagnostic précoce de l'IRA avec l'émergence des nouveaux biomarqueurs dont les chefs de file sont représentés par la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) et la combinaison de l'*urinary insulin-like growth factor-binding protein* (IGFBP) 7 avec le *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP) 2 [552]. Si leur efficacité dans la reconnaissance précoce de l'IRA est bien prouvée, on notera toutefois un gain relativement modeste en termes de délai diagnostique, s'évaluant en termes d'heures. On peut dès lors s'interroger sur la potentielle contribution thérapeutique de ces outils dans la gestion de l'IRA qui reste à ce jour très incertaine.

A côté de ce défi diagnostique, l'impact thérapeutique a quant à lui été clairement mieux identifié quel que soit l'échelle chronologique utilisée. Rapidement reconnu comme virage pronostique en réanimation, il ne fait plus de doute que l'IRA favorise le développement de la MRC et des pathologies à tropisme cardiovasculaire. Enfin, concernant la prise en charge de l'IRA, l'apport des stratégies d'anticipations mis en exergue par les bundles et surtout l'absence de bénéfice d'une initiation trop précoce de l'EER sont clairement les mesures avec le plus d'impact sur la gestion de la défaillance rénale.

Mais si la recherche a permis de récentes avancées, elle a aussi contribué à la chute de certains courants de pensée. Bien qu'historiquement la 1^{ère} description histologique de l'IRA, la non-prédominance histologique des lésions de NTA chez les malades atteints de sepsis et l'absence de chute du DSR sur les modèles animaux ont fait reconsidérer l'ischémie comme mécanisme principal d'IRA survenant en contexte septique au profit d'un caractère néphrotoxique de l'inflammation. Sur le plan de la prévention, si l'hyperhydratation a longtemps été recommandée afin de protéger le rein à la phase aiguë des états de choc faisant la part belle aux attitudes libérales concernant la gestion de l'hydratation, il est maintenant bien démontré que l'excès d'hydratation est un facteur de risque majeur d'IRA et que les stratégies restrictives sont a minima équivalente sur le risque rénal.

11.3.2 Perspectives à venir : un terrain de jeu large faisant la part belle aux innovations thérapeutiques

En 2022, de nombreuses incertitudes persistent concernant l'IRA. Parmi celles revenant régulièrement, l'impact de l'étiologie de l'IRA est encore à ce jour très incertain. Si quelques récents travaux suggèrent un retentissement plus important avec les IRA acquises ou celles associées aux sepsis, la difficulté dans la

reconnaissance du diagnostic étiologique rend difficile cette évaluation. Dans un état d'esprit similaire, l'excès de sur risque cardiovasculaire et de MRC chez certains patients, y compris récupérant une fonction rénale dite normale, expose la problématique concernant la définition de la récupération rénale. Concernant le traitement de l'IRA, l'impact d'une détection précoce et le recours aux bundles une fois l'IRA installée est encore à ce jour inconnu bien que prometteur. Enfin, si les récents essais ont permis une nette avancée concernant le délai d'initiation de l'EER, plusieurs éléments d'optimisation restent à ce jour très incertain. Dans cet esprit, la société européenne de médecine intensive réanimation (ESCIM) a récemment proposé une liste prioritaire des 9 essais à mener dans le champ de l'IRA (**Table 29**) [553].

Table 29. Liste établie par la chair *Acute Kidney Injury* de l'ESCIM des essais prioritaires portant sur l'IRA (adapté selon Picckers et al [553])

Essai clinique comparant une initiation précoce vs tardive de l'EER avec critères d'inclusion guidés par des biomarqueurs diagnostiques d'IRA non transitoire
Essai clinique évaluant l'impact de bundle thérapeutique de l'IRA comparé à une stratégie gold standard
Essai clinique évaluant l'impact de bundle en prévention de l'IRA chez une population à haut risque d'IRA comparé à une stratégie gold standard
Essai randomisé en clusters évaluant l'impact des dispositifs de e-alerts au sein d'une population à haut risque
Essai clinique comparant la nature (balancés ou non) et le volume (stratégie libérale vs restrictive) des solutés de remplissage avec un critère de jugement centré sur l'IRA.
Essai clinique évaluant des critères de sevrage de l'EER comparé à une stratégie gold standard sur le pronostic rénal avec analyse médico-économique
Essai clinique évaluant l'impact d'une stratégie de déplétion hydrosodée active chez les patients en hyperinflation comparé à une stratégie gold standard sur le risque de développer une IRA
Essai clinique évaluant l'impact du suivi spécialisé néphrologique chez les patients sortis vivant d'un séjour et exposé à une IRA
Analyse de l'association entre la réserve de fonction rénale (éventuellement mesurée par charge protidique) sur le pronostic rénal à court et long terme.
Essai évaluant l'efficacité de traitement pharmacologique permettant la restauration de voie physiopathologique favorisant l'IRA

11.3.3 Bilan synthétique de la thèse

Cette thèse bien que composée de travaux majoritairement rétrospectifs avec un impact limité apporte toutefois sa pierre à l'édifice dans la compréhension et la gestion de l'IRA et présente quelques aspects novateurs.

Le 1^{er} que nous pouvons citer est le choix de l'arrêt cardio-circulatoire. Bien moins étudié que le sepsis ou le post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, l'arrêt cardio-

circulatoire est un pourtant un modèle assez unique d'ischémie-reperfusion sévère comme le témoigne la forte incidence d'IRA.

Le 2nd point à relever est que nous avons délibérément utilisé des méthodes d'analyse adaptées à la situation complexe de l'étude de l'IRA en tant que critère de jugement ou de covariable d'intérêt.

Enfin, le dernier aspect innovant réside dans l'intérêt que nous avons porté sur l'identification de facteurs de risque iatrogènes afin de mieux identifier les situations à risque mais surtout l'émission d'hypothèses quant à de potentielles modifications concernant la gestion thérapeutique de l'IRA.

12 ANNEXES

12.1.1 Revue de la littérature sur l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Outcome of Acute Kidney Injury: How to make a difference?

Matthieu Jamme^{1,2,3}, Matthieu Legrand⁴, Guillaume Geri^{2,3,5}

1. Service de réanimation, Hôpital de Poissy, CHI Poissy Saint Germain, Poissy, France
2. INSERM UMR 1018, Equipe Epidémiologie clinique, CESP, Villejuif, France
3. Université Paris Saclay
4. Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California San Francisco, United-States.
5. Service de médecine intensive réanimation, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne Billancourt, France

Running title: Long-term outcome of AKI ICU patients

Keywords: acute kidney injury, long-term outcome, chronic kidney disease, intensive care

Words count: 4.314

Corresponding author: Matthieu Jamme, Service de réanimation polyvalente, Hôpital de Poissy, 10 rue du champ Gaillard, 78300 Poissy, France. Phone : +33 1 39 27 52 02.

eMail : matthieu.jamme@ght-yvelinesnord.fr

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is one of the most frequent organ failure encountered among intensive care unit patients. In addition to the well-known immediate complications (hydroelectrolytic disorders, hypervolemia, drug overdose), the occurrence of long-term complications and/or chronic comorbidities related to AKI has long been underestimated. The aim of this manuscript is to briefly review the short and long-term consequences of AKI and discuss strategies likely to improve outcome of AKI.

Main body: We reviewed the literature, focusing on the consequences of AKI in all its aspects and the management of AKI. We addressed the importance of clinical management for improving outcomes AKI. Finally, we have also proposed candidate future strategies and management perspectives.

Conclusion: AKI must be considered as a systemic disease. Due to its short- and long-term impact, measures to prevent AKI and limit the consequences of AKI are expected to improve global outcomes of patients suffering from critical illnesses.

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is one of the most frequent organ failure encountered in intensive care units (ICU). Since his first definition by Homer W. Smith in the fifties (1), more than thirty different definitions have been used, leading to a sizeable epidemiological heterogeneity (2) with incidence ranging from 5 (3) to 25% (4).

Since 2004, three definitions, based on serum creatinine (SCr) and urine output, respectively: RIFLE (5), AKIN (6), and the actual KDIGO classification (7) have been proposed allowing homogenization of AKI definition as well as epidemiological association between AKI and chronic kidney disease (CKD). Based on the most recent KDIGO definition, AKI occurs in more than a third of ICU patients (8,9).

Why physicians should worry about AKI?

Occurrence of AKI represents a sharp prognostic turn for patients by affecting both short- and long-term prognosis.

AKI and global (short and long-term) prognosis

The multinational EPI-AKI study has highlighted that AKI was associated with short-term mortality in a severity-dependent manner (OR = 2.19 [1.44-3.35], 3.88 [2.42-6.21] and 7.18 [5.13-10.04] for KDIGO stage 1,2 and 3, respectively) (8). All subgroups of ICU patients seemed to be affected (10–15). A poor short-and mid-term outcome was also observed in patients with sub-clinical AKI (defined by positive biomarkers of kidney injury but not meeting the current definition of AKI) (16).

Moreover, AKI has been repeatedly associated with poor long-term outcomes (17). In a large study reporting one-year outcome of more than 16,000 patients discharged alive from the hospital and who suffered AKI in ICU, five profiles were identified according to the renal status during ICU and hospital stay: patients with early (< 7 days from admission) or late (> 7 days) sustained recovery, relapse with (relapse no recovery) or without altered renal function at hospital discharge (relapse recovery) and sustained renal failure (18). Patients with altered renal function at hospital discharge (never reversed or relapse no recovery) had the worst outcome. Interestingly, even patients who apparently recovered from AKI at ICU discharge (based on serum creatinine) but with positive biomarkers of kidney injury had a higher risk of death during the year following ICU discharge. Once again, this suggests that beyond the impact of decrease renal function, kidney damage impacts long-term outcomes (19).

AKI and Chronic kidney disease (CKD)

The end of 2010s has been marked by the publication of several studies that highlighted an association between AKI and subsequent CKD occurrence. Wald et al. have compared 3,769 to 13,598 matched patients treated or not treated with renal replacement therapy (RRT) in ICU and observed a higher incidence of end-stage renal disease with RRT (2.63 vs. 0.91/100 patient-years, hazard ratio = 3.23 [2.70-3.86]) (20).

In a Swedish national cohort of 97,782 ICU patients, Rimes-Stigare et al have reported

that patients who suffered *de novo* AKI had an increased risk of CKD (adjusted incidence rate ratio = 7.6 [95%CI 5.5-10.4]) and end-stage renal disease (ESRD) (adjusted incidence rate ratio = 22.5 [95% CI 12.9-39.1]) compared to patients without AKI during their ICU stay (21). The same group identified that CKD at ICU admission and severity of AKI was associated with ESRD in 1-year survivors (22). Similar observations were made in specific subgroups like elderly (23), pediatric (24), diabetic (25), post-cardiac surgery (26), or resuscitated cardiac arrest patients (27).

Interestingly, patients who fully recover at hospital discharge remain at risk of CKD one year afterwards, particularly in the case of subsequent episodes of AKI during the ICU stay (18). Of note, all these studies were retrospective or provided results from electronic administrative datasets with significant risk of bias. A major recent prospective study clarified the association between AKI and CKD. In the Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae IN Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study, a multicenter prospective study comparing 769 patients with or without AKI, the authors observed that an increased urinary albumine-to-creatinine (ACR) ratio at 3 months after discharge was the most predictive biomarker of kidney disease progression (HR = 1.25 [1.10-1.43] per doubling of urine ACR, $P < 0.001$). Interestingly, in multivariable analysis, AKI occurrence was not associated with kidney disease progression (28). However, we should not neglect the importance of AKI in the evaluation of renal prognosis regards to the sensitivity analyses performed using the urine protein-to-creatinine ratio instead of urine ACR. In that case, AKI became strongly associated (HR = 2.53 [1.21-5.25], $p = 0.01$) with kidney disease progression.

Moreover, C statistic used to discriminate risk of poor renal outcome was better in the latter (0.84 vs 0.79).

Our current understanding is that an acute episode leaves an imprint (which is expected to be, biologically, of epigenetic nature) able to promote renal fibrosis (29,30). However, mechanisms leading to CKD in this context are not yet fully understood.

AKI and long-term cardiovascular risk

In several extensive large cohort studies, AKI has been associated with an increased risk of a cardiovascular events (31–33), especially heart failure. In a recently published meta-analysis, Otudayo et al. reported a 58%, 40%, and 15% increased risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke, respectively (34). Mechanisms leading to cardiovascular events are not elucidated so far. Accelerated atherosclerosis might be a contributing factor (35). In a translational study performed in 968 adults undergoing cardiac surgery, patients with clinical AKI, and elevated cardiac injury biomarkers at day 1-3 were strongly associated with long-term cardiovascular events. Other mechanisms involving mitochondrial dysregulation have also been suggested. Sumida et al showed increased cardiomyocyte apoptosis and cardiac dysfunction after renal ischemia reperfusion in a mouse model. The authors also observed a significant increase of mitochondrial fragmentation in cardiomyocytes with an accumulation of an unique fission regulation protein: Drp1 (36).

In contrast, urinary kidney injury biomarker at day 1-3 were not associated with

outcome (37). These results suggested that AKI was indicative of cardiovascular stress rather than an independent renal pathway. However, an association between the occurrence of cardiovascular events and AKI remaining after adjustment for cardiovascular risk factors and preclinical data argue for a direct impact of AKI on cardiovascular damage (38).

This hypothesis has also been demonstrated in a murine experimental work highlighting the role of the galectin-3 pathway (39). Prud'homme et al. have evidenced AKI increased galectin-3 expression, which induced cardiac inflammation with macrophage infiltration and cardiac fibrosis resulting in cardiac dysfunction.

The three critical stages of renal management: before, during, and after AKI (Figure 1).

Before AKI: Prevent AKI to occur

The cornerstone of AKI prevention in ICU patients is the management of hemodynamics, including appropriate volume of fluids, the choice of fluids and of vasoactive drugs. Even if the pathogenesis of AKI in ICU patients may rely on different mechanisms (8,40), hemodynamic optimization appears essential to prevent alterations of renal blood flow (RBF) (41).

Hemodynamic management

Appropriate volume replacement should be performed as early as possible while keeping in mind that fluid overload was reported to be associated with poor prognosis in AKI patients (42,43). This apparent antagonist observation probably

highlights the higher severity of AKI patients requiring higher volume of fluids and the critical role of the timing of fluid administration during the course of critical illness. Since the first alarming publications about the nephrotoxicity of artificial colloids (44,45), although probably less harmful in less severe patients (46), crystalloids are the solutions of choice for ICU patients (47,48). Indirect and observational results suggested better renal outcomes with so-called balanced solutes (49,50). This could have been explained by the deleterious effects of hyperchloremia acidosis induced by a highly concentrated solution in chlorine (51). If these observations could not be verified by the randomized clinical trial SPLIT (relative risk for AKI occurrence within 90 days = 1.04 [0.80-1.36], $p = 0.77$), the absence of sample size calculation added to the non-control administration of the solutes before admission to ICU limited the interpretation of this results (52). In the Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial (SMART) trials in ICU and non-ICU patients, a protective renal effect favoring the use of balanced solution with an absolute reduction in the risk of major adverse kidney events by 1.1 [1.092-1.107] % for ICU patients and 0.9 [0.889-0.911] % for non-ICU patients (53,54) was observed. However, it is important to note that the frailty index calculated for the SMART studies, which is a complementary means to the p-value for the interpretation of the results of the clinical trials, was very low. This observation suggesting a low robustness of the results (55). But frailty index can also be interpreted as the reflection of a consistent choice of the size of the population studied for the size of the effect observed. Finally, its use is recently debated because it has been proven to

lack the ability of the frailty index to quantify deviations from a model's null assumptions (56). While the case of balanced crystalloids vs normal saline is not closed, accumulating evidence strongly suggest that 1) normal saline is not superior to balanced solution and 2) balanced solution are likely to be superior to normal saline in acutely and critically ill patient. Pending ongoing trials, this justifies in our view the use of balanced solutions as first line fluids in ICU patients.

Besides the choice of solute, the concept of the optimal mean arterial pressure target has been advocated for a long time. In the EPI-AKI study, factors associated with AKI included a past medical history of hypertension or shock at ICU admission, with higher simplified acute physiology score 3 (8). These results are in line with those of the SEPSIS-PAM trial (57). SEPSIS-PAM was a randomized controlled trial (RCT) targeting a mean arterial pressure of either 65 or 85mmHg. It evidenced a significantly lower proportion of severe AKI and rate of renal replacement therapy in patients with chronic hypertension in the higher blood pressure group (31 vs. 42%, $p = 0.04$) (57). This relationship had been demonstrated in physiological studies which strongly suggested that glomerular filtration rate (GFR) and RBF can vary widely across mean arterial pressure (mABP) ranges, but however the impact of raising mABP on renal hemodynamic varies on an individual basis (58). In the 65 trial, a strategy of permissive hypotension strategy vs. usual care in patients aged 65 years or older and admitted to ICU for vasodilatory hypotension was tested. No difference was observed with respect to the incidence of RRT, including among the subgroup of

patient with a history of hypertension (59). However, such a lack of difference should be interpreted with caution due to the small difference of mABP levels between groups (respectively mABP of 67 [64-70] mmHg and mABP of 73 [69-76] mmHg). In another ICU population, renal adverse events were less frequently observed in the high target patients (4 vs. 9 %, $p = 0.002$) in an RCT including patients admitted to the ICU for acute intracerebral hemorrhage (60). Taken together, these findings do not support yet a wide use of higher mABP targets in patients with shock to protect the kidney. However, physiological studies strongly suggest that glomerular filtration rate and renal blood flow can vary widely across mABP ranges and the impact of raising mABP on renal hemodynamic varies on an individual basis (58).

During shock, it has been well demonstrated that a decrease in blood pressure below the limit of renal self-regulatory capacity lead to an almost linear drop in RBF. While norepinephrine remains the first-choice vasopressor to maintain arterial perfusion, its direct effects on RBF remains controversial. On one hand, norepinephrine has been shown to decrease RBF in healthy volunteers and its nephrotoxic impact is frequently used in fundamental research on animal models to promote AKI (61,62). On the other hand, in distributive shock, the use of norepinephrine restores RBF (58,63). Vasopressin has been suggested to improve renal outcomes in preliminary reports. However, vasopressin has not yet been shown superior to norepinephrine in preventing AKI in ICU patients (64–66).

Improve the oxygen supply/need balance

Numerous other procedures aiming to improve intra-renal perfusion or oxygenation have been evaluated, including renal vasodilators, control of renal hypercatabolism, anti-inflammatory and antioxidants drugs. Among them, dopamine is undoubtedly the most extensively studied one. Its administration at low doses ($< 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) inducing special in dopaminergic and β -adrenergic effect and therefore causes renal vasodilatation. However, despite intensive research for more than 30 years, data remain largely inconclusive to prevent occurrence of AKI (67). Other vasodilators agents, like fenoldopam, B-type natriuretic peptide, and levosimendan, have failed to show any renal benefit (68–71). Erythropoietin, steroids, tight glucose control, and numerous metabolic interventions have also been used to prevent kidney damage in various conditions. Except for the control of blood glucose level for which conflicting results have been obtained (72,73), no renal benefit has been observed with these metabolic interventions as well (74–76).

Bundles

Beyond a single intervention, "bundles" have been proposed to prevent AKI (77,78). Bundles are a small, straightforward set of evidence-based practices that have been proven to improve patient outcomes when performed collectively and reliably (**Figure 2**). This seems to allow better recognition (79) and reduce the risk of AKI progression (80). Implementation of bundles has been able to demonstrate a reduction in the incidence of AKI in specific settings such as nephrotoxic AKI or post

cardiac surgery (81,82). Whether implementing those bundles in general ICU population or in sepsis could prevent AKI is still unknown.

