



**HAL**  
open science

# Récupération rénale après un épisode d'insuffisance rénale aigüe sévère en réanimation : approche épidémiologique, physiopathologique et clinique

Khalil Chaïbi

► **To cite this version:**

Khalil Chaïbi. Récupération rénale après un épisode d'insuffisance rénale aigüe sévère en réanimation : approche épidémiologique, physiopathologique et clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS737 . tel-04746830

**HAL Id: tel-04746830**

**<https://theses.hal.science/tel-04746830v1>**

Submitted on 21 Oct 2024

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

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

## Sorbonne Université

École doctorale de Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique (ED 394)

*INSERM UMR\_S1155.Hôpital Tenon, Paris, France*

*"Des maladies rénales rares aux maladies fréquentes, remodelage et  
réparation"*

### **Récupération rénale après un épisode d'insuffisance rénale aigüe sévère en réanimation**

*Approche épidémiologique, physiopathologique et clinique*

Par Khalil Chaïbi

Thèse de doctorat de Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique

Dirigée par Stéphane Gaudry

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2023

Devant un jury composé de :

HERTIG Alexandre, Professeur des Universités, Président du jury

FERLICOT Sophie, Professeur des Universités, Rapporteur

ROUX Damien, Professeur des Universités, Rapporteur

VINSONNEAU Christophe, Praticien Hospitalier, Examineur

GAUDRY Stéphane, Professeur des Universités, Directeur de thèse

SILVAIN Johanne, Professeur des Universités, Membre invité

« En distinguant anomalie et état pathologique, variété biologique et valeur vitale négative, on a en somme délégué au vivant lui-même, considéré dans sa polarité dynamique, le soin de distinguer où commence sa maladie »

Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique*

À ma grand-mère Nana,

À Matthieu,

## Remerciements

**Aux membres du jury, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour leur participation à cette thèse**

À M. le Professeur Alexandre Hertig qui, il y a quelques années, a eu l'amabilité de siéger dans mon jury de thèse de médecine et qui me fait aujourd'hui le privilège de présider celui-ci. Vos conseils alors furent importants pour la suite de mes travaux.

À Mme. la Professeure Sophie Ferlicot, que je remercie profondément d'avoir accepté cette tâche de rapporteure et qui offre un regard interdisciplinaire indispensable à ces travaux.

À M. le Professeur Damien Roux, que je remercie profondément d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Pour son accompagnement depuis le début de mon internat, ses qualités de pédagogue hors pair, de chercheur et de médecin. Il ne fait aucun doute qu'il a été une source d'inspiration majeure pour ma propre pratique, notamment à l'hôpital.

À M. le Docteur Christophe Vinsonneau, que je remercie profondément d'avoir accepté le rôle d'examineur de cette thèse, pour son expertise et son enthousiasme.

À M. le Professeur Johanne Silvain que je remercie profondément d'avoir accepté mon invitation à participer à ce jury et pour l'accompagnement comme tuteur tout au long de cette thèse.

À M. le Professeur Stéphane Gaudry, directeur de cette thèse, que je remercie pour tout. L'initiation à la recherche, le compagnonnage, les heures passées (nombreuses) à me relire, me corriger et me conseiller. Pour son impact déterminant sur mon parcours de médecin-chercheur et avoir sans cesse nourri ma curiosité dans un climat que bien des équipes nous envieraient. Pour sa grande rigueur méthodologique et sa volonté de faire en sorte que la recherche bénéficie au plus grand nombre. Je tiens également à remercier le Professeur Didier Dreyfuss en cette occasion. Nous nous efforçons tous (avec humilité) de suivre la voie qu'il a tracée avec son enseignement, un effort que nous comptons poursuivre aujourd'hui et, je l'espère, pour de nombreuses années encore.

À mes parents

À Flore

À Maïa et Noah

À Kaïs

Au reste de ma famille,

Au cercle proche (il se reconnaitra)

À celles et ceux que j'ai côtoyé au laboratoire, à l'hôpital et ailleurs et qui ont d'une manière ou d'une autre participé à rendre le quotidien plus agréable (à la fin c'est tout ce qui compte)

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>1: INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>10</b>
<b>2: INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION.....</b>	<b>13</b>
2.1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE.....	13
2.1.1 <i>STANDARDISATION DE LA DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE : LE ROLE CLE DES CRITERES</i> <i>KDIGO.....</i>	13
2.1.2 <i>AU-DELA DE KDIGO : DES LIMITES INCONTOURNABLES.....</i>	15
2.1.3 <i>INSUFFISANCE RENALE AIGUE : UN SYNDROME.....</i>	18
2.2. CONSEQUENCES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE A COURT ET LONG TERME.....	20
2.2.1 <i>PRONOSTIC GLOBAL DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE .....</i>	20
2.2.2 <i>PRONOSTIC RENAL A LONG TERME .....</i>	22
2.3 <i>PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION.....</i>	24
<b>3 : LA RECUPERATION RENALE.....</b>	<b>27</b>
3.1 <i>PERSPECTIVES HISTORIQUES ET DEFINITION DE LA RECUPERATION RENALE.....</i>	27
3.2. <i>PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RECUPERATION RENALE.....</i>	31
3.3. <i>PLACE DES BIOMARQUEURS DANS L'EVALUATION DE LA RECUPERATION RENALE.....</i>	33
3.4. <i>RATIONNEL ET OBJECTIFS DE TRAVAIL.....</i>	36

**4 : PREDIRE LA NECESSITE D'UNE SEANCE D'EPURATION EXTRA-RENALE EN REANIMATION :  
USAGE DE CANDIDATS BIOMARQUEURS POUR UNE APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE  
LA RECUPERATION RENALE.....39**

4.1. OBJECTIF.....39

4.2. METHODOLOGIE.....39

4.3. PRINCIPAUX RESULTATS.....39

4.4. ARTICLE 1 : BIOMARKERS TO PREDICT THE NEED FOR RENAL REPLACEMENT THERAPY IN SEVERE ACUTE  
KIDNEY INJURY (BIOMARKERS IN ACUTE KIDNEY INJURY SETTINGS TO PREDICT INTERVENTIONS AND  
OUTCOMES) - THE MARKISIO STUDY.....40

**5 : PREDIRE LE SUCCES DU SEVRAGE DE L'EPURATION EXTRA-RENALE EN REANIMATION :  
USAGE DE CRITERES COURANTS POUR UNE APPROCHE CLINIQUE DE LA RECUPERATION  
RENALE A COURT TERME.....71**

5.1. OBJECTIF.....71

5.2. METHODOLOGIE.....71

5.3. PRINCIPAUX RESULTATS.....71

5.4. ARTICLE 2 : PREDICTIVE FACTORS OF SUCCESS AFTER WEANING ATTEMPT OF RRT - DECIDING ON  
PATIENTS ORIENTATIONS AFTER RENAL REPLACEMENT THERAPY STOPPING (THE DOORS STUDY).....72

**6 : DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS AYANT FAIT UN EPISODE D'INSUFFISANCE  
RENALE AIGUE SEVERE : DESCRIPTION EPIDEMIOLOGIQUE D'UNE POPULATION  
CARACTERISTIQUE DE REANIMATION.....97**



6.1. OBJECTIF.....	97
6.2. MÉTHODOLOGIE.....	97
6.3. PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	97
6.4. ARTICLE 3 : LONG TERM OUTCOMES AFTER SEVERE ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICALLY ILL PATIENTS: THE SALTO STUDY.....	97
<b>7 : CONTRIBUTION AUX DIFFERENTS TRAVAUX PRESENTES DANS CETTE THESE .....</b>	<b>119</b>
<b>8 : SYNTHÈSE.....</b>	<b>121</b>
<b>9 : PERSPECTIVES .....</b>	<b>123</b>
9.1 EVITER L'ÉPURATION EXTRA RENALE NON NECESSAIRE.....	123
9.2 ROLE DE LA VITAMINE B3 DANS LA RECUPERATION RENALE : UNE ETUDE PILOTE.....	126
9.3 APPORT DES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE DANS LA RECUPERATION RENALE.....	128
9.4 PROJETS ANCILLAIRES DE L'ÉTUDE ICRAKI.....	130
<b>10 : LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN LIEN AVEC LA THESE.....</b>	<b>132</b>
<b>11 : REFERENCES.....</b>	<b>135</b>
<b>12: TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>142</b>
<b>13 : RESUME.....</b>	<b>143</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AKIKI : Acute Kidney Induced Kidney Injury

ATP : Adénosine Triphosphate

CCL14 : C-C motif chemokine ligand 14

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DSR : Débit Sanguin Rénal

EER : Épuration Extra Rénale

GNA : Glomérulonéphrite Aigue

HDI : Hémodialyse intermittente

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome

KIM1 : Kidney Injury Molecule 1

MAT: Microangiopathie Thrombotique

NTA : Nécrose Tubulaire Aiguë

PENKID : Proenkephalin A 119-159

PK/PD : Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

RFR : Réserve Fonctionnelle Rénale

SDRA : Syndrome Détresse Respiratoire Aigue

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

## 1: INTRODUCTION GENERALE

Si l'on adhère à l'idée que certaines affections peuvent incarner l'essence d'une discipline médicale, alors l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est sans aucun doute une parfaite illustration de ce que représente la réanimation médicale, témoignant de son évolution et de son cheminement.

En effet si le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est un sérieux candidat à ce titre de « condition phare » de la réanimation [1], l'IRA possède au moins autant d'arguments et de raisons d'en être le porte étendard.

Une première raison serait bien évidemment historique. Il faut à ce titre lire le Professeur Maurice Goulon, un des précurseurs de la discipline en France, dans son « *La réanimation – Naissance d'un concept* »[2] : « La réanimation apparaît au monde moderne comme un acquis dont les racines remonteraient à longtemps [...]. La réanimation telle qu'on l'entend actuellement a moins d'un demi-siècle d'existence puisque la date précise de sa fondation remonte au 1er septembre 1954 quand fut créé, à l'hôpital Claude Bernard, le centre de traitement des formes respiratoires de la poliomyélite [...]. Avant cette date, les médecins n'étaient évidemment pas restés indifférents aux drames inhérents aux dérèglements des grandes fonctions vitales. Dans un ouvrage paru en 1954, J. Hamburger et ses assistants G. Richet et J. Crosnier, à propos des désordres humoraux d'origine rénale, considèrent que la réanimation comporte l'ensemble des gestes thérapeutiques destinés à conserver un équilibre humoral aussi proche que possible de la normale au cours des états morbides aigus, quelle qu'en soit la nature. Si la poliomyélite a bien été le *starter* de la réanimation respiratoire, nous comprîmes très vite que notre méthode de travail pouvait s'appliquer à bien d'autres états pathologiques [...]. La respiration endotrachéale par pression positive intermittente a bien été à

l'origine de la réanimation. Mais il fallait en compléter les moyens car des défaillances viscérales autres que respiratoires devaient être corrigées dans les meilleurs délais. Ainsi au fil des années, notre arsenal thérapeutique fut enrichi de l'épuration extrarénale [...]. ». Cette démarche, axée sur la préservation des fonctions vitales autant que sur la prise en charge de la pathologie sous-jacente, a constitué une rupture avec la médecine conventionnelle et a forgé l'identité distincte de la réanimation.

Une deuxième raison résiderait dans la nature globale et multifactorielle intrinsèque à son apparition. L'IRA peut émerger dans le cadre de diverses pathologies, allant du sepsis à la toxicité médicamenteuse, en passant par le choc hémorragique. Elle est fréquemment associée à d'autres défaillances d'organes, telles que l'insuffisance respiratoire aiguë ou l'encéphalopathie, englobant ainsi de nombreux aspects de la médecine de réanimation.

Nous pourrions également citer le champ de l'innovation (l'épuration extra-rénale et la greffe rénale entre autres), la morbidité importante de cette affection (que nous discuterons notamment dans la section épidémiologie) ou encore le nombre important d'études contrôlées randomisées découlant de ces enjeux de santé publique employant des critères de jugements « durs » propres à la réanimation.

Si tous ces arguments sont légitimes pour illustrer l'importance que revêt l'étude de l'IRA en réanimation, nous insisterons sur un dernier élément gnoséologique qui fut moteur dans l'idée et la rédaction de cette thèse.

L'IRA a été le contexte de certains enseignements en réanimation. Les diverses approches dans sa prise en charge furent souvent agressives, à l'image d'autres pathologies de soins intensifs (ventilation à larges volumes dans le SDRA, transfusions précoces et importantes, épuration des « mauvaises humeurs » ...) reflétant les *zeitgeist* alors en vigueur. Si la modération et l'individualisation sont reconnues comme la seconde étape épistémologique, celle qui suit

l'innovation thérapeutique, l'IRA nous offre un cadre réflexif marqué par de multiples changements de paradigmes tant dans son traitement que dans la compréhension de sa physiopathologie et son évolution.

Ainsi, dans le vaste domaine de ce qui entoure l'IRA, la phase de récupération après l'agression initiale se distingue comme le secteur ayant connu les changements de paradigmes les plus prégnants et les perspectives en termes de recherche les plus ouvertes.

## 2: INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION

### 2.1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

#### 2.1.1 STANDARDISATION DE LA DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE : LE ROLE CLE DES CRITERES KDIGO

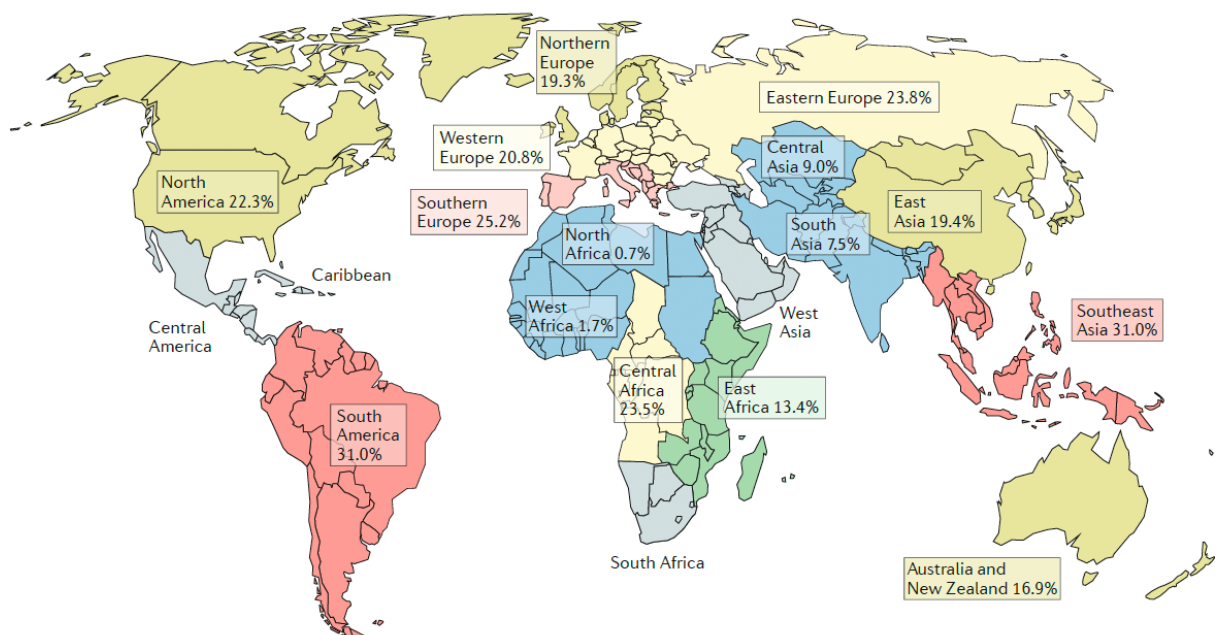
L'émergence d'une définition consensuelle en 2012[3] a marqué un jalon significatif dans l'élaboration de l'épidémiologie de l'IRA. Depuis la première guerre mondiale et l'entité « War nephritis »[4] en passant par la première véritable définition de l'« Acute Renal Failure » en 1951 par Homer W Smith dans le chapitre “Acute renal failure related to traumatic injuries” de son livre *The Kidney—Structure and Function in Health and Disease* [5] jusqu'à maintenant, plus d'une trentaine de définitions ont pu être utilisées pour décrire l'IRA[6].

« Mal nommer un objet, c'est ajouter au malheur du monde » écrivait Albert Camus dans un texte intitulé *Sur une philosophie de l'expression* paru en 1944. Cette fameuse maxime qui articulait alors une critique du langage trouve une parfaite représentation dans ce que nous pourrions appeler « la chimère de l'IRA ». Cette multiplicité de définition, cette hétérogénéité dans la caractérisation de cette maladie toutes ces années durant a eu de dramatiques conséquences sur l'appréciation de sa prévalence, sa prise en charge médicale et ses effets à court et long terme.

En réponse à ce besoin de cohérence et de standardisation de la classification diagnostique de l'IRA, les critères de consensus RIFLE et AKIN ont été développés[7]. Ces schémas de classification ont depuis été fusionnés dans le guide de pratique clinique KDIGO[3] constituant la référence, le consensus permettant notamment une reproductibilité des études tant épidémiologiques que thérapeutiques sur l'IRA.

Cette approche fut largement partagée dans la communauté médicale, une méta-analyse de 2015 montrant une utilisation croissante de ces nouvelles définitions y compris dans les pays en voie de développement[8]. Cette étude a révélé que, contrairement à ce que suggéraient des recherches antérieures, l'incidence de l'IRA dans les pays en développement était en train de converger avec celle des pays à revenu élevé. En effet, dans les 266 études qui ont employé la définition de l'IRA selon les critères KDIGO, englobant au total plus de 4,5 millions de patients, l'IRA a concerné 21% des cas hospitalisés dans les pays en développement. Ce taux s'aligne étroitement sur l'incidence mondiale de la maladie (Figure 1).

**Figure 1 Variation globale de l'incidence de l'IRA**



*Estimations publiées de l'incidence de l'IRA selon les critères KDIGO. Les pourcentages indiqués représentent la proportion de la population hospitalisée atteinte d'IRA.*

### *2.1.2 AU-DELA DE KDIGO : LES LIMITES INCONTOURNABLES DES DEFINITIONS ACTUELLES*

Bien que les critères KDIGO aient nettement amélioré notre identification de l'IRA, cette classification n'a pas totalement répondu aux problèmes de reproductibilité de ces critères au sein de la population des patients hospitalisés, en particulier chez les patients de réanimation[9]. Pour exemple, deux études multicentriques menées en Chine la même année, utilisant ces mêmes critères, ont révélé des proportions très différentes de patients hospitalisés et atteints d'IRA (3% versus 11.6%)[10,11]. Ces différences peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, tels que des modalités d'application des critères qui sont hétérogènes (comme les diagnostics basés sur des données de codage, l'inclusion fondée sur la biochimie, l'adjudication par des néphrologues), des méthodes de mesure de la créatininémie qui sont dissemblables, ainsi que différents types d'hôpitaux inclus (régionaux versus centres urbains).

La créatinine n'est pas un indicateur très fiable dans les intervalles de débit de filtration glomérulaire (DFG) normaux et élevés. Du fait de la nature exponentielle de la relation entre la créatinine sérique et le DFG, une dégradation significative des néphrons peut survenir avant que la créatininémie ne montre une augmentation[12]. Par ailleurs, cette dernière ne parvient pas à identifier la diminution de la réserve fonctionnelle rénale (RFR), cette capacité d'accroître le DFG « en état de repos » face à un « test de stress ». D'autres limites sont inhérentes à ses contingences pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD). En effet, le niveau de créatinine sérique est le résultat d'un équilibre entre sa production (liée à la masse musculaire) et son élimination rénale par filtration glomérulaire, avec une demi-vie normale de 4 heures. Lors d'une baisse aiguë du DFG, la créatinine sérique augmente jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre soit atteint. Le temps nécessaire pour stabiliser cet équilibre dépend de l'ampleur de la réduction du DFG et de l'allongement associé de la demi-vie, ce qui peut retarder le diagnostic d'IRA. La cystatine C sérique, un autre indicateur du DFG, ayant une demi-vie plus courte, a



longtemps été évoqué comme alternative afin de permettre un diagnostic plus précoce de l'IRA, bien que les données cliniques soient divergentes. Cette latence dans le diagnostic basé sur la créatininémie a sans conteste été le point de départ de la course à une recherche approfondie de biomarqueurs précoces des lésions rénales[13].

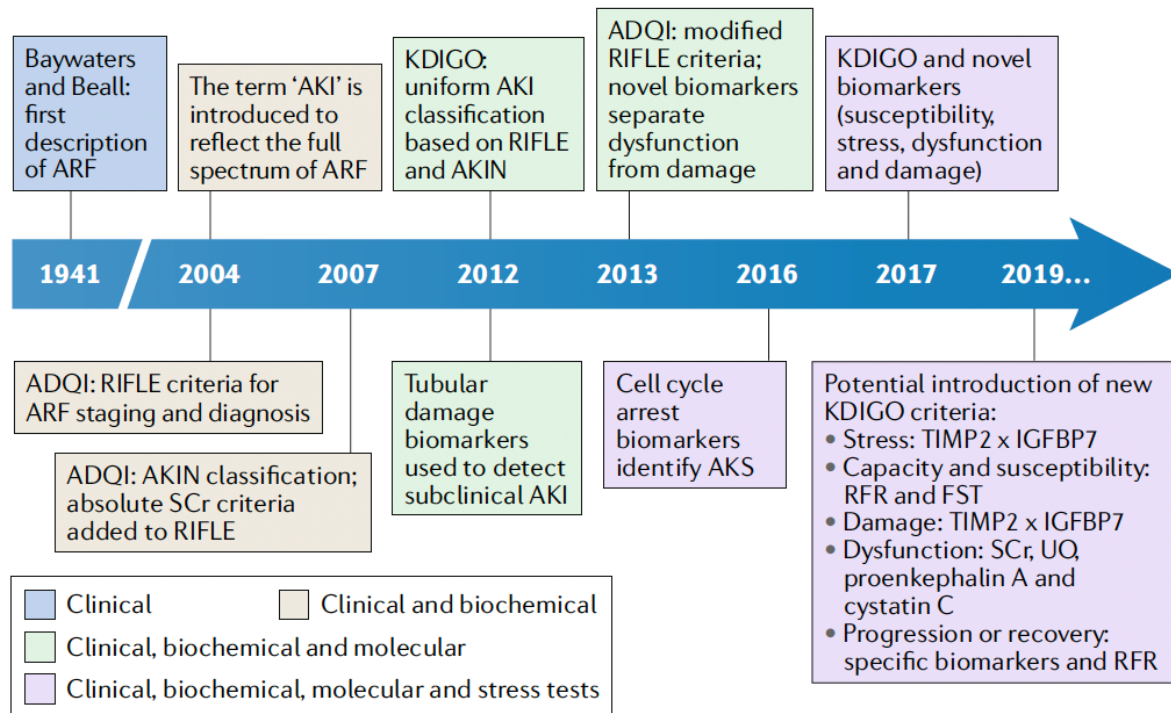
Par ailleurs, les critères KDIGO nécessitent une créatininémie de base pour le diagnostic de l'IRA. Ce diagnostic repose donc sur les variations de la créatininémie par rapport à cette valeur de base. L'établissement de la créatininémie de base peut nécessiter une interprétation clinique. Un calcul avec une formule de DFG estimé, en supposant un DFG normal de 75 ml/min/m<sup>2</sup>, omet la possibilité d'une maladie rénale chronique non diagnostiquée, entraînant ainsi des faux positifs. L'utilisation de la créatinine mesurée à l'admission néglige l'existence d'une IRA acquise en communauté et diminue l'incidence rapportée[14].

L'oligurie est l'autre entité sur laquelle se fondent les critères KDIGO et à ce titre mérite une attention particulière. En effet, bien qu'il s'agisse d'un phénomène courant en réanimation, l'oligurie peut survenir sans qu'il n'y ait de diminution du DFG. Les critères relatifs à la diurèse de la définition KDIGO sont moins bien validés, leur utilisation tendant généralement à exagérer l'incidence de l'IRA[15]. Les courts épisodes d'oligurie, tels que définis par les critères actuels, sont de mauvais prédicteurs du développement d'une l'IRA selon les critères de la créatininémie, motivant la proposition de critères plus stricts[16].

En résumé, malgré les avancées apportées par les critères KDIGO, nous sommes encore confrontés à des défis de taille dans le diagnostic précis de l'IRA. L'absence de "gold standard" et les limitations des mesures actuelles de la créatininémie impliquent que les estimations de l'incidence de l'IRA demeurent probablement imparfaites. Dans certains cas, la maladie rénale chronique non diagnostiquée pourrait être erronément classée comme IRA, tandis que dans d'autres, une IRA véritable pourrait passer inaperçue. Ces limites expliquent la volonté du

monde de la recherche d'intégrer des biomarqueurs pour améliorer la fiabilité et la reproductibilité du diagnostic d'IRA. Ces biomarqueurs, en fournissant des informations directes sur les dommages tubulaires, permettraient une détection précoce et une évaluation plus précise de l'IRA, contribuant ainsi à une meilleure caractérisation des profils de risque des patients (Figure2).

**Figure 2 L'évolution des définitions de l'IRA**



*Au cours des 70 dernières années, le modèle conceptuel du syndrome de l'IRA a considérablement évolué, la définition et le diagnostic de l'IRA passant d'un niveau clinique (oligurie et urémie) et biochimique (créatinine sérique) à un niveau moléculaire (biomarqueurs des dommages tubulaires).*

Husain-Syed et Al, Nature Reviews 2018

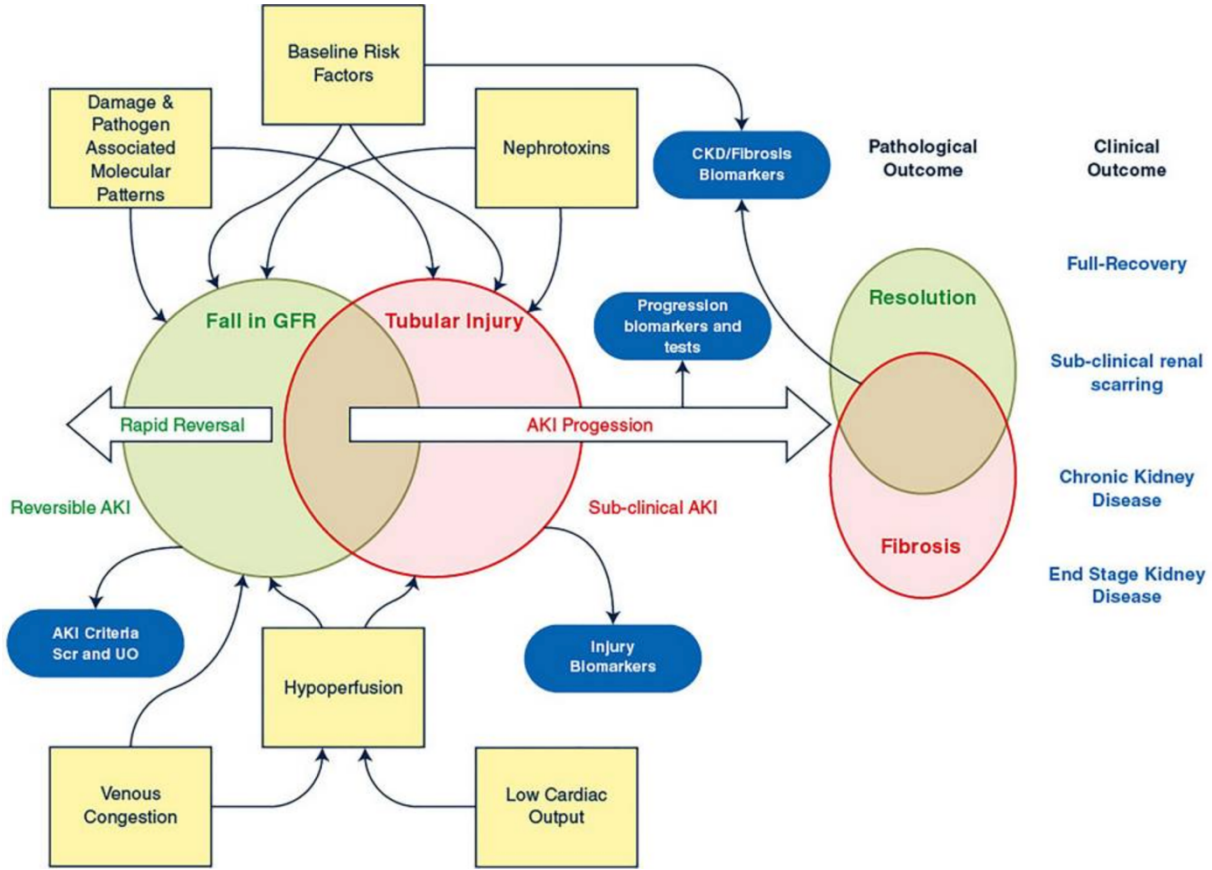
### *2.1.3 INSUFFISANCE RENALE AIGUE : UN SYNDROME*

L'IRA est un syndrome hétérogène ayant des causes diverses (ischémie, inflammation, néphrotoxicité) et des phénotypes différents (chirurgie cardiaque, sepsis, etc.). Ainsi, le diagnostic de l'IRA ne se traduit pas par une stratégie thérapeutique spécifique, mais constitue un élément déclencheur pour des investigations diagnostiques supplémentaires. Hormis des causes spécifiques telles que la glomérulonéphrite aiguë (GNA) ou la microangiopathie thrombotique (MAT), l'événement pathologique primaire (hypoperfusion, altération de la microcirculation, arrêt du cycle cellulaire, inflammation, dysfonctionnement mitochondrial, etc.) demeure incertain pour la plupart des cas d'IRA en réanimation.

La compréhension insuffisante de la physiopathologie de l'IRA découle en effet en grande partie de la nature complexe et du caractère peu accessible des reins. Les modèles animaux peinent à reproduire fidèlement la physiopathologie humaine (où les comorbidités sont déterminantes) et le syndrome de l'IRA présente une grande variabilité [17]. Des études récentes illustrent cette divergence en montrant des réponses génomiques différentes dans les modèles animaux d'IRA en cas de déplétion, d'ischémie et de sepsis [18,19]. En pratique clinique, il semble exister des paradigmes physiopathologiques distincts mais interconnectés de l'IRA, nécessitant potentiellement des approches thérapeutiques individualisées. A l'exception des maladies rénales spécifiques, l'IRA peut englober une variété de manifestations, allant d'une baisse du DFG provoquée exclusivement par des altérations hémodynamiques, locales ou générales, à des lésions tubulaires réversibles, voire une nécrose tubulaire clairement établie. Les lésions histologiques dans l'IRA lors d'états critiques sont en général limitées et discrètes [20]. Dans cette complexité physiopathologique, des tendances communes ressortent, révélant des patterns de dommages rénaux liés à des inflammations, des ischémies, ou des néphrotoxiques. Ces

dommages peuvent survenir de manière séquentielle ou simultanée, et peuvent être influencés différemment selon les maladies préexistantes (Figure 3).

**Figure 3** Vue d'ensemble simplifiée de la physiopathologie de l'IRA illustrant l'hétérogénéité en matière d'étiologie, de présentation clinique, de progression et de devenir des patients



Pickkers et Al, Intensive Care Medicine, 2021

## 2.2. CONSEQUENCES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË A COURT ET LONG TERME

L'insuffisance rénale aiguë représente un enjeu majeur en réanimation en raison de son impact significatif sur le pronostic des patients se manifestant par une morbidité et une mortalité élevée à court et long terme.