During the AKI: Improving early recovery from AKI

Activation of the PGC1 α -NAD pathway

While no specific treatment of AKI is yet available, numerous advances in the understanding of the mechanisms leading to AKI in ischemic or septic conditions have been made over the last years. Among them, the PPAR Gamma Coactivator 1 alpha Nicotinamide Adenine Dinucleotide (PGC1 α -NAD) pathway is one of the most promising targets for AKI. As renal proximal tubular cells are one of the most energy or ATP demanding cells in the body, they are very dependent on mitochondrial function. An increase in the expression of PGC1 α in renal epithelial cells subjected to ischemic stress was found protective, with a rise of NAD⁺ (83,84). Furthermore, decrease expression of PGC1 α was observed on human kidney biopsies in patients with AKI (84). PPAR agonists have been proposed to prevent AKI induced by cisplatin or ischemia-reperfusion (85,86). The first class tested was fibrates, with mixed results (85,86). Another approach was to increase the oxidation of fatty acid (AF) by improving the transport of AF in the mitochondrial matrix using association with carnitine and an activator of the carnitine palmitoyl-transferase 1 also called enzyme of the carnitine shuttle (87). However, these are essentially preclinical data with no evaluation in patients. Nicotinamide (Nam), the amine form of Vitamin B3 (niacin), was identified as a potential stimulator of the production of NAD⁺ (88). After promising pre-

clinical experiments, the administration of Nam was evaluated in the prevention of postoperative AKI in cardiac surgery in a single center trial with encouraging results (89). In this phase 1 pilot study, 37 patients after cardiac surgery were randomly assigned in three groups: placebo, nicotinamide 1g per day and 3g per day. The areas under the curve of all longitudinal SCr measured after randomization were higher in placebo group vs patients received nicotinamide supplementation. While these results deserve to be reassessed in larger samples with more suitable outcome, emerging data linking the NAD + equilibrium to AKI resistance opens a new exciting chapter in AKI research (88,90).

Renal Replacement Therapy: the right time to the right patient

The modality and the timing of initiation of RRT impact renal outcome. Concerning the modalities, it has been historically suggested that continuous techniques is associated with better hemodynamic stability (91). Continuous RRT (CRRT) appear to result into fewer hypotension episodes during RRT sessions, allowing better renal perfusion, and therefore better recovery of renal function (92), potentially due to lower ultrafiltration rate and lower osmotic shifts compared to IHD (93). After identifying 6,627 patients treated by RRT in ICU and survivors at day 90, Wald et al. were able to compare 2,004 patients treated with CRRT with 2,004 patients treated with intermittent hemodialysis (IHD) using a propensity score matching. Patients treated with IHD vs. CRRT were at higher risk of ESRD at 90 days (8.2 per 100 patient-years vs. 6.5 per 100 patient-year; HR = 0.75 [0.65-0.87]) (94). However, these results were not confirmed in a subsequent study, which included 638 patients admitted to a single

tertiary care academic medical center for eight years and treated with RRT. After applying a conditional logistic regression model stratified by propensity score for CRRT, there was no significant higher risk of dialysis dependence at day 90 (OR = 1.19 [0.91-1.55] for CRRT, $p = 0.20$) and day 365 (OR = 0.93 [0.72-1.20] for CRRT, $p = 0.55$). Even if a difference favoring CRRT at day-90 was observed (186/244 (76.2%) for CRRT patients vs. 66/101 (65.3%) for IHD patients, $p = 0.05$), this association did not remain significant at day-365 (95). Exploration of the French electronic health record revealed an association between the use of IHD and the risk of developing CKD among ICU patients (96). The KDIGO guidelines suggest the use of CRRT for patients with unstable hemodynamics but with moderate level of evidence (7), since available RCTs were not designed to address the impact on renal outcome (97). While the timing of renal replacement therapy does not affect survival in critically ill patients (98–102), data suggest potential harm of a liberal use of RRT on renal recovery. No difference in renal recovery was observed at day 90 in both the ELAIN study (9/67 (13.4%) for the early group vs. 8/53 (15.1%) for the delayed group, $p = 0.80$) and the IDEAL-ICU trial (2/101 (2%) for the early group vs. 3/110 (3%) for the delayed group, $p > 0.90$) (99,102). Recently, a higher RRT-dependence among survivors at day-90 was observed in the STARRT-AKI study (85/814 (10.4%) for the accelerated group vs. 49/815 (6.0%) for the standard group). Concerning long-term outcome, analysis from the extended one year follow-up of the ELAIN study suggested better prognosis of early initiation of RRT whether in terms of mortality (absolute difference -19.6 (-32; -7.2) %,

$p < 0.01$) or recover of renal function (absolute difference = -34.8 (-54.6; -15) %, $p = 0.001$) (103).

After AKI: Preventing the long-term consequences

The maladaptive repair concept and the evolution to the renal fibrosis

For a long time the suspected renal lesion of AKI was acute tubular necrosis (ATN), otherwise described as transient with full recovery. It is now well established that the repair after ATN is ultimately imperfect, culminating in the concept of "maladaptive repair." This "maladaptive repair" initiates fibrogenesis even when morphology and renal function have apparently returned to normal. Similarly, increasing evidence in kidney transplants suggests that ischemic episodes are connected to transplant fibrosis (104). So far, four significant pathways have been identified to trigger fibrosis after an episode of transient AKI: (a) the epigenetic silencing of *RASAL1*, a proliferation inhibitor, in myofibroblasts; (b) the cell cycle arrest in G2/M in tubular epithelial cells (the G2/M phase is where the epithelial cell function is closer to a mesenchymal one); (c) down-regulation of FA oxydatoin in tubular epithelial cells (105–107); and the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (SRAA) (108–110).

Blocking the Renin-angiotensin system to prevent fibrinogenesis

Activation of the SRAA is a key pathway for the development of chronic cardiovascular disease.

Angiotensin II (AngII) has been shown to induce cytokine secretion by tubular cells and promoting the accumulation of inflammatory cells in both the tubular and glomerular compartments (108). The MD2/TLR4/MyD88 plays a pivotal role in mediating the proinflammatory effects of AngII (109). Further damage to the kidney may arise from the activation of the coagulation cascade and leucocyte adhesion in microvessels (111). Reciprocally, antagonization of AngII confers renal protection in a model of subtotal nephrectomy in rats (110). Unsurprisingly, AngII has been widely utilized to enhance the onset of renal injury in animal models. Additionally, robust data suggest that AngII is a crucial contributor to the progression of renal fibrosis and chronic kidney disease via tissue inflammation and matrix protein deposition (109). Conversely, some experimental work has suggested a deficit in SRAA activity, contributing to vasoplegia during distributive shock (112). AngII has been investigated to restore the arterial pressure in patients on high doses of vasopressors in a recent RCT (113). However, the long-term assessment, in particular concerning the occurrence of CKD in survivors, has not yet been carried out, particularly in patients treated for an extended period of time (114).

On the other hand, several observational data suggest a beneficial effect of blocking the SRAA in patients recovering from AKI. In a cohort of 611 patients with AKI during ICU stay and discharged alive from ICU, the presence of SRAA inhibitor at ICU discharged was associated with lower mortality with a propensity-score matched hazard ratio of 0.48 [0.27-0.85], $p < 0.01$) (115). Similar results were observed in another large Canadian cohort, including 46,253 patients who suffered AKI during

hospitalization. Blocking SRAA was associated with better outcomes at two years (HR = 0.85 [0.81-0.89], $p < 0.01$) but was not associated with ESRD or composite outcome composed by ESRD or sustained doubling of serum creatinine (116). These results were not observed in an ancillary study of the AKIKI trial, which failed to evidence any beneficial association between SRAA blockers and 2-years outcomes in KDIGO3 survivors (117). Of note, this study was likely to lack power. No increased risk of recurrent hospitalized AKI was observed after the new use of SRAA blockers suggesting that starting or resuming these medications is safe after AKI (118,119).

Follow-up

While the reassessment of patients three months after AKI is highly recommended by KDIGO guidelines (7), several studies have highlighted the fact that only a small proportion of patients ultimately benefit from this reassessment. Available data show that less than 30% of patients who suffered AKI during hospitalization are reassessed within the first year after discharge, including patients with CKD or pre-existing diabetes (120,121), despite the current recommendation by nephrologists (122). However, such a follow-up seems to impact the outcome through the optimization of treatments, detection and prevention of cardiovascular diseases and prevention of new episodes of AKI. In an Ontario population-based cohort study, 3,877 patients who suffered AKI treated by renal replacement therapy and discharged alive from the hospital were evaluated depending on the completion of a follow-up consultation (123). A visit with a nephrologist within 90 days after discharge was associated with a

24% decrease in mortality after two years of follow-up. However, with the increase in hospitalization rates complicated by AKI, the general application of reassessment may exceed existing capacity of nephrology programs. Given the poor outcome of AKI survivors, RCT and prospective observational studies, as the ongoing French PREDICT multicenter study (124), are needed to determine which subpopulations of patients would benefit most from these interventions.

Perspectives on AKI research: an incredible playground in terms of epidemiology, basic science, and translational research.

In recent years, due to the generalization of big databases, artificial intelligence (AI) techniques have been increasingly crucial in critical care. AKI is not exempt from the application of AI techniques, in particular, to predict AKI occurrence or aggravation (125–129). A deep learning model developed on electronic health records from 703,782 adult patients could predict 55.8% of all episodes of AKI, 90.2% of all AKI requiring dialysis, with a lead time of up to 48h and a ratio of 2 false alerts for every real alert (125). However, the major limitation of these models is that the prediction of AKI is derived from variations in SCr, which remains an imperfect marker for renal function (130).

To date, the search for new biological (plasmatic or urinary NGAL, KIM-1, Cystatin C, TIMP-2, IGFBP7) or non-biological (intrarenal Doppler flow indices) marker of kidney injury represent an essential part of the literature with contradictory results. Rather than helping in the diagnosis of AKI, they can be useful in predicting the most severe

forms of AKI (131) or detect kidney injury in patients not meeting the current definition of AKI (i.e. so called sub-clinical AKI). If both RCTs AKIKI and IDEAL-ICU did not demonstrate any survival benefit according to the time to onset of RRT for all patients with stage 3 AKI, the high mortality rate observed in patients who underwent RRT later justifies the need to identify persistent AKI (98,99). In a multicenter international prospective observation study, Hoste et al. had identified for the first time a new urinary biomarker, the C-C motif chemokine ligand 14 (CCL₁₄), with good discrimination (AUC = 0.83 [0.78-0.87]) (132). If the discovery of CCL₁₄ as a predictor of persistent AKI is not the first one to suggest the role of monocytes/macrophages in the pathophysiology of AKI, especially in sepsis (133), it offers the opportunity to identify new approaches of AKI therapy. Moreover, the promise of early intervention able to improve renal outcome in infraclinic AKI must be encouraged by the development of biomarkers research.

The impact of strategies of RRT on renal recovery remain poorly understood and should be explored. Finally, strategies to prevent long-term development of both chronic and cardiovascular diseases require full attention to limits the AKI "scar".

Finally, behind therapeutic innovations, next years will bring out new endpoints that will allow us to better define endpoints of interest in the setting of AKI (**Table 1**), better report the prevalence of AKI / CKD / ESRD and overall survival, and improve our tools to measure actual real-time GFR, functional renal reserve and kidney damage.

Conclusion

AKI is highly prevalent among ICU patients and has been associated with short and long-term outcomes. Several therapeutic strategies can either prevent or mitigate the consequences of AKI. Future research should now identify sub-phenotypes of AKI with different response to available treatments, tools for earlier and better recognition of kidney damage and renal function and innovative therapeutic strategies with the ultimate goal of improving patient-centered outcomes.

TABLES & FIGURES

Table 1. Classical and potential endpoint used to evaluate efficacy of AKI procedure

	Classical outcome	Potential outcome
Prevention	AKI prevalence Change of biomarker	Real time GFR
Clinical management	ICU death Dialysis dependency at discharge	Time free of RRT AKI as competitive event to death/complicatoin Recovery of renal function Functional renal reserve
Follow-up	Long-term survival End stage kidney disease	Measure of GFR Patient related quality of life

CKD

AKI, acute kidney injury ; GFR, glomerular filtration rate ; ICU, intensive care unit ; RRT, renal replacement therapy ; CKD, chronic kidney disease

Figure 1: The three steps of renal management. Green, yellow and red boxes represented interventions with respectively surely, possibly and insufficient level of evidence of benefit. AKI, acute kidney injury; mABP, mean arterial blood pressure; RRT, renal replacement therapy; SRAA, renin angiotensin aldosterone system.

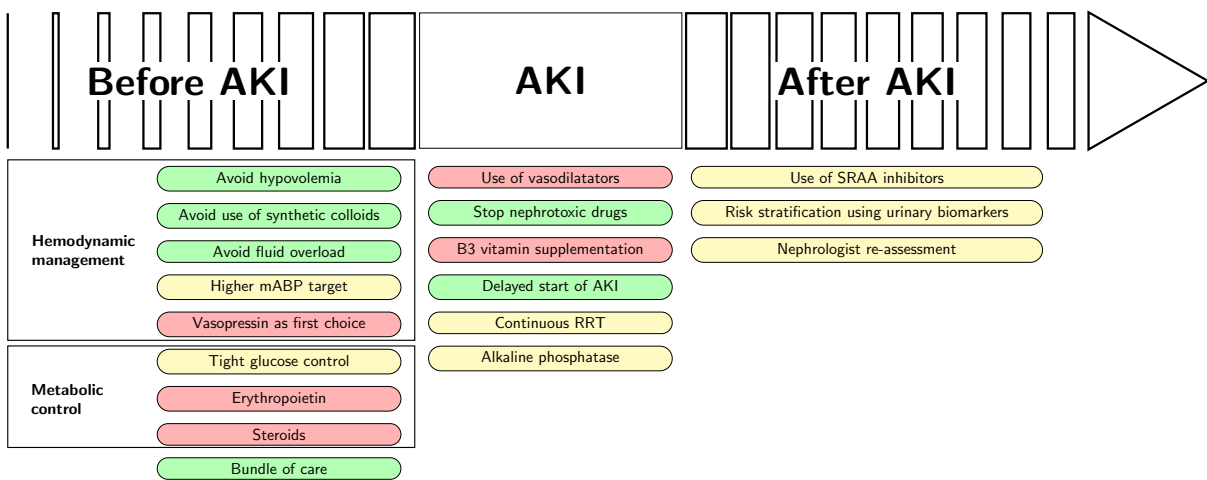
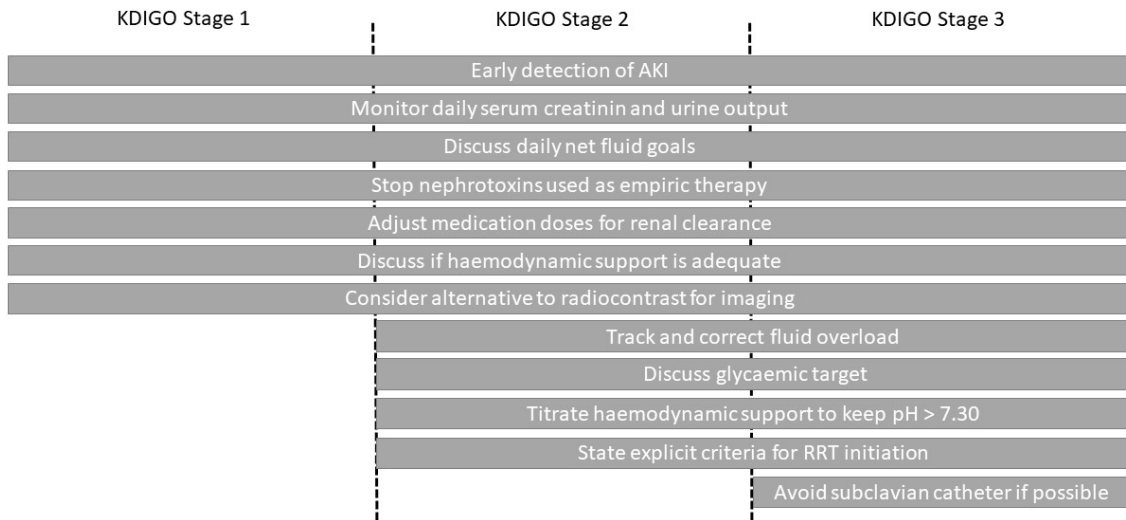


Figure 2: Acute Kidney Injury bundles of care (derived from the KDIGO AKI management guidelines). Grey boxes indicate action to establish according to KDIGO severity stages. AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy.



List of abbreviations

AKI: Acute kidney injury

ICU: Intensive care unit

CKD: Chronic kidney disease

RRT: Renal replacement therapy

ESRD: End-stage renal disease

ACR: Albumine-to-creatinine ratio

RBF: renal blood flow

mABP: Mean arterial blood pressure

GFR: Glomerular filtration rate

RCT: Randomized control trial

PGC1 α -NAD: PPAR gamma coactivator 1 alpha nicotinamide adenine dinucleotide

FA: Fatty acid

CRRT: Continuous renal replacement therapy

IHD: Intermittent hemodialysis

ATN: Acute tubular necrosis

SRAA: Renin-angiotensin-aldosterone system

AngII: Angiotensin II

CCL₁₄: C-C motif chemokine ligand 14

Declaration

Ethics approval and consent to participate

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

Not applicable

Competing interest

Dr Jamme reports lectures fees from Alexion.

Pr Legrand reports lecture fees from Baxter and Fresenius, consulting fees from Novartis and research support from Sphingotec

Pr Geri reports accomodation fees from BD-Bard.

Funding

None

Author's contributions

MJ performed review of the literature. MJ, ML and GG wrote the manuscript. MJ designed figure. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement

None

References

1. Smith HW. *The Kidney: Structure and function in Health and Disease*. Oxford University Press. New York; 1951.
2. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):509–14.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813–8.
4. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):915–21.
5. 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 Aug;8(4):R204-212.
6. 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(2):R31.
7. KDIGO AKI Workgroup. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar;2(1):1.
8. 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 Aug;41(8):1411–23.
9. Fuhrman DY, Kane-Gill S, Goldstein SL, Priyanka P, Kellum JA. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018 Feb 14;8(1):26.
10. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti J-J, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med*. 2005 Dec;31(12):1693–9.
11. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing,

and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care*. 2011 Aug 9;1(1):32.

12. Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care*. 2018 Feb 9;8(1):22.

13. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, Rutter K, Staufer K, Haider DG, et al. Outcome and features of acute kidney injury complicating hypoxic hepatitis at the medical intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):61.

14. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jul 1;9(1):74.

15. Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015 Dec;30(12):2006–13.

16. Dépret F, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Fournier M-C, et al. Incidence and Outcome of Sub-clinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2020 Jun 9 [cited 2020 Jun 17]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201910-1950OC>

17. Mildh H, Pettilä V, Korhonen A-M, Karlsson S, Ala-Kokko T, Reinikainen M, et al. Three-year mortality in 30-day survivors of critical care with acute kidney injury: data from the prospective observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):118.

18. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 16;195(6):784–91.

19. Legrand M, Hollinger A, Vieillard-Baron A, Dépret F, Cariou A, Deye N, et al. One-Year Prognosis of Kidney Injury at Discharge From the ICU: A Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. 2019;47(12):e953–61.

20. 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 Sep 16;302(11):1179–85.

21. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Mårtensson J, Martling C-R, Walther SM, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2015 May 6;19:221.

22. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Mårtensson J, Martling C-R, Bell M. Long-term mortality and risk factors for development of end-stage renal disease in critically ill patients with and without chronic kidney disease. *Crit Care*. 2015 Nov 3;19(1):383.
23. 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 JASN*. 2009 Jan;20(1):223–8.
24. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2014 Nov 21;15:184.
25. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 Nov;6(11):2567–72.
26. Legouis D, Galichon P, Bataille A, Chevret S, Provenchère S, Boutten A, et al. Rapid Occurrence of Chronic Kidney Disease in Patients Experiencing Reversible Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017;126(1):39–46.
27. Jamme M, Ait Hamou Z, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, Bougouin W, Pène F, et al. Long term renal recovery in survivors after OHCA. *Resuscitation*. 2019 Aug;141:144–50.
28. 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 Mar 1;180(3):402–10.
29. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):58–66.
30. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 May;298(5):F1078-1094.
31. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, et al. Long-term prognostic impact after acute kidney injury in patients with acute heart failure. *Int Heart J*. 2012;53(5):313–9.
32. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):409–16.
33. Wu V-C, Wu C-H, Huang T-M, Wang C-Y, Lai C-F, Shiao C-C, et al. Long-term

risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014 Mar;25(3):595–605.

34. Odotayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Jan;28(1):377–87.

35. Go AS, Hsu C-Y, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, et al. Acute Kidney Injury and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Events. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2018 07;13(6):833–41.

36. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, et al. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Oct 1;26(10):2378–87.

37. Parikh CR, Puthumana J, Shlipak MG, Koyner JL, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, et al. Relationship of Kidney Injury Biomarkers with Long-Term Cardiovascular Outcomes after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec;28(12):3699–707.

38. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 3 [cited 2021 Mar 17]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1916393>

39. Prud'homme M, Coutrot M, Michel T, Boutin L, Genest M, Poirier F, et al. Acute Kidney Injury Induces Remote Cardiac Damage and Dysfunction Through the Galectin-3 Pathway. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Oct;4(6):717–32.

40. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med*. 2001 Oct;29(10):1910–5.

41. Moman RN, Ostby SA, Akhoundi A, Kashyap R, Kashani K. Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2018 Dec 10;8(1):124.

42. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(3):R74.

43. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.

44. Rozich JD, Paul RV. Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. *Am J Med*. 1989 Sep 1;87(3):358–60.

45. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noël LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis- like lesions in kidney transplantation. *The Lancet*. 1993 Jul 24;342(8865):248–9.
46. Futier E, Garot M, Godet T, Biais M, Verzilli D, Ouattara A, et al. Effect of Hydroxyethyl Starch vs Saline for Volume Replacement Therapy on Death or Postoperative Complications Among High-Risk Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: The FLASH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jan 21;323(3):225–36.
47. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901–11.
48. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer’s Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124–34.
49. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1566–72.
50. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014 Dec 1;40(12):1897–905.
51. 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 May;88(5):999–1003.
52. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 27;314(16):1701–10.
53. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 17;195(10):1362–72.
54. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):819–28.
55. Ridgeon EE, Young PJ, Bellomo R, Mucchetti M, Lembo R, Landoni G. The Fragility Index in Multicenter Randomized Controlled Critical Care Trials*. *Crit Care*

Med. 2016 Jul;44(7):1278–84.

56. Potter GE. Dismantling the Fragility Index: A demonstration of statistical reasoning. *Stat Med*. 2020 Aug 11;

57. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1583–93.

58. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten S-E. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2011 Jan 1;37(1):60–7.

59. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Mar 10;323(10):938–49.

60. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1033–43.

61. Schrier RW, Arnold PE, Gordon JA, Burke TJ. Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic acute renal failure. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1984 Aug 1;247(2):F365–9.

62. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes ARJ. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26(2):260–5.

63. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR, Ondulik B. Effects of Norepinephrine on the Renal Vasculature in Normal and Endotoxemic Dogs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr 1;159(4):1186–92.

64. Hajjar L, Vincent J, Galas FBG, Rhodes A, Landoni G, Osawa E, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017 Jan;126(1):85–93.

65. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):509–18.

66. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):877–87.

67. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-Analysis: Low-Dose Dopamine Increases Urine Output but Does Not Prevent Renal Dysfunction or Death. *Ann Intern Med.* 2005 Apr 5;142(7):510.
68. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, Alvaro G, Persi B, Maglioni E, et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Dec 3;312(21):2244–53.
69. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RML, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 27;375(17):1638–48.
70. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2021–31.
71. Xiong B, Wang C, Yao Y, Huang Y, Tan J, Cao Y, et al. The dose-dependent effect of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131326.
72. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2008 Mar;19(3):571–8.
73. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2012 Sep;23(6):564–74.
74. Guillemet L, Jamme M, Bougouin W, Geri G, Deye N, Vivien B, et al. Effects of early high-dose erythropoietin on acute kidney injury following cardiac arrest: exploratory post hoc analyses from an open-label randomized trial. *Clin Kidney J* [Internet]. [cited 2020 Feb 21]; Available from: <https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfz068/5519666>
75. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock*. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):118–26.
76. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015 Sep 26;386(10000):1243–53.

77. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005 May;31(5):243–8.
78. Bhagwanani A, Carpenter R, Yusuf A. Improving the management of Acute Kidney Injury in a District General Hospital: Introduction of the DONUT bundle. *BMJ Open Qual* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2020 Feb 20];2(2). Available from: <https://bmjopenquality.bmj.com/content/2/2/u202650.w1235>
79. Selby NM, Casula A, Lamming L, Stoves J, Samarasinghe Y, Lewington AJ, et al. An Organizational-Level Program of Intervention for AKI: A Pragmatic Stepped Wedge Cluster Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Mar 1;30(3):505–15.
80. Kolhe NV, Reilly T, Leung J, Fluck RJ, Swinscoe KE, Selby NM, et al. A simple care bundle for use in acute kidney injury: a propensity score-matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Nov 1;31(11):1846–54.
81. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int.* 2020 Mar 1;97(3):580–8.
82. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017 Nov 1;43(11):1551–61.
83. Li S, Nagothu KK, Desai V, Lee T, Branham W, Moland C, et al. Transgenic expression of proximal tubule peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice confers protection during acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009 Nov;76(10):1049–62.
84. Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, Khankin EV, Bhasin MK, Kim W, et al. PGC1 α -dependent NAD biosynthesis links oxidative metabolism to renal protection. *Nature.* 2016 Mar 24;531(7595):528–32.
85. Nagothu KK, Bhatt R, Kaushal GP, Portilla D. Fibrate prevents cisplatin-induced proximal tubule cell death. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2680–93.
86. Takahashi K, Kamijo Y, Hora K, Hashimoto K, Higuchi M, Nakajima T, et al. Pretreatment by low-dose fibrates protects against acute free fatty acid-induced renal tubule toxicity by counteracting PPAR α deterioration. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 May 1;252(3):237–49.
87. Declèves A-E, Zolkipli Z, Satriano J, Wang L, Nakayama T, Rogac M, et al. Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet-

induced kidney injury. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):611–23.

88. Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, De Franco F, van der Velpen V, Gariani K, et al. De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature.* 2018;563(7731):354–9.

89. Poyan Mehr A, Tran MT, Ralton KM, Leaf DE, Washco V, Messmer J, et al. De novo NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med.* 2018;24(9):1351–9.

90. Guan Y, Wang S-R, Huang X-Z, Xie Q-H, Xu Y-Y, Shang D, et al. Nicotinamide Mononucleotide, an NAD⁺ Precursor, Rescues Age-Associated Susceptibility to AKI in a Sirtuin 1-Dependent Manner. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017 Aug;28(8):2337–52.

91. 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 Jul 18;(3):CD003773.

92. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, Macias WL. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Jan 1;4(7):1413–20.

93. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, Lee T-Y, McIntyre CW. Renal Perfusion during Hemodialysis: Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2019;30(6):1086–95.

94. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, Bagshaw SM, Burns KEA, Friedrich JO, et al. The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study*. *Crit Care Med.* 2014 Apr 1;42(4):868–77.

95. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, Murugan R, Pike F, Palevsky PM, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jan 7;11(1):30–8.

96. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, Schmidt A, Bénard S, Cancalon C, et al. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med.* 2018;46(2):e102–10.

97. 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 Jun;39(6):987–97.

98. 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 Jul 14;375(2):122–33.

99. 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 Oct 11;379(15):1431–42.

100. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet Lond Engl*. 2020 09;395(10235):1506–15.

101. STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, United Kingdom Critical Care Research Group, Canadian Nephrology Trials Network, Irish Critical Care Trials Group, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2020 16;383(3):240–51.

102. 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 May 24;315(20):2190–9.

103. Meersch M, Küllmar M, Schmidt C, Gerss J, Weinhage T, Margraf A, et al. Long-Term Clinical Outcomes after Early Initiation of RRT in Critically Ill Patients with AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar 1;29(3):1011–9.

104. Colvin RB. Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2288–90.

105. 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 Jan;21(1):37–46.

106. 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 May;16(5):535–43.

107. Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM, Müller GA, Kalbacher H, Salant DJ, et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med*. 2010 May;16(5):544–50.

108. Chen J, Chen J-K, Nagai K, Plieth D, Tan M, Lee T-C, et al. EGFR Signaling Promotes TGFβ-Dependent Renal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan 2;23(2):215–24.

109. Xu Z, Li W, Han J, Zou C, Huang W, Yu W, et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2

(MD2). *Sci Rep*. 2017 Mar 21;7:44911.

110. Casare FAM, Thieme K, Costa-Pessoa JM, Rossoni LV, Couto GK, Fernandes FB, et al. Renovascular remodeling and renal injury after extended angiotensin II infusion. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):F1295–307.

111. Álvarez Á, Cerdá-Nicolás M, Nabah YNA, Mata M, Issekutz AC, Panés J, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood*. 2004 Jul 15;104(2):402–8.

112. Antonucci E, Gleeson PJ, Annoni F, Agosta S, Orlando S, Taccone FS, et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock Augusta Ga*. 2017;47(5):560–6.

113. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017 03;377(5):419–30.

114. Jamme M, Hertig A, Rafat C. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017 28;377(26):2603.

115. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2018 May;44(5):598–605.

116. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med*. 2018 01;178(12):1681–90.

117. Scarton M, Oppenheimer A, Chaïbi K, Dreyfuss D, Gaudry S. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers after KDIGO stage 3 acute kidney injury: use and impact on 2-year mortality in the AKIKI trial. *Crit Care Lond Engl*. 2019 29;23(1):148.

118. Hsu C-Y, Liu KD, Yang J, Glidden DV, Tan TC, Pravoverov L, et al. Renin-Angiotensin System Blockade after Acute Kidney Injury (AKI) and Risk of Recurrent AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2020 Jan 7;15(1):26–34.

119. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, Perkins AM, Greevy RA, Vincz AJ, et al. Renin-angiotensin aldosterone inhibitor use at hospital discharge among patients with moderate to severe acute kidney injury and its association with recurrent acute kidney injury and mortality. *Kidney Int [Internet]*. 2020 Sep 8 [cited 2020 Sep 13]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253820310656>

120. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Mar;67(3 Suppl 1):Svii, S1-305.

121. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Hung AM, Speroff T, Ikizler TA, et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012 Feb;23(2):305–12.
122. Karsanji DJ, Pannu N, Manns BJ, Hemmelgarn BR, Tan Z, Jindal K, et al. Disparity between Nephrologists' Opinions and Contemporary Practices for Community Follow-Up after AKI Hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Nov 7;12(11):1753–61.
123. 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 May;83(5):901–8.
124. Geri G, Stengel B, Jacquelinet C, Aegerter P, Massy ZA, Vieillard-Baron A, et al. Prediction of chronic kidney disease after acute kidney injury in ICU patients: study protocol for the PREDICT multicenter prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2018 Jul 6;8(1):77.
125. Tomašev N, Glorot X, Rae JW, Zielinski M, Askham H, Saraiva A, et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature*. 2019;572(7767):116–9.
126. Flechet M, Falini S, Bonetti C, Güiza F, Schetz M, Van den Berghe G, et al. Machine learning versus physicians' prediction of acute kidney injury in critically ill adults: a prospective evaluation of the AKIpredictor. *Crit Care Lond Engl*. 2019 16;23(1):282.
127. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Magaret CA, et al. A clinical, proteomics, and artificial intelligence-driven model to predict acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *Clin Cardiol*. 2019 Feb;42(2):292–8.
128. Rashidi HH, Sen S, Palmieri TL, Blackmon T, Wajda J, Tran NK. Early Recognition of Burn- and Trauma-Related Acute Kidney Injury: A Pilot Comparison of Machine Learning Techniques. *Sci Rep*. 2020 Jan 14;10(1):205.
129. Lin P-C, Huang H-C, Komorowski M, Lin W-K, Chang C-M, Chen K-T, et al. A machine learning approach for predicting urine output after fluid administration. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019 Aug;177:155–9.
130. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol*. 2018 Jan;38(1):3–11.
131. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R25.

132. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, Haase M, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2020 Mar 7]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05919-0>

133. Chousterman BG, Boissonnas A, Poupel L, Baudesson de Chanville C, Adam J, Tabibzadeh N, et al. Ly6Chigh Monocytes Protect against Kidney Damage during Sepsis via a CX3CR1-Dependent Adhesion Mechanism. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016 Mar;27(3):792–803.

12.1.2 Évaluation de l'impact sur le pronostic rénal à court terme de l'administration précoce d'EPO à forte dose chez les patients admis en réanimation pour arrêt cardio-circulatoire : une analyse post-hoc de l'étude EPO-ACR 02

Prevention of post-cardiac arrest kidney injury by early high-dose erythropoietin therapy: a post hoc analysis of a randomized clinical trial.

Lucie Guillemet, MD^{a,b}, Matthieu Jamme, MD^a, Wulfran Bougouin^{a,b,c}, MD, Guillaume Geri, MD^{a,b,c}, Nicolas Deye, MD,^d Benoît Vivien, MD^{e,b}, Olivier Varenne, MD^{z,b} Frédéric Pène, MD^{a,b} Florence Barat, PHARM^{aa} Jean-Marc Treluyer, MD,^{b,cc} Olivier Hermine, MD,^{b,dd} Pierre Carli, MD,^{b,e} Joël Coste, MD,^{b,bb} Alain Cariou, MD,^{a,b,c} for the Epo-ACR 02 Study Group

From the: ^aMedical Intensive Care Unit, Cochin Hospital (APHP), Paris, France; ^bParis Descartes University, Paris, France; ^cINSERM U970 (team 4), Parisian Cardiovascular Research Center, Paris Descartes University, Paris, France; ^dMedical Intensive Care Unit, Lariboisière Hospital (APHP) and INSERM U942, Paris, France; ^eSAMU 75, Necker Hospital (AP-HP), Paris, France; ^zCardiology Department, Cochin University Hospital (APHP), Paris, France; ^{aa}Clinical Trial Unit, Central Pharmacy, APHP, Paris, France; ^{bb}Biostatistics and Epidemiology Unit, Hôtel-Dieu Hospital (APHP, Paris, France; ^{cc}Clinical Research Unit, Paris Centre and Paris Descartes University, Paris, France; ^{dd}Hematology Department, Necker Hospital (APHP) - Imagine institute - INSERM U1123 CNRS erl 8654 - Labex des Globules Rouges Grex, Paris, France.

Drs. Guillemet and Jamme contributed equally to this study.

Correspondence:

Dr. Alain Cariou

Medical Intensive Care Unit – Cochin Hospital - APHP

27 rue du Faubourg Saint-Jacques

F-75679 Paris Cedex 1, France

Telephone: 33 1 58 41 25 01

Fax: 33 1 58 41 25 05

E-mail: alain.cariou@aphp.fr

Disclosures: The authors have no conflicts of interest to disclose relevant to the contents of this paper.

Acknowledgments: The authors sincerely thank Nancy Kentish-Barnes (Réanimation Médicale, Hôpital Saint Louis - APHP, Paris, France) for her help in preparing the manuscript.

Funding/Support: This work was funded by a research grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique PHRC-AOM P 071217).

Data Monitoring: Maryline Delattre, Adèle Bellino, Samia Kribel, Emilie Vincent, Olivia Jaumat, Anne Gueye (Clinical Research Unit Paris Centre, APHP).

Data and Safety Monitoring Board: Antoine Vieillard-Baron (Réanimation Médicale, Hôpital Ambroise Paré - APHP, Boulogne, France); Gilles Chatellier (Unité de Recherche Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou - APHP, Paris, France); Pierre Boutouyrie (Pharmacologie Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou - APHP, Paris, France).

Previous presentations: None

Epo-ACR 02 Study Group:

Alain Cariou (Paris, France); Nicolas Deye (Paris, France); Benoît Vivien (Paris, France); Olivier Richard (Versailles, France); Nicolas Pichon (Limoges, France); Angèle Bourg

(Limoges, France); Loïc Huet (Créteil, France); Clément Buleon (Caen, France); Jérôme Frey (Nancy, France); Pierre Asfar (Angers, France); Stéphane Legriel (Versailles, France); Sophie Narcisse (Orléans, France); Armelle Mathonnet (Orléans, France); Aurélie Cravoisy (Nancy, France); Pierre-François Dequin (Tours, France); Eric Wiel (Lille, France); Keyvan Razazi (Créteil, France); Cédric Daubin (Caen, France); Antoine Kimmoun (Nancy, France); Lionel Lamhaut (Paris, France); Jean-Sébastien Marx (Paris, France); Didier Payen de la Garanderie (Paris, France); Patrick Ecollan (Paris, France); Alain Combes (Paris, France); Christian Spaulding (Paris, France); Florence Barat (Paris, France); Myriam Ben Boutieb (Paris, France); Joël Coste (Paris, France); Jean-Daniel Chiche (Paris, France); Frédéric Pène (Paris, France); Jean-Paul Mira (Paris, France); Jean-Marc Treluyer (Paris, France); Olivier Hermine (Paris, France); Pierre Carli (Paris, France).

Abstract

Backgrounds. Acute kidney injury (AKI) is frequent in patients resuscitated from a cardiac arrest (CA) and may worsen outcome. Experimental data suggests a renal protective effect by treating these patients with a high-dose of erythropoietin analogues.

Objectives. We aimed to evaluate the efficacy of epoetin alpha (Epo) treatment on renal outcome after CA.

Methods. We did a post-hoc analysis of the EPO-ACR-02 trial, which randomized patients resuscitated from an out-of-hospital CA. In the intervention group, patients received 5 intravenous injections spaced 12 hours apart during the first 48 hours (40,000 units each, resulting in a maximal dose of 200,000 units in total), started as soon as possible after resuscitation. In the control group, patients received standard care without Epo. The main endpoint was the proportion of patients with AKI defined on Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria at H48. Secondary

end-points included occurrence of AKI through D7, glomerular filtration rate (GFR) at D28 , hematologic and side effects.

Results. 162 patients were included in the primary analysis (n=74 in the Epo group, n=88 in the control group). Baseline characteristics were similar in the 2 groups. At H48, 52.8% of the patients (38 of 72) in the intervention group had an AKI, as compared with 54.4% of the patients (46 of 83) in the control group (p=0.74). There was no significant difference between the two groups regarding the proportion of patients with AKI through D7. Among patients with persistent AKI at H48, 33% in the intervention group (4 of 12) had a GFR lower than 75mL/min/1.73m² compared to 25% (3 of 12) in the control group at D28 (p=0.99). We found no significant differences neither on hematologic or side effects.