### 2.2.1 PRONOSTIC GLOBAL DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

L'insuffisance rénale aiguë en réanimation est, chez la majorité des patients, une complication d'une maladie grave, d'un traumatisme ou d'une chirurgie majeure. L'affection à l'origine de l'IRA joue un rôle crucial dans l'évolution du patient, bien qu'il soit complexe de déterminer la contribution directe de l'IRA à cette évolution. De nombreuses études, ayant employé une analyse multivariée pour évaluer l'impact de l'IRA sur l'évolution des patients dans diverses situations, ont trouvé que même après ajustement pour les facteurs de confusion possibles, l'IRA était associée de manière indépendante à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité. L'étude internationale EPI-AKI a mis en évidence qu'une IRA modérée et sévère (stades 2 et 3) étaient associées à une mortalité hospitalière accrue (OR ajusté de 2,9 pour le stade 2 de l'IRA et OR ajusté de 6,9 pour le stade 3 de l'IRA)[21]. Dans cette étude tous les sous-groupes de patients semblaient touchés (comorbidités ou motif d'admission en réanimation). Récemment notre équipe a également montré l'association importante de l'IRA sévère et de la mortalité à court terme chez les patients admis en réanimation avec un SDRA pour une infection à SARS COV2[22]. Des évolutions à court et long terme ont également été étudiées chez les patients présentant une IRA dite « subclinique » définie par des biomarqueurs rénaux positifs (sans pour autant répondre à la définition actuelle de l'IRA)[23].

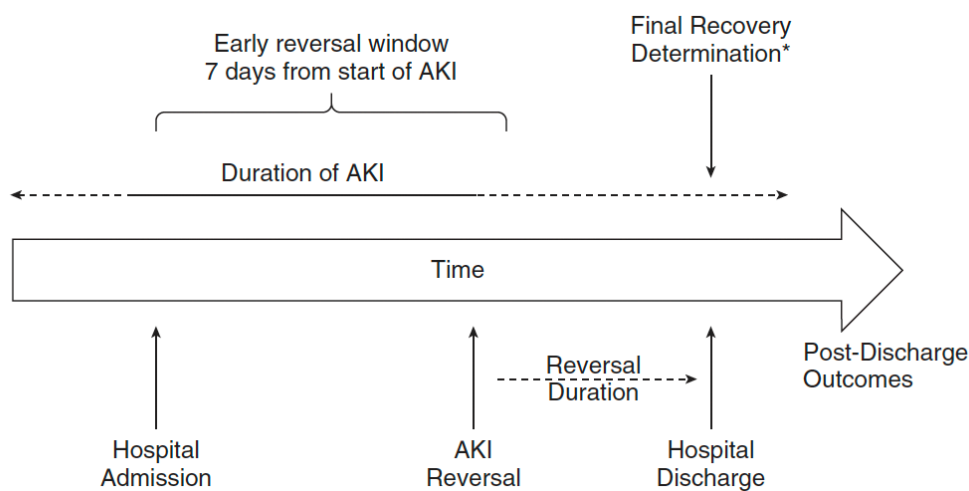
Il est désormais admis que dans une cohorte de patients en réanimation atteints d'IRA sévère (KDIGO 3), on peut s'attendre à ce que près d'un patient sur deux décède à court terme (durant l'hospitalisation, ou dans les 60 à 90 jours suivants l'admission)[24] [25,26].

Certaines études ont relevé que la mortalité liée à l'IRA était plus élevée lorsqu'elle survenait chez des patients initialement identifiés comme ayant un faible risque d'IRA[27]. Les mécanismes précis qui expliquent comment l'IRA conduit à des issues défavorables chez les patients gravement malades ne sont pas bien compris. Au-delà des conséquences directs de la baisse de la fonction rénale, tels que la surcharge hydrique et les déséquilibres électrolytiques et acidobasiques, l'IRA pourrait aussi nuire au fonctionnement de presque tous les autres systèmes organiques en déclenchant une réaction inflammatoire (concept connu sous le nom de « organ crosstalk ») [28].

Il a également été régulièrement observé que l'IRA était liée à un pronostic défavorable de manière globale à long terme[29,30]. Une étude d'envergure, suivant l'évolution sur un an de plus de 16 000 patients sortis vivants de l'hôpital après avoir expérimenté un épisode d'IRA en réanimation a distingué cinq catégories de patients basées sur leur statut rénal durant leur séjour en réanimation et à l'hôpital (Figure 4) : ceux ayant récupéré rapidement (moins de 7 jours après l'admission) ou tardivement (plus de 7 jours), ceux ayant rechuté avec ou sans récupération de la fonction rénale à la sortie de l'hôpital, et enfin ceux n'ayant jamais récupéré leur fonction rénale antérieure [18]. Les patients présentant une dégradation de la fonction rénale à leur sortie de l'hôpital (sans amélioration ou rechute sans récupération) ont eu les pronostics les plus sombres. Cela indique encore une fois que les dommages rénaux ont des répercussions sur la santé des patients à long terme, au-delà de la simple réduction de la fonction rénale. Si nombre d'études rapportent des Odds Ratios de patients ayant fait des épisodes d'IRA comparativement à des patients sans IRA (groupe contrôle), il n'existe que peu de données sur des proportions précises de mortalité à long terme de patients considérés comme très à risque d'évolution

défavorable (IRA KDIGO 3). Cette question a donc fait l'objet d'une étude approfondie de notre équipe dont les conclusions (publiées) sont rapportées plus loin dans cette thèse[31].

**Figure 4 Modèle conceptuel de schéma d'évolution de l'IRA en réanimation**



*« Early reversal » = absence d'IRA pendant au moins 24 heures dans les 7 jours suivant la première documentation de l'IRA. \*L'état de récupération a été évalué à la sortie de l'hôpital, bien que la récupération puisse continuer au-delà (J90 est considéré comme un délai raisonnable)*

**Kellum et Al, AJRCCM, 2017**

### 2.2.2 PRONOSTIC RENAL A LONG TERME

Le changement de paradigme concernant la compréhension des mécanismes impliqués dans la récupération rénale, mentionné dans l'introduction générale, intéresse principalement cet enjeu

du pronostic rénal à long terme (cet aspect sera approfondi dans la partie « récupération rénale »).

Plusieurs études de la fin des années 2000 jusqu'à la fin des années 2010 ont mis en lumière une association entre IRA et l'apparition d'une insuffisance rénale chronique (IRC). Wald et al. ont comparé 3 769 à 13 598 patients appariés, traités ou non par EER en réanimation, et ont observé une incidence plus élevée de maladie rénale en phase terminale avec l'EER (2,63 contre 0,91/100 patient-années, OR = 3,23 [2,70-3,86])[32]. Dans une cohorte nationale suédoise de 97 782 patients de réanimation, Rimes-Stigare et al. ont rapporté que les patients ayant souffert d'une IRA de novo avaient un risque accru d'IRC (rapport des taux d'incidence ajusté = 7,6 [IC 95% 5,5-10,4]) et de maladie rénale en phase terminale (rapport des taux d'incidence ajusté = 22,5 [IC 95% 12,9-39,1]) comparativement aux patients sans IRA pendant leur séjour en réanimation [33]. La même équipe a identifié que l'IRC à l'admission en réanimation et la gravité de l'IRA étaient associées à l'apparition de maladie rénale en phase terminale chez les survivants à 1 an[34]. Des observations similaires ont été faites dans des sous-groupes spécifiques tels que les personnes âgées [35], les patients diabétiques[36], les patients post-chirurgie cardiaque[37], ou les patients réanimés après un arrêt cardiaque[38].

Fait notable, les patients qui récupèrent totalement à la sortie de l'hôpital restent à risque d'IRC un an plus tard, particulièrement dans le cas d'épisodes d'IRA sévère pendant le séjour en réanimation[39]. La majorité des études sur le sujet étaient rétrospectives ou fournissaient des résultats à partir de bases de données administratives électroniques. Une récente étude prospective a clarifié l'association entre l'IRA et l'IRC. Dans l'étude ASSESS-AKI[30] une étude prospective multicentrique comparant 769 patients avec ou sans IRA, les auteurs ont observé que l'augmentation du rapport albumine-créatinine urinaire à 3 mois après la sortie était le biomarqueur le plus prédictif de la progression de la maladie rénale chronique (HR = 1,25 [1,10-1,43], P < 0,001).



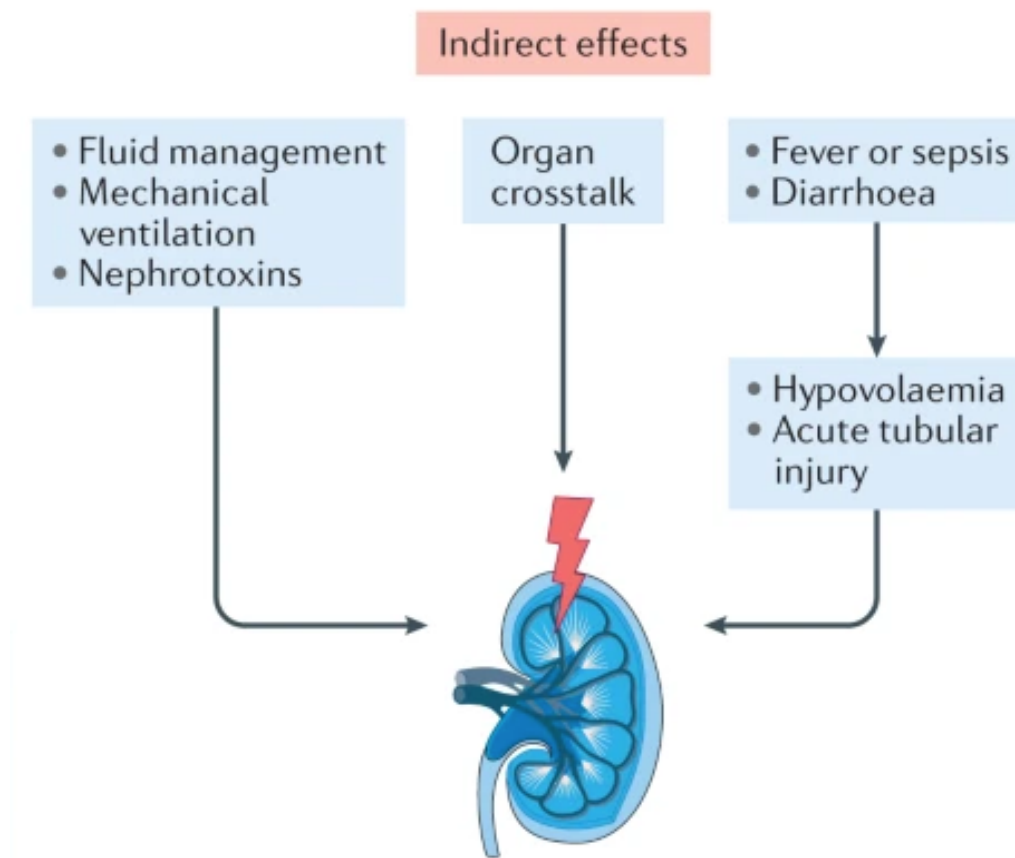
En résumé, la notion selon laquelle les survivants d'épisode d'IRA en réanimation présentent un risque accru de développer une IRC est maintenant largement acceptée. Cependant, la manière dont cette IRC peut progresser jusqu'au stade terminal reste relativement mal comprise. L'état de la connaissance actuelle va dans le sens d'un impact lors de l'épisode aigu de nature épigénétique capable d'enclencher le processus de fibrose rénale [40,41].

Comme pour le pronostic global, la question de la fonction rénale à long terme a fait l'objet d'un travail (publié) et dont les conclusions sont présentées dans cette thèse[31].

### 2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION

Comme mentionné dans le premier chapitre de ce manuscrit, l'IRA englobe diverses situations cliniques, avec une physiopathologie qui varie en fonction de nombreuses conditions associées à son émergence définissant ainsi cette entité syndromique (figure 5). Nous ne nous attarderons pas ici sur l'IRA résultant de maladies auto-immunes, vasculaires, obstructives, ou celles induites par l'exposition à certains médicaments. Notre attention se portera principalement sur les deux causes prédominantes d'IRA en réanimation (et qui concernent notre population d'intérêt pour les travaux de cette thèse) : l'hypoperfusion rénale et le sepsis[42,43].

**Figure 5 Conséquences indirectes de la réanimation sur le rein**



**Nadim et al, Nature reviews nephrology, 2020**

En ce qui concerne l'hypoperfusion, le mécanisme est assez bien élucidé. Elle peut être provoquée par divers facteurs (hypovolémie, vasodilatation systémique, augmentation de la résistance vasculaire) qui déclenchent des mécanismes adaptatifs (mécanismes d'autorégulation, système nerveux sympathique et SRAA) pour préserver le DFG. Lorsque l'hypoperfusion persiste ou que la réponse adaptative est inadéquate, le DFG est initialement réduit sans lésion du parenchyme rénal (IRA pré-rénale). Si une perfusion rénale appropriée n'est pas rétablie, des lésions tissulaires peuvent survenir, engendrant une NTA ischémique. Dans cette situation, l'apport insuffisant et continu d'oxygène et de nutriments aux néphrons, ainsi que la déplétion en ATP, causent des lésions cellulaires épithéliales et la mort cellulaire

par nécrose ou apoptose, ou les deux. Ceci conduit finalement à une lésion endothéliale, l'activation de processus inflammatoires et la dysfonction rénale et d'autres organes à distance[19,44,45].

Quant à l'IRA associée au sepsis, sa compréhension demeure assez limitée et la majorité des informations disponibles proviennent de modèles expérimentaux animaux dont la pertinence chez l'humain est discutable[46]. Ces modèles ont révélé qu'en cas de bactériémie à Gram négatif, le débit sanguin rénal (DSR) s'accroît et l'histopathologie rénale reste indistincte de la normale durant les 48 premières heures[47–49]. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer cette réduction concomitante du DFG malgré une augmentation du DSR : une vasodilatation des 2 artérioles (afférente et efférente) prédominant sur l'artériole efférente et un shunt intra-rénal[50–52], pouvant survenir simultanément. Un tel shunt pourrait rediriger un DSR accru vers le cortex au détriment de la médulla, contribuant à une hypoxie de cette dernière[53]. Les données expérimentales suggèrent que, contrairement aux idées reçues, l'atteinte tubulaire est généralement légère et la NTA assez rare[47]. Toutefois, même une atteinte tubulaire mineure peut entraîner une réduction du DFG. Un article de Molitoris et al. datant de 1989 a démontré qu'en situation d'ischémie, une migration de la pompe Na/K ATPase de la membrane basolatérale à la membrane apicale de la cellule tubulaire proximale entraîne une diminution de la réabsorption du sodium à ce niveau[54]. Ce sodium résiduel dans la lumière est interprété par la macula densa comme indicateur d'un DFG accru, provoquant ainsi une vasoconstriction de l'artériole afférente dans le cadre du rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Il semblerait que dans la NTA, cette vasoconstriction de l'artériole afférente soit exacerbée et persistante.

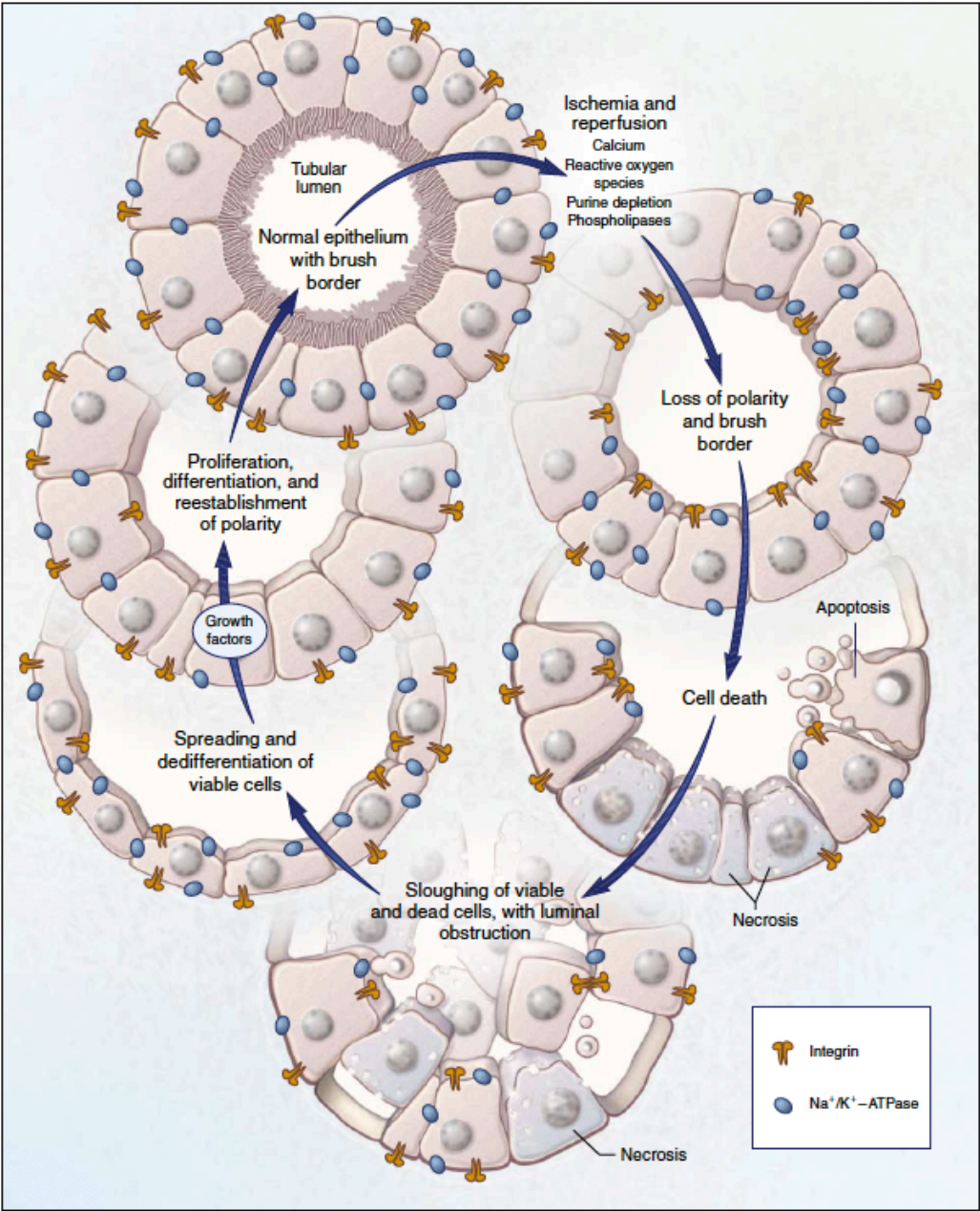
### **3 : LA RECUPERATION RENALE**

#### 3.1 PERSPECTIVES HISTORIQUES ET DEFINITION DE LA RECUPERATION RENALE

Au cours des dernières décennies, particulièrement depuis les années 90, notre compréhension de la récupération rénale a connu des avancées significatives, marquant un changement conceptuel notable dans ce domaine, comme en témoignent deux grandes revues parues dans le *New England Journal of Medicine* sur la récupération rénale à 8 ans d'écart défendant des thèses contradictoires (figure 6 et 7)[55,56]. L'évolution des techniques d'investigation, l'essor de la biologie moléculaire mais surtout l'apport des études cliniques ont conjointement enrichi notre compréhension des mécanismes sous-jacents à la récupération rénale post-IRA. Ce progrès a également permis de révéler l'importance de la phase de récupération rénale, non seulement pour le rétablissement immédiat du patient, mais aussi pour la prévention des complications rénales chroniques à long terme. L'élucidation des mécanismes moléculaires et cellulaires orchestrant cette récupération a ouvert la voie à une appréciation plus nuancée des interventions thérapeutiques, et nourrit l'espoir d'élaborer des stratégies innovantes pour accélérer la récupération rénale et améliorer ainsi le pronostic des patients. Le tournant conceptuel opéré depuis les années 2000 constitue le socle sur lequel s'érige notre approche contemporaine de la récupération rénale, et offre un panorama prometteur pour la recherche et la prise en charge clinique futures.

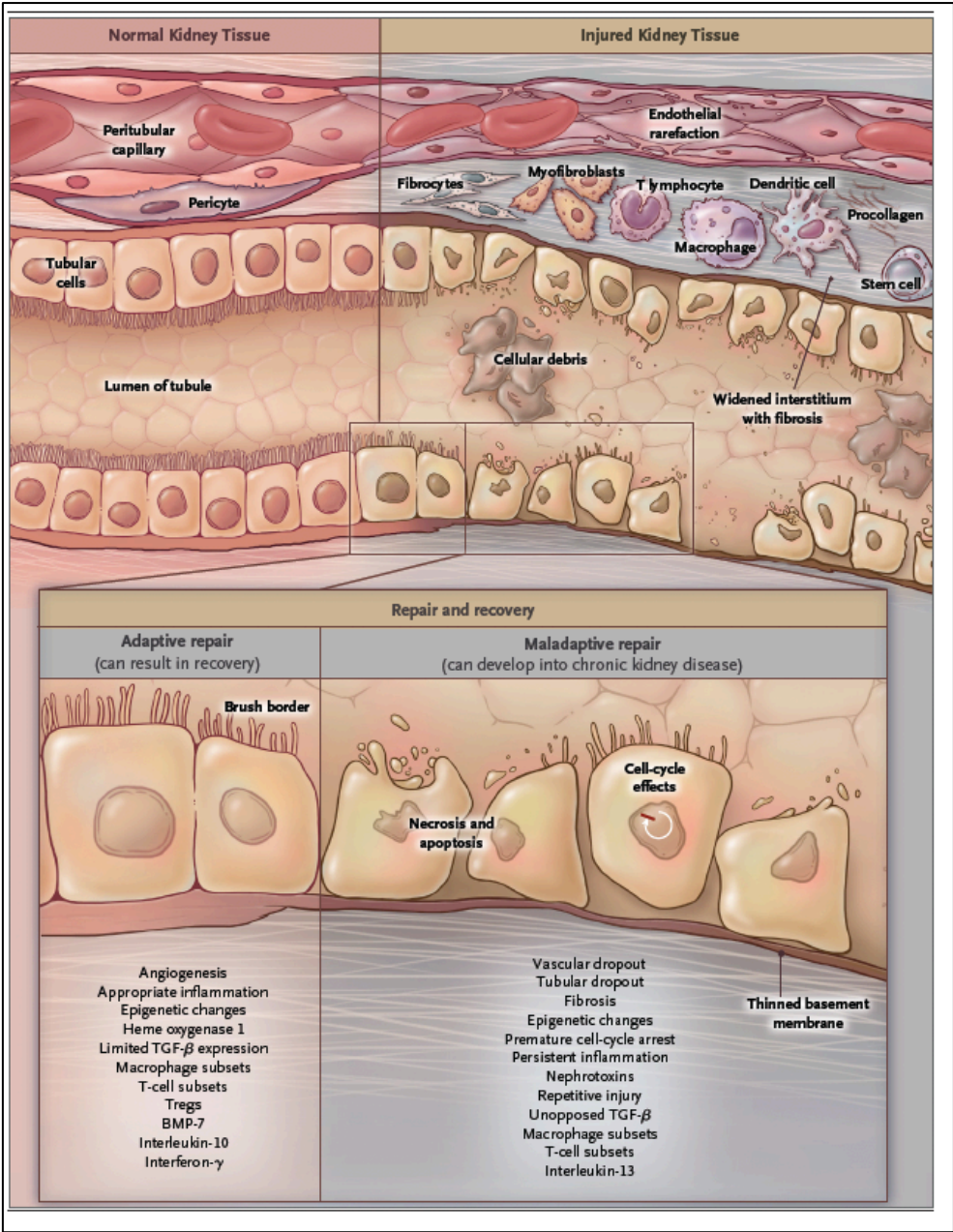
Figure 6 État des connaissances physiopathologiques sur la récupération rénale en 1996

(concept de récupération « ad integrum »)



Thadhani R et al., NEJM, 1996

Figure 7 État des connaissances physiopathologiques sur la récupération rénale en 2014



Chawla et al., NEJM, 2014

Une définition adéquate de la récupération rénale nécessite une évaluation fiable de la fonction rénale de base afin de distinguer la non-récupération d'une maladie rénale chronique préexistante. La créatininémie la plus récente mesurée entre 7 et 365 jours avant le début de la maladie aiguë est généralement considérée comme le meilleur reflet de la fonction rénale de base[57]. Les limites de la mesure de la créatininémie ont été décrites plus haut dans le chapitre relatif aux limites des critères KDIGO.

Le moment choisi pour évaluer la récupération rénale varie considérablement dans la littérature. Certains travaux déterminent la récupération après 3 à 7 jours afin de distinguer une IRA transitoire d'une IRA persistante. La plupart des études rapportent cependant la récupération à la sortie de l'hôpital[58]. Toutefois, il serait plus licite d'évaluer la récupération à un moment précis, par exemple à 3 mois, ce qui permettrait de marquer la transition de la maladie rénale aiguë vers l'IRC. Retarder l'évaluation pourrait également réduire le problème de l'impact de la sarcopénie sur les niveaux de créatininémie. La conférence de l'Acute Disease Quality Initiative (ADQI) propose de différencier l'IRA (premiers 7 jours) de la maladie rénale aiguë (IRA persistant de 7 à 90 jours) et l'IRC (après 90 jours), ce qui pourrait fournir un cadre pour définir la récupération en termes de temps après l'événement initial[59].

### 3.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RECUPERATION RENALE

Les mécanismes qui sous-tendent le processus de récupération rénale après un épisode d'IRA ont principalement été étudiés dans des modèles animaux d'IRA ischémique, démontrant l'activation de nombreuses voies de signalisation[60]. En effet les biopsies rénales en réanimation restent peu fréquentes malgré la morbidité importante associée à l'IRA. De plus, lorsqu'une biopsie est disponible, elle ne prélève souvent pas de tissu dans la zone externe de la médulla rénale où une partie significative de la pathologie pourrait se situer. Cette rareté de tissu médullaire externe, associée au fait que la biopsie est souvent réalisée pendant la phase de récupération plutôt que pendant la phase d'agression, explique probablement pourquoi les dommages aux tubules observés sur la biopsie peuvent être moindres que ce que l'on pourrait attendre au vu de l'altération fonctionnelle du rein[61].

Ces modèles mettent en évidence une perte de la bordure en brosse, surtout dans l'épithélium tubulaire proximal, accompagnée d'une infiltration de cellules inflammatoires et d'une desquamation des cellules épithéliales, suivies par la recolonisation des tubules endommagés par des cellules en régénération (Figure 7). En effet, une fois endommagées, ces cellules peuvent se redifférencier après une phase initiale de dédifférenciation et de prolifération, remplaçant ainsi les cellules perdues par nécrose, apoptose, ou simplement détachées de la membrane basale pendant la lésion[40]. Si les cellules épithéliales tubulaires proximales sont particulièrement vulnérables à l'IRA, c'est parce qu'elles sont positionnées au plus près des glomérules et sont donc les premières à être exposées à diverses toxines endogènes et exogènes, en plus d'avoir le métabolisme le plus actif (et sont ainsi sensibles à l'ischémie et aux toxines)[62].

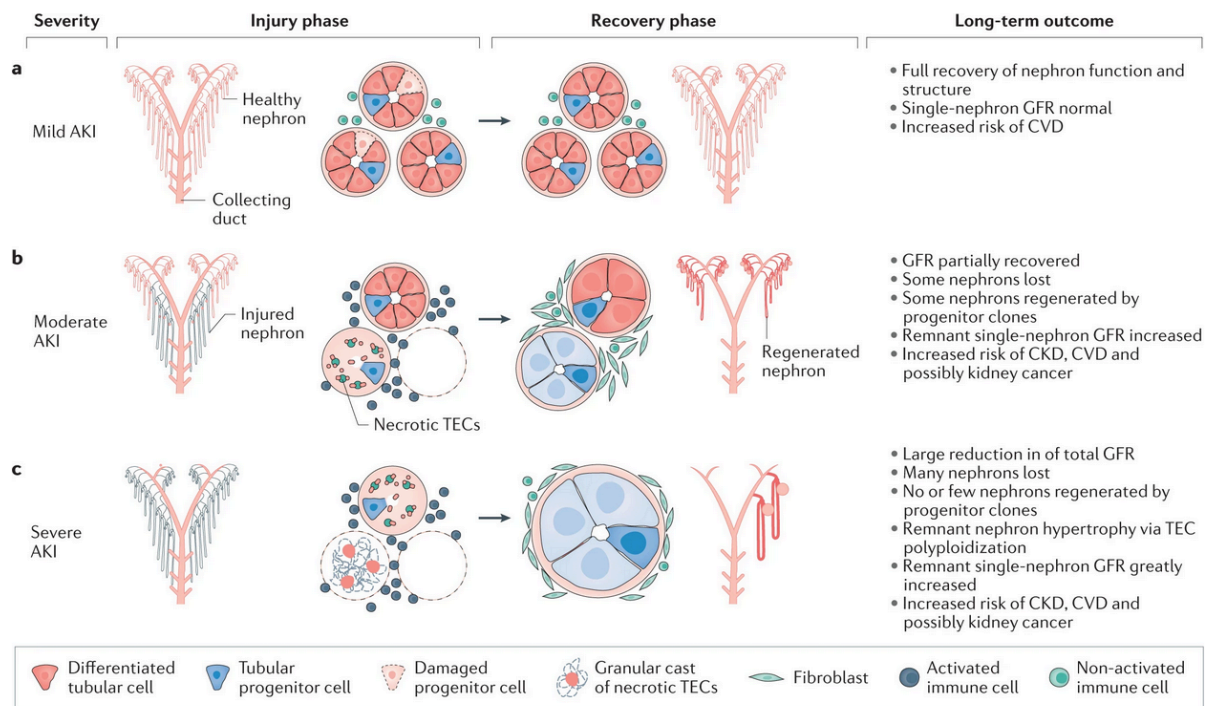


Après de nombreuses controverses sur l'origine des cellules impliquées dans ce processus régénératif - qu'elles soient des cellules épithéliales tubulaires endogènes, des cellules souches rénales ou des cellules souches dérivées de la moelle osseuse - il semble désormais que la repopulation repose principalement sur les cellules tubulaires endogènes survivantes[63,64]. Les cellules souches dérivées de la moelle osseuse, quant à elles, semblent jouer un rôle paracrine, principalement via la sécrétion de facteurs de croissance[64]. Dans certaines circonstances, la réparation rénale est inadaptée, conduisant à une inflammation, une fibrose et une raréfaction vasculaire qui aboutissent à un dysfonctionnement cellulaire et tissulaire persistant, et éventuellement à une IRC.

Il semblerait que plusieurs facteurs, tels que la fréquence, la sévérité, la nature et la durée des agressions, ainsi que la réserve fonctionnelle rénale (liée à l'âge ou à une IRC préexistante), soient des facteurs de risque pour une réparation inadaptée[61]. Tant les cellules épithéliales tubulaires atteintes que les macrophages jouent un rôle important dans ce processus de réparation inadaptée. Des perturbations du cycle cellulaire, avec un arrêt dans la phase G2 et un échec de la différenciation des cellules tubulaires, conduisent à la production de signaux pro-inflammatoires et profibrotiques, ainsi qu'à la prolifération de la population de fibroblastes résidents.

Des analyses d'expression génique à l'échelle de l'organe entier ont été menées pour identifier des marqueurs moléculaires et des voies régulatrices contrôlant le processus de réparation. Comprendre les mécanismes à l'origine d'une réparation inadaptée pourrait offrir de nouvelles cibles pour des interventions thérapeutiques. Les principales intrications physiopathologiques de l'IRA avec l'IRC et les conséquences subséquentes sont résumées dans la figure 8.

**Figure 8 Principes physiopathologiques régissant la maladie rénale de l'agression à la récupération à long terme**



**Kellum et al., Nature Rev Nephro, 2021**

### 3.3. PLACE DES BIOMARQUEURS DANS L'ÉVALUATION DE LA RECUPERATION RENALE

L'identification des patients à haut risque de non-récupération a des implications importantes pour leur prise en charge immédiate et à long terme. Bien que de nouveaux biomarqueurs aient montré des rôles possibles dans le diagnostic précoce et précis de la récupération de l'IRA, aucun n'a démontré de manière définitive un intérêt en pratique clinique. En effet, si les conclusions des recommandations de l'ADQI consensus conference sur les biomarqueurs de

l'IRA[65] sont « optimistes » sur leurs rôles, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur leur intérêt dans la prise en charge des patients, à la phase aiguë comme à la phase de récupération. Quelques biomarqueurs ont néanmoins fait l'objet d'une littérature assez dense ces dernières années.

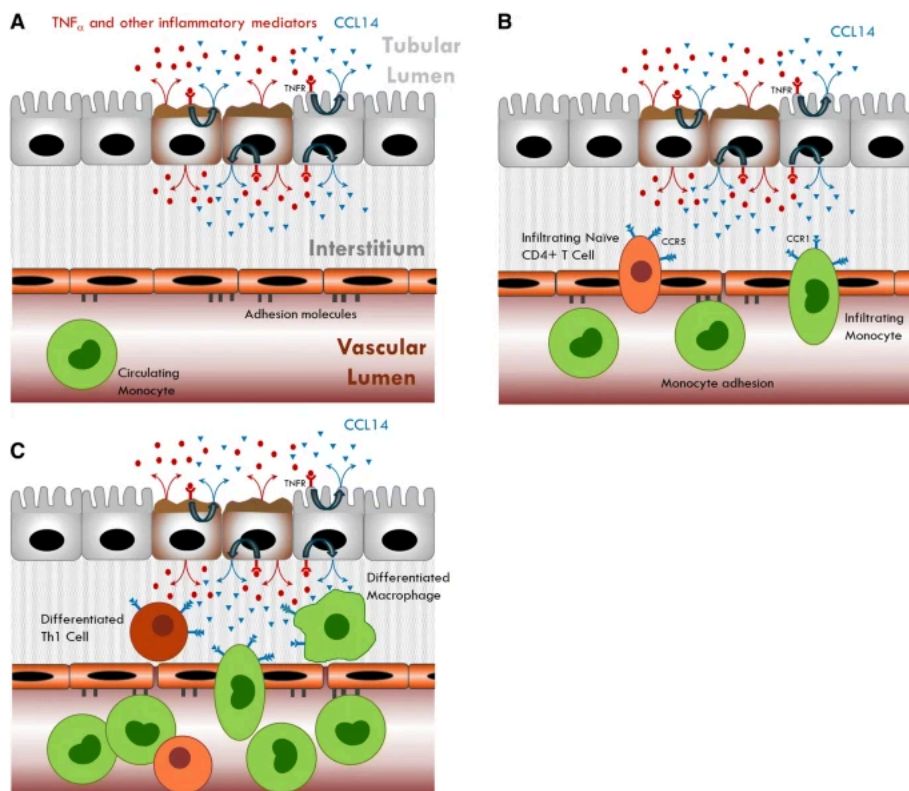
La protéine Kidney Injury Molecule -1 (KIM1) est une protéine membranaire de type 1. Son ectodomaine est libéré dans la lumière des tubules proximaux lorsqu'ils sont lésés, que ces lésions soient aiguës ou chroniques, cette protéine peut ensuite être retrouvée dans l'urine. Il est supposé que KIM-1 joue un rôle protecteur lors des phases précoces et aiguës de lésion, mais qu'elle participe à l'aggravation des dommages sur le long terme[66]. La présence de KIM-1 dans l'urine est utilisée comme indicateur de lésion rénale dans des modèles expérimentaux et chez les patients, se montrant dans certaines études comme plus efficace que la créatininémie pour prédire les altérations histopathologiques provoquées par l'ischémie et les médicaments[67]. Par ailleurs, une analyse transcriptionnelle a montré que l'expression du gène *Havr1*, qui code pour KIM-1, était augmentée dans les reins de souris lors de la réparation suite à un épisode d'IRA[68].

La molécule Proenkephalin A 119-159 (PenKid) est un marqueur « intermédiaire » fiable pour l'opioïde endogène plus instable qu'est l'enképhaline[69]. Les enképhalines sont reconnues pour leur implication dans divers processus physiologiques, grâce à leur capacité à se lier aux récepteurs opioïdes. Parmi ces récepteurs, les récepteurs gamma-opioïdes sont d'intérêt, car ils sont exprimés dans de nombreux tissus du corps, avec une densité particulièrement élevée dans les tissus rénaux[69]. La performance de Penkid plasmatique a été évaluée chez 956 patients atteints de sepsis, qui ont été inclus dans un essai multicentrique italien[70]. Dans le sous-groupe de 255 patients présentant une créatininémie de 2,0 mg/dL le premier jour, 31 % ont montré une amélioration de la fonction rénale dans les 48 heures. Le niveau médian de créatinine était significativement plus bas chez les patients qui avaient récupéré une fonction

rénale normale dans les 48 heures par rapport à ceux dont la dégradation rénale persistait (2,9 [2,5-3,3] mg/dL contre 3,2 [2,6-4,2] mg/dL ; P = 0,006).

Parmi tous les biomarqueurs, la C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14) urinaire (voir figure 9) semble être le plus prometteur pour évaluer la récupération rénale. Une étude de 2020 menée sur 331 patients de réanimation atteints d'IRA modérée à sévère a montré que le CCL14 pouvait prédire la persistance de l'IRA modérée à sévère dans les 72h[71]. Ces résultats ont été confirmés dans une étude de validation externe sur une autre cohorte[72]. Nous discuterons plus en détail des limites de ces biomarqueurs et des études les ayant évalués dans nos travaux, en particulier dans la discussion de l'étude MARKISIO (chapitre 4). Dans cette étude nous avons également évalué des biomarqueurs jamais étudiés (dans des indications « rénales ») tel que la vitamine B3 et ses métabolites et le dipeptidyl peptidase 3 circulant (cDPP3), le rationnel de ces évaluations étant décrit dans le chapitre correspondant (et dans le chapitre « perspective » pour la vitamine B3).

**Figure 9 Mécanisme d'action de CCL14**



### 3.4. RATIONNEL ET OBJECTIFS DE TRAVAIL

Nous avons vu que la récupération rénale après un épisode d'IRA sévère était une problématique centrale dans la prise en charge des patients de réanimation. L'incidence de l'IRA sévère est élevée chez ces patients, ce qui engendre une morbidité et une mortalité accrues. Les patients survivant à un épisode d'IRA sévère sont également à risque de progression vers l'IRC.

Dans ce travail de thèse, nous avons choisi une approche transversale pour aborder la question de la récupération rénale post-IRA sévère. L'exploration des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, l'évaluation des stratégies cliniques pour la gestion de l'EER, et l'analyse épidémiologique des conséquences à long terme de l'IRA sévère et de l'EER offrent matière à construire un cadre de compréhension et d'intervention clinique bien informé.

Nous avons également cherché à capitaliser sur les travaux antérieurs menés par notre équipe concernant l'initiation de l'EER dans le contexte de l'IRA sévère en réanimation, des travaux qui ont été ensuite confirmés par d'autres équipes. Ces recherches ont désormais établi un cadre reconnu pour l'indication de l'EER, permettant ainsi d'identifier des populations de patients mieux définies et plus homogènes. De plus, elles ont contribué à établir des interventions et des critères d'évaluation plus précis et reproductibles, réduisant ainsi la dépendance vis-à-vis des approches empiriques. L'initiation opportune de l'EER s'avère en effet fondamentale pour gérer l'IRA sévère et potentiellement favoriser la récupération rénale[73].

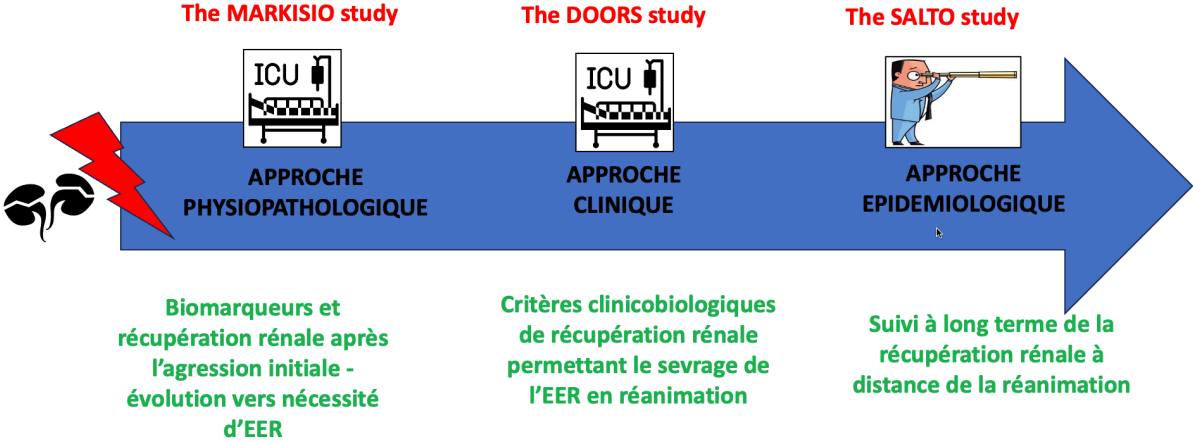
L'approche multidisciplinaire adoptée vise à établir des liens entre la physiopathologie, la clinique, et l'épidémiologie de l'IRA sévère et de la récupération rénale. Cette démarche aspire à approfondir la compréhension des dynamiques complexes entourant l'IRA sévère et la récupération rénale, et à fournir des outils cliniques ainsi que des perspectives épidémiologiques pour une prise en charge centrée sur le patient et fondée sur des preuves.

Les objectifs découlant de cette approche sont résumés dans la figure 10 et détaillés ci-dessous.

### **Objectifs de Travail :**

- 1. Compréhension des mécanismes en jeu dans la récupération rénale à très court terme après identification de l'IRA sévère (Approche Physiopathologique) :**
  - Étudier l'efficacité des biomarqueurs dans la prédiction de la nécessité d'initiation de l'EER.
  - Explorer des combinaisons de biomarqueurs contribuant ainsi à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la récupération rénale.
- 2. Développement d'un outil guidant le sevrage de l'EER en réanimation (Approche Clinique) :**
  - Identifier les variables cliniques et biologiques prédictives indiquant une récupération rénale en réanimation et permettant le sevrage de l'EER.
  - Formuler et valider un outil clinique (UNDERSCORE) pour guider la prise de décision concernant le sevrage de l'EER.
- 3. Évaluation des conséquences à long terme de l'IRA sévère et des stratégies d'EER en réanimation (Approche Épidémiologique) :**
  - Évaluer la survie à long terme, la récupération rénale et la qualité de vie liée à la santé des patients ayant survécu à un épisode d'IRA sévère, dans une perspective épidémiologique.
  - Analyser l'impact des stratégies d'initiation de l'EER sur la survie et la récupération rénale.

**Figure 10** Frise chronologique et compréhensive des travaux menés sur la récupération rénale après épisode d'IRA sévère



## **4 : PREDIRE LA NECESSITE D'UNE SEANCE D'EPURATION EXTRA-RENALE EN REANIMATION : USAGE DE CANDIDATS BIOMARQUEURS POUR UNE APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA RECUPERATION RENALE**

### 4.1. OBJECTIF

L'objectif de l'étude MARKISIO était d'évaluer l'intérêt d'un panel de biomarqueurs pour prédire la nécessité d'initier une séance d'EER dans les 72 heures suivant l'apparition d'une IRA sévère chez des patients réanimation.

### 4.2. METHODOLOGIE

Nous avons mené une étude ancillaire de l'essai AKIKI2, incluant des patients graves atteints d'IRA sévère (définie par la classification KDIGO stade 3) sous ventilation mécanique invasive et/ou catécholamines. Des prélèvements de sang et d'urine ont été collectés dans les 12 heures suivant l'apparition de l'IRA sévère. Le critère de jugement principal était la survenue de critères d'initiation d'EER dans les 72 heures dans une stratégie dite conservatrice suivant l'apparition de l'IRA sévère. Ces critères ont été rigoureusement définis sur la base de larges études contrôlées randomisées récentes sur les stratégies d'initiation d'EER. Nous avons évalué la performance d'un panel de biomarqueurs de « routine » (pH, concentration sérique de potassium, et concentration sérique de créatinine) et de nouveaux biomarqueurs (CCL14, KIM1, Nicotinamide et ses métabolites, cDPP3 et penKid).

### 4.3. PRINCIPAUX RESULTATS

Parmi les 256 patients inclus dans l'étude, 101 (39%) ont satisfait à au moins un critère d'initiation d'EER ou sont décédés dans les 72 heures suivant l'inclusion. Aucun des



biomarqueurs individuels ou de leurs combinaisons n'a démontré une performance satisfaisante pour le critère de jugement principal. La meilleure combinaison de biomarqueurs était 'pH', 'concentration sérique de créatinine' et 'CCL14 urinaire' avec une AUC (IC 95%) de 0,72 (0,65-0,78). Dans une analyse exploratoire, le CCL14 urinaire a montré un potentiel intéressant dans la sous population de patient dont l'étiologie de l'IRA était toxique (AUC 0,74 [0,57-0,90]).

4.4. ARTICLE 1: BIOMARKERS TO PREDICT THE NEED FOR RENAL REPLACEMENT THERAPY IN SEVERE ACUTE KIDNEY INJURY (BIOMARKERS IN ACUTE KIDNEY INJURY SETTINGS TO PREDICT INTERVENTIONS AND OUTCOMES) - THE MARKISIO STUDY (EN COURS DE SOUMISSION)

## **Biomarkers to predict the need for renal replacement therapy in severe acute kidney injury**

bioMARKers in acute **K**idney **I**njury Settings to predict **I**nterventions and **O**utcomes - the **MARKISIO** study

### **Abstract**

#### *Introduction*

Predicting the need for renal replacement therapy (RRT) in severe acute kidney injury (AKI) remains challenging. In this context, the utility of biomarkers has been explored, but previous studies lacked clarity on RRT indications and were conducted before the release of key randomized controlled trials (RCTs) that defined RRT initiation criteria. The aim of the MARKISIO study was to assess the performance of a panel of biomarkers in predicting the criteria for RRT initiation in severe AKI patients.

#### *Material and methods*

This is an ancillary study of the AKIKI2 trial, included critically ill patients with severe AKI (defined by stage 3 KDIGO classification) who were receiving (or had received) invasive mechanical ventilation and/or catecholamine infusion. Blood and urine samples were collected within 12 hours after the occurrence of severe AKI. The primary endpoint was the occurrence of RRT initiation criteria within 72 hours after the onset of severe AKI. These criteria were rigorously defined based on recent RCTs on RRT timing. The study analyzed a panel of routine biomarkers (pH, serum potassium concentration, and serum creatinine concentration) and novel biomarkers (C-C motif chemokine ligand 14 [CCL14] and Kidney Injury Molecule 1 [KIM1], Nicotinamide and its metabolites Circulating DPP3 [cDPP3] and plasma proenkephalin A 119-159).

### *Results*

Among the 256 patients enrolled in the study, 101 (39%) met at least one criterion for RRT initiation or died within 72 hours after the inclusion. None of the individual biomarkers or their combinations demonstrated satisfactory predictive performance for the primary endpoint. The best biomarker combination was 'pH', 'serum creatinine concentration' and 'urinary CCL-14' with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) (95% CI) of 0.72 (0.65-0.78). In an exploratory analysis, urinary CCL14 showed promise in patients with toxic-induced kidney injury (AUC 0.74 [0.57-0.90]).

### *Conclusion*

Neither a biomarker nor a combination of biomarkers demonstrated significant predictive accuracy for the need for RRT in severe AKI patients. In the context of evidence based RRT initiation criteria, tested biomarkers may not be suitable for guiding clinical decision-making for AKI patients requiring RRT.

## **Introduction**

Acute Kidney Injury (AKI) is a critical health concern that has drawn global attention due to its pervasive impact in the intensive care unit (ICU) setting. It is associated with high morbidity and mortality, particularly when renal replacement therapy (RRT) is required[1].

Reliable tools for predicting the need for RRT in critically ill patients with severe AKI are currently lacking. Biomarkers may prove to be valuable in achieving this objective[2]. In a recent prospective observational study (RUBY), a panel of novel candidate biomarkers was tested to identify persistent AKI[3]. However, this study did not address the question of whether these biomarkers are useful in identifying patients who will require initiation of RRT.

Furthermore, the vast majority of studies that have investigated the utility of biomarkers in predicting the initiation of RRT have a major limitation: they do not clearly define the indications of RRT[4]. In other words, they assessed the utility of biomarkers in predicting the practitioner's decision regarding RRT initiation, a decision that can vary significantly within a country, a hospital or even among medical teams[5]. Moreover, these studies have been conducted before the publication of four large randomized controlled trials (RCTs) (AKIKI, IDEAL-ICU, STARRT-AKI and AKIKI2) that have provided clarity on RRT indications in ICU setting[6][7][8][9]. These RCTs concluded that for patients without an emergency indication for RRT, a standard delayed RRT strategy (also referred to as a watchful waiting strategy) was safe and reduced adverse effects. This approach has been endorsed by recent recommendations[10].

Given these developments, it is now particularly interesting to assess the ability of a panel of biomarkers to predict the onset of RRT initiation criteria in severe AKI patients managed with a standard delayed RRT initiation strategy. To achieve this goal, we relied on a biobank prospectively collected during the AKIKI2 study.

## **Methods**

### *Study design and endpoints*

The MARKISIO study is an ancillary study of AKIKI2[9], a multicenter randomized controlled trial conducted in 39 ICUs in France from May 2018 to December 2019 and comparing two delayed RRT initiation strategies in critically ill patients: a standard delayed strategy and a more delayed strategy. Adult patients hospitalized in the ICU with severe AKI (defined as Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] stage 3)[11] who were receiving (or had received for this episode) invasive mechanical ventilation and/or catecholamine infusion were first of all included in an observational stage (prior to the randomization stage). Blood and urine sample were prospectively collected at the time of inclusion in this observational stage (i.e within a 12-hour window subsequent to the confirmation of Stage 3 AKI). For the present study, we included all patients included for whom urinary and blood samples were available (more details are provided in supplementary appendix).

The study protocol (including the biobank collection) was approved by the competent French legal authority (Comité de Protection des Personnes de Sud-Est V) for all participating centers. All analyses were done in accordance with the International Conference on Harmonization and Good Clinical Practice guidelines.

The primary endpoint was the occurrence of a criteria for RRT initiation (in line with a standard delayed strategy) within the 72h after severe AKI onset. Those criteria were: urgent indications (severe hyperkalemia, severe metabolic acidosis, severe pulmonary edema), or oliguria/anuria (urine output  $<0.3$  mL/kg per h or  $<500$  mL/day) for more than 72 h, or serum urea concentration of 40 mmol/L or more (more details are provided in supplementary appendix, Table S1). In order to avoid overlooking competitive risks issues, patients who died within 72 h of enrollment were also considered endpoint positive.

The secondary endpoint was the composite of RRT dependency or absence of renal recovery or death 60 days after the inclusion defining major adverse kidney events at 60 days (MAKE<sub>60</sub>). The absence of recovery was defined as  $\geq 25\%$  loss in estimated glomerular filtration rate (eGFR). Estimated GFR was calculated from serum creatinine using the MDRD equation.

### *Sample and data collection*

Blood and urine samples were collected at the time of inclusion in the observational stage and then centrifuged in the investigating center. The resultant plasma, serum, and urine supernatants were quickly frozen and stored at a temperature not exceeding -80 °C. Shipments from investigating sites to central biobank (located in Bichat hospital, Paris, France) were done every 3 months by secure transportation company in insulated boxes cooled with dry ice. These samples were thawed just before the analysis.

All patients were followed for up to 60 days after enrollment. The data collection included: demographics, comorbidities, exposition to nephrotoxic agents, SAPS III score at ICU admission, clinical and laboratory data throughout the ICU stay, the occurrence of an RRT initiation criteria (according a delayed RRT initiation strategy), renal function and survival 60 days after ICU admission.

### *Biomarker testing*

We focus on a select set of renal biomarkers, chosen for their promising nature and their relevance to distinct pathophysiological pathways implicated in AKI and renal recovery. We will refer to them as "novel biomarkers". We have also collected more traditional biomarkers routinely performed at the bedside (pH, serum potassium concentration, and serum creatinine concentration) and will refer to them as "routine biomarkers".

## Novel Biomarkers

- C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) were measured in urine samples at INSERM UMRS 1155 (Tenon Hospital, Paris, France) with commercial kits from ABCAM by a lab engineer blinded to clinical data. For interpretation purposes, KIM 1 has been normalized to urine creatinine.
- Nicotinamide and its metabolites N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (N2PY) and Methylnicotinamide (MNM) in plasma samples were simultaneously quantified by a Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) method in the pharmacology unit of Jean Verdier hospital (Bondy, France) by technicians blinded to clinical data (more details are provided in supplementary appendix).
- Circulating DPP3 (cDPP3) concentration was measured in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) plasma using a luminescence immunoassay (4TEEN4 Pharmaceuticals GmbH, Hennigsdorf, Germany)[12]. Plasma proenkephalin A 119-159 was measured in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) plasma using the Sphingotest® penKid® luminescence immunoassay (Sphingotec GmbH, Hennigsdorf, Germany) [13][14]. cDPP3 and Proenkephalin A 119-159 measurements were performed by 4TEEN4 Pharmaceuticals GmbH and Sphingotec GmbH, respectively, blindly to clinical data.

## *Statistical analyses*

Continuous variables were tested for normality using Shapiro-Wilk tests. For normally distributed data, a sample t-test was used, whereas for non-normally distributed data, the Mann-Whitney U test was applied. The assumptions for homogeneity of variances were checked before applying these tests. Categorical data were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test, depending on the sample size and distribution of the variables.

The predictive potential of the biomarkers, considering all pairwise and three-way combinations of novel and routine biomarkers for the primary endpoint was evaluated using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). The bootstrap method was used to calculate the confidence intervals of the AUC. In an exploratory analysis, we evaluated the predictive potential of all biomarkers across three distinct subpopulations characterized by specific causes of AKI: sepsis, rhabdomyolysis, and nephrotoxicity.

Then, we built a logistic regression model for the occurrence of both primary outcome and MAKE60. Variable selection was performed using a LASSO procedure (model description in supplementary appendix).

Missing data were addressed through multiple imputations. All statistical analyses were conducted using R 3.5.1 and Python 3.9. Specifically, the ROCR package in R and scikit-learn library in Python were utilized. A two-sided p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant. Flowchart was provided with whimsical tool.

## **Results**

### *Patients and outcomes*

Among 767 patients included in the observational stage of AKIKI2, 261 patients were enrolled in the MARKISIO study of whom 256 (98%) were available for the primary analysis (Figure 1). Among these patients, 101 (39%) had at least one RRT initiation criteria (urgent indication, oligo-anuria for more than 72hours and serum urea concentration > 40mmol/l) and 12 died within 72 hours after inclusion. Patients' characteristics according to "occurrence of RRT initiation criteria within 72 hours" (the primary endpoint) are presented in Table 1. Features did not differ in age, coexisting conditions (chronic kidney disease, congestive heart failure, hypertension, and diabetes mellitus), and severity scores (SAPS III and SOFA). Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) was more common in the "need for RRT within 72 hours" group compared to the "no need for RRT within 72 hours" group (40.7% vs 23.8% respectively,  $p < 0.01$ ). The primary causes of AKI were shock and sepsis. At the end of the follow-up (60 days after the inclusion), 117 (45.7%) patients had died, no patients were dependent from RRT and 27 (10.5%) did not recover renal function (among survivors), 144 (56.2%) patients then met the secondary MAKE<sub>60</sub> endpoint.

### *Biomarkers performances for the primary outcome*

Neither routine biomarker or novel biomarker demonstrated satisfactory performance for predicting the need for RRT initiation within 72 hours after severe AKI (Figure 2). Among 165 tested combinations of biomarkers the best combination was: 'pH', 'serum creatinine concentration' and 'urinary CCL-14'. However, the performance of this combination remained poor (AUC: 0.72 [0.65-0.78]). The five best combinations are presented in the supplementary appendix (Table S3).



The exploratory analysis of subpopulations is presented in the Figure 3. In sepsis population, no biomarker demonstrates satisfactory performance for predicting the primary endpoint. Serum creatinine concentration has the best predicting performance in the population of patients with rhabdomyolysis (AUC 0.83 [0.60-0.98]). Urinary CCL-14 exhibited the best predicting performance in the population of nephrotoxicity (AUC 0.74 [0.57-0.90]).

In multivariate analysis (logistic regression model using clinical and biological variables), ‘serum creatinine concentration’, ‘urinary CCL-14’ and ‘ARDS’ were the three variables significantly associated with the occurrence of the primary outcome (Table 2).

#### *Biomarkers performances for the secondary outcome*

In multivariate analysis (logistic regression model using clinical and biological variables), ‘hypertension, ‘age and ‘pH’ were the three variables significantly associated with the occurrence of MAKE<sub>60</sub> (Table 3).

## **Discussion**

The MARKISIO study aimed to evaluate a panel of both conventional and emergent biomarkers for their ability to predict the need for RRT within 72 hours following the onset of severe AKI. Among the 256 patients enrolled, 39% met at least one criterion for RRT initiation or died within 72 hours post-inclusion and 56.2% met the secondary endpoint (MAKE<sub>60</sub>). No single biomarker or combination thereof reached an acceptable predictive performance for these outcomes. However, serum creatinine concentration and urinary CCL14 showed interesting results in an exploratory analysis in a subpopulation of patients with rhabdomyolysis and toxic induced kidney injury. These findings raise questions about the usefulness of emergent biomarkers in guiding clinical decision-making for AKI patients requiring RRT, particularly when evidence-based, standardized criteria for RRT initiation are used.

Previous studies, primarily gathered in a meta-analysis published in 2018, have reported the potential utility of various biomarkers in predicting the initiation of RRT in AKI patients [4]. The lack of confirmation of these results by our study can be largely attributed by the more rigorous way in which we define RRT initiation criteria. Indeed, we used well-defined and reproducible RRT initiation criteria that are now considered as standard of care [10]. In contrast, previous studies assessed the utility of biomarkers to predict the physician's decision to initiate RRT; decision which varied widely from one country to another, from one hospital to another and sometimes within the same team [5]. Historically, there has been a tendency to initiate RRT based on the perceived severity of a patient's condition rather than objective criteria indicating the necessity for RRT. This approach not only muddies the predictive power of biomarkers but also creates a circular logic that the ancient Greeks would recognize as “Ouroboros” also known as “the snake that bites its own tail”.

The KDIGO guidelines [11] illustrate this paradox by defining stage 3 AKI, in part, as "initiation of RRT." This creates a self-perpetuating cycle where the severity of a patient's condition (Stage 3 AKI) is partly defined by the decision to initiate RRT, which, in turn, has historically been influenced by the perceived severity of the patient's condition. This feeds back into itself, obscuring both the predictive utility of biomarkers and the objective assessment of a patient's need for RRT. This finding likely elucidates the consistent efficacy demonstrated by the majority of biomarkers in predicting the specific clinical endpoint of RRT initiation. They were probably primarily assessing severity, a condition relatively straightforward to evaluate.

The biomarkers chosen for this study were selected based on their potential relevance to the diverse pathophysiological mechanisms implicated in AKI and the necessity for RRT. Specifically, urinary KIM1 was included for its presumed role in both kidney injury and recovery. The process of cellular regeneration in the kidneys after toxic or ischemic injury involves undifferentiated proximal tubular epithelial cells that disperse onto denuded areas of the basement membrane and reconstitute a continuous epithelial layer. The KIM1 protein is expressed on these dedifferentiated cells and may play a role in their adhesion to the basement membrane and dispersion onto the damaged areas[15][16]. Nicotinamide and its metabolites, (N2PY and MNM) were examined for their involvement in metabolic pathways directly impacting renal function. In the context of AKI, marked diminutions in Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) concentrations have an adverse impact on energy synthesis, thereby undermining the primary renal function of selective solute filtration. In contrast, elevating NAD<sup>+</sup> levels may confer resilience to renal tubules when exposed to a range of acute stressors making this mechanism one of the most promising directions for therapeutic intervention, rendering its investigation in this particular setting highly relevant[17][18][19]. cDPP3 was

assessed for its regulation role in Renin Angiotensin System (RAS) pathway known for its implication in renal inflammation and fibrotic process [20][21]. PenKid was assessed for its previously described potential ability to detect early AKI and renal recovery[22][23]. Lastly, we evaluated urinary CCL14, given that recent research has indicated its potential as a predictor for persistent AKI and, consequently, lack of renal recovery[3][24].

In contrast to our study, RUBY [3] found urinary CCL14 to be a promising marker for persistent AKI and subsequent renal non-recovery. In this study, over 50% of the events contributing to the primary outcome—persistent stage 3 AKI within 72 hours—were the initiation of RRT, without specified initiation criteria. As discussed above this is a major issue and this could have significantly influenced the observed utility of CCL14 as a biomarker. While urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) has been widely considered as a potential biomarker for AKI, we consciously chose not to include it in our panel for this study. This decision was backed by the disappointing performance of NGAL in previous research, including the ELAIN study on the timing of RRT initiation, where this biomarker failed to discriminate between varying stages of AKI severity[25]. Interestingly, the STARRT-AKI study, the largest study in this field to date which initially considered NGAL in its pilot phase, opted not to include it in the main study, further casting doubt on its utility[7][26].

One of the principal strengths of our study lies in its methodological rigor, informed by the latest evidence from randomized controlled trials on RRT timing[6][7] [8][9]. This allowed us to apply recognized criteria for initiating RRT, thereby reducing the variability often seen in clinical practice. Additionally, the diversity of biomarkers assessed enhances the comprehensiveness of our findings. However, several limitations should be acknowledged. The most significant constraint is the relatively small sample size, which limits the statistical power

and generalizability of our results. It's worth noting, however, that this limitation is not unique to our study; the RUBY trial and many other biomarker studies also operate under the same constraint of limited sample sizes. Furthermore, the cross-sectional nature of our biomarker measurements could be seen as a limitation, as it provides only a snapshot of a dynamic physiological process. This issue is also present in most other studies, including the RUBY study, due to the practical challenges of obtaining longitudinal biomarker data in a clinical setting. We also could not evaluate the NephroCheck biomarkers (Insuline Growth factor binding protein 7 [IGFBP-7] and Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase 2 (TIMP-2)) due to the unavailability of ELISA kits from the manufacturer, which may have affected the comprehensiveness of our biomarker assessment.

In summary, we found that neither a biomarker nor a combination of biomarkers demonstrated significant predictive accuracy for the need for RRT within 72 hours after severe AKI onset in ICU patients. In the context of evidence based RRT initiation criteria, these biomarkers may not be suitable for guiding clinical decision-making for AKI patients requiring RRT.

### **Declaration of interests**

The AKIKI 2 trial was promoted by the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris and funded by a grant of the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2016; AOM16278).

Circulating DPP3 concentration was measured free of charge by 4TEEN4 Pharmaceuticals GmbH, Hennigsdorf, Germany

Plasma proenkephalin A 119-159 concentration was measured free of charge by Sphingotec GmbH, Hennigsdorf, Germany

### **Acknowledgements**

We thank patients and their surrogates and all medical and nursing teams.

## **Bibliography**

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:607–25.
2. Meersch M, Zarbock A, Küllmar M. Renal biomarkers for the initiation of renal replacement therapy—is this the future? *J Thorac Dis.* 2018;10:S3229–32.
3. 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.* 2020;46:943–53.
4. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44:323–36.
5. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39:101–8.
6. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122–33.
7. 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;383:240–51.
8. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018;379:1431–42.
9. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2021;397:1293–300.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–247.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c179-184.
12. Rehfeld L, Funk E, Jha S, Macheroux P, Melander O, Bergmann A. Novel Methods for the Quantification of Dipeptidyl Peptidase 3 (DPP3) Concentration and Activity in Human Blood Samples. *The Journal of Applied Laboratory Medicine.* 2019;3:943–53.
13. Ng LL, Sandhu JK, Narayan H, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, et al. Proenkephalin and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:280–9.
14. Ernst A, Köhrle J, Bergmann A. Proenkephalin A 119–159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation. *Peptides.* 2006;27:1835–40.
15. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, a Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration \*. *Journal of Biological Chemistry.* 2002;277:39739–48.
16. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Journal of Translational Medicine.* 2021;19:105.
17. Poyan Mehr A, Tran MT, Ralto KM, Leaf DE, Washco V, Messmer J, et al. De novo NAD<sup>+</sup> biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med.* 2018;24:1351–9.