Conclusion. After cardiac arrest, early administration of erythropoietin did not confer any renal protective effect as compared to standard therapy.

Key word: renal function; cardiopulmonary resuscitation; reperfusion injury.

Abbreviations and Acronyms

AKI = acute kidney injury

CKD = chronic kidney disease

CPC = cerebral performance category

EMS: emergency medical services

Epo = erythropoietin

ICU = intensive care unit

KDIGO = kidney disease improving global outcomes

MDRD = modification of the diet in renal disease

NGAL = neutrophil gelatinase-associated lipocalin

OHCA = out-of-hospital cardiac arrest

PCI = percutaneous coronary intervention

ROSC = return of spontaneous circulation

RRT = renal replacement therapy

SAE = serious adverse event

INTRODUCTION

Cardiac arrest (CA) and resuscitation may cause multiple organ dysfunctions due to ischemia and reperfusion injury, which can lead to the so-called “post cardiac arrest syndrome” [1]. This ischemia-reperfusion insult is known to have major effects on kidneys. Ischemia-reperfusion acute kidney injury (AKI) results from endothelial and vascular injuries provoked by activation of various inflammatory cytokines, inflammation involving tubular epithelium and immune cell subgroups, and abnormal repair processes including incomplete repair of tubular cell and fibrosis formation [2]. Prevalence of AKI in CA patients ranges from 11 to 49% [3-5], depending on the employed definition of AKI. Severe AKI has been shown to be associated with a higher risk of both mortality and poor neurological outcomes [5, 6, 7]. Despite the high prevalence of AKI after CA and its poor prognosis, there is no renal protective strategy recommended in recent guidelines for post-resuscitation care [8].

Erythropoietin (Epo) is a 30.4 kDa glycoprotein which main role is to support erythropoiesis in bone marrow. In recent years, additional supplementary organ protection has been observed, in particular for brain, heart and kidney [9]. Previous animal studies have demonstrated a protective effect of Epo against AKI secondary to ischemia-reperfusion mechanism [10-12]. However, large cohort clinical studies have failed to show any protective effect of Epo on AKI in patients with critical illness or perioperative care [13, 14].

Neuroprotective effects of an Epo analog (epoetin-alpha) have recently been evaluated in a large trial (EPO-ACR-02) that enrolled patients successfully resuscitated

from an out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). High doses were used but no benefit was observed regarding survival rate and neurological outcome [15]. However renal outcome was not examined in the princeps study. In a subgroup of the EPO-ACR02 trial population, we aimed to investigate the renal protective effect of high dose Epo therapy after OHCA. We evaluated the association between high dose of Epo and development of severe AKI over the first 48 hours after CA and we assessed the effect of Epo therapy on renal outcome at day-28 in survivors.

PATIENTS & METHODS

Study design

The present study is a *post hoc* analysis of the multicenter, single blind, randomized controlled trial EPO-ACR 02 that evaluated the safety and efficacy of a high dose of Epo in patients resuscitated from an out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) [15]. The study received Ethics Committee approval by CPP Ile de France III, Paris-Tarnier Cochin, Paris (France) and was performed between October 2009 and July 2013 in 20 French hospitals.

The EPO-ACR 02 trial included adult patients (age between 18 and 80) resuscitated from witnessed OHCA of presumed cardiac cause, who remained unconscious (Glasgow Coma Scale < 7) after sustained return of spontaneous circulation (ROSC). Time from cardiac arrest to recovery of circulatory activity was lesser than 60 minutes for eligible patients.

Main exclusion criteria were evidence of extra-cardiac cause of arrest (trauma, sepsis, acute respiratory insufficiency, asphyxia), previous or chronic treatment with Epo or analogues, pregnancy, rapidly fatal underlying disease (expected life duration < 6 months), and patients with no medical insurance (according to French legislation).

Eligible patients were included as soon as possible, either on the resuscitation theater by the pre-hospital medical emergency team or by the intensive care unit (ICU) team at time of hospital admission. After being screened for eligibility, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to the intervention or to the control group. Intervention assignments were stratified according to site. In this post hoc study, we only analyzed patients who were admitted to the medical intensive care unit at Cochin Hospital (Paris, France), which was one of the participating centers. Patients with chronic kidney disease and patients who died within the first 24 hours after ICU admission were excluded.

Post cardiac arrest care

In the intervention group, patients received a first intravenous dose of Epo as soon as possible after ROSC, followed by 4 injections every 12 hours during the first 48 hours. Each injection was of 40,000 units, resulting in a maximal dose of 200,000 units in total. In the control group, patients received standard care without any Epo medication. In the ICU, all patients were treated according to standard resuscitative guidelines, including early coronary reperfusion and targeted temperature

management when indicated. As previously described, renal replacement therapy (RRT) was initiated at ICU admission in case of severe metabolic acidosis and/or in case of life-threatening hyperkalemia [3].

Outcome

The primary endpoint of the study was the presence of AKI at the 48th hour. We used stage 2 and 3 of KDIGO criteria to define AKI [16]. According to this definition, patients were classified KDIGO 2 or 3 if serum creatinine showed respectively a two or three-fold rise compared with baseline or reached an absolute level of 4mg/dL (i.e., 354 μ mol/L) for KDIGO 3. Baseline creatinine was back-calculated through the MDRD equation assuming a 75mL/min/1.73m² glomerular filtration rate. The urine output criteria were an output less than 0.5mL/kg/h for more than 12h for KDIGO 2 and an output less than 0.3mL/kg/h for 24h or anuria for at least 12h for KDIGO 3. Patients who received RRT within the first 48h were considered to have met the criteria for KDIGO stage 3 irrespective of other criteria.

The secondary outcome measures were: the distribution of patients in each KDIGO level within the first 48h among the two groups, the occurrence of AKI through day 7 and the presence of AKI at the 48th hour with AKI defined by at least a two-fold rise of serum creatinine compared with baseline or the use of RRT, the hematopoietic effects of Epo through day 28 or ICU discharge (hemoglobin, hematocrit, platelet levels and proportion of patients receiving red blood cell transfusions), the renal recovery of patients with AKI at day 2 based on day-28

glomerular filtration rate estimated with the MDRD equation. Patients with glomerular filtration rate higher than 75mL/min/1.73m² were considered to not have significant renal failure. All adverse events were screened until day 60.

Statistical analysis

Baseline and follow-up characteristics were described as median (IQR) for continuous variables and numbers (percentages) for categorical variables. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare distributions of continuous variables between the intervention group and the control group. For categorical variables, Chi-square tests or Fisher's exact tests were performed. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistics were implemented with SAS version 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

A total of 212 patients were screened for their participation in this *post hoc* study. Seven patients with chronic kidney disease and 43 patients who died within the first 24 hours after ICU admission were excluded. Among the 162 patients analyzed, 74 were randomly assigned to the Epo group and 88 to the control group (Figure 1).

Patients

Epo and control groups had similar pre-randomization characteristics (Table 1). Patients were mostly 60 years old males, resuscitated from a witnessed cardiac arrest

with bystanders providing CPR in 61.7% of cases. A shockable rhythm (ventricular fibrillation or non perfusing ventricular tachycardia) was the most frequent monitored cardiac electrical activity at the first EMS presentation (49.4%).

No significant differences between treatment groups with respect to ICU management were observed (Table 1). At ICU admission, therapeutic hypothermia was performed or continued in 97.5% of patients. The cause of the OHCA was considered of cardiac origin in 140 patients (86.4%), and an early PCI with coronary stenting was performed in 69 patients (42.6%) (Table1). Overall 60.5% of patients needed vasopressors (norepinephrine or epinephrine) during the first 24 hours. All patients received mechanical ventilation and were severely ill as reflected by high mean Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) scores (65 in the Epo group and 50 in the control group, $p=0.06$).

Intervention

In the interventional group, the median time [Q1-Q3] between ROSC and first Epo injection was 1.4 [0.7-2.8] hours. The second injection (hour 12) was administered to 72 patients (97.3%), the third one (hour 24) to 70 patients (94.6%). Since some patients died after the first 24 hours, the fourth one (hour 36) was given to 69 patients (93.2%) and the fifth one (hour 48) to 66 patients (89.16%).

Outcome

There was no significant difference between the two groups regarding the primary endpoint: at day 2, 52.8% of the patients (38 of 72) in the intervention group had an AKI, as compared with 54.4% of the patients (46 of 83) in the control group ($p=0.74$). The proportion of patients in each level of the KDIGO score was not different between the two groups, even when AKI was defined by using creatinine criterion or need for RRT (Table 2).

During the hospitalization in ICU, there was no significant difference between the two groups regarding the proportion of patients with AKI through day 7 with AKI defined by at least a two-fold rise of serum creatinine compared with baseline or the use of RRT (Figure 2). At day 2, 18.6% of patients required RRT, 19.4% in the intervention group as compared with 17.9% in the control group ($p=0.84$).

Overall day-28 mortality rate was 52.5% (85 of 162) and 62% (52 of 84) for the patients with persistent AKI at the 48th hour. Among the 32 patients with AKI at day 2 still alive at day 28, day-28 creatinine was available in 24. Glomerular filtration rate, estimated by the MDRD equation, was lower than 75mL/min/1.73m² in 33% of cases (4 of 12) in the intervention group compared to 25% (3 of 12) in the control group ($p=0.99$).

We found no significant differences between the two groups on biological data related to hematopoietic effects of Epo and proportion of patients receiving red blood cell transfusion through day 28 or ICU discharge (Table 3). Among patients with persistent AKI at day 2, 26% in each group (10 of 38 in the intervention group vs

12 of 46 in the control group) received at least one blood cell transfusion during ICU hospitalization ($p=0.98$).

At least one serious adverse event (SAE) was observed in 19 patients (25.7%) in the Epo group vs 12 patients (13.6%) in the control group ($p=0.07$) (Table 4). Thrombotic complications occurred in 9 patients (12.2%) in the Epo group vs 4 (4.6%) in controls ($p=0.09$). The most frequent thrombotic events were deep venous thrombosis, which were detected in 7 patients in the intervention group vs 2 patients in the control group ($p=0.08$).

DISCUSSION

In this post hoc and exploratory analysis of the EPO-ACR-02 trial, we found that administering a high dose of Epo analogue to standard therapy failed to provide any renal protection effect in survivors of OHCA. The Epo treatment was not associated with a higher rate of complications in comparison with standard care, even if a trend for a higher rate of thrombotic events was observed in Epo-treated patients.

Lack of efficacy

This clinical study could not reproduce previous positive experimental studies, which have shown promising data on the renal protection effects of recombinant human Epo against ischemia–reperfusion injury. Indeed, in vivo and in vitro data,

using histological and biochemical assessments, showed that Epo could reduce glomerular dysfunction and tubular injury by decreasing apoptosis, oxidative stress and inflammation [10, 12, 17-27]. These physiological effects are due to the binding of Epo to receptors found on renal tubular and collecting duct cells, activating through the protein JAK2 multiple signaling pathways and leading to the transcription of promitogenic and antiapoptotic genes [28]. Experimental research also shows that Epo limits AKI by stimulating vascular repair and by mobilizing endothelial progenitor cells [29]. Moreover, Epo can improve urinary concentration and sodium reabsorption capacities impaired in AKI by preventing the down regulation of aquaporins and sodium transporters [11, 30]. These protective effects were suspected in case of sepsis-related AKI [31], contrast induced nephropathy [32], kidney transplantation [33] and hemorrhagic shock [34]. However, clinical trials have produced conflicting results regarding the renal protection effect of Epo in AKI. Results from these studies were inconsistent, partly because they involved single-site trials with small-scale samples and used small doses of Epo. The EARLYARF trial assessed Epo in "AKI high risk" patients admitted to the ICU (56% of patients were post-major surgery patients) and failed to evidence a difference in creatinine serum level evolution within 7 days after ICU admission [13]. Similar results have been observed after renal graft [35]. Efficacy and safety of Epo administration have also been evaluated for the prevention of cardiac surgery-associated AKI. Two randomized trials have shown that prophylactic administration of EPO reduced the incidence of AKI after elected coronary artery bypass grafting in patients without high risk factors

for AKI [36, 37]. In the study by Song and al. [36], Epo administration to 36 patients (300UI/kg) at the time of anesthetic induction reduced the incidence of AKI and improved postoperative renal function as indicated by a smaller increase in plasmatic creatinine and a smaller decline in GFR compared to the 35 patients in the control group. Tasanarong and al. assessed that intravenous administration of Epo to 50 patients three days before the surgery (200UI/kg) and at the operation time (100UI/kg) reduced the incidence of AKI defined from the KDIGO guidelines and diminished sensitive biomarker urine NGAL compared to the 50 patients in the control group [37]. The additional administration of Epo three days before cardiac surgery may explain these positive results as it may have improved the anti-oxidant property of Epo which increases the number of circulating young red blood cells and raises the level of erythrocyte anti-oxidative enzymes [28]. These preliminary data need additional and sufficiently powered studies to confirm the clinical benefit of prophylactic Epo administration, especially since other studies on cardiac surgery patients have failed to show this renal protection effect [14, 38-40].

Experimental and clinical trials mostly evaluated short-term effects of Epo until the 48th hour. One study on rat model indicated that Epo, on the one hand, protects against AKI until day 7, but on the other hand, at supraphysiological dose (5,000 IU/kg), stimulates progressive fibrosis beyond what is normally seen in repair with IR-induced AKI at day 28 [41]. Thereby, Epo could increase chronic kidney disease at long term.

Here we observed that forty-eight hours after admission, AKI was present in

54% of patients, which is consistent with previous results from studies on AKI in cardiac arrest patients [3,7]. Several possibilities may explain a failure to show the expected reduction of AKI in the present study. First, the optimal timing of erythropoietin administration for renal protection has not yet been established in the clinical setting. Experimental and clinical studies have shown that administration of erythropoietin before, rather than after, ischemic injury is effective in attenuating renal injury. Delayed administration of erythropoietin after reperfusion showed renal protection effects in some animal studies [19], but not in a clinical trial. Moreover, Sharples and al. found that Epo administration 30 minutes after reperfusion in rats undergoing ischemia-reperfusion injury partially protected the kidneys whereas Epo administration 30 minutes before ischemia and 5 minutes before reperfusion had more effective results [18]. Secondly, the use of a single preventive strategy to mitigate the development of AKI may not be enough to inhibit the numerous interconnections of signaling pathways that lead to renal injury. Multimodal strategies acting on various mechanisms may be required to limit the incidence of AKI in this high risk group of patients. Moreover, it is possible that the effects of erythropoietin differ among species, explaining that tissue protective effects of Epo observed in animals cannot be reproduced in humans.

Finally, the dose that was employed can also be debated. The chosen dosage (200,000 units over 48 hours) is the highest among clinical studies evaluating renal protection effects of Epo, in which doses range from 300UI/kg to 700UI/kg. This dosage was also the dose employed in the pilot study of EPO-ACR-02, in which

pharmacokinetic parameters appear similar to those reported in healthy subjects [42]. However, this dosage is much lower than the dose of 5,000UI/kg frequently used in preclinical studies.

Side effects

In this post-hoc analysis we found no significant increase of SAE in the intervention group as compared with controls. However, there were more thrombotic events in Epo-treated patients and the lack of significance is probably due to an inadequate power. Also, we did not find any differences concerning the hematopoietic effects of Epo between the two groups. Regarding the small size of our analyzed population, we cannot assert that injections of high dose of Epo are considered to be safe. One alternative could be the use of nonhematopoietic derivatives such as carbamylated Epo that produce cellular and organ protection in animal studies [26].

Limitations

This study has several limitations. First, the definition of early AKI by the KDIGO classification can be discussed since diuresis in ICU is not a specific criterion reflecting renal function and because RRT is sometimes used to optimize metabolic control in severe acidotic patients. Moreover, use of the glomerular filtration rate by MDRD equation to assess the day- creatinine clearance can also lead to a misevaluation of renal function, since significant changes between estimated and calculated glomerular filtration have been reported at ICU discharge [43]. Second, as this study is a post-hoc analysis, data concerning survival and renal function at day-28 have

been collected retrospectively, explaining that some data were missing. Third, to assess the baseline creatinine, we used a back-calculated creatinine through the MDRD equation assuming a 75mL/min/1.73m² glomerular filtration rate for every patient, whereas their anterior renal function was unknown. Last, the present study is a single-center trial that limits generalization of our results.

CONCLUSION

In patients resuscitated from a cardiac arrest, early administration of erythropoietin compared to standard therapy during the first 48 hours did not confer any renal protective effect.

REFERENCES

1. Neumar R, Nolan J, Adrie C et al. Post cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. A consensus statement from the international liaison committee on resuscitation. *Circulation* 2008 ; 118(23): 2452-83
2. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011 ; 121: 4210-21

3. Geri G, Guillemet L, Dumas F, et al. Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. *Intensive Care Med* 2015 ; 41: 1273–80
4. Yanta J, Guyette F, Doshi A et al. Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013 ; 84(10): 1371-4
5. Tujjar O, Mineo G, Dell’Anna A, et al. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Crit Care* 2015 ; 19:169
6. Vanston VJ, Lawhon-Triano M, Getts R et al. Predictors of poor neurologic outcome in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *South Med. J.* 2010 ; 103(4): 301-6
7. Beitland S, Nakstad ER, Stær-Jensen H et al. Impact of acute kidney injury on patient outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2016 ; 60 :1170–1181
8. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Resuscitation Guidelines 2015. *Resuscitation* 2015 ; 95: 202–22
9. Noguchi CT, Wang L, Rogers HM, et al. Survival and proliferative roles of erythropoietin beyond the erythroid lineage. *Expert Rev Mol Med* 2008 ; 10:e36
10. Ishii Y, Sawada T, Murakami T et al. Renoprotective effect of erythropoietin against ischaemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26(4):1157-62

11. Shen S 'e, Jin Y, Li W et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates acute renal tubular injury against ischemia-reperfusion by restoring transient receptor potential channel-6 expression and function in collecting ducts. *Crit Care Med* 2014 ; 42(10):e663-672
12. Patel N, Sharples E, Cuzzocrea S and al. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney International* 2004 ; 66 : 983–989
13. Endre Z, Walker RJ, Pickering JW and al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney International* 2010 ; 77 : 1020–1030
14. Kim JH, Shim JK, Song JW and al. Effect of erythropoietin on the incidence of acute kidney injury following complex valvular heart surgery: a double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Critical Care* 2013 ; 17:R254
15. Cariou A, Deye N, Vivien B et al. Early High-Dose Erythropoietin Therapy After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 ; 68(1):40-9.
16. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 2: AKI definition. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2(1): 19-36
17. Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobé G, Johnson DW. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19(2):348-55
Sharples EJ, Patel N, Brown P et al. Erythropoietin protects the kidney against the

- injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(8):2115-24
18. Johnson DW, Pat B, Vesey DA et al. Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure. *Kidney International* 2006 ; 69 : 1806–1813
19. Kiris I, Kapan S, Kilbas A and al. The Protective Effect of Erythropoietin on Renal Injury Induced by Abdominal Aortic-Ischemia Reperfusion in Rats. *Journal of Surgical Research* 2008 ; 149 : 206–213
20. Sølling C, Christensen AT, Krag S et al. Erythropoietin administration is associated with short-term improvement in glomerular filtration rate after ischemia–reperfusion injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 ; 55: 185–195
21. Spandou E, Tsouchnikas I, Karkavelas G et al. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21: 330–336
22. Zou YR, Zhang J, Wang J et al. Erythropoietin Receptor Activation Protects the Kidney From Ischemia/Reperfusion-Induced Apoptosis by Activating ERK/p53 Signal Pathway. *Transplantation Proceedings* 2016 ; 48 : 217e221
23. Ates E, Yalcin AU, Yilmaz S and al. Protective effect of erythropoietin on renal ischemia and reperfusion injury. *ANZ J. Surg.* 2005 ; 75: 1100–1105
24. Gardner DS, Welham S, Dunford LJ and al. Remote conditioning or erythropoietin before surgery primes kidneys to clear ischemia-reperfusion-damaged cells: a renoprotective mechanism? *Am J Physiol Renal Physiol* 2014 ; 306: F873–F884