18. Fontecha-Barriuso M, Lopez-Diaz AM, Carriazo S, Ortiz A, Sanz AB. Nicotinamide and acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2021;14:2453–62.
19. Ralto KM, Rhee EP, Parikh SM. NAD<sup>+</sup> homeostasis in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:99–111.
20. Jha S, Taschler U, Domenig O, Poglitsch M, Bourgeois B, Pollheimer M, et al. Dipeptidyl peptidase 3 modulates the renin–angiotensin system in mice. *Journal of Biological Chemistry.* 2020;295:13711–23.
21. Picod A, Deniau B, Vaïttinada Ayar P, Genest M, Julian N, Azibani F. Alteration of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Shock: Role of the Dipeptidyl Peptidase 3. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:526–7.
22. von Groote T, Albert F, Meersch M, Koch R, Porschen C, Hartmann O, et al. Proenkephalin A 119-159 predicts early and successful liberation from renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a post hoc analysis of the ELAIN trial. *Crit Care.* 2022;26:333.
23. Dépret F, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Fournier M-C, et al. Incidence and Outcome of Subclinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:822–9.
24. Bagshaw SM, Al-Khafaji A, Artigas A, Davison D, Haase M, Lissauer M, et al. External validation of urinary C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14) for prediction of persistent acute kidney injury. *Crit Care.* 2021;25:185.
25. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:2190–9.
26. Smith OM, Wald R, Adhikari NKJ, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:320.

## Figure legend

### **Figure 1: Patient flow diagram.**

*RRT: renal replacement therapy*

### **Figure 2: Area under the ROC curve (AUC) for prediction of the need for RRT within 72 h**

*Routine biomarkers refer to pH, serum potassium concentration and serum creatinine concentration (A). Novel urinary biomarkers refer to CCL-14 and KIM-1 (B). Novel plasma biomarkers refer to DPP3 and PenKid (C). Vitamine B3 and its metabolites are also considered as novel biomarker but are presented separately (D).*

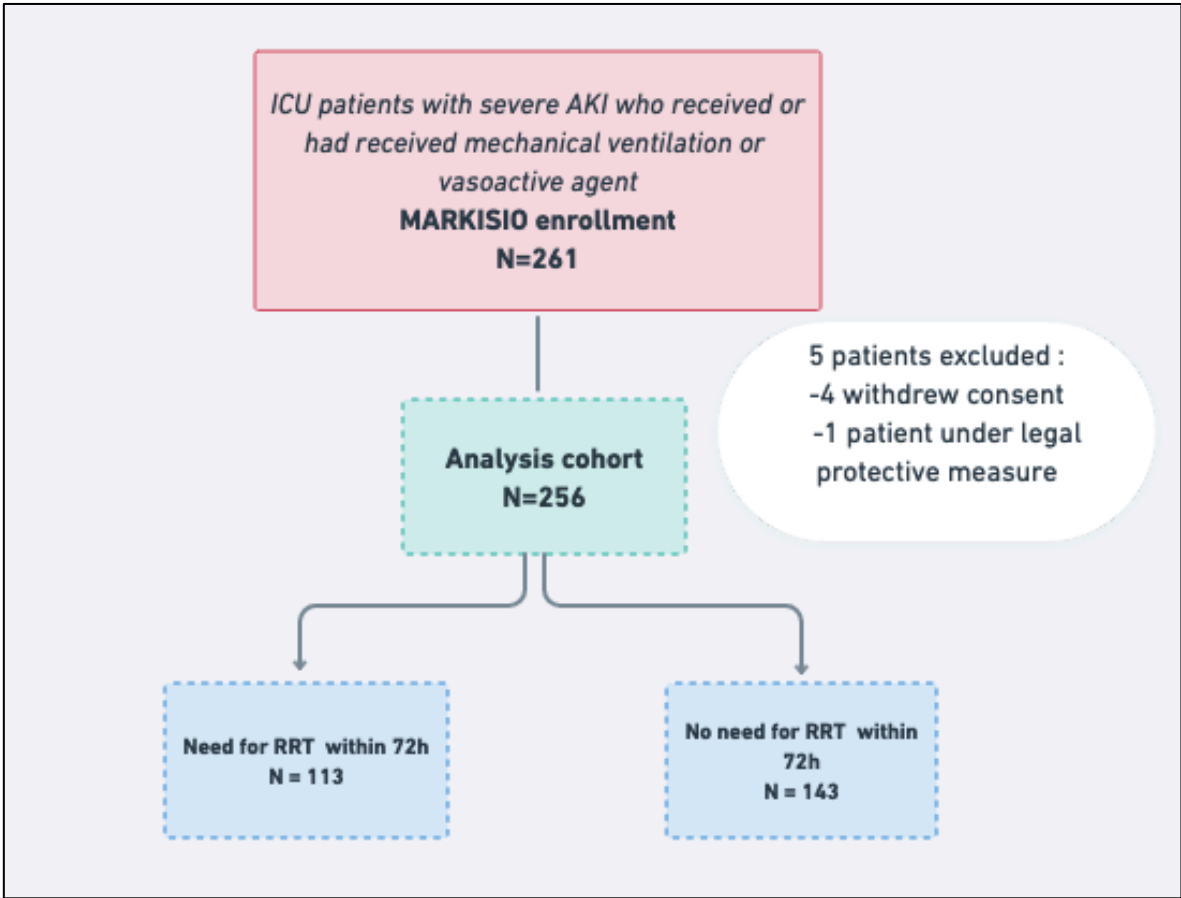
*RRT: renal replacement therapy*

### **Figure 3: Area under the ROC curve (AUC) for prediction of the need for RRT within 72h in subpopulations of AKI cause (forest plot)**

*RRT: renal replacement therapy*

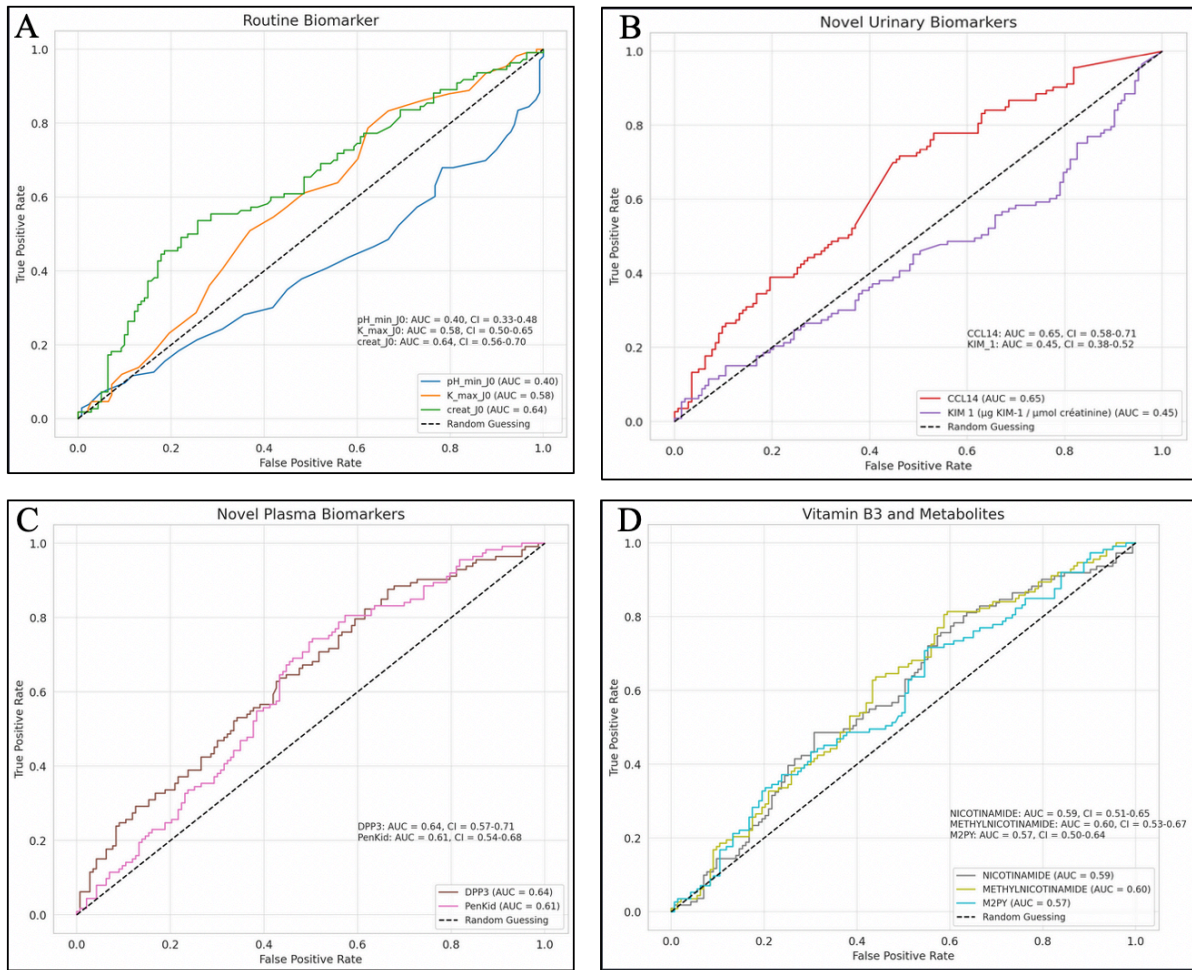


**Figure 1:** Patient flow diagram.



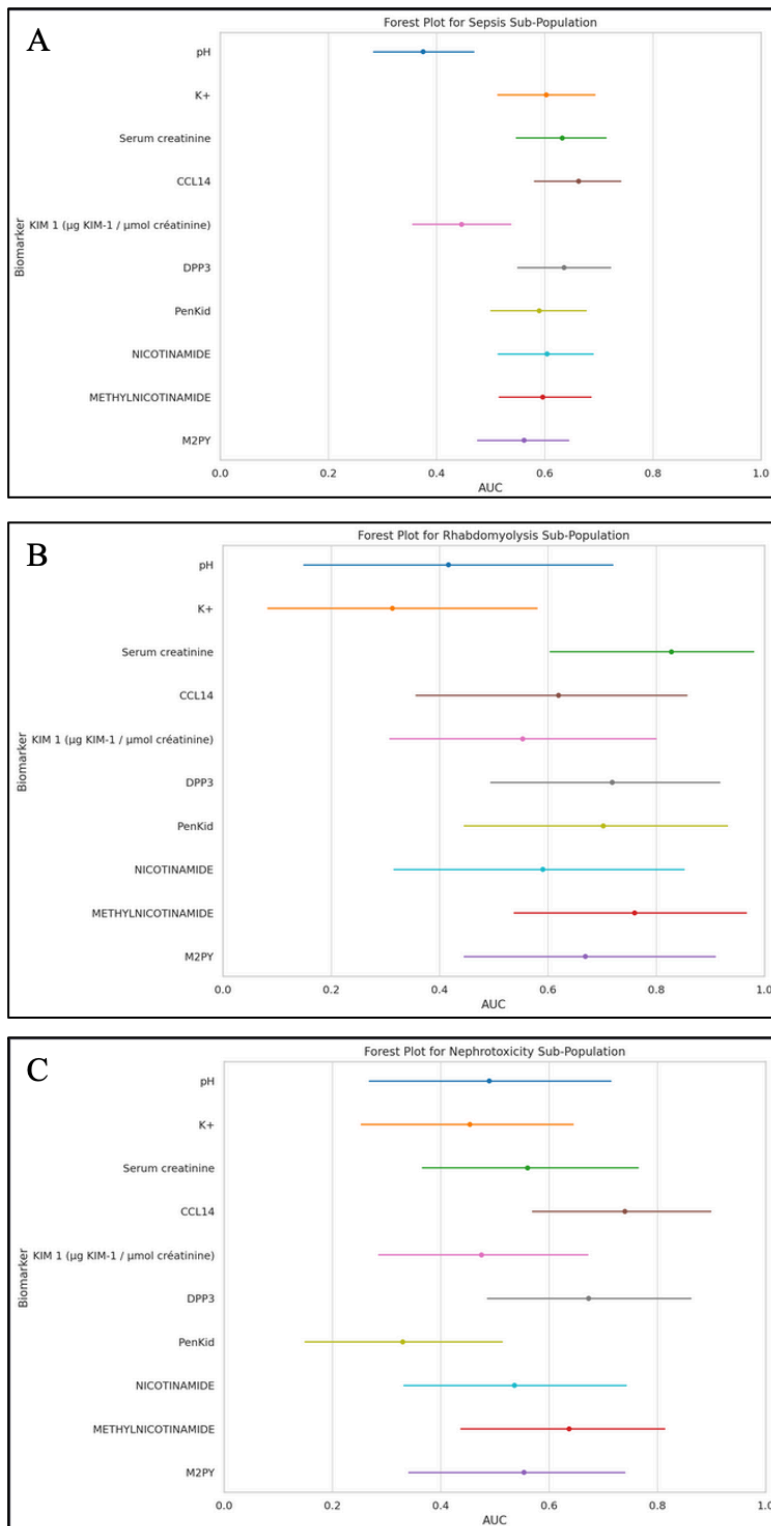
*RRT: renal replacement therapy*

**Figure 2** Area under the ROC curve (AUC) for prediction of the need for RRT within 72 h



*Routine biomarkers (A) refer to pH, serum potassium concentration and serum creatinine concentration. Novel urinary biomarkers (B) refer to CCL-14 and KIM-1. Novel plasma biomarkers refer to DPP3 and PenKid (C). Vitamine B3 and its metabolites are also considered as novel biomarker but are presented separately (D). RRT: renal replacement therapy*

**Figure 3** Area under the ROC curve (AUC) for prediction of the need for RRT within 72h in subpopulations of AKI cause (forest plot)



*RRT: renal replacement therapy*

## TABLES

**Table 1:** Baseline patients characteristics <sup>a</sup>

Characteristic	All n= 256	Need for RRT within 72 hours n=113	No need for RRT within 72 hours n=143	P value
Age — yr	67± 17	67± 15	67±17	-
Sex— no. (%)				0.56
- Male	166 (64.6)	76 (67.3)	90 (62.9)	
- Female	90 (35.0)	37 (32.7)	53 (37.1)	
Serum before ICU admission <sup>b</sup>	0.9 ± 0.3	1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.06
Coexisting conditions — no. (%)				
- Chronic kidney disease <sup>c</sup>	27 (10.5)	12 (10.6)	15 (10.5)	0.90
- Congestive heart failure	12 (4.6)	6 (5.3)	6 (4.2)	0.90
- Hypertension	140 (54.7)	64 (56.6)	76 (53.1)	0.67
- Diabetes mellitus	79 (30.9)	33(29.2)	46 (32.2)	0.71
- Ischemic heart disease	26 (10.2)	33(29.2)	14 (9.8)	0.90
SAPS III at enrollment <sup>d</sup>	70±19	70±21	70±18	-
SOFA at enrollment <sup>e</sup>	11±3	11±3	11±3	-
Exposure to at least one nephrotoxic agent in past 2 days <sup>f</sup>	138 (54)	62 (52)	76 (55)	0.69
Septic shock <sup>g</sup>	138 (53.9)	56 (49.6)	82 (57.3.4)	0.18
ARDS	88 (31.2)	46 (40.7)	34 (23.8)	<0.01
Physiological support				
- Invasive mechanical ventilation	181 (70.7)	86 (76.1)	95 (66.4)	0.12
- Vasopressor support (epinephrine or norepinephrine)	194 (75.8)	89 (78.8)	105 (73.4)	0.40
Cause of AKI — no./total no. (%)				
- Shock	204 (79.4)	90 (79.6)	114 (79.7)	-
- Sepsis	166 (64.6)	77 (68.1)	89 (62.2)	0.40
- Rhabdomyolysis	22 (8.6)	11 (9.7)	11 (7.7)	0.72
- Nephrotoxic agent	35 (13.6)	18 (15.9)	17 (11.9)	0.45

*a Plus-minus values are means ± SD. To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4*

*b The serum creatinine concentration before ICU admission was either determined with the use of values measured in the 12 months preceding the ICU stay or was estimated*

*c Kidney function was reassessed with Cockcroft formula using available serum creatinine at baseline*

*d The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) III ranges from 0 to 146, with higher scores indicating more severe disease and a higher risk of death*

*e The Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score ranges from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure*

*f Some patients were exposed to more than one nephrotoxic agent*

*g Septic shock was defined as sepsis induced hypotension despite fluid resuscitation of at least 30 ml per kilogram of body weight of intravenous fluid administered within the period spanning the 4 h before and 4 h after initiation of vasopressor therapy*

**Table 2:** Logistic regression for prediction of the need for RRT within 72h

Variables	Odds Ratio [95% CI Lower-95% CI Upper]	P value
CCL14	1.762 [1.164-2.667]	<0.01
ARDS	1.915 [1.366-2.686]	<0.01
SCr D0	1.691[1.175-2.433]	<0.01

*CI: confidence interval, ARDS: Acute respiratory distress syndrom, SCr D0: serum creatinine at day 0*

**Table 3:** Logistic regression for prediction of MAKE<sub>60</sub>

Variables	Odds Ratio [95% CI Lower-95% CI Upper]	P-value
Hypertension	0.507 [0.268-0.962]	0.038
Age	1.037 [1.012-1.063]	<0.01
pH min	0.827 [0.704-0.970]	0.02

*CI: confidence interval*

## SUPPLEMENTARY APPENDIX MARKISIO

- DEFINITIONS
  - Definition of AKI stage 3 of KDIGO classification
- NON-INCLUSION CRITERIA in AKIKI2 study
  
- ADVERSE EVENTS POTENTIALLY RELATED TO AKI OR RRT
  
- Emergency criteria that made considering RRT initiation in AKIKI2 study
  
- Biomarkers distribution across the cohort
  
- Vitamin B3 and its metabolites dosage techniques
  
- Combination of 3 biomarkers in an attempt to improve prediction ability for “the need for RRT within 72 hours”
  
- Area under the ROC curve (AUC) for prediction the need for RRT within 72h in each sub populations of AKI cause
  
- LASSO logistic regression model

## **Definitions**

### DEFINITION OF AKI STAGE 3 OF KDIGO CLASSIFICATION

AKI stage 3 of KDIGO classification is defined by at least one of the following criteria: serum creatinine concentration of more than 4 mg/dl (354  $\mu$ mol/liter) or greater than 3 times the baseline creatinine level, anuria (urine output of 100 ml/day or less) for more than 12 hours, oliguria (urine output below 0.3 ml/kg/h or below 500 ml/day) for more than 24 hours.

### **Non -inclusion criteria in AKIKI2 study**

Patients presenting one of the urgent indications for immediate RRT were not included. Other non-inclusion criteria were: blood urea nitrogen level greater than 140 mg/dL; severe chronic renal failure (creatinine clearance < 30 ml/min); patients with inclusion criteria already present for more than 24 hours (to avoid delayed inclusions); AKI caused by urinary tract obstruction or renal vessel obstruction or tumour lysis syndrome or thrombotic microangiopathy or acute glomerulopathy; poisoning by a dialyzable agent; child C liver cirrhosis; cardiac arrest without awakening; moribund state (patient likely to die within 24h); patient having already received RRT for the current episode of AKI; renal transplant; treatment limitation (withholding or withdrawal); previous inclusion in this study; subject deprived of freedom, subject under a legal protective measure; pregnant or breastfeeding woman. These non-inclusion criteria should not be present at the time of inclusion in the observational stage of the study and should not have appeared secondarily at the time of randomization.



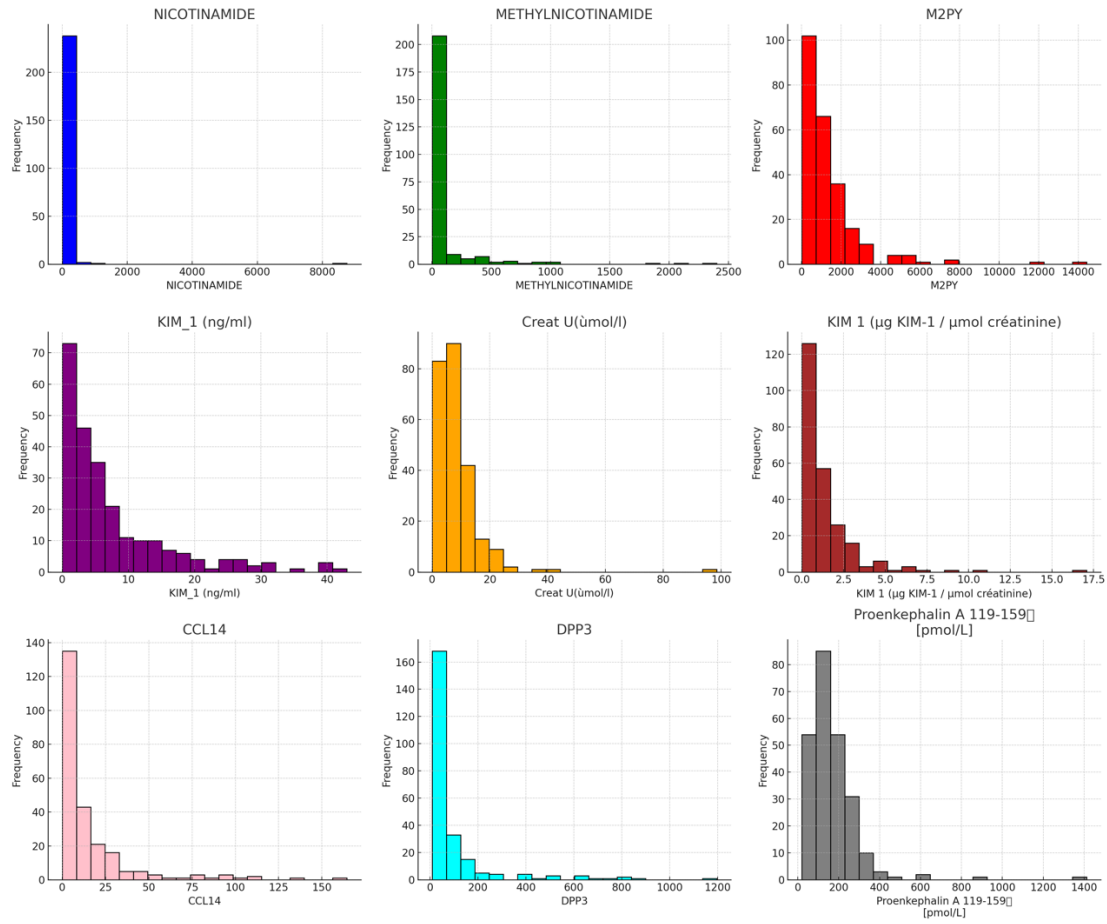
## Emergency criteria that made considering RRT in AKIKI2 study

Table S1

Serum potassium concentration >6 mmol/l
Serum potassium concentration >5.5 mmol/l persisting despite medical treatment
Arterial blood pH <7.15 in a context of pure metabolic acidosis ( $\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg) or in a context of mixed acidosis with a $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg without possibility of increasing alveolar ventilation
Acute pulmonary edema due to fluid overload despite diuretic therapy leading to severe hypoxemia requiring oxygen flow rate >5 l/min to maintain $\text{SpO}_2 > 95\%$ or $\text{FiO}_2 > 50\%$ under invasive or non- invasive mechanical ventilation

# Biomarkers distribution across the cohort

## Figure S1



## **NA, MNA and M2PY dosage techniques**

50  $\mu\text{L}$  of the internal standards (deuterated NA and deuterated MNA) were added to 50  $\mu\text{L}$  of the sample. Protein precipitation was then performed by adding 400  $\mu\text{L}$  of methanol. The resulting mixture was then centrifuged and 400  $\mu\text{L}$  of the supernatant was evaporated to dryness under a stream of nitrogen. The dry residue was then reconstituted with 150  $\mu\text{L}$  of water:methanol (90:10), and 10  $\mu\text{L}$  were injected into the chromatographic system. The chromatographic separation was performed on a Waters Spherisorb CNRP column (4.6 x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) with a mobile phase consisting in a mixture of acetonitrile and water containing 0.1 % of formic acid, at a flow rate of 0.8 ml/min and in gradient elution mode. The detection was performed by positive electrospray ionization and the following mass transitions were detected: 123  $\rightarrow$  80 (NA), 137  $\rightarrow$  94.1 (MNA), 153  $\rightarrow$  108 (M2PY). Intra- and inter-day imprecision and inaccuracy were < 15 % (20 % for the lower limit of quantification) over the calibration ranges: 1 – 1000 ng/ml for NA and MNA, 20 – 2000 ng/ml for M2PY.

**Combination of 3 biomarkers in an attempt to improve prediction ability of “the need for RRT within 72 hours”**

165 combinations have been tested. Performance of each combination have been tested using logistic regression and by calculating AUC for each model. The five best combinations are presented below.

**Table S2**

Combination	AUC	Confidence Interval
'pH min D0', 'creat D0', 'CCL14'	0.717	0.649-0.782
'K+max D0', 'creat D0', 'DPP3'	0.708	0.641-0.775
'pH min D0', 'creat D0', 'DPP3'	0.702	0.633-0.773
'pH min à D0', 'CCL14', 'DPP3'	0.692	0.619-0.761
'creat D0', 'CCL14', 'DPP3'	0.692	0.622-0.758

**Area under the ROC curve (AUC) for prediction the need for RRT within 72h in each sub populations of AKI cause**

Table S3

## Sepsis

<i>Biomarkers</i>	AUC	CI Lower	CI Upper
pH	0.375	0.284	0.469
K+	0.603	0.514	0.693
Serum creatinine	0.633	0.548	0.714
CCL14	0.663	0.581	0.741
KIM 1 ( $\mu\text{g KIM-1} / \mu\text{mol}$ créatinine)	0.447	0.356	0.537
DPP3	0.636	0.551	0.722
PenKid	0.590	0.500	0.677
NICOTINAMIDE	0.605	0.514	0.690
METHYLNICOTINAMIDE	0.597	0.516	0.686
M2PY	0.562	0.476	0.645

## Rhabdomyolysis

<i>Biomarkers</i>	AUC	CI Lower	CI Upper
pH	0.417	0.150	0.720
K+	0.313	0.083	0.580
Serum creatinine	0.828	0.604	0.980
CCL14	0.620	0.357	0.857
KIM 1 ( $\mu\text{g KIM-1} / \mu\text{mol}$ creatinine)	0.554	0.308	0.800
DPP3	0.719	0.495	0.917
PenKid	0.702	0.446	0.932
NICOTINAMIDE	0.591	0.316	0.852
METHYLNICOTINAMIDE	0.760	0.538	0.967
M2PY	0.669	0.446	0.909

## Nephrotoxicity

<i>Biomarker</i>	AUC	CI Lower	CI Upper
pH	0.490	0.269	0.714
K+	0.454	0.254	0.644
Serum creatinine	0.561	0.366	0.765
CCL14	0.740	0.570	0.899

KIM 1 ( $\mu\text{g KIM-1} / \mu\text{mol}$ créatinine)	0.475	0.286	0.671
DPP3	0.673	0.487	0.862
PenKid	0.330	0.150	0.514
NICOTINAMIDE	0.536	0.332	0.743
METHYLNICOTINAMIDE	0.637	0.437	0.814
M2PY	0.554	0.341	0.740

## **LASSO logistic regression model for the primary outcome (need for RRT within 72h)**

### 1. Model Evaluation

The LASSO logistic regression model was successfully built with an accuracy of 65%. The model was evaluated using various metrics like precision, recall, and F1-score. The F1-score for class 0 is 0.61 and for class 1 is 0.69.

### 2. Confusion Matrix

The confusion matrix for the model is as follows: 14 (True Negative), 4 (False Positive), 14 (False Negative), 20 (True Positive).

### 3. Variables and Coefficients

The LASSO logistic regression effectively shrinks some of the coefficients to zero, effectively eliminating them. Below are the selected variables and their corresponding coefficients:

Variable	Coefficient
CCL14	0.566
ARDS	0.65
S Creatinine	0.525

The same model evaluation has been applied for MAKE<sub>60</sub>

## **5: PREDIRE LE SUCCES DU SEVRAGE DE L'EPURATION EXTRA-RENALE EN REANIMATION : USAGE DE CRITERES COURANTS POUR UNE APPROCHE CLINIQUE DE LA RECUPERATION RENALE A COURT TERME**

### 5.1. OBJECTIF

1. Identifier les variables prédictives d'un sevrage réussie de l'EER chez les patients atteints d'IRA sévère, gérés selon une approche conservatrice.
2. Créer un outil nommé UNDERSCORE, pour guider la prise de décision dans le contexte de sevrage de l'EER.

### 5.2. METHODOLOGIE

L'étude a impliqué une analyse post-hoc de deux grands essais contrôlés randomisés (AKIKI et AKIKI2), incluant des patients adultes de réanimation avec une IRA KDIGO 3 qui ont eu une séance d'EER (selon une approche conservatrice) et chez qui une tentative de sevrage a été initiée par le clinicien. Le critère de jugement principale était le sevrage réussi de l'EER, définie comme l'absence de besoin d'une nouvelle session d'EER dans les sept jours suivant le sevrage. Un modèle de régression logistique a été développé pour prédire le critère de jugement principale, ce qui a conduit au développement de l'outil UNDERSCORE.

### 5.3. PRINCIPAUX RESULTATS

- Sur 554 patients ayant bénéficié d'EER dans une approche conservatrice, des tentatives de sevrage ont été faites chez 180 patients ; parmi eux, le sevrage a été réussie chez 101 patients (56%).
- Des facteurs tels que la diurèse, la ventilation mécanique et les catécholamines le jour suivant la tentative de sevrage, la durée de l'EER, et le choc septique à l'admission ont été identifiés comme des variables associées au succès de sevrage.



- L'outil UNDERSCORE, qui incorpore ces prédicteurs, a montré une bonne performance avec un AUC de 0.85.

5.4. ARTICLE 2: PREDICTIVE FACTORS OF SUCCES AFTER WEANING ATTEMPT OF RRT – DECIDING ON PATIENTS ORIENTATIONS AFTER RENAL REPLACEMENT THERAPY STOPPING (THE DOORS STUDY) (EN COURS DE SOUMISSION)

### **Predictive factors of success after weaning attempt of RRT**

**Deciding On patients Orientations after Renal replacement therapy Stopping (The DOORS study)**

#### **ABSTRACT**

##### ***Introduction:***

Renal replacement therapy (RRT) is a life-saving intervention for critically ill patients with severe acute kidney injury (AKI). However, this technic is associated with risks and complications. While evidence have emerged for the initiation of RRT, the discontinuation of RRT remains an area lacking in robust evidence. We aimed to identify the variables that are predictive of successful discontinuation of RRT in patients with severe AKI managed under a conservative approach, and to formulate a clinically applicable scoring system to guide decision-making in this context called the UNDERSCORE.

##### **Methods:**

In this *post-hoc* analysis of two large randomized controlled trials (AKIKI and AKIKI2), we included adult ICU patients with stage 3 AKI who underwent RRT (as a standard delayed

initiation strategy) and had an attempt to discontinue RRT. The primary outcome was successful discontinuation of RRT, defined as no need for a new RRT session within seven days after the initial discontinuation. A logistic regression model was developed to predict the primary outcome, leading to the formation of the UNDERSCORE tool.

### **Results:**

Among 554 patients managed with a conservative RRT approach, weaning attempts were made in 180 patients; of these, successful discontinuation of RRT was achieved in 101 (56%) patients. Factors such as urine output, mechanical ventilation and vasopressive agent the day after the weaning attempt, duration of RRT, and septic shock at admission were identified as significant predictors. The UNDERSCORE tool, which incorporates these predictors, showed high predictive accuracy with an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.85.

### **Conclusion:**

The DOORS study identified evidence-based predictors for successful discontinuation of RRT initiated under a conservative approach. It also introduced the UNDERSCORE as a valuable tool for clinicians. This score can assist in the decision-making process for discontinuing RRT in ICU patients with AKI, potentially reducing complications and healthcare costs.

## **INTRODUCTION**

Acute kidney injury (AKI) is common in intensive care unit (ICU) patients and is associated with high morbidity and mortality[21]. Renal replacement therapy (RRT) is the cornerstone of

severe AKI management in the critically ill patients[90]. Although the safety of RRT has markedly improved, this technic is still linked with complications such as bleeding, hemodynamic instability, catheter-related infections, thrombosis and delayed recovery of renal function. Then, “when to start” and “when to stop” RRT remained key questions for intensivists at bedside. The question of “when to start” has been extensively discussed over the last decade. Three recent randomized controlled trials on the timing of RRT for AKI (AKIKI, IDEAL-ICU, STARRT-AKI) have shown that, in the absence of immediate life-threatening complication, RRT initiation can be safely delayed, allowing up to 49% of severe AKI patients to escape RRT[24][26][25][91]. This conservative approach of RRT initiation has been called delayed (or watchful waiting) RRT strategy. In contrast there is a lack of guidance regarding “when to stop” RRT for patients whose clinical condition improves. The prolonged continuation of RRT is associated with delayed renal function recovery and increase costs[92]. The scarcity of high-quality data on objective criteria guiding discontinuation of RRT has been highlighted by the KDIGO guidelines[3]. These guidelines emphasize the absence of specific recommendation for identifying patients who have sufficiently recovered renal function to be weaned from RRT, and experts specify in their research agenda recommendations the primary goal of determining parameters that can be used to guide RRT discontinuation[93].

Studies investigating predictors for successful RRT discontinuation were conducted prior to the demonstration of the superiority of the delayed RRT initiation strategy in critically ill patients[94]. Hence, it can be assumed that many patients who did not actually require RRT were included in these studies. This justifies a reevaluation of this issue.

Additionally, there is a noticeable heterogeneity in the timing of assessment related to the feasibility of RRT withdrawal. Different studies have approached this matter in distinct ways: some have aimed to assess the potential for weaning during the course of RRT itself, while

others have examined this question immediately following the cessation of RRT. However, there are also studies that have chosen to evaluate this at a more extended period after discontinuation[94]. This diversity in assessment timeline underscores the complexity of determining the optimal moment for assessing the feasibility of RRT withdrawal.

In the present study we have merged the datasets of two large multicenter randomized controlled trials on RRT timing and selected patients treated with the delayed RRT strategy in order to assess predictors of successful RRT discontinuation in a homogeneous population with accepted indication for RRT. After the clinician has made the decision to discontinue RRT based on their individual clinical judgment, our aim was to develop a predictive tool for assessing the probability of successful RRT discontinuation. This tool will be employed to determine whether there is a need to reinstate RRT and, subsequently, to consider the removal of the RRT catheter.

## **METHODS**

### *Design and patients*

This study is a *post-hoc* analysis of combined data from two previously published multicentre randomized controlled trials on RRT initiation strategies in critically ill patients: AKIKI (Artificial Kidney Initiation for Kidney Injury) and AKIKI-2. The AKIKI study was a multicenter randomized controlled trial conducted in 31 ICUs in France from September 2013 to January 2016 and comparing a delayed RRT initiation strategy and an early one in critically ill patients with severe AKI (defined as KDIGO stage 3). The AKIKI-2 study was conducted in 39 ICUs in France from May 2018 to December 2019 and included the similar patients in an observational stage during which the same delayed RRT strategy was applied. However, patients presenting one or both of the following criteria: a serum urea concentration > 40 mmol/L and/or oligo-anuria for more than 72 hours were then included in a randomization stage comparing the delayed strategy with a more-delayed strategy.

The AKIKI and AKIKI-2 studies were approved by the competent French legal authority (Comité de Protection des Personnes d'Ile de France VI for AKIKI and Comité de Protection des Personnes de Sud-Est V for AKIKI-2 respectively) for all participating centers.

For the present study, we included adults' patients with AKI stage 3 receiving or had received invasive mechanical ventilation and/or catecholamine infusion and who received RRT according to the delayed initiation strategy in whom an attempt to discontinue RRT was initiated. We defined this attempt as the cessation of RRT (irrespective of the modality [intermittent hemodialysis or continuous RRT]) for 3 consecutive days.

### *Outcomes*

The primary outcome was the "success" of RRT discontinuation that was defined by the absence of new RRT session within 7 days after initial discontinuation of RRT. As explained

above, we defined an attempt at weaning as the discontinuation of any modality of RRT for a consecutive three-day period without re-initiating the therapy. This approach allowed us to consider true failures of weaning, rather than the conventional rhythmicity associated with IHD or the frequent interruptions inherent to continuous RRT modalities (necessity for surgical intervention or medical imaging such as CT scan for instance).

#### *Data collection and timeline*

Clinical and biological data were collected every day (until 28 days after ICU admission) in AKIKI and AKIKI2. For the present study, we decided to call day-0 (D0) the day of the last RRT session before the weaning attempt (see Figure 1 for the timeline). We retrieved baseline variables (demographic data, comorbidities, reason for ICU admission, severity score at ICU admission, causes of AKI) and variables on day-4 (D4) corresponding to the day following what would have been the patient's next scheduled RRT session if no attempt at weaning had been made (Figure 1).

Urinary urea and urinary creatinine concentrations were not used in the current study due to a significant amount of missing data. Notably, urinary analysis at different endpoints was not mandatory in the two landmark studies. This indicates that the daily measurement of urinary parameters are not systematic in standard practice.

#### *Statistical analysis*

Patients were divided into two groups according to the primary outcome: the “success” group and the “failure” group.

Quantitative variables were described according to their median, mean, minimum and maximum values, while qualitative variables were described according to their respective proportions. Missing at random' data management was performed using the multiple imputation

method. The imputation by failure method was used to manage informative missing data for some variables of interest. Univariate statistical analyses were carried out, after verification of validity conditions, using Student's T-tests for quantitative variables, and Chi-2 or Fisher's exact tests for qualitative variables.

A logistic regression model has been fitted to assess the predictors of the primary outcome, which is the successful weaning from RRT. Variable selection has been based on clinical relevance and statistical significance from univariate analyses ( $p < 0.05$ ).

To facilitate the clinical application of the predictive model, a simplified score has been developed (the UNDERSCORE) involving rounding the coefficients of the significant predictor variables to the nearest whole number. This process also involved binarizing certain continuous variables, such as urine output or duration of RRT, based on the optimal cut-off values for sensitivity and specificity, to facilitate their inclusion in the score.

To assess the reliability and generalizability of the simplified score, internal validation by the bootstrap method has been performed. This provided an estimate of how well the score performed in different subsets of the data. The receiver operating characteristic (ROC) curve has been used to evaluate the discriminative ability of the simplified score. An optimal cut-off value has been determined based on maximizing both sensitivity and specificity. This cut-off served as the threshold for classifying patients into "weanable" and "non-weanable" categories (more information are provided in the supplementary appendix)

Data management and statistical analyses were carried out using RStudio software version 2022.07.1

## RESULTS

### *Patients and outcomes*

Among the 554 patients from the AKIKI and AKIKI2 studies who underwent RRT in a conservative approach (the delayed RRT strategy), an attempt to discontinue RRT was made for 180 of them (21%), who were subsequently included in the primary analysis (Figure 2). Among these patients, 101 (56%) successfully discontinued RRT, meeting the primary outcome. Within the weaning failure group (n=79), 29 were categorized as such due to death. Patients' characteristics according to "successful RRT weaning" are presented in Table 1. Features did not differ in age, coexisting conditions (chronic kidney disease, congestive heart failure, hypertension, and diabetes mellitus), and severity scores (SAPS III and SOFA). Septic shock at admission was more common in the "weaning failure" group compared to the "weaning success" group (68% vs 49% respectively,  $p=0.01$ ). The primary causes of AKI were shock and sepsis.

### *Factors associated with successful RRT weaning attempt*

The univariate analysis showed that patients in the weaning success group had higher urine output on D4, lower serum creatinine concentration on D3 and D4, higher pH on D4, received more frequently invasive mechanical ventilation on D4, received less frequently vasopressor support on D4 and had shorter duration of RRT before the weaning attempt (Table 2).

Five variables were identified in the multivariate logistic regression to predict the success of RRT weaning: urine output on D4, duration of RRT before the weaning attempt, vasopressor support on D4, mechanical ventilation on D4 and septic shock at ICU admission. The median area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) decreased slightly from 0.87 to 0.85 when continuous variables were dichotomized at thresholds of 1300ml/day for urine output and 8 days for RRT duration (see supplementary appendix).



### *Internal validation*

Bootstrap resampling for internal validation revealed that the model exhibited a high degree of predictive accuracy, with a median AUROC of 85% (see supplementary appendix).

In order to evaluate the performance of our classification algorithm, we created a confusion matrix. In our dataset, we were able to show that: 83 patients were predicted as successful weaners out of 101 who actually succeeded in weaning, and 56 patients were predicted as failed weaners out of 79 who actually failed. The confusion matrix is available in the supplementary appendix.

### *Development of the UNDERSCORE for guiding RRT Discontinuation*

To translate our multivariate logistic regression findings into an easy-to-use tool at bedside, we developed the UNDERSCORE. This model incorporates the significant predictor variables identified in our multivariate analysis and streamlines them into a simplified scoring system with a cut off set à 1,6 (Table 4). More information are provided in the supplementary appendix.

## DISCUSSION

The DOORS study aimed to identify predictors for the successful discontinuation of RRT in critically ill patients with severe AKI managed with a conservative approach to RRT. Leveraging data from two large multicenter randomized controlled trials, AKIKI and AKIKI2, we analyzed outcomes for 180 patients who had an attempt to discontinue RRT. Urine output, mechanical ventilation and vasopressor support the day after the weaning attempt, duration of RRT, and septic shock were found to be significant predictors of a successful weaning of RRT. This study introduces the UNDERSCORE, a simplified and clinically applicable scoring system, to guide clinicians in the decision-making process for RRT discontinuation.

Previous studies exploring criteria for successful weaning of RRT were conducted before the endorsement of the conservative RRT initiation approach as an optimal management strategy for severe AKI[95]. Most of the studies included in the meta-analysis published in 2020 [94] on the optimal time for liberation from RRT predate indeed the publication of the large randomized controlled trials on the criteria for initiating RRT[24][26][25][91].

As a result, such studies may have probably included patients for whom RRT was useless, thereby obfuscating the discourse surrounding the appropriate timing for ceasing RRT[76]. This highlights the imperative for a systematic reevaluation of the factors that facilitate successful discontinuation of RRT, especially among patients managed within the framework of a conservative initiation RRT strategy.

Furthermore, given the abovementioned observed heterogeneity in the timing of assessments, our study sought to investigate the appropriateness of the clinician's decision, based on their personal judgment, to initiate a weaning attempt. In contrast to some studies that have assessed the feasibility of RRT withdrawal during the treatment course, our emphasis was on evaluating

the risk of reinitiating an RRT session following a clinician-initiated weaning attempt. By choosing this particular time frame for evaluation, we aimed to offer a distinctive perspective on the critical post-cessation period.

Beyond these considerations, we did identify variables that have also been widely reported in other studies, such as urine output and the duration of renal replacement therapy (RRT)[96][97][98]. The observation that septic shock at admission and the need for vasopressor support after weaning attempt were significant variable is consistent with previous studies, which have established that greater illness severity is a negative prognostic factor for RRT discontinuation[94].

The only unexpected result was that invasive mechanical ventilation the day after weaning attempt was identified as predictor for RRT discontinuation success. This might be explained by the fact that some decisions to restart RRT may be driven by a physician's desire to relieve a patient perceived to be in fluid overload, which could adversely affect respiratory function. Such assessments are less straightforward when the patient is on mechanical ventilation, thereby influencing the decision-making process for RRT discontinuation.

Our study presents two major strengths. First, the patient population was homogeneous and well-defined, consisting only of those who required RRT as per the conservative approach. This approach is now considered as the standard of care in critically ill patients with severe AKI. Then, the DOORS study is the first to evaluate RRT discontinuation predictors in a patient population with homogeneous RRT initiation criteria. Second, our approach provides insight into the practical clinical question of when it may be both safe and appropriate to remove the RRT catheter. This approach underscores the real-world challenges that clinicians encounter as they rely on their expertise and intuition, directly examining the accuracy and reliability of their judgments. By narrowing our focus to this specific juncture, we hoped to contribute valuable

insights into the optimal timing and criteria for determining the feasibility of RRT withdrawal, thus distinguishing our study from others. Accordingly, we selected criteria that are easily identifiable at the patient's bedside.

The primary limitation of the DOORS is that it specifically targets a distinct patient population with multi-organ failure who have predominantly experienced acute tubular necrosis (ATN). Consequently, the findings may not be directly applicable to patient with isolated AKI or other conditions such as rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and other renal manifestation of systemic diseases for instance. Furthermore, while the study's sample size may seem limited, this stage was primarily for the development of the UNDERSCORE. This score is intended to undergo validation on a large prospective cohort in the near future.

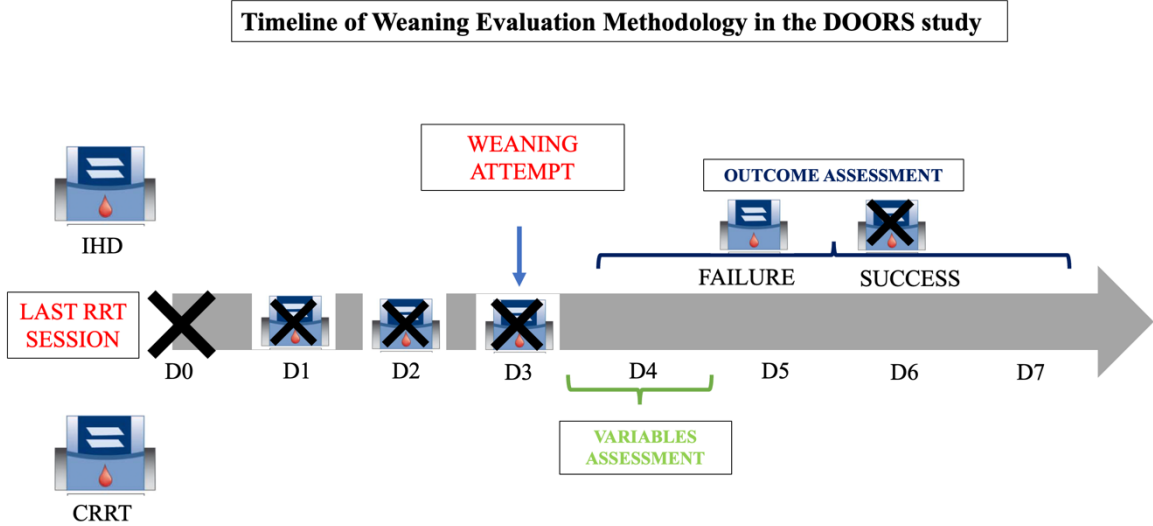
In summary, the DOORS study fills a critical gap in the literature by providing a robust framework for for deciding “when to stop RRT” in ICU patients following a delayed RRT initiation approach. The UNDERSCORE tool offers a practical resource for clinicians, potentially enhancing the effectiveness and safety of severe AKI management.

## BIBLIOGRAPHY

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411–23.
2. Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal Kidney-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine.* 2022;386:964–75.
3. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122–33.
4. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018;379:1431–42.
5. 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;383:240–51.
6. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2021;397:1293–300.
7. Shawwa K, Kompotiatis P, Sakhuja A, McCarthy P, Kashani KB. Prolonged exposure to continuous renal replacement therapy in patients with acute kidney injury. *J Nephrol.* 2022;35:585–95.
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c179-184.
9. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43:1198–209.
10. Katulka RJ, Al Saadon A, Sebastianski M, Featherstone R, Vandermeer B, Silver SA, et al. Determining the optimal time for liberation from renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis (DONe RRT). *Critical Care.* 2020;24:50.
11. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine.* 2021;49:e1063.
12. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39:101–8.
13. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2009;37:2576–82.
14. Katayama S, Uchino S, Uji M, Ohnuma T, Namba Y, Kawarazaki H, et al. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44:453–7.
15. Wu V-C, Ko W-J, Chang H-W, Chen Y-W, Lin Y-F, Shiao C-C, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2008;34:101–8.

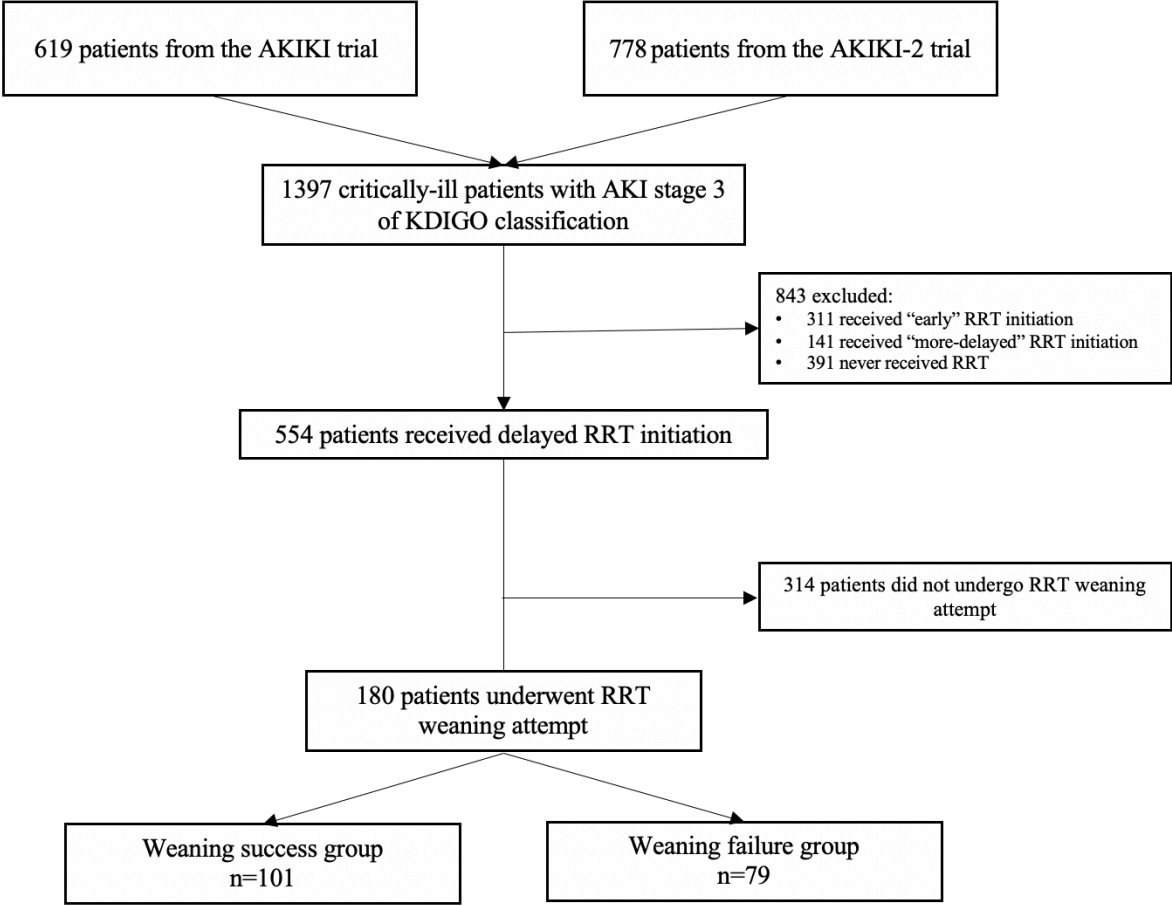
**FIGURES**

**Figure 1:** Timeline of weaning evaluation methodology



*IHD= Intermittent hemodialysis; RRT=Renal replacement therapy; CRRT=continuous RRT*

**Figure 2** Patient flow diagram



*RRT=Renal replacement therapy*

**Figure 2** The UNDERSCORE\* for predicting successful weaning of RRT in ICU

Items	Points
<b>RRT time exposure until weaning attempt &gt; 8 days</b>	<b>-1</b>
<b>Vasopressor agent the day after the weaning attempt</b>	<b>-1</b>
<b>Septic shock on admission</b>	<b>-1</b>
<b>Mechanical ventilation the day after the weaning attempt</b>	<b>+2</b>
<b>Urine output the day after the weaning attempt &gt; 1300ml/d</b>	<b>+3</b>

- **UNDERSCORE  $\geq$  2:** High probability of weaning success; consider RRT catheter removal
- **UNDERSCORE < 2:** High probability of weaning failure; consider RRT reinitiation

\* *UN*plugging a *D*ialysis catheter in the context of an *E*ndgame *RRT* process *SCORE*  
*RRT*=renal replacement therapy



## TABLES

**Table 1:** Baseline patients characteristics <sup>a</sup>

Characteristic	All n=180	Weaning failure Group n=79	Weaning success Group n=101	P value
Age — yr	63± 13	63± 13	63±13	-
Sex— no. (%)				0.56
- Male	127 (71)	54 (68)	73 (72)	
- Female	63 (29)	25 (32)	28 (28)	
Serum before ICU admission <sup>b</sup>	1.02 ± 0.33	1.02 ± 0.28	1.02 ± 0.35	-
Coexisting conditions — no. (%)				
- Chronic kidney disease <sup>c</sup>	24 (10)	10 (13)	14 (14)	0.81
- Congestive heart failure	13 (7)	6 (8)	7 (7)	0.86
- Hypertension	96 (53)	36 (46)	60 (60)	0.06
- Diabetes mellitus	45 (25)	18 (23)	27 (27)	0.54
- Ischemic heart disease	20 (11)	5(6)	15 (14)	0.07
SAPS III at enrollment	72±17	74±18	71±17	0.39
Septic shock <sup>g</sup>	104(58)	54(68)	50(49)	<b>0.01</b>
Physiological support				
- Invasive mechanical ventilation	159(88)	70(89)	89(88)	0.81
- Vasopressor support (epinephrine or norepinephrine)	136(76)	59(75)	77(76)	
Cause of AKI — no./total no. (%)				
- Shock	141(78)	60(75)	81(80)	0.49
- Sepsis	130(72)	59(75)	71(70)	0.51
- Rhabdomyolysis	15(8)	5(6)	10(9)	0.38
- Nephrotoxic agent	70(39)	35(44)	35(35)	0.19

*a Plus-minus values are means ± SD. To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4*

*b The serum creatinine concentration before ICU admission was either determined with the use of values measured in the 12 months preceding the ICU stay or was estimated*

*c Kidney function was reassessed with Cockcroft formula using available serum creatinine at baseline*

*d The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) III ranges from 0 to 146, with higher scores indicating more severe disease and a higher risk of death*

*e The Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score ranges from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure*

*f Some patients were exposed to more than one nephrotoxic agent*

*g Septic shock was defined as sepsis induced hypotension despite fluid resuscitation of at least 30 ml per kilogram of body weight of intravenous fluid administered within the period spanning the 4 h before and 4 h after initiation of vasopressor therapy*

**Table 1b:** Univariate analysis from D0 to D4 for the prediction of successful weaning of RRT

a

Characteristic	All n=180	Weaning Failure Group n=79	Successfully Weaned Group n=101	P value
Duration of RRT before weaning attempt (days)	8.5 ±5.9	9.9 ±6.3	7.4 ± 5.5	<0.01
Urine output at D3 (ml)	1991 +/- 1374	1526 +/- 1317	2346 +/- 1315	< 0.01
Urine output at D4 (ml)	1851 +/- 1449	1016+/-1112	2504+/-1347	< 0.01
Diuretic at D4 (%)	62(34)	27(35)	35(35)	0.94
pH at D4 (mean) +/- SD	7.4+/- 0.1	7.38+/-0.12	7.42 +/- 0.09	0.01
Invasive mechanical ventilation at D4 (%)	111(61)	40(51)	71(70)	< 0.01
Catecholamine at D4 (%)	41(23)	25(32)	16(16)	< 0.01
50% increase in diuresis between D3 and D4	30(17)	10(13)	20(20)	0.6
Creatinine at D3 (micromole/L)	326+/-179	363+/-195	298+/-160	0.01
Creatinine at D4 (micromole/L)	328 +/-199	376+/-217	291+/-176	< 0.01
Decrease in creatinine between D3 and D4	80(45)	40(51)	40(39)	0.5

a Plus-minus values are means ± SD. To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4 (c'est déjà des valeurs en micromoles)

**Table 2** Logistic regression for the prediction of successful weaning of RRT

Variables	Odds Ratio [95% CI Lower-95% CI Upper]	P value
SEX	0.76 [0.16 to 3.5]	0.72
Previous chronic renal failure CI < 60ml/min	0.27 [0.03 to 2]	0.2
Previous chronic heart failure	0.30 [0.002 to 4]	0.37
Previous hypertension	2.2 [0.6 to 8.5]	0.21
Previous cerebrovascular accident	0.22 [0.03 to 1.8]	0.13
History of diabetes	0.26 [0.06 to 1.03]	0.06
Immunodeficient	2.01 [0.16 to 30]	0.57
Previous cirrhosis (%)	0.33 [0.005 to 9.2]	0.53
Coma on admission	0.55 [0.06 to 4.6]	0.58
Acute pancreatitis on admission	1.77 [0.15 to 22]	0.64
Acute liver failure on admission	0.67 [0.003 to 28]	0.82
Long-term ACE inhibitors (%)	1.70 [0.3 to 10]	0.54
Long-term RAAS antagonists (%)	1.73 [0.3 to 10]	0.52
Long-term beta-blockers	1.11 [0.25 to 5]	0.88
Long-term diuretic	4.0 [0.6 to 32]	0.14
Long-term NSAIDs	0.59 [0.02 to 37]	0.78
Diuretic on <b>D4</b>	1.39 [0.34 to 5.9]	0.64
Age	0.97 [0.9 to 1.03]	0.42
Baseline creatinine	0.99 [0.9 to 1.02]	0.61
Weight on admission	0.99 [0.9 to 1.02]	0.54
Chemotherapy within 3 months	0.15 [0.02 to 1.21]	0.07
SAPSI on admission	0.99 [0.9 to 1.03]	0.85
Admission creatinine	1 [0.99 to 1.01]	0.52

Creatinine decrease between D3 and D4	1.49 [0.3 to 6.8]	0.55
Exogenous toxic on admission	4 [0.5 to 47]	0.21
Endogenous toxic on admission	0.83 [0.07 to 10]	0.88
Previous coronary artery disease	2.45 [0.2 to 29]	0.46
Polytrauma on admission	6.68 [0.18 to 372]	0.30
Diuresis at D3	0.99 [0.09 to 0.0004]	0.20
50% Increase of diuresis between D3 and D4	1.48 [0.2 to 6.4]	0.55
pH at D4	0.63 [0.0009 to 278]	0.88
Creatinine at D3	0.99 [0.99 to 1.004]	0.59
Creatinine at D4	0.99 [0.99 to 1.007]	0.47
<b>RRT time</b>	0.85 [0.75 to 0.9]	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Catecholamine at D4</b>	0.20 [0.04 to 0.9]	<b>&lt; 0.05</b>
<b>Mechanical ventilation at D4</b>	4.5 [1.3 to 21]	<b>&lt; 0.05</b>
<b>Urine output at D4</b>	1.002 [1.002-1.003]	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Septic shock on admission</b>	0.27 [0.06 to 0.8]	<b>&lt; 0.05</b>

## Supplementary Appendix the DOORS

**Table S1: additional information about characteristics at baseline.**

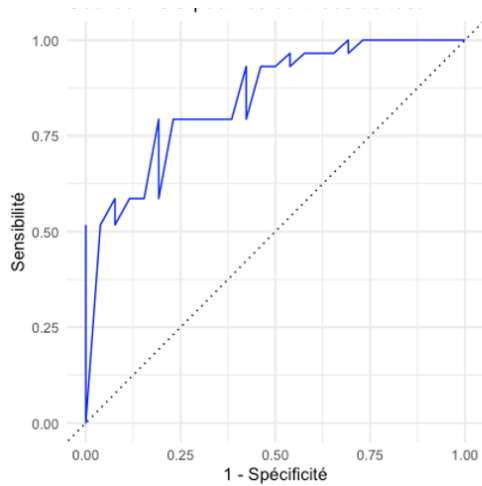
Characteristic	All	Weaning = 0 N = 79	Weaning = 1 N = 101	P
Study (%)				0.54
AKIKI	64 (35)	30 (37)	34 (33)	
AKIKI2	116 (64)	49 (62)	67 (66)	
Serum creatinine concentration at inclusion in the trials (micromol/L,mean) +/- SD	230+/-163	251+/-163	215+/-145	0.12
Previous cerebrovascular stroke (%)				0.86
No	167(93)	73(92)	94(93)	
Yes	13(7)	6(8)	7(7)	
Previous cirrhosis (%)				1
No	174 (97)	76(96)	98(97)	
Yes	6(3)	3(4)	3(3)	
Immunodeficient (%)				0.87
No	168(93)	74(94)	94(93)	
Yes	12(7)	5(6)	7(7)	
ACE inhibitors before ICU admission (%)				0.08
No	147(81)	69(87)	78(77)	
Yes	33(18)	10(13)	23(23)	
RAAS antagonists before ICU admission (%)				0.23
No	153(85)	70(89)	82(82)	
Yes	27(15)	9(11)	17(18)	
NSAIDs before ICU admission (%)				1
No	175(97)	77(97)	98(97)	
Yes	5(3)	2(3)	3(3)	
beta-blockers before ICU admission (%)				0.4
No	124 (68)	57(72)	67(66)	
Yes	65 (31)	22(28)	34(34)	
diuretics before ICU admission (%)				0.15
No	149(83)	69(87)	80(79)	
Yes	31(17)	10(13)	21(21)	
Weight on ICU admission (kg,mean) +/- SD	84+/-21	81+/-19	86+/-22	0.10
Septic shock on ICU admission (%)				< 0.05
No	76(42)	25(32)	51(51)	
Yes	104(58)	54(68)	50(49)	
Cardiogenic shock on ICU admission (%)				< 0.01
No	168(93)	79(100)	89(88)	
Yes	12(7)	0(0)	12(12)	
Hemorrhagic shock on ICU admission (%)				1
No	176(98)	77(97)	99(98)	
Yes	4(2)	2(3)	2(2)	
Anaphylactic shock on ICU admission (%)				0.77
No	172(95)	75(95)	97(96)	
Yes	8(4)	4(5)	4(4)	

**Table S2: Models tested to develop the prognostic score**

Model	Variables	AUC
Set of variables for multivariate analysis	Cf <u>Table 3</u>	93%
Statistically significant variables in multivariate analysis	-Renal replacement therapy duration -Urine output at day 4 -Vasopressor support at day 4 -Septic shock on ICU admission -Mechanical ventilation at day 4	87%
Statistically significant variables in multivariate analysis + multivariate signal	-Renal replacement therapy duration - Urine output at day 4 - Vasopressor support at day 4 -Septic shock on ICU admission -Mechanical ventilation at day 4 + -History of diabetes	87%
Statistically significant variables in multivariate + multivariate signal + variables appearing physiologically coherent	-Renal replacement therapy duration - Urine output at day 4 - Vasopressor support at day 4 -Septic shock on ICU admission -Mechanical ventilation at day 4 + -History of diabetes + -pH at day 4 -Decrease serum creatinine concentration between day 3 and day 4 -Increase Urine output of 50% between day 3 and day 4 - Serum creatinine concentration at day 4 -Serum creatinine concentration at day 3	88%

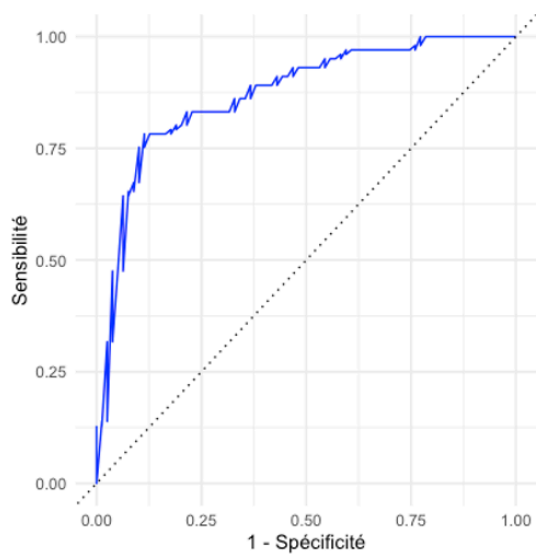
We chose to use the model based on the significant results of multivariate analysis as the basis for developing a prognostic score. Indeed, it has the advantage of good performance, with an AUC > 85%, a simple design and is based on a methodological rationale.