25. Imamura R, Isaka Y, Ichimaru N and al. Carbamylated erythropoietin protects the kidneys from ischemia-reperfusion injury without stimulating erythropoiesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007 ; 353 : 786–792
26. Okada T, Sawada T, Kubota K. Asialoerythropoietin Has Strong Renoprotective Effects Against Ischemia-Reperfusion Injury in a Murine Model. *Transplantation* 2007 ; 84: 504–510
27. Moore E, Bellomo R. Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury. *Annals of Intensive Care* 2011, 1:3
28. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y and al. Important Role of Erythropoietin Receptor to Promote VEGF Expression and Angiogenesis in Peripheral Ischemia in Mice. *Circ Res.* 2007 ; 100:662-669
29. Gong H, Wang W, Kwon TH and al. EPO and α -MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQPs and sodium transporters in rat kidney. *Kidney International* 2004 ; 66: 683–695
30. Rodrigues CE, Sanches TR, Volpini RA et al. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. *PLoS One* 2012 ; 7(1):e29893
31. Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S et al. Asialoerythropoietin Prevents Contrast-Induced Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19(2):321-8
32. Cassis P, Azzollini N, Solini and al. Both Darbepoetin Alfa and Carbamylated Erythropoietin Prevent Kidney Graft Dysfunction Due to Ischemia/Reperfusion in Rats. *Transplantation* 2011 ; 92(3) : 271-79

33. Ranjbaran M, Kadkhodae M, Seifi et B. Renal tissue pro-inflammatory gene expression is reduced by erythropoietin in rats subjected to hemorrhagic shock. *J Nephropathol.* 2017 ; 6(2):69-73
34. Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko T et al. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(9):1498-506
35. Song YR, Lee T, You SJ and al. Prevention of Acute Kidney Injury by Erythropoietin in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Pilot Study. *Am J Nephrol* 2009 ; 30:253–260
36. Tasanarong A, Duangchana S, Sumransurp S and al. Prophylaxis with erythropoietin versus placebo reduces acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing cardiac surgery: a randomized, double-blind controlled trial. *BMC Nephrology* 2013, 14:136
37. Kim JE, Song SW, Kim JY and al. Effect of a Single Bolus of Erythropoietin on Renoprotection in Patients Undergoing Thoracic Aortic Surgery With Moderate Hypothermic Circulatory Arrest. *Ann Thorac Surg* 2016 ; 101:690–7
38. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L and al. Erythropoietin and Protection of Renal Function in Cardiac Surgery (the EPRICS Trial). *Anesthesiology* 2014 ; 121:582-90
39. de Seigneux S, Ponte B, Weiss L and al. Epoetin administered after cardiac surgery: effects on renal function and inflammation in a randomized controlled study. *BMC Nephrology* 2012 ; 13:132

40. Gobe G, Bennett NC, West M and al. Increased progression to kidney fibrosis after erythropoietin is used as a treatment for acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014 ; 306:681–692
41. Cariou A, Claessens YE, Pène F, et al. Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a matched control study. *Resuscitation* 2008;76:397-404.
42. Schetz M, Gunst J, Van den Berghe G and al. The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. *Intensive Care Med* 2014 ; 40:1709–1717

TABLES & FIGURES

Table 1: Baseline characteristics.

	EPO (n=74)	Controls (n=88)	P value
Age, years	60.7 (49.4-68.4)	55.6 (48.5-63.2)	0.12
Male	64 (81.1)	64 (72.7)	0.21
First monitored rhythm			0.63
Asystole	24 (32.9)	22 (25.9)	
Pulseless electrical activity	6 (8.2)	7 (8.2)	
Shockable (VF or non perfusing VT)	36 (49.3)	44 (51.8)	
Perfusing rhythm	7 (9.6)	12 (14.1)	
Unknown	1 (1.4)	3 (3.4)	
Location of cardiac arrest			0.61
Public place	39 (52.7)	40 (45.5)	
Place of residence	28 (37.8)	34 (38.6)	
Other	7 (9.5)	14 (15.9)	
Cause of arrest			
Cardiac	64 (86.5)	76 (87.4)	0.87
Neurological	2 (2.7)	2 (2.3)	0.87
Respiratory	3 (4.1)	5 (5.8)	0.62
Intoxication	0	0	.
Miscellaneous	5 (6.7)	4 (4.6)	0.55
Bystander performed CPR	45 (60.8)	55 (62.5)	0.87
Time from collapse to CPR, min	120 (0-360)	180 (0-420)	0.75
Time from collapse to ROCS, min	23 (15-30)	21 (15-33)	0.80
Admission SAPS 2 score	65 (57-73)	60 (54-69)	0.06
Admission creatinine level, μmol/L	94 (49-125)	86 (47-114)	0.38
Need for catecholamine at admission			
Dobutamine	0	0	.
Epinephrine	33 (44.6)	40 (45.5)	0.91
Norepinephrine	2 (2.7)	6 (6.8)	0.23
Epinephrine or norepinephrine	35 (47.3)	46 (52.3)	0.53

Need for catecholamine during the first 24h	6 (8.1)	10 (11.4)	0.60
Dobutamine	24 (32.4)	39 (44.3)	0.15
Epinephrine	17 (23)	28 (31.8)	0.22
Norepinephrine	39 (52.7)	59 (67.1)	0.08
Epinephrine or norepinephrine			
Cooling	74 (100)	84 (95.5)	0.06
Early PCI	30 (40.5)	39 (44.8)	0.58
Day -28 mortality	38 (51.3)	47 (53.4)	0.79

Table 2: Presence of AKI at H48

	EPO (n=72)	Controls (n=83)	p value
KDIGO 0	33 (45.8)	36 (43.4)	0.96
KDIGO 1	1 (1.4)	1 (1.2)	
KDIGO 2	14 (19.4)	19 (22.9)	
KDIGO 3	24 (33.3)	27 (32.5)	0.74
AKI	38 (52.8)	46 (54.4)	
AKI_c	14 (19.4)	16 (19.5)	

Table 3: Hematopoietic effects

	Admission			D2			D7			D28/ICU discharge		
	Epo (n=74)	Control (n=88)	p	Epo (n=72)	Control (n=83)	p	Epo (n=32)	Control (n=42)	p	Epo (n=55)	Control (n=56)	p
Haemoglobin. g/dL	12.9 (12.1- 13.7)	12.7 (11.6- 13.7)	0.27	11.7 (10.6- 13.3)	11.8 (10.6- 12.9)	0.45	10.7 (9.5-12)	10.2 (9.4-11.2)	0.16	10.4 (9-11.6)	10.6 (9.8-11.9)	0.22
Hematocrit. %	38 (35-41)	37.1 (35-40)	0.39	35 (32-39)	35 (32-38)	0.76	31 (28-35)	30 (27-32)	0.05	28 (25-34)	32 (29-35)	0.10
Platelets.10⁹/L	173.5 (137-218)	183 (133-225)	0.41	153 (124-186)	161 (124-195)	0.52	165 (137-205)	188 (139- 224)	0.42	158 (120-195)	160 (126-238)	0.53
Transfused patients. Cumulative n (%)	2 (2.7)	3 (3.4)	0.80	2 (2.8)	4 (4.8)	0.52	8 (24.2)	7 (16.3)	0.40	4 (7.3)	2 (3.6)	0.48

Table 4: Serious adverse events

	Epo n=74	Controls n=88	p value
Patients with at least 1 SAE	19 (25.7)	12 (13.6)	0.07
Categories:			
Cardiovascular	6 (8.1)	2 (2.3)	0.14
Neurological	2 (2.7)	4 (4.6)	0.70
Pulmonary	0	0	.
Metabolic	1 (1.4)	1 (1.1)	1.00
Infectious	1 (1.4)	0 (0)	0.46
Thrombotic	9 (12.2)	4 (4.6)	0.09
Other	4 (5.4)	4 (4.6)	1.00
Details of thrombotic complications	7 (9.5)	2 (2.3)	0.08
Venous thrombosis	2 (6.7)	0	0.21
Acute coronary stent thrombosis*	2 (2.7)	2 (2.3)	1.00
Other arterial thrombosis			

Figure 1. Flow chart of trial design

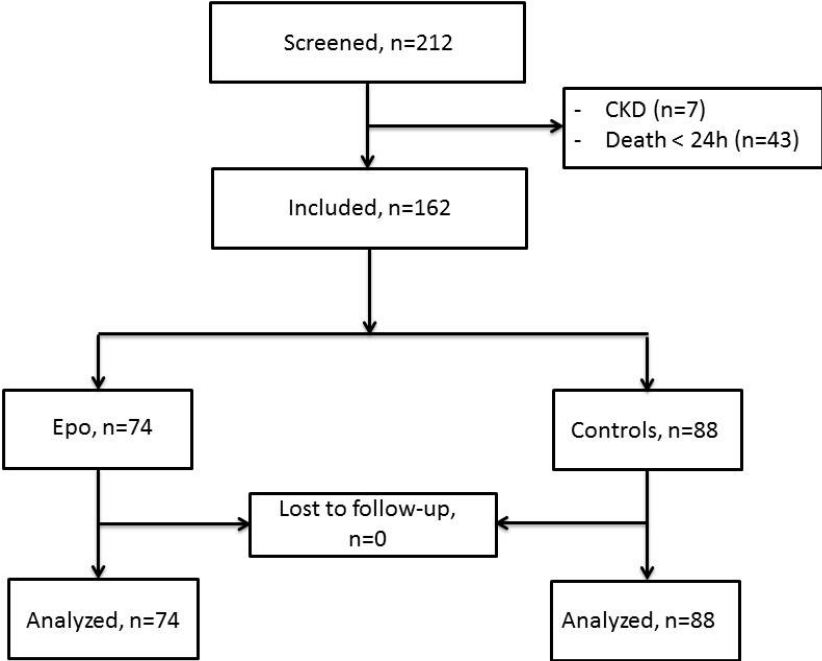
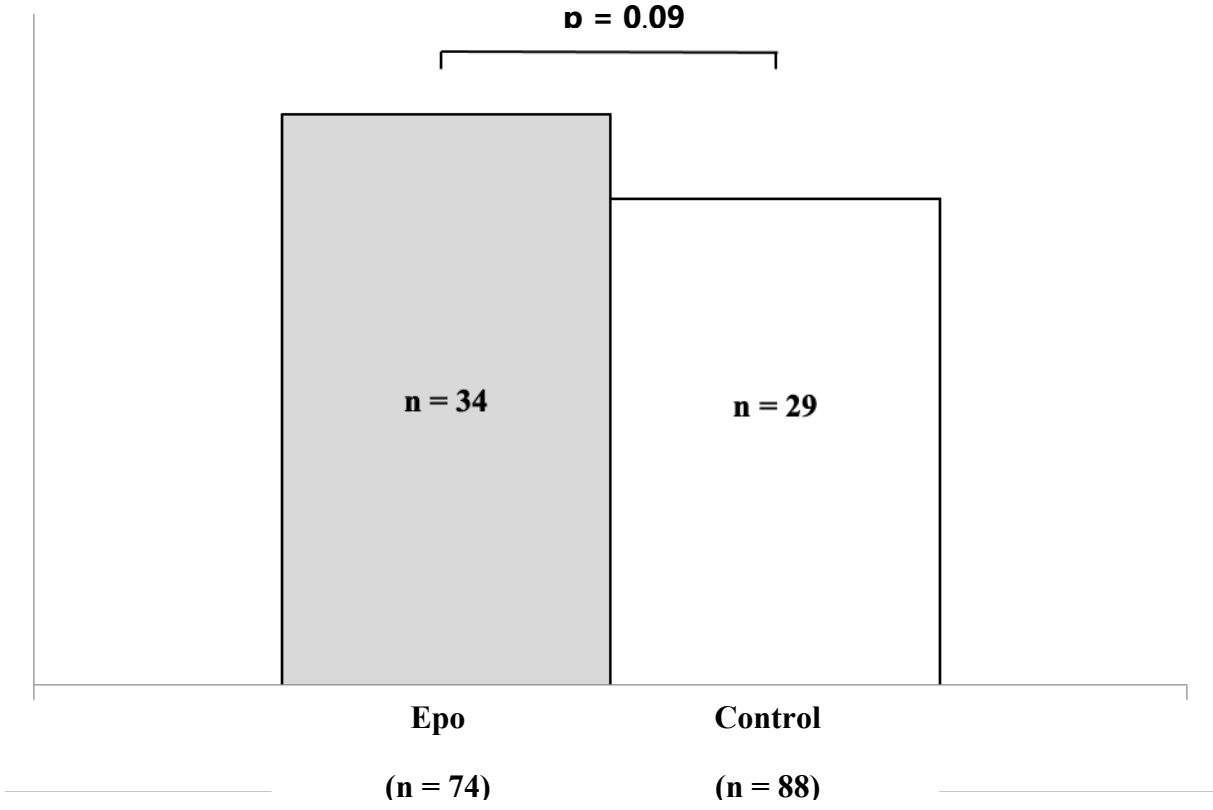


Figure 2. Proportion of AKI trough D7.



13 BIBLIOGRAPHIE

1. Eknoyan G (1989) The Origins of Nephrology – Galen, the Founding Father of Experimental Renal Physiology. *Am J Nephrol* 9:66–82. <https://doi.org/10.1159/000167939>
2. Abercrombie J (1821) Observations on Ischuria Renalis. *Edinb Med Surg J* 17:210–222
3. (1831) Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases, by a Reference to Morbid Anatomy. *Medico-Chir Rev* 15:289–330
4. Eknoyan G (2002) Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 22:225–230. <https://doi.org/10.1159/000063766>
5. The physiological anatomy and physiology of man - Digital Collections - National Library of Medicine. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-61350820R-bk>. Accessed 13 May 2022
6. Campbell JL, Eknoyan G (2003) Francis Delafield (1841-1915): the original contributions of an American investigator to diseases of the kidney. *J Nephrol* 16:779–784
7. The Principles and Practice Of Medicine by Osler, William. <https://www.biblio.com/the-principles-and-practice-by-osler-william/work/492589>. Accessed 13 May 2022
8. Atenstaedt RL (2006) The medical response to trench nephritis in World War One. *Kidney Int* 70:635–640. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001618>
9. Davies FC, Weldon RP (1917) A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF " WAR NEPHRITIS." *The Lancet* 190:118–120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)50778-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)50778-3)
10. texte A des sciences (France) A du (1918) Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences / publiés... par MM. les secrétaires perpétuels. In: Gallica. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3119w>. Accessed 13 May 2022
11. Bywaters EG, Beall D (1941) Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *Br Med J* 1:427–432. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4185.427>
12. THE PATHOGENESIS OF ACUTE RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH TRAUMATIC
235

AND TOXIC INJURY. RENAL ISCHEMIA, NEPHROTOXIC DAMAGE AND THE ISCHEMURIC EPISODE - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC441312/>. Accessed 13 May 2022

13. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, et al (1977) Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296:1134–1138. <https://doi.org/10.1056/NEJM197705192962002>
14. Martinez-Vea A, Nadal P, Mas A, et al (1980) Nonoliguric acute renal failure in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 6:244–245. <https://doi.org/10.1007/BF01687167>
15. ELIAHOU HE, BOICHIS H, BOTT-KANNER G, et al (1975) AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF RENAL FAILURE: II. ACUTE RENAL FAILURE1. *Am J Epidemiol* 101:281–286. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112096>
16. Amerio A, Campese VM, Coratelli P, et al (1981) Prognosis in acute renal failure accompanied by jaundice. *Nephron* 27:152–154. <https://doi.org/10.1159/000182042>
17. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL (1972) Acute Renal Failure and Open Heart Surgery. *Br Med J* 1:415–418
18. Stone WJ, Hanchett JE, Knepshield JH (1972) Acute renal insufficiency due to falciparum malaria. Review of 42 cases. *Arch Intern Med* 129:620–628. <https://doi.org/10.1001/archinte.129.4.620>
19. KENNEDY AC, BURTON JA, LUKE RG, et al (1973) Factors Affecting the Prognosis in Acute Renal Failure: A SURVEY OF 251 CASE. *QJM Int J Med* 42:73–86. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067333>
20. Akposso K, Hertig A, Couprie R, et al (2000) Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med* 26:400–406. <https://doi.org/10.1007/s001340051173>
21. Turney JH (1990) Why is mortality persistently high in acute renal failure? *Lancet Lond Engl* 335:971. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91033-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91033-7)
22. Cullen DJ, Ferrara LC, Gilbert J, et al (1977) Indicators of intensive care in critically ill patients. *Crit Care Med* 5:173–179
23. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al (1983) Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74:243–248. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90618-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90618-6)
24. Jochimsen F, Schäfer JH, Maurer A, Distler A (1990) Impairment of renal function

in medical intensive care: predictability of acute renal failure. *Crit Care Med* 18:480–485. <https://doi.org/10.1097/00003246-199005000-00003>

25. Rayner BL, Willcox PA, Pascoe MD (1990) Acute renal failure in community-acquired bacteraemia. *Nephron* 54:32–35. <https://doi.org/10.1159/000185806>
26. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI (1996) The Effect of Acute Renal Failure on Mortality: A Cohort Analysis. *JAMA* 275:1489–1494. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530430033035>
27. McMurray SD, Luft FC, Maxwell DR, et al (1978) Prevailing patterns and predictor variables in patients with acute tubular necrosis. *Arch Intern Med* 138:950–955
28. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH (1995) The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 17:467–474. <https://doi.org/10.3109/08860229509037610>
29. Rao TK, Friedman EA (1995) Outcome of severe acute renal failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 25:390–398. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90099-3](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90099-3)
30. McCarthy JT (1996) Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 71:117–126. <https://doi.org/10.4065/71.2.117>
31. Lohr JW, McFarlane MJ, Grantham JJ (1988) A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 11:254–259. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(88\)80158-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(88)80158-6)
32. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW (2000) Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med* 26:565–571. <https://doi.org/10.1007/s001340051205>
33. Eriksen BO, Hoff KRS, Solberg S (2003) Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 18:77–81. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.1.77>
34. Radović M, Ostrić V, Djukanović L (1996) Validity of prediction scores in acute renal failure due to polytrauma. *Ren Fail* 18:615–620. <https://doi.org/10.3109/08860229609047685>
35. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, et al (1998) Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 9:692–698.

<https://doi.org/10.1681/ASN.V94692>

36. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH (2000) A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 162:191–196. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907016>
37. Silvester W, Bellomo R, Cole L (2001) Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29:1910–1915. <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00010>
38. Blot SI, Vandewoude KH, Colardyn FA (2003) Evaluation of outcome in critically ill patients with nosocomial enterobacter bacteremia: results of a matched cohort study. *Chest* 123:1208–1213. <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1208>
39. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, et al (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051–2058. <https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00016>
40. Chrysopoulo MT, Jeschke MG, Dziewulski P, et al (1999) Acute renal dysfunction in severely burned adults. *J Trauma* 46:141–144. <https://doi.org/10.1097/00005373-199901000-00024>
41. Bates DW, Su L, Yu DT, et al (2001) Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 32:686–693. <https://doi.org/10.1086/319211>
42. Soares M, Salluh JIF, Carvalho MS, et al (2006) Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24:4003–4010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.7869>
43. Domanovits H, Schillinger M, Müllner M, et al (2001) Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 27:1194–1199. <https://doi.org/10.1007/s001340101002>
44. Behrend T, Miller SB (1999) Acute renal failure in the cardiac care unit: etiologies, outcomes, and prognostic factors. *Kidney Int* 56:238–243. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00522.x>
45. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al (2002) Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288:2547–2553. <https://doi.org/10.1001/jama.288.20.2547>
46. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, et al (2005) Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found 46:26–34.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.04.002>

47. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–818. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
48. Balzløv JT, Jørgensen HE (1963) A survey of 499 patients with acute anuric renal insufficiency: Causes, treatment, complications and mortality. *Am J Med* 34:753–764. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90084-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(63)90084-6)
49. Marshall VC (1971) Acute renal failure in surgical patients*. *Br J Surg* 58:17–21. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800580103>
50. Hilberman M, Myers BD, Carrie BJ, et al (1979) Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77:880–888
51. Abel RM, Beck CH, Abbott WM, et al (1973) Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. Results of a prospective, double-blind study. *N Engl J Med* 288:695–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM197304052881401>
52. Karátson A, Juhász J, Hübler J, et al (1978) Factors influencing the prognosis of acute renal failure. (Analysis of 228 cases). *Int Urol Nephrol* 10:321–333. <https://doi.org/10.1007/BF02082372>
53. Tsai TF, Finn DR, Plikaytis BD, et al (1979) Legionnaires' disease: clinical features of the epidemic in Philadelphia. *Ann Intern Med* 90:509–517. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-4-509>
54. Ring-Larsen H, Palazzo U (1981) Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut* 22:585–591. <https://doi.org/10.1136/gut.22.7.585>
55. Kraman S, Khan F, Patel S, Seriff N (1979) Renal failure in the respiratory intensive care unit. *Crit Care Med* 7:263–266
56. Sweet SJ, Glenney CU, Fitzgibbons JP, et al (1981) Synergistic effect of acute renal failure and respiratory failure in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 141:492–496. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(81\)90146-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(81)90146-x)
57. Wilkins RG, Faragher EB (1983) Acute renal failure in an intensive care unit: incidence, prediction and outcome. *Anaesthesia* 38:628–634. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1983.tb12153.x>

58. Rasmussen HH, Pitt EA, Ibels LS, McNeil DR (1985) Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 145:2015–2018
59. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, et al (1972) Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney Int* 1:190–196. <https://doi.org/10.1038/ki.1972.26>
60. Tran DD, Oe PL, de Fijter CW, et al (1993) Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 8:1079–1084
61. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al (1994) Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1489–1495
62. Lámeire N, Matthys E, Vanholder R, et al (1987) Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2:316–322
63. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, et al (1987) Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 83:65–71. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90498-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90498-0)
64. Corwin HL, Teplick RS, Schreiber MJ, et al (1987) Prediction of outcome in acute renal failure. *Am J Nephrol* 7:8–12. <https://doi.org/10.1159/000167421>
65. Ward MM (1988) Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 148:1553–1557
66. Liaño F, Gallego A, Pascual J, et al (1993) Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63:21–31. <https://doi.org/10.1159/000187139>
67. Lombardi R, Zampedri L, Rodriguez I, et al (1998) Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. *Ren Fail* 20:725–732. <https://doi.org/10.3109/08860229809045169>
68. Bjork RJ, Snyder BD, Champion BC, Loewenson RB (1982) Medical Complications of Cardiopulmonary Arrest. *Arch Intern Med* 142:500–503. <https://doi.org/10.1001/archinte.1982.00340160080018>
69. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ (1996) Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal

Failure. *Crit Care Med* 24:192–198. <https://doi.org/10.1097/00003246-199602000-00003>

70. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J, et al (1991) Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 59:602–610. <https://doi.org/10.1159/000186651>
71. Mattana J, Singhal PC (1993) Prevalence and determinants of acute renal failure following cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 153:235–239
72. Liaño F, Pascual J (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50:811–818. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.380>
73. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Alvarez B (1996) Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 23:723–728. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.4.723>
74. Ljutić D, Piplović-Vuković T, Raos V, Andrews P (1996) Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis. *Ren Fail* 18:629–633. <https://doi.org/10.3109/08860229609047687>
75. Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A (1996) Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail* 18:621–628. <https://doi.org/10.3109/08860229609047686>
76. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al (1997) Anaritide in Acute Tubular Necrosis. *N Engl J Med* 336:828–834. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703203361203>
77. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al (1999) Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 55:2423–2432. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00463.x>
78. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, et al (1999) Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN* 10:581–593. <https://doi.org/10.1681/ASN.V103581>
79. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, et al (1995) Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 155:1505–1511

80. Karnik AM, Bashir R, Khan FA, Carvounis CP (1998) Renal involvement in the systemic inflammatory reaction syndrome. *Ren Fail* 20:103–116. <https://doi.org/10.3109/08860229809045093>
81. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME (1997) Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 12:2592–2596. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.12.2592>
82. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al (1998) Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 128:194–203. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005>
83. Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ (2000) Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Intern Med* 160:1309–1313. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.9.1309>
84. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al (2002) Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105:2259–2264. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000016043.87291.33>
85. Compañy L, Sáez J, Martínez J, et al (2003) Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 3:144–148. <https://doi.org/10.1159/000070083>
86. Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, et al (2003) Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 18:1820–1823. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg260>
87. Ferraris VA, Propp ME (1992) Outcome in critical care patients: a multivariate study. *Crit Care Med* 20:967–976. <https://doi.org/10.1097/00003246-199207000-00012>
88. Kleinknecht D, Landais P, Brivet F, Loirat P (1996) Prognosis and mortality in patients with multiple organ system failure. French Study Group on Acute Renal Failure. *Ren Fail* 18:347–353. <https://doi.org/10.3109/08860229609052805>
89. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 11:293–299.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>

90. Klouche K, Cristol JP, Kaaki M, et al (1995) Prognosis of acute renal failure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 10:2240–2243. <https://doi.org/10.1093/ndt/10.12.2240>
91. Størset P, Smith-Erichsen N, Vaagenes P (1995) Organ function during early acute renal failure does not predict survival in long-term intensive care. *Intensive Care Med* 21:797–801. <https://doi.org/10.1007/BF01700961>
92. Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, et al (1995) Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 221:543–554; discussion 554–557. <https://doi.org/10.1097/0000658-199505000-00012>
93. Guerin C, Girard R, Selli JM, et al (2000) Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161:872–879. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9809066>
94. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, et al (1997) Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med* 23:1204–1211. <https://doi.org/10.1007/s001340050487>
95. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, et al (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26:915–921. <https://doi.org/10.1007/s001340051281>
96. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet Lond Engl* 357:911–916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04211-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04211-2)
97. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al (1995) The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA* 273:117–123. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520260039030>
98. Clermont G, Acker CG, Angus DC, et al (2002) Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int* 62:986–996. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00509.x>
99. Karth GD, Koreny M, Binder T, et al (2002) Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 6:149–154
100. Létourneau I, Dorval M, Bélanger R, et al (2002) Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Nephron* 90:408–

412. <https://doi.org/10.1159/000054728>

101. Navarrete-Navarro P, Rodriguez A, Reynolds N, et al (2001) Acute respiratory distress syndrome among trauma patients: trends in ICU mortality, risk factors, complications and resource utilization. *Intensive Care Med* 27:1133–1140. <https://doi.org/10.1007/s001340100955>
102. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, et al (2003) Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 31:104–112. <https://doi.org/10.1097/00003246-200301000-00017>
103. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, et al (2003) Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *J Am Soc Nephrol* 14:1022–1030. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000059863.48590.E9>
104. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, et al (2004) Outcome of older patients receiving mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 30:639–646. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2160-5>
105. Ostermann ME, Chang RWS, Riyadh ICU Program Users Group (2005) Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med* 31:250–256. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2523-y>
106. Avasthi G, Sandhu JS, Mohindra K (2003) Acute Renal Failure in Medical and Surgical Intensive Care Units—A One Year Prospective Study. *Ren Fail* 25:105–113. <https://doi.org/10.1081/JDI-120017473>
107. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al (2004) Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32:1669–1677. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000132892.51063.2f>
108. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
109. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>
110. Kellum JA, Mehta RL, Ronco C (2001) Acute dialysis quality initiative (ADQI).

Contrib Nephrol 258–265. <https://doi.org/10.1159/000060096>

111. Bellomo R, Kellum J, Ronco C (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27:1685–1688. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1120-6>
112. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl* 8:R204-212. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
113. Bell M, Liljestam E, Granath F, et al (2005) Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 20:354–360. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh581>
114. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V (2006) Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 81:542–546. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.07.047>
115. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, et al (2005) The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 46:1038–1048. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.033>
116. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10:R73. <https://doi.org/10.1186/cc4915>
117. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN* 15:1597–1605. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd>
118. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al (2005) Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365–3370. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>
119. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
120. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R (2008) A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 23:1203–1210.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfm744>

121. Ricci Z, Cruz D, Ronco C (2008) The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 73:538–546. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002743>
122. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 37:2552–2558. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a5906f>
123. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al (2009) Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 35:1692–1702. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1530-4>
124. KDIGO AKI Workgroup (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2:1. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
125. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al (2014) Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 9:12–20. <https://doi.org/10.2215/CJN.02730313>
126. Luo X, Jiang L, Du B, et al (2014) A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 18:R144. <https://doi.org/10.1186/cc13977>
127. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R (2014) Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:848–854. <https://doi.org/10.2215/CJN.09530913>
128. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, et al (2013) Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 39:420–428. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2796-5>
129. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41:1411–1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
130. Little RJA, Rubin DB (2019) *Statistical Analysis with Missing Data*. John Wiley & Sons
131. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al (2010) Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 77:536–542. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.479>

132. Mimura I, Nangaku M (2010) The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 6:667–678. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.124>
133. Bataille A, Galichon P, Chelghoum N, et al (2018) Increased Fatty Acid Oxidation in Differentiated Proximal Tubular Cells Surviving a Reversible Episode of Acute Kidney Injury. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 47:1338–1351. <https://doi.org/10.1159/000490819>
134. Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al (2013) Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl* 17:R56. <https://doi.org/10.1186/cc12582>
135. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:509–517. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1983OC>
136. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care Lond Engl* 12:R38. <https://doi.org/10.1186/cc6823>
137. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al (2021) The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* gfab042. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab042>
138. Langenberg C, Gobe G, Hood S, et al (2014) Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med* 42:e58-67. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a639da>
139. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 332:647–655. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321006>
140. Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, et al (2008) IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN* 19:1106–1115. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070744>
141. Chousterman BG, Boissonnas A, Poupel L, et al (2016) Ly6Chigh Monocytes Protect against Kidney Damage during Sepsis via a CX3CR1-Dependent Adhesion Mechanism. *J Am Soc Nephrol JASN* 27:792–803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015010009>
142. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The Third International

Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

143. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al (2007) Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2:431–439. <https://doi.org/10.2215/CJN.03681106>
144. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, et al (2015) A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 10:1324–1331. <https://doi.org/10.2215/CJN.04360514>
145. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N, et al (2020) The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 35:1729–1738. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz087>
146. Abd ElHafeez S, Tripepi G, Quinn R, et al (2017) Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Sci Rep* 7:17163. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17264-7>
147. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, et al (2015) Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 65:860–869. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.018>
148. Fuhrman DY, Kane-Gill S, Goldstein SL, et al (2018) Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Ann Intensive Care* 8:26. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0373-y>
149. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al (2017) Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 43:816–828. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>
150. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, et al (2018) The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med* 44:857–867. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5218-5>
151. Geri G, Guillemet L, Dumas F, et al (2015) Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. *Intensive Care Med* 41:1273–1280. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3848-4>
152. Tarvasmäki T, Haapio M, Mebazaa A, et al (2018) Acute kidney injury in cardiogenic shock: definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. *Eur J Heart Fail* 20:572–581. <https://doi.org/10.1002/ejhf.958>

153. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, et al (2014) Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 9:1347–1353. <https://doi.org/10.2215/CJN.08300813>
154. Dépret F, Hollinger A, Cariou A, et al (2020) Incidence and Outcome of Sub-clinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1950OC>
155. Mullins ME, Kraut JA (2022) The Role of the Nephrologist in Management of Poisoning and Intoxication: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 79:877–889. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.030>
156. Hoste EAJ, Vandenberghe W (2017) Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 31:299–303. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.11.001>
157. Tang Y-Z, Zeng P, Liao Y, et al (2021) Correlation between perioperative parecoxib use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing non-cardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *BMJ Open* 11:e047840. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047840>
158. Wan X, Chen D, Tan Y, et al (2020) Incidence, Risk Factors, and Prognostic Implications of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15:1085–1092. <https://doi.org/10.2147/COPD.S238343>
159. Büttner S, Stadler A, Mayer C, et al (2020) Incidence, Risk Factors, and Outcome of Acute Kidney Injury in Neurocritical Care. *J Intensive Care Med* 35:338–346. <https://doi.org/10.1177/0885066617748596>
160. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
161. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus from Wuhan using data generated by the Shanghai Public Health Clinical Center & School of Public Health, the National Institute for Viral Disease Control and Prevention, the Institute of Pathogen Biology, and the Wuhan Institute of Virology shared via GISAID nextstrain.org
162. Karia R, Gupta I, Khandait H, et al (2020) COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Compr Clin Med* 1–4. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00498-4>
163. Morawska L, Milton DK (2020) It is Time to Address Airborne Transmission of
249

COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>

164. He X, Lau EHY, Wu P, et al (2020) Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26:672–675.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
165. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al (2020) Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 10:766–788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
166. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181:271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
167. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al (2020) SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Microbiology*
168. HCA Lung Biological Network, Sungnak W, Huang N, et al (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26:681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
169. COVID-19 - History and exam | BMJ Best Practice, [sur bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com)
170. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators (2021) Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 47:60–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
171. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, et al (2020) Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 46:1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
172. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 98:209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
173. Geri G, Darmon M, Zafrani L, et al (2021) Acute kidney injury in SARS-CoV2-related pneumonia ICU patients: a retrospective multicenter study. *Ann Intensive Care* 11:86. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00875-9>
174. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al (2020) AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol JASN* 31:2145–2157. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040509>

175. Ransick A, Lindström NO, Liu J, et al (2019) Single-Cell Profiling Reveals Sex, Lineage, and Regional Diversity in the Mouse Kidney. *Dev Cell* 51:399-413.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.10.005>
176. Pan X-W, Xu D, Zhang H, et al (2020) Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 46:1114-1116. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1>
177. Li Z, Wu M, Yao J, et al (2020) Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*
178. Darbani B (2020) The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *Int J Environ Res Public Health* 17:. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103433>
179. Su H, Yang M, Wan C, et al (2020) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 98:219-227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
180. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382:1653-1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>
181. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al (2020) Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol* 95:834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
182. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al (2020) Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* 46:654-672. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05869-7>
183. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al (2021) The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* gfab042. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab042>
184. Auld SC, Harrington KRV, Adelman MW, et al (2022) Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Crit Care Med* 50:245-255. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005185>
185. Sullivan MK, Lees JS, Drake TM, et al (2022) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective,

multicentre cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 37:271–284. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab303>

186. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 48:e440–e469. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004363>
187. Kellum JA, Angus DC (2002) Patients are dying of acute renal failure. *Crit Care Med* 30:2156–2157. <https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00041>
188. Hill AB (2015) The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med* 108:32–37. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
189. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, et al (2015) Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intensive Care* 5:58. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0093-5>
190. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care Lond Engl* 12:R74. <https://doi.org/10.1186/cc6916>
191. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062200>
192. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al (2011) Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:966–973. <https://doi.org/10.2215/CJN.08781010>
193. Ostermann M, Straaten HMO, Forni LG (2015) Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Crit Care* 19:443. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1163-7>
194. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH (1968) Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol* 214:1352–1359. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1968.214.6.1352>
195. Kellum JA, Song M, Almasri E (2006) Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130:962–967. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962>

196. Kellum JA, Song M, Li J (2004) Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R686-692. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00564.2003>
197. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA (2006) Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care Lond Engl* 10:R22. <https://doi.org/10.1186/cc3987>
198. Jamme M, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, et al (2018) Severe metabolic acidosis after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and association with outcome. *Ann Intensive Care* 8:62. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0409-3>
199. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al (2011) Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care Lond Engl* 15:R238. <https://doi.org/10.1186/cc10487>
200. Blake J (1839) Observations on the Physiological Effects of Various Agents Introduced into the Circulation, as Indicated by the Haemadynamometer. *Edinb Med Surg J* 51:330–345
201. Robert T, Algalarrondo V, Mesnard L (2015) Hyperkaliémie sévère ou menaçante: le diable est dans les détails. *Réanimation* 24:688–712. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1125-8>
202. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB (2012) Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Med* 38:1834–1842. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2636-7>
203. Hessels L, Hoekstra M, Mijzen LJ, et al (2015) The relationship between serum potassium, potassium variability and in-hospital mortality in critically ill patients and a before-after analysis on the impact of computer-assisted potassium control. *Crit Care* 19:4. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0720-9>
204. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al (2009) The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 169:1156–1162. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.132>
205. Bouadma L, Mankikian S, Darmon M, et al (2019) Influence of dyskalemia at admission and early dyskalemia correction on survival and cardiac events of critically ill patients. *Crit Care* 23:415. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2679-z>
206. Andres-Hernando A, Dursun B, Altmann C, et al (2012) Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy.

Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc 27:4339–4347. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs256>

207. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al (2008) Acute Kidney Injury Leads to Inflammation and Functional Changes in the Brain. *J Am Soc Nephrol* 19:1360–1370. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007080901>
208. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, et al (2007) Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol JASN* 18:155–164. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050494>
209. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, et al (1999) Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 55:2362–2367. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00460.x>
210. Kelly KJ (2003) Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol JASN* 14:1549–1558. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000064946.94590.46>
211. Lane K, Dixon JJ, MacPhee IAM, Philips BJ (2013) Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 28:1634–1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft091>
212. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H (2018) Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 72:846–856. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.028>
213. Lai T-S, Wang C-Y, Pan S-C, et al (2013) Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care Lond Engl* 17:R231. <https://doi.org/10.1186/cc13054>
214. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Ducruet T, et al (2018) Risk of de novo infection following acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J Crit Care* 48:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.004>
215. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA (2019) Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol* 39:96–106. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.007>
216. Cohen G, Ilic D, Raupachova J, Hörl WH (2008) Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol Baltim Md* 1950 181:3761–3768. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.3761>
217. Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, et al (2010) Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with

- acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl* 14:R221. <https://doi.org/10.1186/cc9355>
218. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al (2016) Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 375:122–133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603017>
219. STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al (2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 383:240–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000741>
220. Murugan R, Kerti SJ, Chang C-CH, et al (2019) Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. *JAMA Netw Open* 2:e195418. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5418>
221. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al (2004) Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30:260–265. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2047-x>
222. Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J (2005) Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 67:2361–2367. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00342.x>
223. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, et al (1999) Prevalence and Clinical Outcome Associated with Preexisting Malnutrition in Acute Renal Failure: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 13
224. Dugué AE, Levesque SP, Fischer M-O, et al (2012) Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 7:70–77. <https://doi.org/10.2215/CJN.06570711>
225. Hoste EAJ, Blot SI, Lameire NH, et al (2004) Effect of nosocomial bloodstream infection on the outcome of critically ill patients with acute renal failure treated with renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol JASN* 15:454–462. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000110182.14608.0c>
226. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, et al (2021) The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy

- Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 72:1369–1378. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa224>
227. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C (2007) Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? *Crit Care Med* 35:1983–1984. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000277518.67114.F8>
228. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315:788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
229. Fan E, Brodie D, Slutsky AS (2018) Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 319:698–710. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
230. Kellum JA, Prowle JR (2018) Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* 14:217–230. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
231. Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al (2016) Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 42:1865–1876. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4571-5>
232. Melo F de AF, Macedo E, Bezerra ACF, et al (2020) A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. *PLOS ONE* 15:e0226325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226325>
233. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR (2020) Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J* 13:133–141. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz158>
234. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, et al (2011) Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care Lond Engl* 15:R128. <https://doi.org/10.1186/cc10241>
235. T M, Dj S, J L, et al (2011) Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. *Crit Care Med* 39:. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f1b>
236. Jiang L, Zhu Y, Luo X, et al (2019) Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol* 20:468. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1660-z>

237. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti J-J, et al (2005) The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 31:1693–1699. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2842-7>
238. Darmon M, Vincent F, Canet E, et al (2015) Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 30:2006–2013. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv372>
239. Kemlin D, Biard L, Kerhuel L, et al (2018) Acute kidney injury in critically ill patients with solid tumours. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 33:1997–2005. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy051>
240. Fujinaga J, Kuriyama A, Shimada N (2017) Incidence and risk factors of acute kidney injury in the Japanese trauma population: A prospective cohort study. *Injury* 48:2145–2149. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.022>
241. C I, C V, B S, et al (2016) Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care* 6:. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0145-5>
242. Legrand M, Bell S, Forni L, et al (2021) Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 17:751–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>
243. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, et al (2013) Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 28:661–666. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2369-4>
244. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, et al (2011) Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl* 15:R146. <https://doi.org/10.1186/cc10269>
245. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R (2010) Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 38:933–939. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd12e1>
246. Chao C-T, Wu V-C, Lai C-F, et al (2012) Advanced age affects the outcome-predictive power of RIFLE classification in geriatric patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 82:920–927. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.237>

247. de Lange DW, Brinkman S, Flaatten H, et al (2019) Cumulative Prognostic Score Predicting Mortality in Patients Older Than 80 Years Admitted to the ICU. *J Am Geriatr Soc* 67:1263–1267. <https://doi.org/10.1111/jgs.15888>
248. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al (2009) 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* 53:961–973. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.034>
249. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al (2019) Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int* 95:160–172. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.036>
250. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, et al (2014) Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 9:448–456. <https://doi.org/10.2215/CJN.02440213>
251. Odotayo A, Wong CX, Farkouh M, et al (2017) AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol JASN* 28:377–387. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010105>
252. Mohebi R, Karimi Galougahi K, Garcia JJ, et al (2022) Long-Term Clinical Impact of Contrast-Associated Acute Kidney Injury Following PCI: An ADAPT-DES Substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 15:753–766. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.11.026>
253. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al (2011) Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 123:409–416. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970160>
254. Yandrapalli S, Christy J, Malik A, et al (2022) Impact of Acute and Chronic Kidney Disease on Heart Failure Hospitalizations After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 165:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.10.041>
255. Wu V-C, Wu P-C, Wu C-H, et al (2014) The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc* 3:e000933. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000933>
256. Legrand M, Rossignol P (2020) Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 382:2238–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1916393>
257. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996) Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 334:1448–1460. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605303342207>

258. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, et al (2008) Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2:284–291. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.01.014>
259. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al (2009) Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol JASN* 20:223–228. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007080837>
260. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al (2009) Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 76:893–899. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.289>
261. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302:1179–1185. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1322>
262. Legouis D, Galichon P, Bataille A, et al (2017) Rapid Occurrence of Chronic Kidney Disease in Patients Experiencing Reversible Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 126:39–46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001400>
263. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371:58–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1214243>
264. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, et al (2016) Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 195:784–791. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0799OC>
265. Hsu C, Chinchilli VM, Coca S, et al (2020) Post–Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med* 180:402–410. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6390>
266. Bataille A, Galichon P, Ziliotis M-J, et al (2015) Epigenetic changes during sepsis: on your marks! *Crit Care Lond Engl* 19:358. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1068-5>
267. Li Z, Li N (2021) Epigenetic Modification Drives Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Progression. *Nephron* 145:737–747. <https://doi.org/10.1159/000517073>
268. Bonventre JV, Yang L (2011) Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 121:4210–4221. <https://doi.org/10.1172/JCI45161>

269. Poyan Mehr A, Tran MT, Ralton KM, et al (2018) De novo NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med* 24:1351–1359. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0138-z>
270. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, et al (1983) Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 75:943–950. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90873-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90873-2)
271. Ronco C, Rosner MH (2012) Acute kidney injury and residual renal function. *Crit Care Lond Engl* 16:144. <https://doi.org/10.1186/cc11426>
272. Muller L, Jaber S, Molinari N, et al (2012) Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock. *Crit Care Lond Engl* 16:R34. <https://doi.org/10.1186/cc11213>
273. Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (R.E.I.N) (2018) Rapport 2018 - Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique
274. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC (2011) Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 6:2567–2572. <https://doi.org/10.2215/CJN.01120211>
275. Chawla LS, Abell L, Mazhari R, et al (2005) Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study. *Kidney Int* 68:2274–2280. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00686.x>
276. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, et al (2005) Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 45:519–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.11.021>
277. Jaber BL, Rao M, Guo D, et al (2004) Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 25:212–219. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2003.11.004>
278. Payen D, Lukaszewicz A-C, Legrand M, et al (2012) A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PloS One* 7:e35838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035838>
279. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, et al (2008) Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Crit Care Med* 36:3178–3183. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318186a299>

280. Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, et al (2007) NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN* 18:255–263. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070806>
281. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V (2015) Genetic predisposition to acute kidney injury – a systematic review. *BMC Nephrol* 16:197. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0190-6>
282. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, et al (2015) AKI in Low-Risk versus High-Risk Patients in Intensive Care. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 10:187–196. <https://doi.org/10.2215/CJN.03200314>
283. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, et al (2012) Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Res Pract* 2012:691013. <https://doi.org/10.1155/2012/691013>
284. Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR, et al (2015) Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 30:1519–1527. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3088-4>
285. Hollinger A, Wittebole X, François B, et al (2018) Proenkephalin A 119-159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. *Kidney Int Rep* 3:1424–1433. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.08.006>
286. Stasi A, Intini A, Divella C, et al (2016) Emerging role of Lipopolysaccharide binding protein in sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw250>
287. Sood M, Mandelzweig K, Rigatto C, et al (2014) Non-pulmonary infections but not specific pathogens are associated with increased risk of AKI in septic shock. *Intensive Care Med* 40:1080–1088. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3361-1>
288. Yagupsky P, Nolte FS (1990) Quantitative aspects of septicemia. *Clin Microbiol Rev* 3:269–279. <https://doi.org/10.1128/CMR.3.3.269>
289. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al (2021) Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 47:835–850. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
290. De Oliveira BD, Xu K, Shen TH, et al (2019) Molecular nephrology: types of

acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol* 15:599–612.
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0184-x>

291. Chaudhary K, Vaid A, Duffy Á, et al (2020) Utilization of Deep Learning for Subphenotype Identification in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 15:1557–1565. <https://doi.org/10.2215/CJN.09330819>
292. Wiersema R, Jukarainen S, Vaara ST, et al (2020) Two subphenotypes of septic acute kidney injury are associated with different 90-day mortality and renal recovery. *Crit Care Lond Engl* 24:150. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02866-x>
293. Koyner JL, Carey KA, Edelson DP, Churpek MM (2018) The Development of a Machine Learning Inpatient Acute Kidney Injury Prediction Model*. *Crit Care Med* 46:1070–1077. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003123>
294. Bhatraju PK, Zelnick LR, Herting J, et al (2019) Identification of Acute Kidney Injury Subphenotypes with Differing Molecular Signatures and Responses to Vasopressin Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 199:863–872. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1346OC>
295. Flechet M, Falini S, Bonetti C, et al (2019) Machine learning versus physicians' prediction of acute kidney injury in critically ill adults: a prospective evaluation of the AKIpredictor. *Crit Care Lond Engl* 23:282. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2563-x>
296. Churpek MM, Carey KA, Edelson DP, et al (2020) Internal and External Validation of a Machine Learning Risk Score for Acute Kidney Injury. *JAMA Netw Open* 3:e2012892. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12892>
297. Perazella MA (2018) Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:1897–1908. <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>
298. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al (2011) New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 79:33–45. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.337>
299. Nagai J, Tanaka H, Nakanishi N, et al (2001) Role of megalin in renal handling of aminoglycosides. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F337–344. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.281.2.F337>
300. Olbricht CJ, Fink M, Gutjahr E (1991) Alterations in lysosomal enzymes of the proximal tubule in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int* 39:639–646. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.76>

301. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L (2014) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* CD003344. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003344.pub3>
302. Llitjos J-F, Meslin S, Bredin S, et al (2020) Aminoglycosides for the treatment of septic shock: a propensity-based study. *Crit Care* 24:567. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03284-9>
303. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL (2017) The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 102:459–469. <https://doi.org/10.1002/cpt.726>
304. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, et al (2018) Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 46:12–20. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002769>
305. Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, et al (2005) In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology* 215:227–233. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.07.009>
306. Luque Y, Louis K, Jouanneau C, et al (2017) Vancomycin-Associated Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN* 28:1723–1728. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016080867>
307. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al (1999) Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340:764–771. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401004>
308. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al (1999) Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 29:1402–1407. <https://doi.org/10.1086/313498>
309. Cheng JT, Witty RT, Robinson RR, Yarger WE (1982) Amphotericin B nephrotoxicity: increased renal resistance and tubule permeability. *Kidney Int* 22:626–633. <https://doi.org/10.1038/ki.1982.221>
310. Brezis M, Rosen S, Silva P, et al (1984) Polyene Toxicity in Renal Medulla: Injury Mediated by Transport Activity. *Science* 224:66–68
311. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, et al (2017) Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study.

- Intensive Care Med 43:774–784. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4699-y>
312. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, et al (2017) Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med* 43:785–794. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4700-9>
313. Perazella MA, Markowitz GS (2010) Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 6:461–470. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.71>
314. Augusto J-F, Lassalle V, Fillatre P, et al (2012) Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38:1826–1833. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2634-9>
315. Philipponnet C, Guérin C, Canet E, et al (2013) Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. *Minerva Anesthesiol* 79:53–61
316. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N (2013) Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 8:1857–1862. <https://doi.org/10.2215/CJN.01330213>
317. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al (2006) Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 17:2919–2927. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050418>
318. Darmon M, Ostermann M, Cerda J, et al (2017) Diagnostic work-up and specific causes of acute kidney injury. *Intensive Care Med* 43:829–840. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4799-8>
319. Jia Y, Su T, Gu Y, et al (2018) HLA-DQA1, -DQB1, and -DRB1 Alleles Associated with Acute Tubulointerstitial Nephritis in a Chinese Population: A Single-Center Cohort Study. *J Immunol* 201:423–431. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800237>
320. Daudon M, Jungers P (2004) Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 64:245–275
321. Luciano RL, Perazella MA (2015) Crystalline-induced kidney disease: a case for urine microscopy. *Clin Kidney J* 8:131–136. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu105>
322. Daudon M, Frochot V (2015) Crystalluria. *Clin Chem Lab Med* 53 Suppl 2:s1479–1487. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0860>
323. Mulay SR, Evan A, Anders H-J (2014) Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline

nephropathies and kidney stone disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 29:507–514. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft248>

324. Green MR, Chamberlain MC (2009) Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 63:599–604. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0772-0>
325. Soto K, Campos P, Manso R, et al (2019) Severe Acute Kidney Injury and Double Tubulopathy Due to Dual Toxicity Caused by Combination Antiretroviral Therapy. *Kidney Int Rep* 4:494–499. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.014>
326. Reilly RF, Tray K, Perazella MA (2001) Indinavir nephropathy revisited: a pattern of insidious renal failure with identifiable risk factors. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 38:E23. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27732>
327. Fogazzi GB, Garigali G, Brambilla C, Daudon M (2006) Ciprofloxacin crystalluria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 21:2982–2983. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl320>
328. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, et al (2018) Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother* 62:. <https://doi.org/10.1128/AAC.01630-17>
329. Thomas L, Le Beller C, Trenque T, et al (2020) Amoxicillin-induced crystal nephropathy: A nationwide French pharmacovigilance databases study. *Br J Clin Pharmacol*. <https://doi.org/10.1111/bcp.14328>
330. Garnier A-S, Dellamaggiore J, Brilland B, et al (2020) High Incidence of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy in Patients Receiving High Dose of Intravenous Amoxicillin. *J Clin Med* 9:. <https://doi.org/10.3390/jcm9072022>
331. Dépret F, Hoffmann C, Daoud L, et al (2019) Association between hydroxocobalamin administration and acute kidney injury after smoke inhalation: a multicenter retrospective study. *Crit Care Lond Engl* 23:421. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2706-0>
332. Legrand M, Mallet V (2017) Intravenous hydroxocobalamin and crystal nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 13:593. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.110>
333. Serono E (2010) CYANOKIT® Product Monograph. A Division of EMD Inc., Canada
334. Wissanji T, Dupuis M-E, Royal V, et al (2021) Vitamin C-Induced Oxalate

Nephropathy in a Septic Patient. Crit Care Explor 3:e0389.
<https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000389>

335. de Prost N, Ricard J-D, Saumon G, Dreyfuss D (2011) Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 1:28. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-28>
336. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al (2020) Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* 46:654–672. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05869-7>
337. Drury DR, Henry JP, Goodman J (1947) THE EFFECTS OF CONTINUOUS PRESSURE BREATHING ON KIDNEY FUNCTION 1. *J Clin Invest* 26:945–951
338. van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ (2013) Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 17:R98. <https://doi.org/10.1186/cc12743>
339. Koyner JL, Murray PT (2010) Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif* 29:52–68. <https://doi.org/10.1159/000259585>
340. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J (1981) Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol* 50:643–649. <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.50.3.643>
341. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, et al (1983) Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 58:136–141. <https://doi.org/10.1097/00000542-198302000-00006>
342. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson RS, et al (1975) Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology* 42:45–55. <https://doi.org/10.1097/00000542-197501000-00009>
343. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T (1957) Venous Return at Various Right Atrial Pressures and the Normal Venous Return Curve. *Am J Physiol-Leg Content* 189:609–615. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1957.189.3.609>
344. Lopez-Muniz R, Stephens NL, Bromberger-Barnea B, et al (1968) Critical closure of pulmonary vessels analyzed in terms of Starling resistor model. *J Appl Physiol* 24:625–635. <https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.5.625>

345. Hinshaw LB, Brake CM, Iampietro PF, Emerson TE (1963) Effect of increased venous pressure on renal hemodynamics. *Am J Physiol* 204:119–123. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1963.204.1.119>
346. Winton FR (1931) The glomerular pressure in the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 72:361–375
347. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, et al (2015) Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care* 5:51. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0095-3>
348. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al (2013) Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care Lond Engl* 17:R278. <https://doi.org/10.1186/cc13133>
349. Chen KP, Cavender S, Lee J, et al (2016) Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 11:602–608. <https://doi.org/10.2215/CJN.08080715>
350. Chen C-Y, Zhou Y, Wang P, et al (2020) Elevated central venous pressure is associated with increased mortality and acute kidney injury in critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care* 24:80. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2770-5>
351. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS (2000) Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 284:43–44. <https://doi.org/10.1001/jama.284.1.43>
352. Kuiper JW, Vaschetto R, Della Corte F, et al (2011) Bench-to-bedside review: Ventilation-induced renal injury through systemic mediator release--just theory or a causal relationship? *Crit Care Lond Engl* 15:228. <https://doi.org/10.1186/cc10282>
353. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289:2104–2112. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2104>
354. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, et al (2007) Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 35:2755–2761
355. Moore ES, Galvez MB, Paton JB, et al (1974) Effects of positive pressure ventilation on intrarenal blood flow in infant primates. *Pediatr Res* 8:792–796.

<https://doi.org/10.1203/00006450-197409000-00003>

356. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J (1974) Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology* 41:452–461. <https://doi.org/10.1097/00000542-197411000-00009>
357. Andrivet P, Adnot S, Sanker S, et al (1991) Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 70:287–292. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.1.287>
358. Fewell JE, Bond GC (1979) Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive-pressure ventilation. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N* 161:574–578. <https://doi.org/10.3181/00379727-161-40599>
359. Farge D, De la Coussaye JE, Beloucif S, et al (1995) Interactions between hemodynamic and hormonal modifications during PEEP-induced antidiuresis and antinatriuresis. *Chest* 107:1095–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.107.4.1095>
360. Gauer OH, Henry JP, Sieker HO, Wendt WE (1954) The effect of negative pressure breathing on urine flow. *J Clin Invest* 33:287–296. <https://doi.org/10.1172/JCI102897>
361. Bark H, Le Roith D, Nyska M, Glick SM (1980) Elevations in plasma ADH levels during PEEP ventilation in the dog: mechanisms involved. *Am J Physiol* 239:E474–481. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1980.239.6.E474>
362. Ramamoorthy C, Rooney MW, Dries DJ, Mathru M (1992) Aggressive hydration during continuous positive-pressure ventilation restores atrial transmural pressure, plasma atrial natriuretic peptide concentrations, and renal function. *Crit Care Med* 20:1014–1019. <https://doi.org/10.1097/00003246-199207000-00019>
363. Sata T, Yoshitake J (1988) Increased release of alpha-atrial natriuretic peptide during controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure in humans. *J Anesth* 2:119–123. <https://doi.org/10.1007/s0054080020119>
364. Wald R, McArthur E, Adhikari NKJ, et al (2015) Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 65:870–877. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.017>
365. Libório AB, Leite TT, Neves FM de O, et al (2015) AKI Complications in Critically Ill Patients: Association with Mortality Rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:21–28. <https://doi.org/10.2215/CJN.04750514>

366. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al (2020) Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet Lond Engl* 395:1506–1515. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30531-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30531-6)
367. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl* 368:379–385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69111-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69111-3)
368. Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, et al (2022) Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies. *Crit Care Lond Engl* 26:93. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03955-9>
369. Douvris A, Zeid K, Hiremath S, et al (2019) Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Med* 45:1333–1346. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05707-w>
370. Itoh S, Susuki C, Tsuji T (2006) Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. *J Biomed Mater Res A* 77:294–303. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30608>
371. Alonso A, Lau J, Jaber BL (2008) Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* CD005283. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005283.pub2>
372. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al (2018) Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 379:1431–1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803213>
373. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al (2016) 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* 315:2190–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828>
374. Zhang Z, Hongying N (2012) Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 38:20–28. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2438-3>
375. Faguer S, Saint-Cricq M, Nogier M-B, et al (2017) Heparin-Free Prolonged

Intermittent Hemodialysis Using Calcium-Free Citrate Dialysate in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 45:1887–1892. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002694>

376. Vigneron C, Jamme M, Schurder J, et al (2021) Efficacy and tolerance of sustained low-efficiency dialysis with calcium-free citrate-containing dialysate anticoagulation. *Clin Kidney J* 14:1025–1026. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa128>
377. Parienti J-J, Thirion M, Mégarbane B, et al (2008) Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:2413–2422. <https://doi.org/10.1001/jama.299.20.2413>
378. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
379. Rozich JD, Paul RV (1989) Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. *Am J Med* 87:358–360. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80171-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80171-8)
380. Legendre C, Thervet E, Page B, et al (1993) Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *The Lancet* 342:248–249. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92345-T](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92345-T)
381. Futier E, Garot M, Godet T, et al (2020) Effect of Hydroxyethyl Starch vs Saline for Volume Replacement Therapy on Death or Postoperative Complications Among High-Risk Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: The FLASH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323:225–236. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20833>
382. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al (2012) Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA* 308:1566–1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13356>
383. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, et al (2014) Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 40:1897–1905. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3505-3>
384. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88:999–1003.