**Figure S1 : ROC curve for the bootstrap internal validation**



We performed an internal bootstrap validation (70% training data, 30% test data), with the model's accuracy assessed at 85% (AUC).

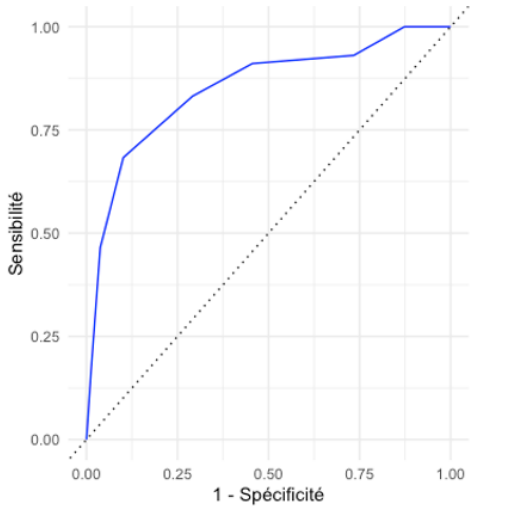
**Figure S2 : ROC curve for the prognostic score**



AUC	Cut-off score	Sensitivity	Specificity
87%	10947	78%	89%

**Figure S3 : ROC curve for the binarized simplified prognostic score**

To facilitate the score's bedside application, we opted to categorize the quantitative items based on predefined threshold values. These thresholds were determined by constructing ROC curves that compared the continuous variables with the weaning variable, aiming to identify the optimal values. From this model, we extracted coefficients assigned to each variable, which we simplified while preserving their relative ratios, resulting in a straightforward score for swift bedside application. Following this simplification process, we diligently assessed the model's performance in alignment with the new score.



AUC	Cut-off score	Sensitivity	Specificity
85%	2	80%	73%



Table S3 Confusion Matrix

	Predicted = failure	Predicted = success
Weaning failure	56	23
Weaning success	18	83

## **6 : DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS AYANT FAIT UN EPISODE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE SEVERE : DESCRIPTION EPIDEMIOLOGIQUE D'UNE POPULATION CARACTERISTIQUE DE REANIMATION**

### **6.1. OBJECTIF**

Évaluer les conséquences à long terme d'un épisode d'IRA sévère sur la survie, la récupération rénale et la qualité de vie liée à la santé (HRQOL) des patients de réanimation. Examiner l'influence de la stratégie d'initiation de l'EER sur le devenir à long terme de ces patients

### **6.2. METHODOLOGIE**

Une étude prospective a été menée sur les patients inclus dans l'essai clinique multicentrique (AKIKI) consacré à la stratégie d'initiation de l'EER lors d'une IRA sévère.

Le suivi initial était de 60 jours à partir de la randomisation, mais pour cette étude, le suivi a été prolongé au-delà de ce point pour évaluer prospectivement la survie, la récupération rénale et la qualité de vie liée à la santé. Les données cliniques et biologiques ont été collectées quotidiennement jusqu'à la sortie de la réanimation ou jusqu'à 60 jours après la randomisation. Pour évaluer la fonction rénale à long terme, le DFG a été estimé en utilisant la formule de Cockcroft, et l'IRC a été définie par un GFR < 60 ml/min.

Le devenir à long terme, comme la survie globale et la récupération rénale, ont été évalués jusqu'à 7 ans après le séjour en réanimation (médiane de suivi de 3,35 années).

### **6.3. PRINCIPAUX RESULTATS**


- Sur les 619 patients inclus dans l'essai AKIKI, 316 ont survécu après 60 jours. Le taux de survie global à trois ans depuis l'inclusion était de 39,4% (IC 95% 35,4 à 43,4).
- Parmi les 175 patients pour lesquels des données sur la fonction rénale à long terme étaient disponibles, 46 (26%) ont connu une aggravation de la fonction rénale au moment du suivi (incidence cumulative à 4 ans : 20,6% [CI95% 13,0-28,3]).
- Quinze patients (5% des patients ayant survécu après le jour 90) ont nécessité une dialyse chronique.
- Parmi les 226 survivants à long terme, 80 (35%) ont présenté une altération notable de la qualité de vie, attestée par le questionnaire EQ5D.
- La stratégie d'initiation de l'EER n'a eu aucun impact sur le devenir à long terme.

RESEARCH

Open Access



# Long-term outcomes after severe acute kidney injury in critically ill patients: the SALTO study

Khalil Chaïbi<sup>1,2</sup>, Franck Ehooman<sup>2,3</sup>, Bertrand Pons<sup>4</sup>, Laurent Martin-Lefevre<sup>5</sup>, Eric Boulet<sup>6</sup>, Alexandre Boyer<sup>7</sup>, Guillaume Chevrel<sup>8</sup>, Nicolas Lerolle<sup>9</sup>, Dorothée Carpentier<sup>10</sup>, Nicolas de Prost<sup>11,12</sup>, Alexandre Lautrette<sup>13</sup>, Anne Bretagnol<sup>14</sup>, Julien Mayaux<sup>15</sup>, Saad Nseir<sup>16</sup>, Bruno Megarbane<sup>17</sup>, Marina Thirion<sup>18</sup>, Jean-Marie Forel<sup>19</sup>, Julien Maizel<sup>20</sup>, Hodane Yonis<sup>21</sup>, Philippe Markowicz<sup>22</sup>, Guillaume Thiery<sup>23</sup>, Frédérique Schortgen<sup>24</sup>, Cécile Couchoud<sup>25</sup>, Didier Dreyfuss<sup>2,26,27†</sup> and Stephane Gaudry<sup>1,2\*†</sup> 

## Abstract

**Background** The extent of the consequences of an episode of severe acute kidney injury (AKI) on long-term outcome of critically ill patients remain debated. We conducted a prospective follow-up of patients included in a large multicenter clinical trial of renal replacement therapy (RRT) initiation strategy during severe AKI (the Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury, AKIKI) to investigate long-term survival, renal outcome and health related quality of life (HRQOL). We also assessed the influence of RRT initiation strategy on these outcomes.

**Results** Follow-up of patients extended from 60 days to a median of 3.35 years [interquartile range (IQR), 1.89 to 4.09] after the end of initial study. Of the 619 patients included in the AKIKI trial, 316 survived after 60 days. The overall survival rate at 3 years from inclusion was 39.4% (95% CI 35.4 to 43.4). A total of 46 patients (on the 175 with available data on long-term kidney function) experienced worsening of renal function (WRF) at the time of follow-up [overall incidence of 26%, cumulative incidence at 4 years: 20.6% (CI 95% 13.0 to 28.3)]. Fifteen patients required chronic dialysis (5% of patients who survived after day 90). Among the 226 long-term survivors, 80 (35%) answered the EQ-5D questionnaire. The median index value reported was 0.67 (IQR 0.40 to 1.00) indicating a noticeable alteration of quality of life. Initiation strategy for RRT had no effect on any long-term outcome.

**Conclusion** Severe AKI in critically ill patients was associated with a high proportion of death within the first 2 months but less so during long-term follow-up. A quarter of long-term survivors experienced a WRF and suffered from a noticeable impairment of quality of life. Renal replacement therapy initiation strategy was not associated with mortality outcome.

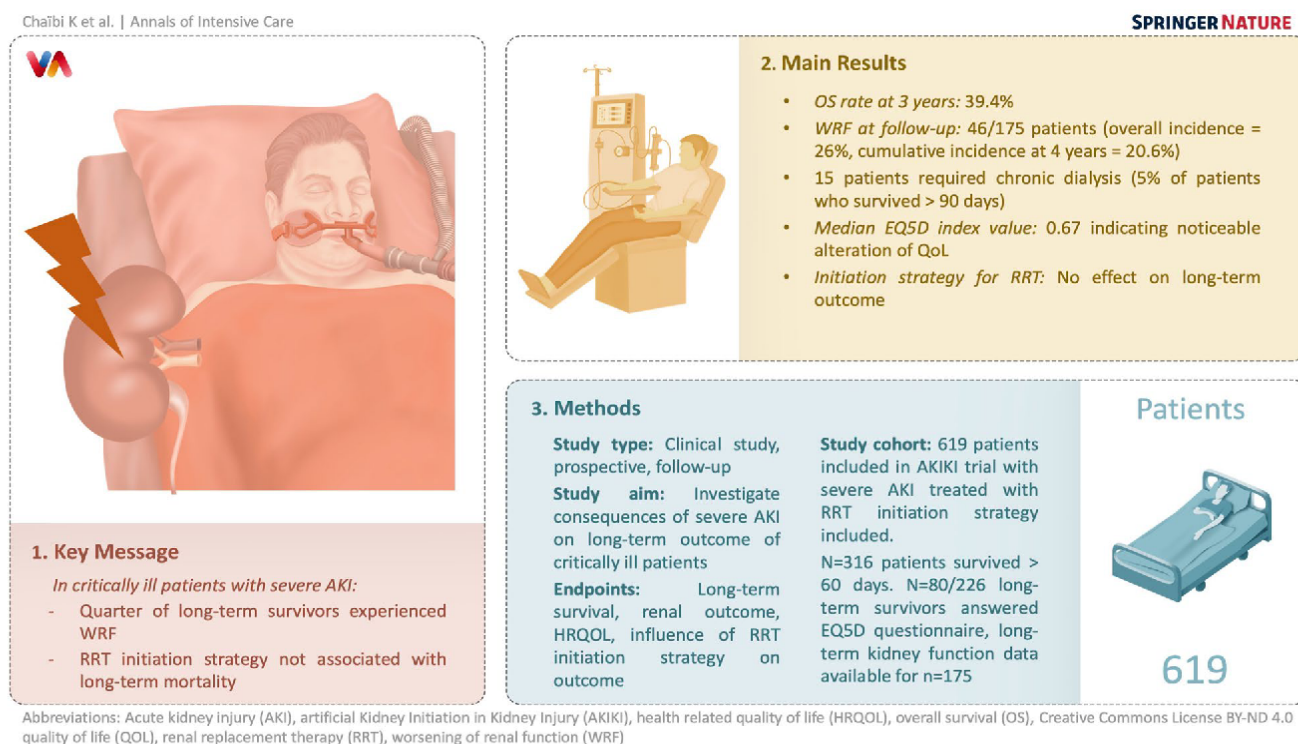
**Keywords** Acute kidney injury, Renal replacement therapy, Long-term outcomes, Worsening renal failure

†Didier Dreyfuss and Stephane Gaudry have contributed equally to this work

\*Correspondence:  
Stephane Gaudry  
stephanegaudry@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article

## Graphical Abstract



## Introduction

Acute kidney injury (AKI) is frequent among critically ill patients and associates with increased morbidity and mortality [1]. First considered as a totally reversible syndrome, AKI is now recognized as a risk factor for chronic kidney disease (CKD) [2, 3]. This risk persists even after the normalization of serum creatinine (SCr) level following the acute episode [4, 5]. Patients requiring dialysis for CKD have an altered health related quality of life (HRQOL) and renal replacement therapy (RRT) represents a major cost item for health care systems [6, 8]. In addition, AKI may also impact long-term survival [4, 9, 10]. The majority of studies evaluating long-term outcome after AKI were retrospective and were based on administrative databases and not on actual patient data for a large part [1, 11]. In addition, patient population was markedly heterogeneous in terms of baseline characteristics and of AKI severity [12]. These considerations explain why prospective long-term follow-up of critically ill patients with severe AKI has been considered as a research priority [13, 14]. We took advantage of our large multicenter randomized controlled trial (RCT) on renal replacement therapy initiation strategy for severe AKI (stage 3 of KDIGO classification [15]) in critically ill patients [16] to conduct a long-term follow-up study.

The aim of the present study was to investigate long-term survival, renal outcomes and health related quality of life (HRQOL). We hypothesized that some critically ill patients with severe AKI will have poor long-term outcomes. We also aimed to investigate the influence of the RRT initiation strategy on these outcomes because recent large randomized controlled trials on this subject did not assess long-term outcomes.

## Methods

### Study design and patients

The AKIKI trial was an institutionally sponsored, unblinded, prospective, multicenter, open-label, two-group RCT conducted in 31 intensive care units in France from September 2013 through January 2016. Design and methods of the trial have been previously published [17]. Patients with severe AKI, defined by KDIGO stage 3 classification, compatible with the diagnosis of acute tubular necrosis in a context of ischemic or toxic aggression and receiving invasive mechanical ventilation and/or catecholamine infusion (see inclusion criteria in supplementary appendix) were randomly allocated to one of the two following RRT initiation strategies: an early strategy where RRT was initiated within 6 h after AKI KDIGO 3 status was documented; a delayed strategy where RRT was

initiated if one or more of the following events occurred: serum potassium concentration greater than 6 mmol/L (or greater than 5.5 mmol/L that persisted despite well-conducted medical treatment), a pH below 7.15 in the context of pure metabolic or mixed acidosis, an acute overload pulmonary edema generating severe hypoxemia, a serum urea concentration higher than 40 mmol/L, oliguria or anuria for more than 72 h.

The duration of the initial follow-up for each patient was 60 days from randomization. For the present study, we extended this follow-up from day 60 and prospectively assessed survival, renal outcomes and HRQOL. Five patients only over a total of 619 in the original study [16] were lost to follow-up. However, we retrieved long-term vital status for 3 through administrative data.

Informed consent was obtained after oral and written delivery of information. Patients who were reached by phone during the long-term follow-up were asked to verbally confirm their consent. The protocol was approved by the ethics committee of the French Society of Intensive Care Medicine and by the appropriate French legal authority (Comité de Protection des Personnes d'Île de France VI) for all participating centers. Patients or their surrogates were informed that they could decline to participate at any time.

#### Data collection

Clinical and biological data were collected each day from randomization in the trial until ICU discharge or until 60 days after randomization in the initial study. For the present study and in order to adequately evaluate kidney function course, we estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the Cockcroft formula [18]. We defined CKD by an eGFR < 60 ml/min [19] (Additional file 1: Table S1). We identified all patients who survived 60 days after randomization. We tried to reach all surviving patients (or their surrogate) by phone. During telephone interview, we collected the value for last known Scr concentration, the need for chronic RRT and we assessed HRQOL using the EuroQol Group 5 dimensions tool (EQ-5D-5L) [20]. We first ruled-out any acute event before considering Scr concentration. This allowed exclusion of the influence of a new AKI episode on this value. We also retrieved when available, the nearest non-emergency department SCr concentration obtained 7 to 365 days prior to index hospitalization in order to refine baseline kidney function previously collected in AKIKI. The interviewers were blinded to original study treatment allocation. We attempted to reach the general practitioner (GP) of each surviving patient by phone or email. When neither the patient, surrogate nor GP was available, we requested a certificate of birth from the birthplace townhall (as allowed by French law) that indicates

the date in case of death. To avoid missing data on the need for chronic RRT (hemodialysis, peritoneal dialysis or renal transplantation), we queried the French National REIN registry (hosted by French Agency of Biomedicine) which aggregates all patients receiving chronic RRT in France [21].

#### Long-term outcomes

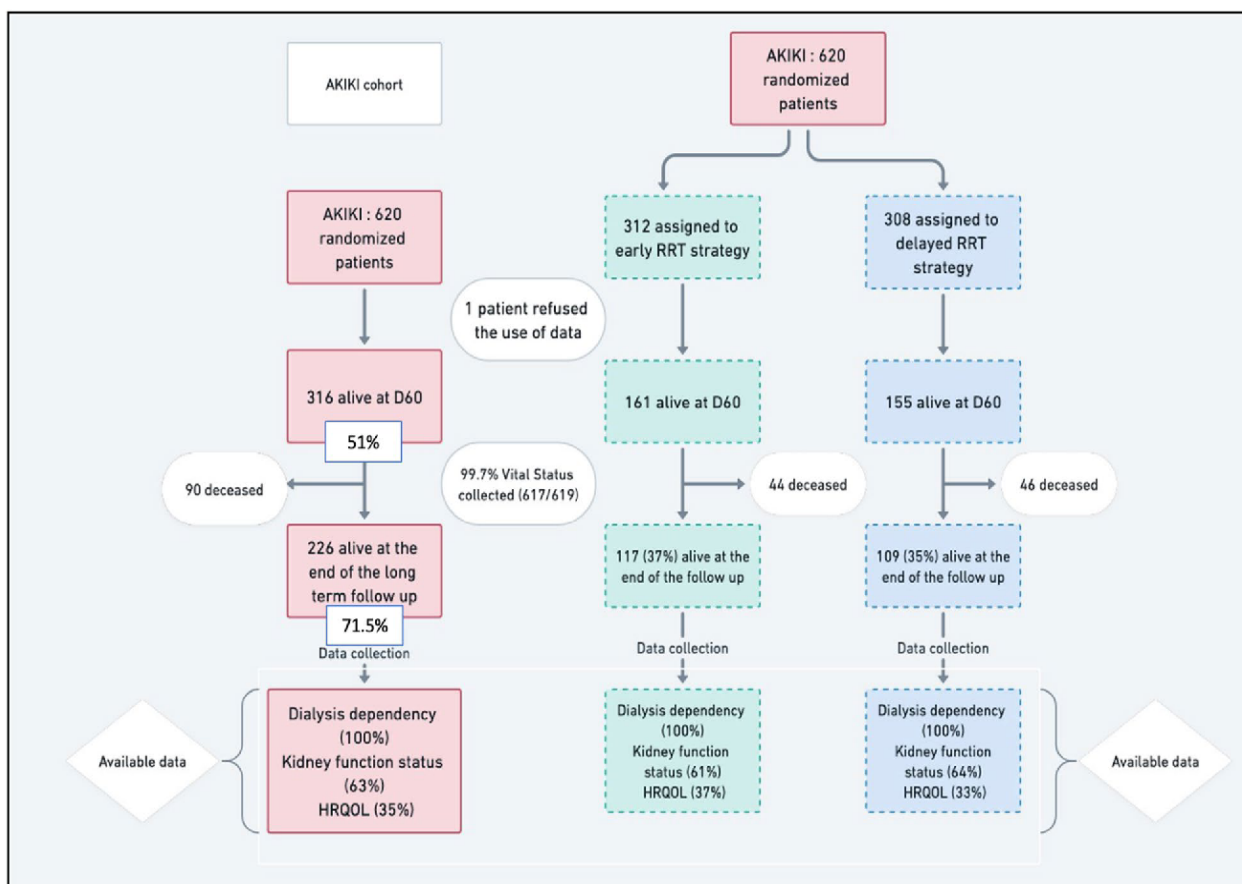
- Survival
  - Overall survival was assessed at the time of the long-term follow-up (up to 7 years after the ICU stay).
- Renal outcomes
  - Because CKD is defined by the persistence of kidney disease for a period of more than 90 days [19], all renal outcomes were assessed beyond this point. They included worsening renal function (WRF) which was defined differently according to CKD status at baseline.
  - For non-CKD patients at baseline, WRF was defined by the occurrence of CKD (progression from stage 1 or 2 of KDIGO CKD nomenclature to a stage 3, 4 or 5) [15].
  - For CKD patients at baseline, WRF was defined by the progression from a stage 3 to a stage 4 or 5. We also assessed the number of patient dependent on chronic dialysis and/or who benefited from kidney transplantation.
- HRQOL

Health-related quality of life was assessed with the EQ-5D questionnaire [22] which consists in evaluation of mobility, self-care, usual activities, pain and anxiety and derives an index value from 0 to 1 where 0 is a health state equivalent to death and 1 the best imaginable state. A negative score indicates a state considered "worse than death" (Additional file 1: Figure S2).

#### Statistical analyses

Qualitative variables were compared using a Chi-squared test or a Fisher's exact test as appropriate, unless otherwise stated. Continuous variables were compared using a Student's t-test or a Wilcoxon test as appropriate. Where data were missing, we reported the number of available observations and made no assumptions about missing values. We present the results for the overall sample and according to randomization groups (early *versus* delayed RRT initiation strategy).

Survival curves were generated from randomization to long-term follow-up according to the Kaplan–Meier method. The log-rank test was used to compare the 2 groups survival curves.



**Fig. 1** Study flowchart

Univariate and multivariate analysis with Cox model were used to identify risk factors associated with long-term mortality. Variables with  $p < 0.1$  in the univariate analysis as well as those that are clinically important like severity, age and some comorbidities were included in the model. Schoenfeld residuals are presented in the supplementary appendix (Additional file 1: Figure S3) to check the proportional hazards assumption. We analyzed risk factors associated with the occurrence of WRF. In this context, we tested variables which have been reported to be potentially associated with worse renal outcomes (CKD, CCF, diabetes, age, hypertension, severity scores) [23]. We also assessed a potential association between RRT initiation strategy and WRF. Since WRF and death are competing events, the use of separate Kaplan–Meier curve and proportional hazard (PH) Cox model (“cause-specific analysis”) for each type of event is inappropriate, because censoring mechanism could not be considered uninformative. In order to appreciate the occurrence of WRF, we calculated the cumulative incidence function (CIF) of each event type, overall and by each factor of interest. The CIF curves represent the cumulative probability of failure from a specific cause over time. The analysis used PH Fine and Gray model which extends the

PH Cox model to the presence of competing events. The effect of each factor on each type of event in competition was estimated using the sub-hazards ratio (SHR) and its 95% confidence interval. Interpretation of SHR is similar to that of the Cox model (cause specific) hazard ratio.

We also drew an alluvial diagram showing movement of patients between eGFR categories (see KDIGO CKD nomenclature in Supplementary appendix) between baseline (before severe AKI episode) and long-term follow-up.

All tests were two-sided at a confidence level of 5%. Statistical analyses were conducted using R v.4.1.0 and Prism v 8.4.2. Flowchart was provided with whimsical tool.

## Results

### Study patients

Of the 619 patients included in the AKIKI trial [16], 316 (51%) survived for at least 60 days after randomization (Fig. 1). Fifty (16%) surviving patients had CKD at baseline. The Kaplan–Meier estimate of median follow-up after the AKI episode was 3.35 years (95% CI 2.72 to 3.16; IQR: 1.21 to 4.06). Baseline characteristics of patients are depicted in Table 1.

**Table 1** Characteristics of the patients at baseline<sup>a</sup>

	AKIKI trial	Surviving patients 60 days after randomization		Surviving patients with Scr available beyond D90 after randomization	
No of patients	N= 619	All N= 316	Early RRT strategy N= 161	Delayed RRT strategy N= 155	N= 175
Age—yr	66 ± 13.8	62.3 ± 14.7	60.8 ± 14.7	64 ± 14.7	62 ± 13
Sex—no. (%)					
Female	212(34)	110 (35)	55 (34)	55 (35)	60(34)
Male	407(66)	206 (65)	106(66)	100 (65)	115 (66)
Serum creatinine before ICU admission—mg/dl <sup>b</sup>	0.96 ± 0.28	0.95 ± 0.27	0.94 ± 0.25	0.96 ± 0.29	0.92 ± 0.23
Coexisting conditions—no. (%)					
Chronic kidney disease <sup>c</sup>	118 (19)	50 (16)	23(14)	27(17)	7(4)
Hypertension	328 (53)	153(48)	71(44)	82(53)	70 (40)
Diabetes mellitus	163 (26)	77 (24)	42(26)	35(23)	35(20)
Congestive heart failure	56 (9)	17 (5)	8 (5)	9(6)	3(2)
SAPS III at Enrollment <sup>d</sup>	73.1 ± 14.3	70.4 ± 14.8	70.8 ± 15.12	70 ± 14.05	66 ± 11
SOFA score at enrollment <sup>e</sup>	10.9 ± 3.2	10.3 ± 3	10.5 ± 3.11	10.16 ± 2.85	9.8 ± 2.6
Exposure to at least one nephrotoxic agent within two days before ICU—no./total no. (%) <sup>f</sup>					
All	389 (63)	178 (56)	93 (58)	85 (55)	92(53)
Intravenous contrast	137 (22)	70 (22)	34/93 (37)	36/85 (42)	35/92 (38)
Aminoglycoside	212(34)	95 (30)	52/93 (56)	43/85 (51)	30/92 (33)
Vancomycin	55 (9)	27 (8)	12/93 (13)	15/85 (18)	5/92 (5)
Septic shock <sup>g</sup>	413 (67)	167 (53)	80 (50)	87 (56)	43/92 (47)

<sup>a</sup> Plus-minus values are means ± SD. To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4

<sup>b</sup> The serum creatinine concentration before ICU admission was either determined with the use of values measured in the 12 months preceding the ICU stay or was estimated

<sup>c</sup> Kidney function was reassessed with Cockcroft formula using available serum creatinine at baseline

<sup>d</sup> The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) III ranges from 0 to 146, with higher scores indicating more severe disease and a higher risk of death

<sup>e</sup> The Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score ranges from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure

<sup>f</sup> Some patients were exposed to more than one nephrotoxic agent

<sup>g</sup> Septic shock was defined as sepsis induced hypotension despite fluid resuscitation of at least 30 ml per kilogram of body weight of intravenous fluid administered within the period spanning the 4 h before and 4 h after initiation of vasopressor therapy

### Long-term outcomes

- Survival

Overall survival rate was 259/619 patients (41.8% (95% CI, 38 to 45.8)) and 244/619 (39.4% (95% CI 35.4 to 43.4)), at two and three years from inclusion, respectively. At the end of long-term follow-up, 226 patients were still alive accounting for an overall survival rate after day 60 of 226/316 (71.5%) and for a total of 226/619 (36.5%) of patients initially enrolled. Figure 2A shows the overall long-term survival for the 619 patients included in AKIKI trial. Survival did not differ according to the RRT initiation strategy allocated by randomization (Fig. 2B).

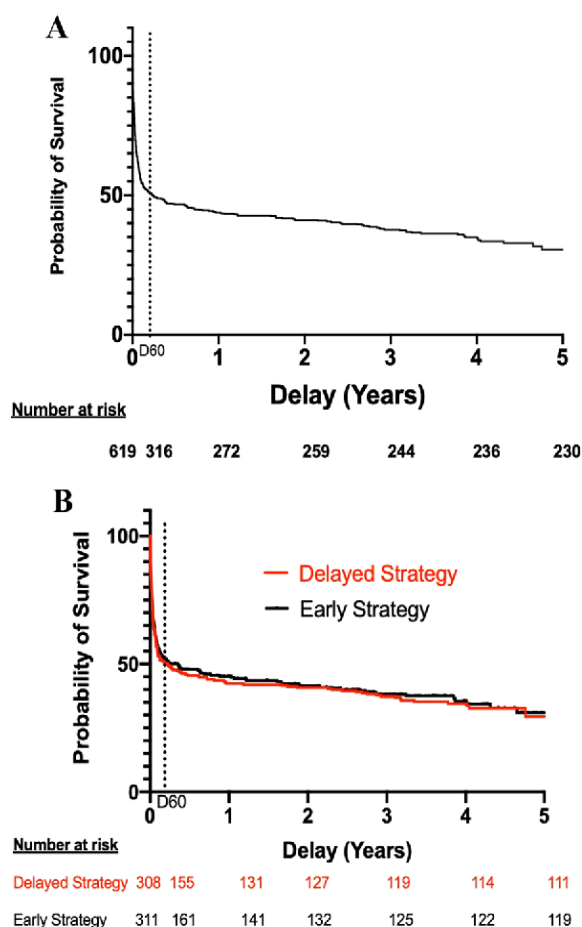
Results of the univariate analysis with all screened variables are presented in supplementary appendix (Additional file 1: Table S2). Multivariate Cox models are summarized in Table 2. The only baseline variable that was statistically significant predictive of long-term mortality was age (HR 1.02, 95%CI 1.01 to 1.03).

- Renal outcomes

There were no missing data for dialysis dependency and kidney transplantation. Values for SCr concentration beyond day 90 were available in 175 (63%) of 280 patients who survived after day 90. The median time between inclusion and latest SCr concentration assessment was 2.78 years (CI95% 1.58 to 3.14).