<https://doi.org/10.1097/00000539-199905000-00006>

385. Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71:726–735
386. Olivier P-Y, Beloncle F, Seegers V, et al (2017) Assessment of renal hemodynamic toxicity of fluid challenge with 0.9% NaCl compared to balanced crystalloid (PlasmaLyte®) in a rat model with severe sepsis. *Ann Intensive Care* 7:66. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0286-1>
387. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA (2020) Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 31:469–482. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019070677>
388. Álvarez Á, Cerdá-Nicolás M, Nabah YNA, et al (2004) Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood* 104:402–408. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2974>
389. Xu Z, Li W, Han J, et al (2017) Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci Rep* 7:44911. <https://doi.org/10.1038/srep44911>
390. Casare FAM, Thieme K, Costa-Pessoa JM, et al (2016) Renovascular remodeling and renal injury after extended angiotensin II infusion. *Am J Physiol - Ren Physiol* 310:F1295–F1307. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00471.2015>
391. Young P, Bailey M, Beasley R, et al (2015) Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314:1701–1710. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12334>
392. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 378:829–839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
393. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 378:819–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>
394. Ridgeon EE, Young PJ, Bellomo R, et al (2016) The Fragility Index in Multicenter Randomized Controlled Critical Care Trials*. *Crit Care Med* 44:1278–1284. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001670>
395. Potter GE (2020) Dismantling the Fragility Index: A demonstration of statistical reasoning. *Stat Med*. <https://doi.org/10.1002/sim.8689>

396. Schrier RW, Arnold PE, Gordon JA, Burke TJ (1984) Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic acute renal failure. *Am J Physiol-Ren Physiol* 247:F365–F369. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.2.F365>
397. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes ARJ (1998) Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med* 26:260–265
398. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, et al (2011) Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 37:60–67. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2057-4>
399. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, et al (1999) Effects of Norepinephrine on the Renal Vasculature in Normal and Endotoxemic Dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1186–1192. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9802055>
400. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al (2008) Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 358:877–887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067373>
401. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al (2016) Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:509–518. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10485>
402. Hajjar L, Vincent J, Galas FBG, et al (2017) Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 126:85–93. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001434>
403. Cox DR (1972) Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 34:187–220
404. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S (2006) Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care Lond Engl* 10:R5. <https://doi.org/10.1186/cc3921>
405. Kalbfleisch JD, Prentice RL (2011) *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons
406. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al (2013) A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* 66:648–653. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.017>

407. Fine JP, Gray RJ (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 94:496–509. <https://doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>
408. Nicolaie MA, van Houwelingen JC, de Witte TM, Putter H (2013) Dynamic prediction by landmarking in competing risks. *Stat Med* 32:2031–2047. <https://doi.org/10.1002/sim.5665>
409. Nicolaie MA, van Houwelingen JC, de Witte TM, Putter H (2013) Dynamic Pseudo-Observations: A Robust Approach to Dynamic Prediction in Competing Risks. *Biometrics* 69:1043–1052. <https://doi.org/10.1111/biom.12061>
410. Rizopoulos D, Murawska M, Andrinopoulou E-R, et al (2013) Dynamic Predictions with Time-Dependent Covariates in Survival Analysis using Joint Modeling and Landmarking
411. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD (1983) Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1:710–719
412. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al (2009) A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 24:2739–2744. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp159>
413. Ostermann M, Schneider A, Rimmelé T, et al (2019) Report of the first AKI Round Table meeting: an initiative of the ESICM AKI Section. *Intensive Care Med Exp* 7:69. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0280-z>
414. Jamme M, Legrand M, Geri G (2021) Outcome of acute kidney injury: how to make a difference? *Ann Intensive Care* 11:60. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00849-x>
415. Moman RN, Ostby SA, Akhoundi A, et al (2018) Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 8:124. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0468-5>
416. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al (2014) High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312173>. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1312173>. Accessed 20 Feb 2020
417. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323:938–949.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.0930>

418. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al (2016) Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. In: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603460>. Accessed 20 Feb 2020
419. Lherm T, Troché G, Rossignol M, et al (1996) Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med* 22:213–219.
<https://doi.org/10.1007/BF01712239>
420. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J (2005) Meta-Analysis: Low-Dose Dopamine Increases Urine Output but Does Not Prevent Renal Dysfunction or Death. *Ann Intern Med* 142:510. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00010>
421. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, et al (2014) Effect of Fenoldopam on Use of Renal Replacement Therapy Among Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312:2244–2253.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.13573>
422. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al (2016) Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. In: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609409>.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609409>. Accessed 21 Feb 2020
423. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al (2017) Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616325>.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1616325>. Accessed 21 Feb 2020
424. Xiong B, Wang C, Yao Y, et al (2015) The Dose-Dependent Effect of Nesiritide on Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE* 10:e0131326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131326>
425. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, et al (2008) Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol JASN* 19:571–578.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2006101091>
426. Ling Y, Li X, Gao X (2012) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 23:564–574. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.02.013>

427. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, et al (2007) Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock*. *Crit Care Med* 35:118–126. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251124.83436.0E>
428. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al (2015) Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 386:1243–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00273-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00273-1)
429. Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al (2005) Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 31:243–248. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(05\)31031-2](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(05)31031-2)
430. Bhagwanani A, Carpenter R, Yusuf A (2014) Improving the management of Acute Kidney Injury in a District General Hospital: Introduction of the DONUT bundle. *BMJ Open Qual* 2:. <https://doi.org/10.1136/bmjquality.u202650.w1235>
431. Selby NM, Casula A, Lamming L, et al (2019) An Organizational-Level Program of Intervention for AKI: A Pragmatic Stepped Wedge Cluster Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 30:505–515. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018090886>
432. Kolhe NV, Reilly T, Leung J, et al (2016) A simple care bundle for use in acute kidney injury: a propensity score-matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 31:1846–1854. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw087>
433. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, et al (2020) A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int* 97:580–588. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.10.015>
434. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43:1551–1561. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3>
435. Li S, Nagothu KK, Desai V, et al (2009) Transgenic expression of proximal tubule peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice confers protection during acute kidney injury. *Kidney Int* 76:1049–1062. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.330>
436. Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, et al (2016) PGC1 α -dependent NAD

biosynthesis links oxidative metabolism to renal protection. *Nature* 531:528–532.
<https://doi.org/10.1038/nature17184>

437. Nagothu KK, Bhatt R, Kaushal GP, Portilla D (2005) Fibrate prevents cisplatin-induced proximal tubule cell death. *Kidney Int* 68:2680–2693.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00739.x>
438. Takahashi K, Kamijo Y, Hora K, et al (2011) Pretreatment by low-dose fibrates protects against acute free fatty acid-induced renal tubule toxicity by counteracting PPAR α deterioration. *Toxicol Appl Pharmacol* 252:237–249.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.02.012>
439. Declèves A-E, Zolkipli Z, Satriano J, et al (2014) Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet-induced kidney injury. *Kidney Int* 85:611–623. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.462>
440. Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, et al (2018) De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature* 563:354–359.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0645-6>
441. Simon N, Hertig A (2015) Alteration of Fatty Acid Oxidation in Tubular Epithelial Cells: From Acute Kidney Injury to Renal Fibrogenesis. *Front Med* 2:
442. Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al (2003) Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 27:792–801. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x>
443. Honoré PM, Matson JR (2004) Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 32:896–897.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46>
444. Combes A, Bréchet N, Amour J, et al (2015) Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1179–1190. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0516OC>
445. Quenot J-P, Binguet C, Vinsonneau C, et al (2015) Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients. *Intensive Care Med* 41:2111–2120. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4056-y>
446. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al (2015) Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 41:975–984.

<https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>

447. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al (2018) Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320:1455–1463. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
448. Hawchar F, László I, Öveges N, et al (2019) Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care* 49:172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>
449. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E (2002) Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 28:1434–1439. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1410-7>
450. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al (2014) Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 4:e003536. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003536>
451. Chelazzi C, Villa G, D'Alfonso MG, et al (2016) Hemodialysis with High Cut-Off Hemodialyzers in Patients with Multi-Drug Resistant Gram-Negative Sepsis and Acute Kidney Injury: A Retrospective, Case-Control Study. *Blood Purif* 42:186–193. <https://doi.org/10.1159/000446978>
452. Villa G, Chelazzi C, Morettini E, et al (2017) Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One* 12:e0172039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172039>
453. Girardot T, Schneider A, Rimmelé T (2019) Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin Nephrol* 39:505–514. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.06.010>
454. Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, et al (2018) Effect of Human Recombinant Alkaline Phosphatase on 7-Day Creatinine Clearance in Patients With Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320:1998–2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14283>
455. Koyama I, Matsunaga T, Harada T, et al (2002) Alkaline phosphatases reduce toxicity of lipopolysaccharides in vivo and in vitro through dephosphorylation. *Clin Biochem* 35:455–461. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(02\)00330-2](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(02)00330-2)
456. Heemskerk S, Masereeuw R, Moesker O, et al (2009) Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit*

Care Med 37:417–423, e1. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819598af>

457. Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J, et al (2012) Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Crit Care Lond Engl* 16:R14. <https://doi.org/10.1186/cc11159>
458. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, Macias WL (1994) A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4:1413–1420
459. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, et al (2019) Renal Perfusion during Hemodialysis: Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol JASN* 30:1086–1095. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018121194>
460. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, et al (2014) The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study*. *Crit Care Med* 42:868–877. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000042>
461. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, et al (2016) Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:30–38. <https://doi.org/10.2215/CJN.01290215>
462. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, et al (2018) Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med* 46:e102–e110. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002796>
463. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al (2013) Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 39:987–997. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2864-5>
464. STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al (2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 383:240–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000741>
465. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al (2021) 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 Lond Engl* 397:1293–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00350-0)
466. Lameire N, Vanmassenhove J (2018) Timing of Dialysis in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 198:4–5.

<https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0129ED>

467. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361:1627–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902413>
468. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359:7–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802639>
469. Chen J, Chen J-K, Nagai K, et al (2012) EGFR Signaling Promotes TGF β -Dependent Renal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 23:215–224. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070645>
470. Xu Z, Li W, Han J, et al (2017) Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci Rep* 7:44911. <https://doi.org/10.1038/srep44911>
471. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, et al (2018) Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 44:598–605. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5160-6>
472. Brar S, Ye F, James MT, et al (2018) Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med* 178:1681–1690. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4749>
473. Hsu C-Y, Liu KD, Yang J, et al (2020) Renin-Angiotensin System Blockade after Acute Kidney Injury (AKI) and Risk of Recurrent AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 15:26–34. <https://doi.org/10.2215/CJN.05800519>
474. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, et al (2020) Renin-angiotensin aldosterone inhibitor use at hospital discharge among patients with moderate to severe acute kidney injury and its association with recurrent acute kidney injury and mortality. *Kidney Int.* <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.022>
475. Karsanji DJ, Pannu N, Manns BJ, et al (2017) Disparity between Nephrologists' Opinions and Contemporary Practices for Community Follow-Up after AKI Hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:1753–1761. <https://doi.org/10.2215/CJN.01450217>
476. Saran R, Li Y, Robinson B, et al (2016) US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 67:Svii, S1-305. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.014>

477. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, et al (2012) Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN* 23:305–312. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011030315>
478. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al (2013) Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int* 83:901–908. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.451>
479. Geri G, Stengel B, Jacquelinet C, et al (2018) Prediction of chronic kidney disease after acute kidney injury in ICU patients: study protocol for the PREDICT multicenter prospective observational study. *Ann Intensive Care* 8:77. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0421-7>
480. Geri G, Guillemet L, Dumas F, et al (2015) Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. *Intensive Care Med* 41:1273–1280. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3848-4>
481. Sandroni C, Dell’anna AM, Tujjar O, et al (2016) Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Minerva Anestesiol* 82:989–999
482. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al (2009) Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 76:893–899. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.289>
483. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302:1179–1185. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1322>
484. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, et al (2013) Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care Lond Engl* 17:R145. <https://doi.org/10.1186/cc12824>
485. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, et al (2012) Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 81:477–485. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.405>
486. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al (2000) Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Med* 26:38–44
487. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al (2015) Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement

for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation* 132:1286–1300. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000144>

488. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al (2013) Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 39:1972–1980. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3043-4>
489. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MAS, et al (2000) Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 15:1782–1787. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.11.1782>
490. Tamura K, Arai H, Yoshizaki T (2012) Long-Term Outcome of Active Infective Endocarditis with Renal Insufficiency in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 18:216–221. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.11.01748>
491. Garnier A-S, Dellamaggiore J, Brilland B, et al (2020) High Incidence of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy in Patients Receiving High Dose of Intravenous Amoxicillin. *J Clin Med* 9:2022. <https://doi.org/10.3390/jcm9072022>
492. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P (2018) Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs* 78:163–201. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0853-7>
493. Verdesca S, Fogazzi GB, Garigali G, et al (2011) Crystalluria: prevalence, different types of crystals and the role of infrared spectroscopy. *Clin Chem Lab Med* 49:515–520. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.078>
494. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al (2000) Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 30:633–638. <https://doi.org/10.1086/313753>
495. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, et al (2014) Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 9:1347–1353. <https://doi.org/10.2215/CJN.08300813>
496. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*

41:1411–1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>

497. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, et al (2020) Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 46:1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
498. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk H-W, et al (2015) Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol* 65:2433–2448. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.024>
499. Johnson AEW, Pollard TJ, Shen L, et al (2016) MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data* 3:160035. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.35>
500. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med* 22:707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
501. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, et al (2005) SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 31:1345–1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>
502. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
503. Jonckheere AR (1954) A Distribution-Free k-Sample Test Against Ordered Alternatives. *Biometrika* 41:133–145. <https://doi.org/10.2307/2333011>
504. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al (2021) Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11684>
505. Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al (2022) Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114464>
506. Jung B, Rimmelé T, Le Goff C, et al (2011) Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care Lond Engl* 15:R238. <https://doi.org/10.1186/cc10487>

507. Kee YK, Jeon HJ, Oh J, Shin DH (2020) Dyschloremia is associated with failure to restore renal function in survivors with acute kidney injury: an observation retrospective study. *Sci Rep* 10:19623. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76798-5>
508. Marttinen M, Wilkman E, Petäjä L, et al (2016) Association of plasma chloride values with acute kidney injury in the critically ill - a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 60:790–799. <https://doi.org/10.1111/aas.12694>
509. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, et al (2016) Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 20:315. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1499-7>
510. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al (2015) Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 43:1938–1944. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001161>
511. Yessayan L, Neyra JA, Canepa-Escaro F, et al (2017) Effect of hyperchloremia on acute kidney injury in critically ill septic patients: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 18:346. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0750-z>
512. Shao M, Li G, Sarvottam K, et al (2016) Dyschloremia Is a Risk Factor for the Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *PLoS ONE* 11:e0160322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160322>
513. Commereuc M, Nevoret C, Radermacher P, et al (2019) Hyperchloremia is not associated with AKI or death in septic shock patients: results of a post hoc analysis of the “HYPER2S” trial. *Ann Intensive Care* 9:95. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0570-3>
514. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al (2021) New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 385:1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
515. Lin H, Turnbull BW, McCulloch CE, Slate EH (2002) Latent Class Models for Joint Analysis of Longitudinal Biomarker and Event Process Data: Application to Longitudinal Prostate-Specific Antigen Readings and Prostate Cancer. *J Am Stat Assoc* 97:53–65
516. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR (2012) Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 81:442–448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
517. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, et al (2012) Increased risk of death and de

novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 81:477–485. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.405>

518. Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al (2016) Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 67:742–752. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.019>
519. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, et al (2013) Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 8:194–202. <https://doi.org/10.2215/CJN.06480612>
520. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, et al (2014) The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study*. *Crit Care Med* 42:868–877. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000042>
521. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al (2018) US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 71:A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.002>
522. An JN, Hwang JH, Kim DK, et al (2017) Chronic Kidney Disease After Acute Kidney Injury Requiring Continuous Renal Replacement Therapy and Its Impact on Long-Term Outcomes: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Korea. *Crit Care Med* 45:47–57. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002012>
523. Macedo E, Zanetta DMT, Abdulkader RCRM (2012) Long-term follow-up of patients after acute kidney injury: patterns of renal functional recovery. *PLoS One* 7:e36388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036388>
524. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al (2009) Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol JASN* 20:223–228. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007080837>
525. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, et al (2008) Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 52:262–271. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.005>
526. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, et al (2016) Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol JASN* 27:687–697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030309>
527. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al (2014) High versus low blood-pressure

target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312173>

528. Ameloot K, Meex I, Genbrugge C, et al (2015) Hemodynamic targets during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation* 91:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.016>
529. Geri G, Dumas F, Bonnetain F, et al (2017) Predictors of long-term functional outcome and health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 113:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.028>
530. Sjøvall J, Westerlund D, Alvan G (1985) Renal excretion of intravenously infused amoxicillin and ampicillin. *Br J Clin Pharmacol* 19:191–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb02631.x>
531. Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, et al (2013) Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. *Crit Care Lond Engl* 17:R220. <https://doi.org/10.1186/cc13041>
532. Gagneux-Brunon A, Pouvaret A, Maillard N, et al (2019) Acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective analysis. *Med Mal Infect* 49:527–533. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.015>
533. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41:1411–1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
534. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
535. Gendreau S, Geri G, Pham T, et al (2022) The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 48:517–534. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06640-1>
536. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372:747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
537. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, et al (2021) Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *Am J Respir Crit Care Med* 203:1378–1385.

<https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3536OC>

538. Feihl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.6.7952641>
539. Thorens JB, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC (1996) Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 22:182–191. <https://doi.org/10.1007/BF01712235>
540. Walley KR, Lewis TH, Wood LD (1990) Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res* 67:628–635. <https://doi.org/10.1161/01.res.67.3.628>
541. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al (2000) Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1361–1365. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9808092>
542. McIntyre RC, Haenel JB, Moore FA, et al (1994) Cardiopulmonary effects of permissive hypercapnia in the management of adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* 37:433–438. <https://doi.org/10.1097/00005373-199409000-00017>
543. Kavanagh BP, Laffey JG (2006) Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anestesiol* 72:567–576
544. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, et al (2000) Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2287–2294. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2003066>
545. Kimura S, de la Hoz MAA, Raines NH, Celi LA (2020) Association of Chloride Ion and Sodium-Chloride Difference With Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Explor* 2:e0247. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000247>
546. Gwak D-S, Chung I, Kim B-K, et al (2021) High Chloride Burden and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients With Large Hemispheric Infarction. *Front Neurol* 12:604686. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.604686>
547. Sadan O, Singbartl K, Kandiah PA, et al (2017) Hyperchloremia Is Associated With Acute Kidney Injury in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Crit Care Med* 45:1382–1388. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002497>

548. Choi JS, Yun D, Kim DK, et al (2021) Hyperchloremia is associated with poor renal outcome after coronary artery bypass grafting. *BMC Nephrol* 22:343. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02554-0>
549. Mao W, Wu J, Zhang H, et al (2019) Increase in serum chloride and chloride exposure are associated with acute kidney injury in moderately severe and severe acute pancreatitis patients. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 19:136–142. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.006>
550. Zhang Z, Xu X, Fan H, et al (2013) Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrol* 14:235. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-235>
551. Oh TK, Song I-A, Kim SJ, et al (2018) Hyperchloremia and postoperative acute kidney injury: a retrospective analysis of data from the surgical intensive care unit. *Crit Care* 22:277. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2216-5>
552. Pickering JW, Endre ZH (2016) Bench to bedside: the next steps for biomarkers in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 311:F717–F721. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00268.2016>
553. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, et al (2017) The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med* 43:1198–1209. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4687-2>