The cumulative incidence of WRF was 15/175 (8.5% (CI95% 4.0–12.7)), and 36/175 (20.6% (CI 95% 13.0–





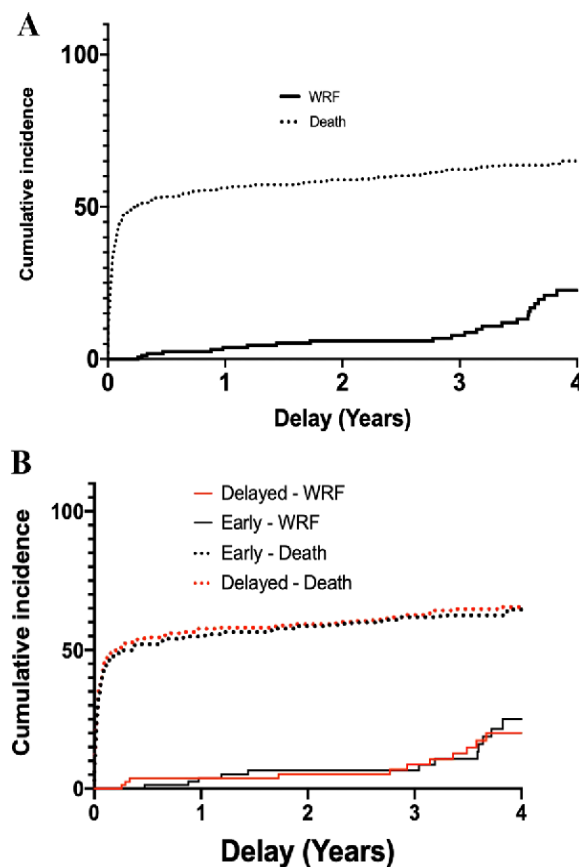
**Fig. 2** Probability of survival. Panel A shows Kaplan–Meier curves of the probability of survival for all study participants from randomization to end of extended follow-up. Panel B shows Kaplan–Meier curves of the probability of survival from randomization to end of extended follow-up, according to RRT initiation strategy group

**Table 2** Cox multivariate model for long-term mortality from randomization

Variable	Comparator	Hazard ratio (95% CI)	P value
Strategy	Early	1.01 (0.82–1.23)	0.9
SAPS III	One unit increase	1 (0.99–1.014)	0.12
CCF		1.28 (0.91–1.8)	0.15
CKD		1.04 (0.80–1.36)	0.74
Diabetes		0.93 (0.74–1.18)	0.56
Age	One unit increase	1.02 (1.01–1.03)	p < 0.01
Sex	Male	1.08 (0.86–1.34)	0.51
Hypertension		0.92 (0.73–1.15)	0.45

SAPSIII Simplified Acute Physiology Score 3 CCF chronic cardiac failure CKD chronic kidney disease

28.3)) at three and four years after the severe AKI episode, respectively (Fig. 3A). At the end of follow-up, 46/175 patients (26.2%) presented WRF. Among



**Fig. 3** Cumulative incidence of WRF and death. Panel A shows cumulative incidence of WRF from D90 to end of extended follow-up for all study participants Panel B shows cumulative incidence of WRF and death from D90 to end of extended follow-up according to RRT initiation strategy group. WRF Worsening renal function (Defined for non-CKD patients at baseline by the occurrence of CKD and for CKD patients at baseline by the progression from a stage 3 to a stage 4 or 5)

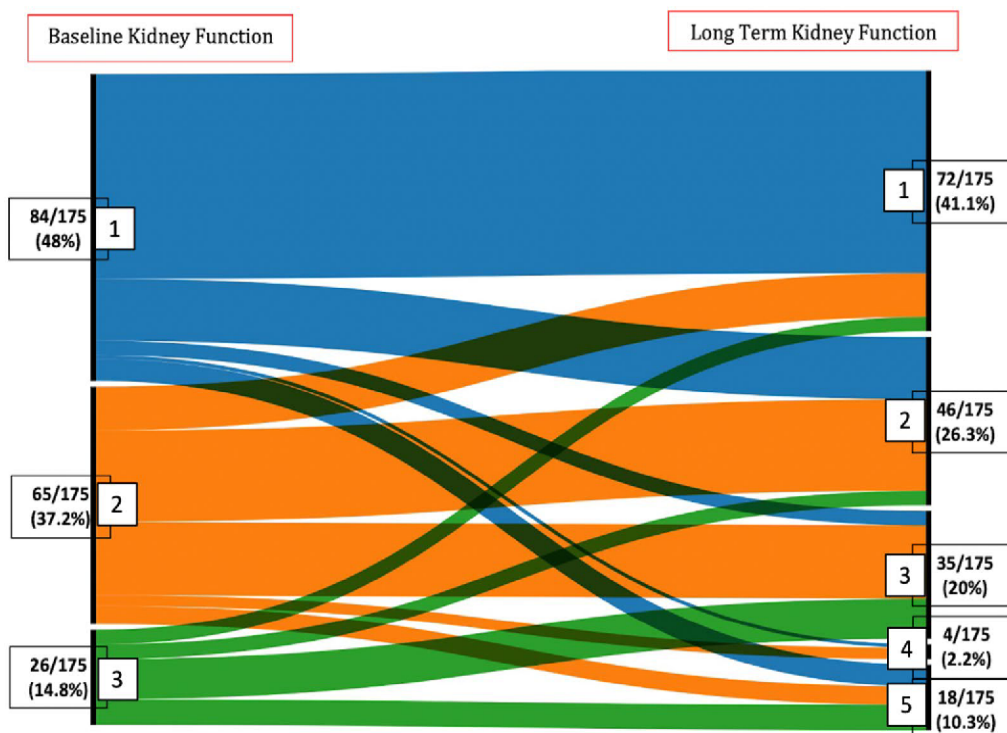
**Table 3** Univariable analysis of subdistribution hazard ratios for factors associated with WRF

Variable	Comparator	Sub-hazard ratio (95% CI)	P value
Strategy	Early vs delayed	1.34 (0.74–2.43)	0.33
SAPS III	One unit increase	1 (0.97–1.04)	0.93
CCF		1.34 (0.47–5.27)	0.47
CKD		1.34 (0.62–2.89)	0.46
Diabetes		1.17(0.61–2.26)	0.64
Age	One unit increase	1.02 (0.99–1.04)	0.14
Sex		0.73 (0.40–1.33)	0.31

Analysis led on the 175 patients with available eGFR after D90

SAPSIII Simplified Acute Physiology Score 3 CCF chronic cardiac failure CKD chronic kidney disease

these patients, 7 had CKD at baseline and eventually progressed from stage 3 to a higher stage of CKD, whereas 39 had normal renal function at baseline.



**Fig. 4** Alluvial diagram illustrating CKD stages evolution according to eGFR from baseline to end of follow-up. Each black bar represents an eGFR KDIGO stage at baseline (on the left of the diagram) and at the end of long-term follow-up (on the right of diagram). eGFR KDIGO stage: higher stages indicate more severe renal disease (see Additional file 1: Table S1 of the supplementary appendix). The height of the bars represents the proportion of patients. Alluvial diagram shows the evolution of the kidney function from baseline to long-term follow-up. The height of each stream represents the proportion of patient. Numbers and proportions of patients are presented next to each stage. Among these patients, 7 had CKD at baseline and eventually progressed from stage 3 to a higher stage of CKD, whereas 39 had normal renal function at baseline. Some patients had apparent eGFR improvement. This point is discussed in the text

**Table 4** Quality of life

Variable	All patients	Early RRT strategy (95% CI)	Delayed RRT strategy (95% CI)	P value
EQ5D-5L (survivors at end of follow-up) <sup>a</sup>	0.67 (0.40–1.00)	0.71 (0.51–1.00)	0.64 (0.50–1.00)	0.32
EQ5D-5L (patients since D60) <sup>b</sup>	0.39(0.20–0.81)	0.35 (0.22–0.82)	0.41 (0.20–0.80)	0.70

Analysis of the survivors was led on the 80 patients who responded to the questionnaire. Analysis of patients since D60 was led on 170 patients (90 patients who died after D60 and 80 patients who responded the questionnaire). Index values are a summary of the 5 dimensions described in the manuscript

<sup>a</sup> All Index Values represented are medians. Interquartile ranges are in ()

<sup>b</sup> Including deceased patients. Death was also treated as an event because the EQ-5D index value of deceased patients is normally considered to be 0

The occurrence of WRF did not differ according to RRT initiation strategy (Fig. 3B). In the univariate Fine and Gray analysis, no variable was associated with the occurrence of WRF (Table 3).

The evolution of eGFR between baseline and long-term follow-up of surviving patients is presented in Fig. 4.

Among the 280 patients who survived after day 90, six remained dialysis-dependent after their ICU stay. Fifteen patients eventually needed chronic dialysis (5%), after a median of 2.3 months (0 to 42) (after day 90). No patient received a kidney transplant.

• HRQOL

Among long-term survivors, 80/226 (35%) answered the EQ-5D questionnaire. The median index value was 0.67 (IQR 0.40 to 1.00). The violin plot of index values is presented in supplementary appendix (Additional file 1: Figure S1). The values for the 5 dimensions of the questionnaire are presented in the supplementary appendix (Additional file 1: Figure S2).

Inclusion of deceased patients in the calculation yielded a median index of 0.39 (IQR 0.20 to 0.81) (Table 4). The RRT initiation strategy had no effect on results of HRQOL (Table 4).

## Discussion

In this prospective study, 619 critically ill patients with severe AKI were followed for a median time of 3.35 years and for a maximum of 7.39 years. As previously reported, D60 mortality was 49% (95% IC 43 to 54.2) [16]. Death eventually occurred in 28.5% of patients who had survived until day 60 in the initial study. Then, overall survival at 3 years from inclusion was 39.4% (95% CI 35.4 to 43.4). During long-term follow-up, WRF developed in more than a quarter of patients. The occurrence of WRF was noticeable in the first months of follow-up and increased substantially 3 years after the severe AKI episode. However, the proportion of patients needing chronic dialysis was small (5%) and no patient received a kidney transplant. The alluvial diagram (Fig. 4) shows that end stage renal disease (ESRD) was the final path in all patients with CKD at baseline who suffered from worsening of their renal function after the episode of AKI. Then, such patients should be followed very carefully since worsening of renal function can be dramatically rapid. The HRQOL was noticeably impaired in this population. Finally, long-term survival, kidney function and quality of life did not significantly differ according to the RRT initiation strategy.

As could be anticipated, mortality was high in the first 60 days (303/619, 49%) [16] but less so during long-term follow-up. The RENAL trial reported comparable figures (long-term survival of 38% with most deaths occurring in the first 3 months [24]). These observations are consistent with the hypothesis that comorbidities become the most impacting entity on life expectancy after recovery from an episode of AKI [25]. However, the RENAL study included only patients who received RRT, excluding patients with severe AKI who died or recovered before initiation of RRT, whereas ours concerns all patients with severe AKI allocated to an early or delayed RRT initiation strategy (which allowed a substantial proportion of patients to escape RRT).

A high proportion (more than one-quarter) of patients experienced WRF during follow-up in our study. These figures differ from those reported in a study on cardiac surgery patients [26]. Indeed, in that study only 5.7% of patients who experienced AKI and survived developed CKD during follow-up (that study did not provide a median time of follow-up). However, that study comprised a population with different stages (KDIGO 1 to 3) of reversible AKI, whereas ours included only patients with AKI KDIGO stage 3. A recent prospective study (ASSESS-AKI) [27] found consistent results with our study but included only 97 patients with AKI stage 3 on a total of 769 patients (561 had stage 1 AKI and 111 stage

2). Our study focused on a large ( $n=619$ ) and homogeneous population of AKI stage 3. Indeed, the risk of developing long-term renal consequences varies probably with the severity of renal insult as well as with the global severity of patients. The small proportion of patients who eventually needed chronic dialysis (5%) in our study is, however, comparable to most studies which provide a follow-up of more than 3 years [28–30]. However, another study reported a higher proportion of chronic dialysis (25%) after an episode of AKI in a population of critically ill patients [31]. This difference might be explained by a high proportion (28%) of patients with CKD before the index hospitalization admission in that study. In contrast, only 19% of patients had preexisting CKD in our study.

A noticeable caveat of all studies, including ours, reporting renal function outcome stems from the fact eGFR may be overestimated by Cockcroft formula at the end of ICU-stay in patients because of muscular loss [32]. This may be responsible for some of our patients moving up into a lower stage of CKD in our study (Fig. 4).

Another important issue is related to the influence of the RRT initiation strategy during AKI. Since three recent large multicenter studies did not show any difference of short-term (60 to 90 days) outcome according to RRT initiation strategy, delaying RRT initiation in patients with severe AKI and no life-threatening complication will probably become standard of care [33]. In such conditions, it is important to evaluate long-term outcomes and particularly whether the initiation strategy affects any of these outcomes. This issue seems controversial at present. Indeed, the follow-up of patients included in the ELAIN trial [34] for one year was the first study to report mortality data at a distance of an initial episode of AKI, according to RRT initiation strategy. Findings indicated that an early initiation of RRT during AKI was associated with a considerably lower mortality rate after 90 days in the early strategy group as compared with the delayed one (19% additional versus 39% in the delayed group,  $p=0.005$ ). In that study, the time difference of RRT initiation between the two strategies was less than 24 h. Authors do not offer explanation for the finding that such small difference produced very important effects on long-term outcomes. Several features of the initial ELAIN study differ with ours. ELAIN was a single-center study that included mainly post-cardiac surgery patients with a high proportion of fluid overload and worsening pulmonary edema [35], whereas the present one was a multicenter study that included patients with various medical conditions and a high proportion with sepsis or septic shock. In addition, ELAIN study reported a noticeable difference in short-term (90 days) survival between patients allocated to an early RRT strategy (39%)

and those allocated to a delayed strategy (55%,  $p < 0.03$ ), whereas the 3 above-mentioned large multicenter RCTs (accounting for a total of 4034 patients) as well as a large (1879 patients) individual patient-data meta-analysis did not report difference in mortality at D60 or 90 according to RRT initiation strategy.

In fact, the risk of renal sequelae might be higher with an early strategy RRT initiation strategy during AKI for various reasons [33]. Indeed, delayed renal function recovery was observed with such strategy in both AKIKI [16] and STARRT-AKI study [36]. These findings might suggest an association between an early RRT strategy and a risk for CKD [37]. Our present study was unable to confirm this hypothesis. In summary, the discrepancy concerning long-term outcome between the ELAIN study and ours is unexplained at present and underlines the importance of gathering data from more studies before a definite conclusion can be drawn.

Multiple evidence suggests that AKI portends long-term risks although not reported in this study (cardiovascular events, sepsis, fracture risk, CKD and chronic dialysis) making a HRQOL assessment interesting to analyze [3, 38, 39]. In our study, HRQL was noticeably impaired among survivors of AKI with a score comparable to what was found in a systematic review published in 2016 [40]. The initial RRT strategy had no effect on the quality of life.

The main strength of the present study is the extended follow-up of more than 3 years, with some patients followed for more than 7 years and the provision of long-term follow-up according to initial RRT timing strategy in critically ill patients. Results suggest that delaying RRT for critically ill patients in the absence of life-threatening condition does not affect long-term outcomes, in addition to be safe on a short-term basis. The long duration of follow-up allowed to identify definitive WRF. Indeed, a previous study demonstrated that it takes time (up to one year) in order for patients to reach their highest eGFR after an episode of AKI [28], leading to overestimation of WRF if follow-up is too short.

Our study suffers from some limitations. First, a substantial proportion of data on kidney function and HRQOL was not available at the time of follow-up leading to missing data. Since data were missed completely at random [41] (patients and families contact information missing at admission), bias in data collection is unlikely. However, missing data may have affected the precision of our results; therefore, caution is advised in drawing inferences from these findings. This issue is common to all studies assessing long-term renal follow-up [42] and the proportion of missing data in our study is comparable to others [24, 40]. Second, we did not perform a population-based study with non-AKI matched cohort. Then,

we do not provide hazard ratio for risk of death, WRF and HRQOL impairment. Third, we did not assess urinary sediment or proteinuria although it is an important information for CKD staging in KDIGO guidelines [15, 43]. Nevertheless, studies reporting these data are often flawed by the non-separation of preexisting proteinuria and hematuria from newly discovered cases after admission [44]. Since our study included more than a quarter of patients with diabetes, it is likely that it would have suffered the same pitfall.

## Conclusion

The present study documents long-term outcomes of critically ill patients with severe AKI accurately. Although death rate markedly abates after the first 2 months, death toll remains noticeable and a substantial proportion of survivors progress to CKD and have HRQOL impairment more than 3 years after. These outcomes did not differ according to RRT initiation strategy.

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01108-x>.

**Additional file 1: Table S1.** Current Chronic kidney disease Nomenclature used by KDIGO. **Table S2.** Univariate analysis of mortality predictors. **Figure S1.** Violin plot HRQL. **Figure S2.** EQ5D five dimensions of health in SALTO according to RRT strategy group. **Figure S3.** Schoenfeld residuals for proportional hazards assumption.

## Acknowledgements

We thank Aline Dechanet for the administrative management of the project. We thank Marouane Boubaya and David Hajage for their valuable advice on statistical analysis.

## Author contributions

This is an investigator-initiated multicenter study led by Stephane Gaudry and the members of the steering committee (Didier Dreyfuss, Stephane Gaudry, David Hajage Laurent Martin Lefevre, Jean Damien Ricard, Frederique Schortgen, Florence Tubach). All the investigators mentioned as co-authors gathered the data. The statistical analysis was performed by Khalil Chaïbi. The paper was written by Khalil Chaïbi, Stéphane Gaudry, and Didier Dreyfuss. The paper was submitted to all the co-authors who made substantial contributions and agreed to submit to *Annals of Intensive Care*. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

The AKIKI trial was supported by a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique National, 2012 (AOM12456), funded by the French Ministry of Health. The extended follow-up Severe Acute kidney injury Long-Term Outcomes (SALTO) had no financial support.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the ethics committee of the French Society of Intensive Care Medicine and by the appropriate French legal authority.

(Comité de Protection des Personnes d'Ile de France VI) for all participating centers. Patients or their surrogates were informed that they could decline to participate at any time.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Present Address: Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, AP-HP, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France. <sup>2</sup>UMR\_S1155, French National Institute of Health and Medical Research (INSERM), CORAKID, Hôpital Tenon, Sorbonne Université, 75020 Paris, France. <sup>3</sup>Service Anesthésie Réanimation Hôpital Privé Claude Gallien, Quincy-Sous-Sénart, France. <sup>4</sup>Service de Réanimation, CHU de Pointe à Pitre-Abymes, CHU de la Guadeloupe, France. <sup>5</sup>Réanimation médico-chirurgicale, CHG, La Roche-sur-Yon, France. <sup>6</sup>Réanimation polyvalente, CH René Dubos, Pontoise, France. <sup>7</sup>Réanimation médicale CHU Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France. <sup>8</sup>Service de réanimation, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil Essonne, France. <sup>9</sup>Département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU Angers, Université d'Angers, Angers, France. <sup>10</sup>Réanimation médicale, CHU Rouen, Rouen, France. <sup>11</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, DHU A-TVb, Service de réanimation médicale, Créteil, France. <sup>12</sup>CARMAS research group and UPEC-Université Paris-Est Créteil Val de Marne, Créteil, France. <sup>13</sup>Réanimation médicale, Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France. <sup>14</sup>Réanimation médico-chirurgicale, Hôpital de La Source, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, BP 6709, 45067 Orléans Cedex, France. <sup>15</sup>Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. <sup>16</sup>Centre de Réanimation, Faculté de Médecine, CHU de Lille, Université de Lille, 59000 Lille, France. <sup>17</sup>Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM U1144, Université Paris-Diderot, Paris, France. <sup>18</sup>Réanimation polyvalente, CH Victor Dupouy, 95107 Argenteuil Cedex, France. <sup>19</sup>Service de réanimation des Détresses respiratoires aiguës et infections sévères, Hôpital Nord Marseille, Marseille, France. <sup>20</sup>Service de réanimation médicale INSERM U1088, Centre hospitalier universitaire de picardie, Amiens, France. <sup>21</sup>Réanimation médicale, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France. <sup>22</sup>Réanimation, CH, Cholet, France. <sup>23</sup>Réanimation médicale, CHU Saint Etienne, 42270 Saint Priest en Jarez, France. <sup>24</sup>Centre Hospitalier Intercommunal, Service de Réanimation Polyvalente Adulte, Créteil, France. <sup>25</sup>REIN registry, Agence de la biomédecine, Saint Denis La Plaine, France. <sup>26</sup>Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Louis Mourier, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France. <sup>27</sup>Université Paris-Cité, Paris, France.

Received: 25 September 2022 Accepted: 7 February 2023

Published online: 13 March 2023

#### References

- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:607–25.
- Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281:F887–899.
- Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371:58–66.
- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81:477–85.
- Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76:893–9.
- Li PK-T, Chan GC-K, Chen J, Chen H-C, Cheng Y-L, Fan SL-S, et al. Tackling dialysis burden around the world: a global challenge. *KDD. Karger Publishers*; 2021;7:167–75.
- All-Cause Costs Increase Exponentially with Increased Chronic Kidney Disease Stage. *AJMC*. <https://www.ajmc.com/view/all-cause-costs-increase-exponentially-with-increased-chronic-kidney-disease-stage-article>. Accessed 28 Jul 2021.
- Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: a systematic scoping review. *PLoS ONE*. 2020;15:e0230512.
- Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *JASN Am Soc Nephrol*. 2010;21:345–52.
- Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119:2444–53.
- James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:193–205.
- Ikizler TA, Parikh CR, Himmelfarb J, Chinchilli VM, Liu KD, Coca SG, et al. A prospective cohort study of acute kidney injury and kidney outcomes, cardiovascular events, and death. *Kidney Int*. 2021;99:456–65.
- Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43:1198–209.
- Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. 2021;47:835–50.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c179–184.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122–33.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Tubach F, Pons B, et al. Comparison of two strategies for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit: study protocol for a randomized controlled trial (AKIKI). *Trials*. 2015;16:170.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:241–57.
- Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15:127–37.
- Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:411–8.
- EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199–208.
- Jonsson AJ, Lund SH, Eriksen BO, Palsson R, Indridason OS. Incidence of and risk factors of chronic kidney disease: results of a nationwide study in Iceland. *Clin Kidney J*. 2022;15:1290–9.
- Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11:e1001601.
- Fortrie G, Stads S, Aarnoudse A-JH, Zietse R, Betjes MG. Long-term sequelae of severe acute kidney injury in the critically ill patient without comorbidity: a retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10:e0121482.
- Legouis D, Galichon P, Bataille A, Chevret S, Provençère S, Boutten A, et al. Rapid occurrence of chronic kidney disease in patients experiencing reversible acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2017;126:39–46.
- Hsu C, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae in acute kidney injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med*. 2020;180:402–10.
- Brito GA, Balbi AL, Abrão JMG, Ponce D. Long-term outcome of patients followed by nephrologists after an acute tubular necrosis episode. *Int J Nephrol*. 2012;2012:e361528.

29. Macedo E, Zanetta DMT, Abdulkader RCRM. Long-term follow-up of patients after acute kidney injury: patterns of renal functional recovery. *PLoS ONE*. 2012;7:e36388.
30. Riffaut N, Moranne O, Hertig A, Hannedouche T, Couchoud C. Outcomes of acute kidney injury depend on initial clinical features: a national French cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:2218–27.
31. 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;42:868–77.
32. Schortgen F. Defining renal recovery: pitfalls to be avoided. *Intensive Care Med*. 2015;41:1993–5.
33. Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal kidney-replacement therapy for acute kidney injury. *New Engl J Med*. 2022;386:964–75.
34. 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;29:1011–9.
35. Dreyfuss D, Hajage D, Gaudry S. Why ELAIN and AKIKI should not be compared: resolving discordant studies. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:864.
36. 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. 383:240–51.
37. Benichou N, Gaudry S, Dreyfuss D. The artificial kidney induces acute kidney injury: yes. *Intensive Care Med*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05891-9>.
38. Wang W-J, Chao C-T, Huang Y-C, Wang C-Y, Chang C-H, Huang T-M, et al. The impact of acute kidney injury with temporary dialysis on the risk of fracture. *J Bone Miner Res*. 2014;29:676–84.
39. Wu V-C, Wu P-C, Wu C-H, Huang T-M, Chang C-H, Tsai P-R, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000933.
40. Villeneuve P-M, Clark EG, Sikora L, Sood MM, Bagshaw SM. Health-related quality-of-life among survivors of acute kidney injury in the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2016;42:137–46.
41. Bhaskaran K, Smeeth L. What is the difference between missing completely at random and missing at random? *Int J Epidemiol*. 2014;43:1336–9.
42. Herbert RD, Kasza J, Bø K. Analysis of randomised trials with long-term follow-up. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:48.
43. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RHK, Benador NM, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:812–9.
44. Han SS, Ahn SY, Ryu J, Baek SH, Chin HJ, Na KY, et al. Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*. 2014;15:93.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:**

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

---

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

---

## **Supplementary appendix SALTO**

### **TABLE OF CONTENTS OF SUPPLEMENTAL ELECTRONIC MATERIAL**

#### **INCLUSION CRITERIA**

#### **TABLES**

**Table S1**

**Table S2**

#### **FIGURES**

**Figure S1**

**Figure S2**

## **INCLUSION CRITERIA**

Eligible patients were adults (18 years of age or older) admitted to the ICU with AKI compatible with the diagnosis of acute tubular necrosis in a context of ischemic or toxic aggression and receiving invasive mechanical ventilation and/or catecholamine infusion (epinephrine or norepinephrine). To be randomized, patients should have AKI stage 3 of KDIGO classification defined by at least one of the following criteria: serum creatinine concentration of more than 4 mg/dl (354  $\mu$ mol/liter) or greater than 3 times the baseline creatinine level, anuria (urine output of 100 ml/day or less) for more than 12 hours, oliguria (urine output below 0.3 ml/kg/h or below 500 ml/day) for more than 24 hours.

Randomization and initiation of treatment (RRT or conservative treatment) were mandatory within six hours after fulfillment of the final inclusion criteria.

The non-inclusion criteria were:

- Presence of one of the following conditions: blood urea nitrogen of more than 112 md/dl (40 mmol/liter), serum potassium concentration of more than 6 mmol/liter or more than 5.5 mmol/liter persisting despite medical treatment (bicarbonate and/or glucose-insulin infusion), pH below 7.15 in a context of pure metabolic acidosis (PaCO<sub>2</sub> below 35 mmHg) or in a context of mixed acidosis with PaCO<sub>2</sub> of 50 mmHg or more without possibility of increasing alveolar ventilation, acute pulmonary edema due to fluid overload responsible for severe hypoxemia requiring oxygen flow rate of more than 5 L/min to maintain an SpO<sub>2</sub> of more than 95% or an FiO<sub>2</sub> greater than 50% in patients already on invasive or non-invasive mechanical ventilation and despite diuretic therapy.
- Pre-existing severe chronic renal failure (defined by a creatinine clearance < 30 ml/min)
- Patients already included in the study
- Patients with inclusion criteria already present for more than 5 hours (to avoid delayed inclusions)
- AKI caused by urinary tract obstruction or renal vessel obstruction or tumour lysis syndrome or thrombotic microangiopathy or acute glomerulopathy
- Poisoning by a dialyzable agent
- Child C liver cirrhosis



- Cardiac arrest without awakening
- Moribund state (patient likely to die within 24h)
- Patient having already received RRT for the current episode of AKI
- Extracorporeal lung or circulatory assistance
- Patients included in another clinical study of a RRT technique.
- Renal transplant
- Treatment limitation (withholding or withdrawal)

**Table S1. Current Chronic kidney disease Nomenclature used by KDIGO**

Prognosis of CKD by GFR  
and Albuminuria Categories:  
KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

**Table S2 Univariate analysis of mortality predictors**

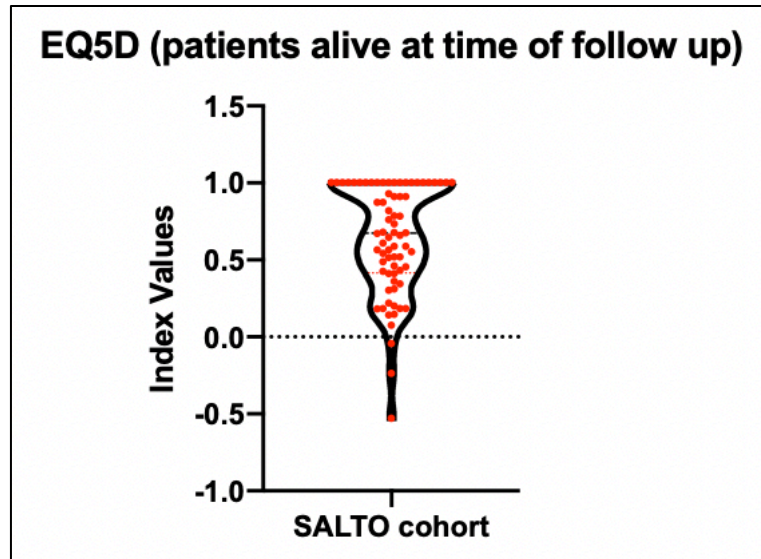
Variable	Comparator	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Strategy	Early	1.03 (0.84-1.26)	0.80
SAPS III	One unit increase	1.01 (1.003-1.018)	<0.01
CCF		1.36 (0.99-1.87)	0.06
CKD		1.33(1.045-1.68)	0.02
Diabetes		1.09(0.87-1.36)	0.40
Age	One unit increase	1.021 (1.013-1.028)	<0.01
Sex		1.075 (0.87-1.33)	0.50
Hypertension		1.12 (0.92-1.37)	0.20

SAPSIII: Simplified Acute Physiology score 3

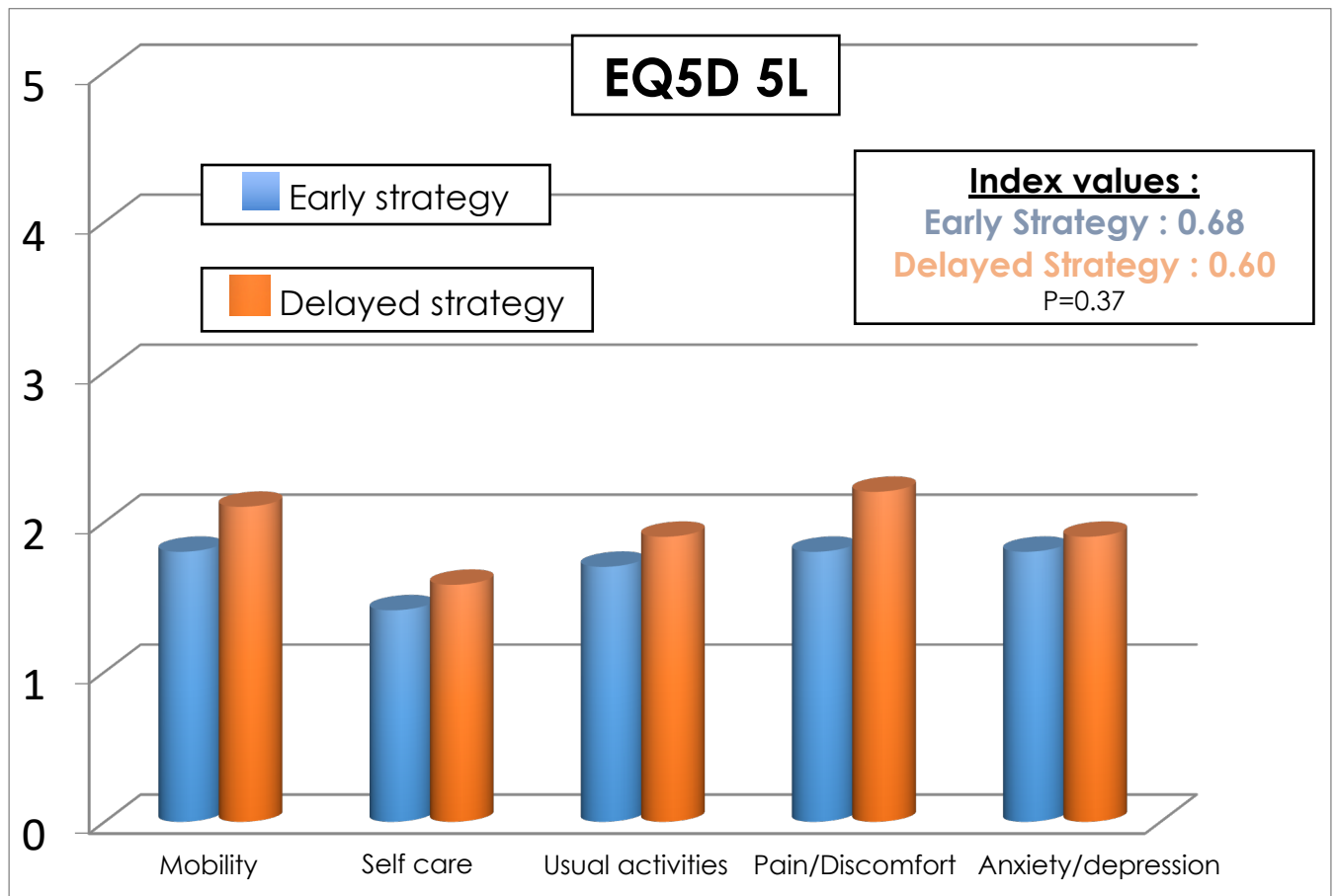
CCF : Chronic Cardiac Failure

CKD : Chronic Kidney Disease

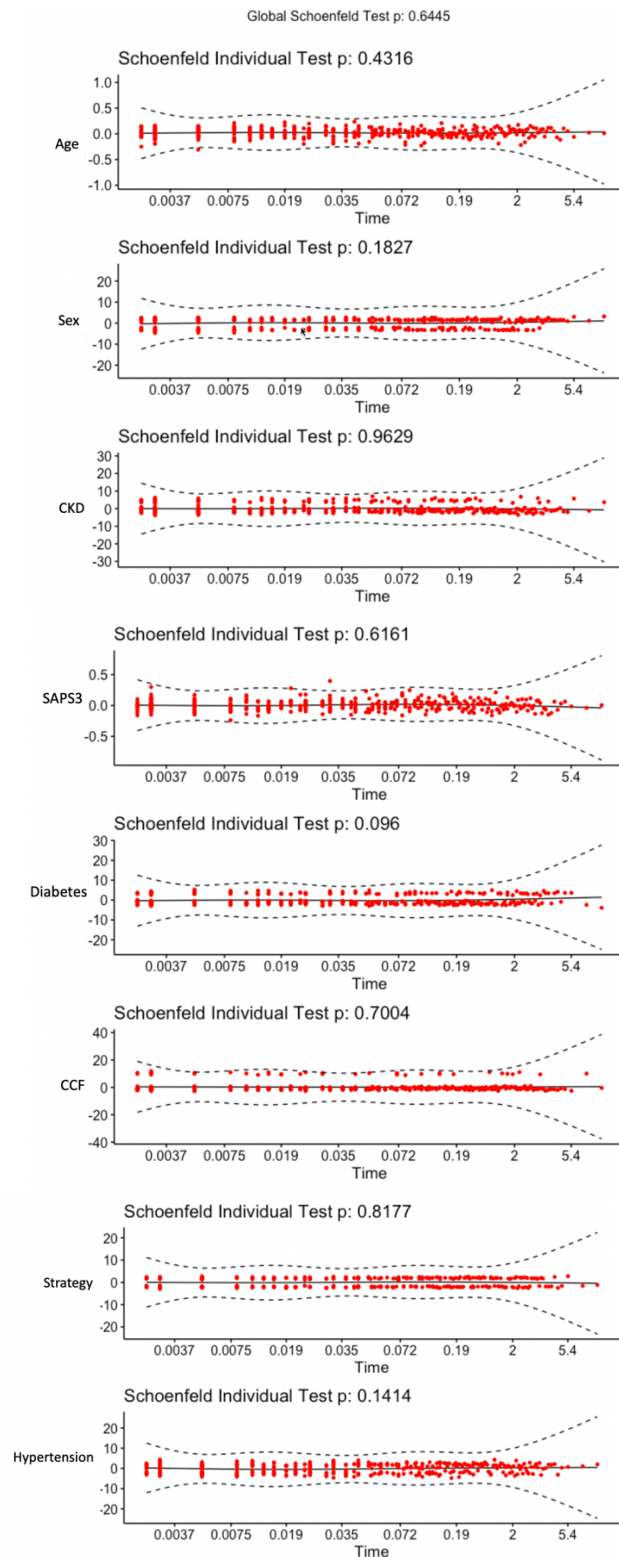
**Figure S 1 Violin plot HRQL**



**Figure S 2 EQ5D five dimensions of health in SALTO according to RRT strategy group**



# Figure S 3 Schoenfeld residuals for proportional hazards assumption



SAPS3: Simplified Acute Physiology score 3  
CCF : Chronic Cardiac Failure

CKD : Chronic Kidney Disease

## 7 : CONTRIBUTION AUX DIFFERENTS TRAVAUX PRESENTES DANS CETTE THESE

### MARKISIO

L'auteur de cette thèse est **premier auteur** de la publication (en cours de soumission) et a contribué à la réalisation de ce travail comme suit :

- Conception de la méthodologie de l'étude
- Recueil et gestion des données cliniques et paracliniques
- Réalisation des dosages par technique ELISA des biomarqueurs KIM 1 et CCL14 (en aveugle des données cliniques)
- Conception du plan d'analyse statistique
- Réalisation de l'analyse statistique
- Rédaction du manuscrit

### DOORS

L'auteur de cette thèse est le **dernier auteur** de la publication (en cours de soumission) et a contribué à la réalisation de ce travail comme suit :

- Conception de la méthodologie de l'étude
- Conception du plan d'analyse statistique
- Encadrement de l'étudiant en Master 2 Yanis Akrouf (premier auteur de la publication) sur la réalisation de l'analyse statistique
- Rédaction du manuscrit

### SALTO

L'auteur de cette thèse est le **premier auteur** de la publication (Annals of intensive care) et a contribué comme suit :

- Conception de la méthodologie de l'étude



- Recueil et gestion des données cliniques et paracliniques
- Conception du plan d'analyse statistique
- Réalisation de l'analyse statistique
- Rédaction du manuscrit

## 8: SYNTHÈSE

Les trois travaux présentés abordent des facettes essentielles de la gestion et des conséquences de l'IRA sévère chez les patients de réanimation. Collectivement, elles fournissent une perspective globale sur les défis rencontrés lors de la récupération de la fonction rénale.

1. **Étude MARKISIO** : La première étude a exploré l'efficacité des biomarqueurs dans la prédiction de la nécessité de la RRT (sur des critères d'initiation démontrés et homogènes) chez les patients atteints d'IRA sévère. Bien que les biomarqueurs évalués n'aient pas montré une performance prédictive satisfaisante, cette étude a jeté les bases pour des investigations futures, et a souligné l'importance de la définition rigoureuse des critères d'initiation de l'EER basée sur les essais cliniques récents.
2. **Étude DOORS** : La deuxième étude a mis en lumière l'importance de stratégies bien définies pour le sevrage de l'EER. L'outil UNDERSCORE développé a montré une performance satisfaisante pour identifier les patients « sevrables » de la RRT, contribuant ainsi à une prise de décision clinique éclairée et à une gestion optimisée de la récupération rénale.
3. **Étude SALTO** : La troisième étude a exploré les conséquences à long terme de l'IRA sévère, révélant une association entre l'IRA sévère et une mortalité accrue, une progression vers la maladie rénale chronique, et une altération significative de la qualité de vie. Elle a également souligné que les stratégies d'initiation de l'EER n'ont pas affecté le devenir à long terme des patients.

Examinés dans leur ensemble, ces travaux soulignent la complexité et l'importance d'une gestion optimale de l'IRA sévère pour favoriser la récupération rénale. Ils démontrent également la nécessité d'une approche multidisciplinaire et fondée sur des preuves pour la

prise en charge de cette affection, tout en insistant sur l'importance d'une définition précise des critères d'initiation de l'EER. De plus, ces études balayent le spectre temporel de la récupération, des premiers jours jusqu'au long terme, offrant ainsi une vision globale des défis rencontrés à chaque étape du processus de récupération rénale.

## **9 : PERSPECTIVES**

Nous avons observé que l'apparition d'une IRA sévère en réanimation constituait un tournant notable pour les patients, influençant leur pronostic à court et long terme. Nous avons également mis en lumière la manière dont la problématique centrale tendait à devenir celle de la récupération rénale post-IRA. Nous proposons ici un tour d'horizon des perspectives de recherche et des moyens à notre disposition pour améliorer cet aspect.

### **9.1 Eviter l'épuration extra rénale non nécessaire**

Les complications liées à l'EER en réanimation, comme les infections de cathéter, les hémorragies, les thromboses et l'hypotension, sont bien connues. Cependant, des hypothèses autour de complications plus sévères affectant le pronostic rénal ont été soulevées, notamment la question des lésions induites par le rein artificiel (Artificial Kidney Induced Kidney Injury) où l'initiation de celui-ci pourrait agir comme un second « hit » sur le rein (Figure 11)[73]. L'étude SALTO, présentée ici, n'a pas mis en évidence d'impact négatif des stratégies d'initiation dites « précoces » de l'EER. Cette absence de constat pourrait être attribuée à certaines limites de l'étude, la principale étant le manque de puissance statistique. Toutefois, il existe plusieurs arguments soutenant cette hypothèse, soulignant l'importance d'explorer davantage cette question.

Un argument clinique courant concernant la néphrotoxicité de l'EER provient de la diminution souvent rapide de la fonction rénale résiduelle observée après l'initiation de la dialyse chronique[99].

Contrairement à une opinion répandue, l'EER continue ne présente pas un meilleur pronostic rénal par rapport à HDI comme l'a montré une méta-analyse parue en 2017[100]. Dans les essais IDEAL-ICU et AKIKI, une stratégie d'EER « retardée » a permis d'éviter la nécessité de l'EER chez 38 à 49% des patients atteints d'IRA sévère[24][26]. Ces études ont également montré que la récupération rénale était observée plus tôt avec la stratégie d'EER retardée, ce bénéfice étant encore plus prononcé chez les patients atteints de choc septique.

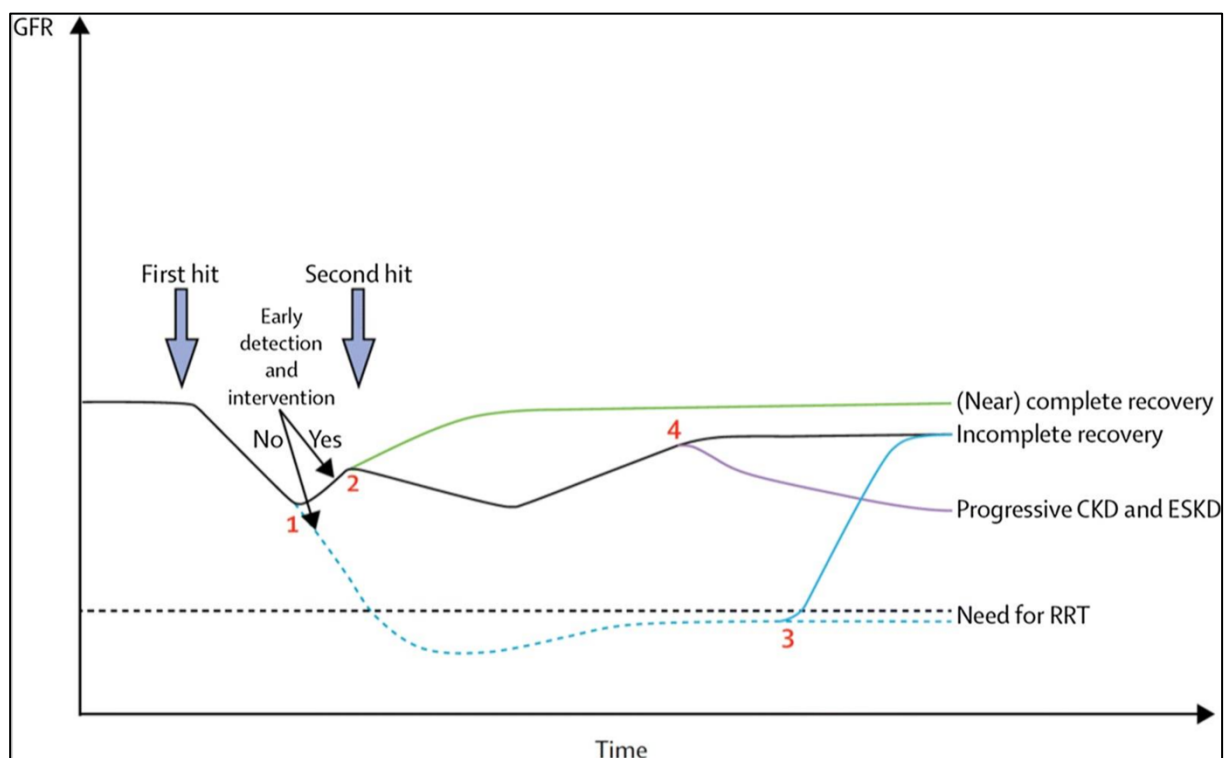
L'examen histologique (biopsie ou autopsie) de patients ayant reçu une EER pendant 3-4 semaines pour une IRA ischémique durant la guerre du Vietnam a révélé des zones focales de nécrose tubulaire fraîche, alors que la lésion initiale remontait à plusieurs semaines auparavant[101]. Des observations similaires ont été faites sur une série d'autopsies rénales en post-mortem immédiat chez 19 patients en choc septique avec IRA sévère. Les patients qui avaient reçu l'EER présentaient plus de lésions tubulaires, telles que la perte de la bordure en brosse, la nécrose et les débris cytoplasmiques luminaux, par rapport à ceux qui n'avaient pas reçu l'EER (car considérés comme mourants)[102].

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer d'éventuelles lésions induites par l'EER ; l'hypotension provoquée par l'EER (ce phénomène étant plus fréquent avec les stratégies dites « intensives » qu'avec celles plus douces)[103], la biocompatibilité des membranes (malgré le progrès réalisé dans les années 90 par les industriels), les complications liées au cathéter ou encore une perturbation dans le métabolisme de la vitamine B3. Nous nous attarderons sur ce dernier point plus loin, cette piste ayant fait l'objet de travaux prometteurs.

Les stratégies d'initiation de l'EER dans une approche conservatrice sont maintenant admises [78] et il serait difficilement envisageable pour des raisons d'équipoise de comparer à nouveau deux stratégies d'initiation de l'EER avec un bras précoce afin de mettre en évidence ces fameuses lésions induites par l'EER.

Notre équipe travaille actuellement sur des modèles expérimentaux animaux dans cette thématique. La première étape de ce travail a consisté en la validation d'un modèle d'EER chez le rat avec une description des performances de la membrane (projet RADENINE en cours de soumission). Les prochaines échéances porteront sur l'analyse de chacune des hypothèses mentionnées précédemment concernant les lésions induites par l'EER..

**Figure 11 Evolution de l'IRA en réanimation et de l'impact d'une agression sur la trajectoire rénale**



**Vanmassenhove, Lancet, 2017**

## 9.2 Rôle de la vitamine B3 dans la récupération rénale : une étude pilote

Dans de nombreux modèles d'IRA, l'équipe de Samir Parikh a souligné en 2016 l'importance de la voie métabolique du Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) dans la physiopathologie de l'agression cellulaire, ainsi que dans le processus de récupération rénale[104]. Au cours de l'IRA, on observe en effet un effondrement de la synthèse de NAD<sup>+</sup>, qui est nécessaire pour toutes les étapes de la production d'énergie cellulaire. Le tubule proximal étant un des plus importants consommateurs d'énergie et d'oxygène de l'organisme, ce blocage du métabolisme énergétique génère du stress oxydatif, et aboutit à la mort cellulaire qui se traduit par une nécrose tubulaire aiguë.

Le Nicotinamide et l'acide nicotinique, éléments constituant la vitamine B3, sont des précurseurs du NAD<sup>+</sup>. Leur apport entraîne une augmentation du NAD<sup>+</sup> tissulaire, ainsi que des concentrations plasmatiques de ses métabolites non phosphorylés (le NAD<sup>+</sup> étant indétectable dans le plasma[105]).

Dans plusieurs modèles animaux ainsi qu'une étude de phase 1 chez l'humain en chirurgie cardiaque, l'équipe de Samir Parikh a démontré que l'apport de Nicotinamide restaurait le métabolisme cellulaire, et protégeait de la survenue d'une IRA [85]. D'autres équipes ont par la suite confirmé ces résultats[106].

Dans les suites d'une agression rénale aiguë, le processus de réparation de la nécrose tubulaire débute dans les 24 premières heures. Les cellules à l'origine de cette réparation sont les cellules tubulaires survivantes[63]. Ainsi, ces cellules réparatrices ont également été victimes de la première agression, et sont le siège d'anomalies du cycle cellulaire qui ont un effet profibrosant à moyen terme[107]. Le lien avec la voie du NAD<sup>+</sup> a été anticipé dès 2010, quand

il a été démontré que des anomalies du métabolisme énergétique aboutissaient à la fibrose rénale[108][109]. Il a été confirmé depuis lors que l'augmentation du NAD<sup>+</sup> diminuait la fibrose rénale via une réduction des dommages tubulaires [110].

En réanimation, de la vitamine B3 est fréquemment apportée à petites doses en prophylaxie de la pellagre chez les patients dénutris, par nutrition entérale et/ou perfusion quotidienne. En l'absence de recommandation, il existe une certaine variabilité des posologies, et probablement des expositions en acide nicotinique et nicotinamide. Nous avons rapporté dans MARKSIO les taux retrouvés en pratique courante chez les patientes de réanimation. Les doses administrées sont cependant très inférieures à celles apportées dans l'étude de phase 1 de Samir Parikh (environ 100 mg/j contre 3000 mg/j). Or, il existe des données in vitro et in vivo prouvant l'existence d'un phénomène dose-dépendant, et il n'existe à ce jour aucune autre étude comparant ces doses dans la prévention ou le traitement de l'IRA.

Ces doses importantes ne semblaient pas provoquer d'effet indésirable dans l'étude de Samir Parikh.

Notre objectif est de réaliser une étude pilote contrôlée randomisée afin d'évaluer si l'apport de fortes doses de vitamine B3 aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques d'acide nicotinique et de nicotinamide dans un premier temps, et si celles-ci peuvent favoriser la récupération d'une IRA sévère en réanimation.

Cette étude sera réalisée en collaboration avec Dr Postel Vinay, nephrologue réanimateur ayant travaillé sur le rationnel du projet.



### **9.3 Apport des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone dans la récupération rénale**

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) entraîne une vasoconstriction et une activation des voies pro-fibrotiques impliquées dans les dommages et dysfonctionnements organiques chroniques (Figure 12) [111][112]. Actuellement, il est recommandé de bloquer le SRA à l'aide d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type 2 (ARA2) pour prévenir les dommages cardiaques ou l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde aigu, ou pour limiter la progression de l'insuffisance cardiaque chronique. Les IECA/ARA2 sont également recommandés pour les patients atteints de néphropathie diabétique, d'hypertension et de protéinurie afin de limiter la progression vers une maladie rénale chronique.

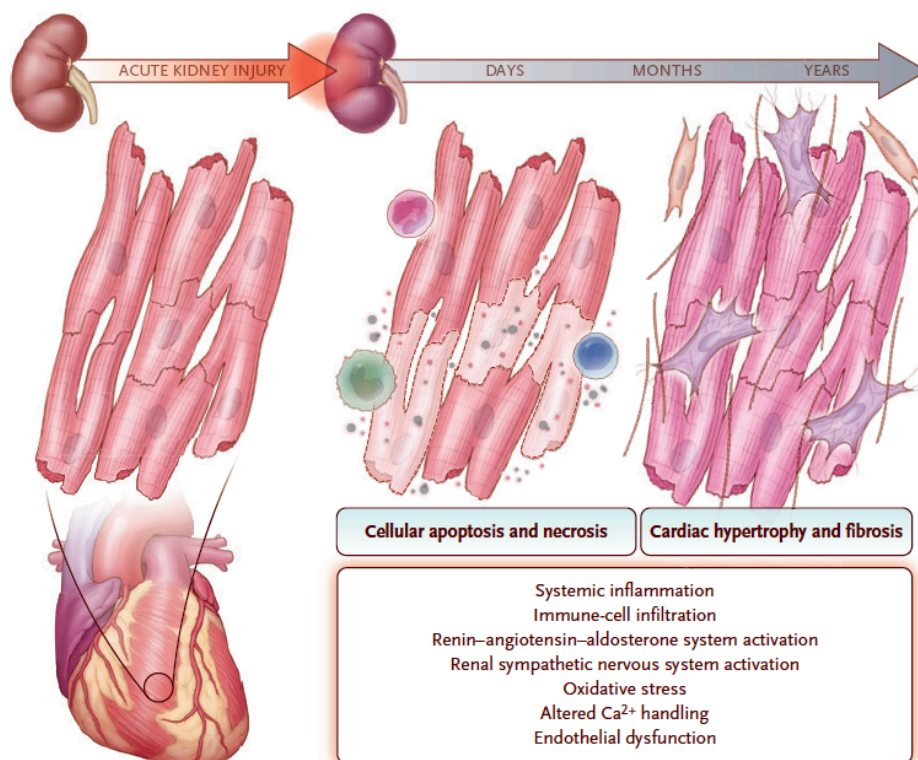
L'IRA conduit à l'activation du RAAS et peut donc entraîner des dommages cardiovasculaires et rénaux chroniques systémiques. À cet égard, l'IRA favorise la fibrose rénale et les dommages rénaux chroniques[113]. Elle est également perçue comme un facteur de risque de maladie rénale chronique et est associée à une incidence élevée de complications cardiovasculaires. Bien que l'administration d'IECA/ARA dans des conditions chroniques soit bénéfique, ils ont longtemps été considérés comme potentiellement néphrotoxiques en cas de modifications hémodynamiques intrarénales aiguës. Les IECA/ARA peuvent moduler l'autorégulation rénale et altérer la filtration glomérulaire chez les patients atteints d'hypotension systémique ou d'hypovolémie, sans toutefois être associés à des dommages rénaux.

Récemment, une étude rétrospective réalisée sur 1 551 patients a révélé que la mortalité au bout d'un an était réduite chez les patients qui, après avoir survécu à une IRA en réanimation,

avaient reçu une prescription d'IEC/ARA2 lors de leur sortie[114]. Dans une étude ancillaire de l'étude AKIKI, notre équipe n'a pu confirmer ces résultats ne retrouvant pas de différence de mortalité (à 2 ans) entre les patients ayant bénéficié de bloqueurs du SRA et les autres[115]. La population incluse dans AKIKI était néanmoins plus grave.

L'étude STOP OR NOT sur l'impact de la poursuite des inhibiteurs de SRA avant chirurgie majeure est actuellement en cours[116]. Bien qu'elle ne concerne pas directement notre population d'intérêt (patient grave de réanimation majoritairement admis pour sepsis), elle devrait nous apporter de précieuses informations.

**Figure 12 Caractéristiques physiopathologiques des dommages cardiaques post IRA**



Legrand et al, NEJM, 2020

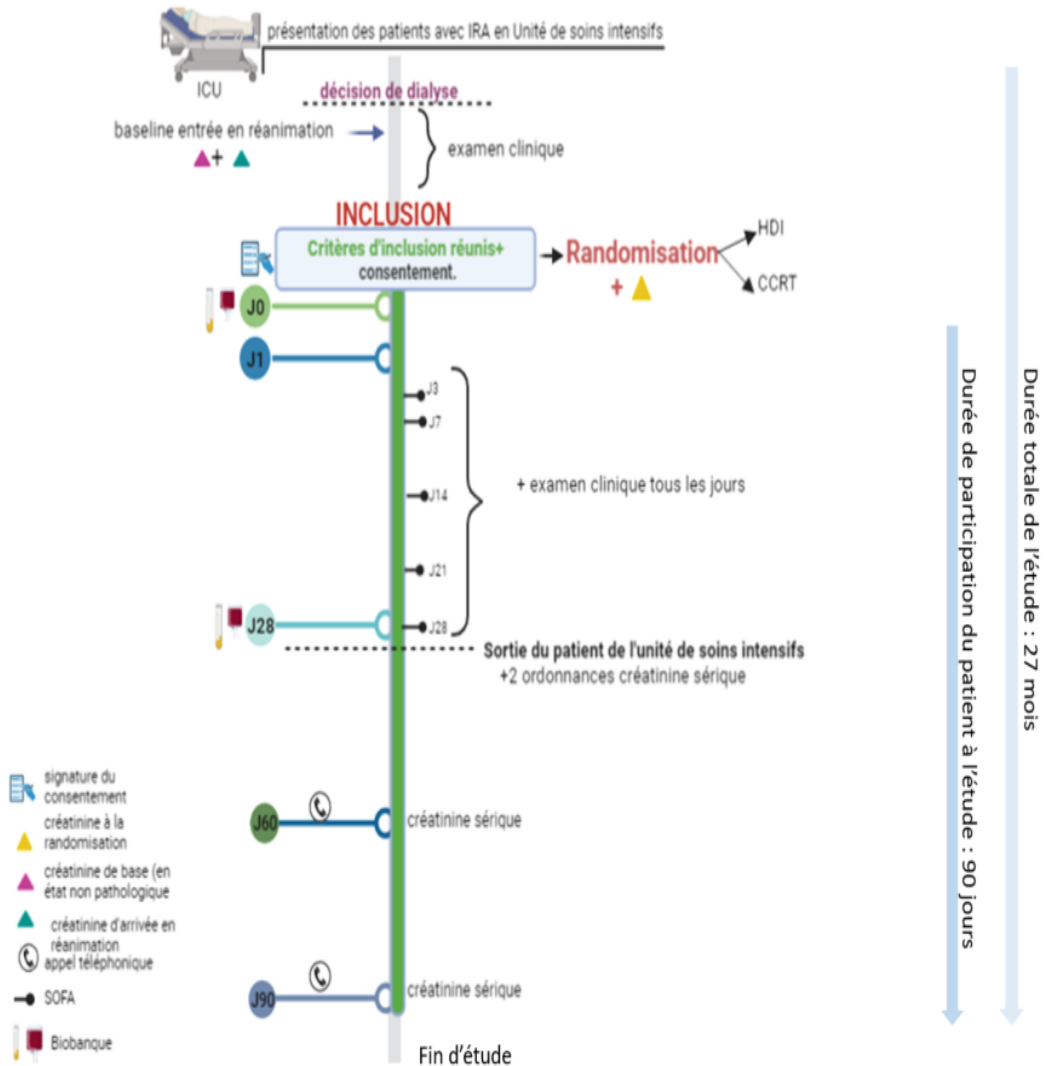
#### **9.4 Projets ancillaires de l'étude ICRAKI**

L'étude ICRAKI (Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for severe acute kidney injury in critically ill patients) est un essai randomisé multicentrique prévoyant d'inclure près de 1000 patients de réanimation souffrant d'IRA sévère nécessitant l'EER. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si l'HDI n'est pas inférieure à l'EER continue sur un critère de jugement composite incluant le décès, la non-récupération rénale et la dépendance à l'EER à J 90 chez les patients de réanimation.

Nous profiterons de cette étude pour opérer la validation externe de l'UNDERSCORE décrit dans l'étude DOORS. Les variables étant facilement récupérables et aucune consigne particulière ne sera donnée aux investigateurs.

Nous organiserons également la collecte d'une biobanque comme pour AKIKI 2 de prélèvements sanguins et urinaire à différents moments de la prise en charge. Nous mènerons cette fois des analyses dynamiques (avec donc la possibilité d'analyser des biomarqueurs à J0 de la prise en charge, à la sortie de réanimation ainsi qu'à J90).

Figure 13 Schéma général de l'étude ICRAKI et biobanking



## 10: LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN LIEN AVEC LA THESE

### Publications

-**Chaïbi K.**, Ehooman F., Pons B. et al. Long-term outcomes after severe acute kidney injury in critically ill patients: the SALTO study. *Annals of Intensive Care Medicine*. Mars 2023

IF: 10.32 rang B

-**Chaïbi K.**, Dreyfuss D.; Gaudry S. Debate: Intermittent Hemodialysis versus Continuous Kidney Replacement Therapy in the Critically Ill: The Choice Should Be Evidence-Based. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, February 01, 2023.

IF: 10.61 rang A

-**Chaïbi K.**, Dao M, Pham T, Gumucio-Sanguino VD, Di Paolo FA, Pavot A, Cohen Y, Dreyfuss D, Pérez-Fernandez X, Gaudry S. Severe Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1299–1301 IF: 30.53 rang A

-Gaudry S, Hajage D, Benichou N\*, **Chaïbi K\***, Barbar S, Zarbock A, Lumlertgul N, Wald R, Bagshaw SM, Srisawat N, Combes A, Geri G, Jamale T, Dechartres A, Quenot J-P, Dreyfuss D. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data metaanalysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2020;395:1506–1515. IF: 202.73 rang A+

- **Predictive factors of success after weaning attempt of RRT - Deciding On patients Orientations after Renal replacement therapy Stopping (The DOORS study)** (en cours de soumission)
- **Biomarkers to predict the need for renal replacement therapy in severe acute kidney injury - bioMARKers in acute Kidney Injury Settings to predict Interventions** (en cours de soumission)

## **Communications**

### ***Congrès international (premier auteur présentant la communication)***

Communication orale à l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

- 2022: Urinary CCL14 biomarker to predict renal replacement therapy initiation in critically ill patients with severe acute kidney injury?

Communication orale en congrès international à l'European Renal Study Cell Group (ERSCG) à Chypre

- 2022: “Urinary CCL14 biomarker to predict renal replacement therapy initiation in critically ill patients with severe acute kidney injury?”

### ***Congrès national (premier auteur présentant la communication)***

Présentations dans le cadre de communication orales à la Société de Réanimation de Langue Française

- 2018: "Long term outcomes of patients with severe acute kidney injury in ICU"
- 2022: “Urinary CCL14 biomarker to predict renal replacement therapy initiation in critically ill patients with severe acute kidney injury?”
- 2022: “Severe acute kidney injury in severe SARS COV2”

Présentations aux « Schools days ED 394 »

2021: “Long term outcomes of patients with severe acute kidney injury in ICU”

2022: “Urinary CCL14 biomarker to predict renal replacement therapy initiation in critically ill patients with severe acute kidney injury?”

***Sur invitation identifiée à un congrès international***

Invitation orateur congrès TCS-ECOS 2023 “ Renal recovery after severe acute kidney injury in ICU” (2023)

## 11 : REFERENCES

1. Gattinoni L, Quintel M. Fifty Years of Research in ARDS Why Is Acute Respiratory Distress Syndrome So Important for Critical Care? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1051–2.
2. Goulon M. La réanimation : naissance et développement d'un concept GOULON Maurice, ARTHUIS M., CARA M, LARCAN A [Internet]. Librairie Lavoisier. 2004 [cited 2018 May 22]. Available from: [https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/la-reanimation-naissance-et-developpement-d-un-concept/goulon/descriptif\\_2012466](https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/la-reanimation-naissance-et-developpement-d-un-concept/goulon/descriptif_2012466)
3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c179-184.
4. Davies FC, Weldon RP. A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF “ WAR NEPHRITIS.” *The Lancet*. 1917;190:118–20.
5. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. *Postgrad Med J*. 1952;28:191–2.
6. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:607–25.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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*. 2004;8:R204–12.
8. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology’s 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385:2616–43.
9. Schetz M, Schortgen F. Ten shortcomings of the current definition of AKI. *Intensive Care Med*. 2017;43:911–3.
10. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1510–8.
11. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2015;386:1465–71.
12. Molitoris BA, Reilly ES. Quantifying Glomerular Filtration Rates in Acute Kidney Injury: A Requirement for Translational Success. *Semin Nephrol*. 2016;36:31–41.
13. Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1034–42.
14. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Hung AM, Speroff T, Ikizler TA, et al. Outpatient Nephrology Referral Rates after Acute Kidney Injury. *JASN*. 2012;23:305–12.
15. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2231–8.
16. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, Dierkhising RA, Bergstralh EJ, Chawla LS, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1168–74.
17. Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet*. 2017;389:779–81.
18. Mar D, Gharib SA, Zager RA, Johnson A, Denisenko O, Bomsztyk K. Heterogeneity of epigenetic changes at ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute kidney injury genes. *Kidney Int*. 2015;88:734–44.
19. Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, Hinze C, Gao X, Huai Shen T, et al. Unique Transcriptional Programs Identify Subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1729–40.
20. Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalvez G, Carriedo D, Ballén-Barragán A, Villar-Fernández A, et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. *Intensive Care*



Med Exp. 2019;7:45.

21. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411–23.
22. Chaïbi K, Dao M, Pham T, Gumucio-Sanguino VD, Di Paolo FA, Pavot A, et al. Severe Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1299–301.
23. Dépret F, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Fournier M-C, et al. Incidence and Outcome of Subclinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:822–9.
24. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122–33.
25. 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;383:240–51.
26. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018;379:1431–42.
27. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Clermont G, Kane-Gill SL, Handler SM, et al. AKI in low-risk versus high-risk patients in intensive care. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:187–96.
28. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, et al. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:371–9.
29. 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;6:118.
30. 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 Internal Medicine.* 2020;180:402–10.
31. Chaïbi K, Ehooman F, Pons B, Martin-Lefevre L, Boulet E, Boyer A, et al. Long-term outcomes after severe acute kidney injury in critically ill patients: the SALTO study. *Ann Intensive Care.* 2023;13:18.
32. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009;302:1179–85.
33. 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.* 2015;19:221.
34. 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;19:383.
35. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:223–8.
36. 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.* 2011;6:2567–72.
37. 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;126:39–46.
38. 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;141:144–50.
  39. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:784–91.
  40. 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;298:F1078-1094.
  41. Jamme M, Legrand M, Geri G. Outcome of acute kidney injury: how to make a difference? *Ann Intensive Care*. 2021;11:60.
  42. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 2005;294:813–8.
  43. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281:F887-899.
  44. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37:85–98.
  45. Meola M, Samoni S, Petrucci I, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Post-Renal Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2016;188:64–8.
  46. Maiden MJ. Chapter 17 - Experimental Models of Acute Kidney Injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology (Third Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2019 [cited 2020 Feb 16]. p. 99-105.e1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449427000170>
  47. Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, Bellomo R. Histopathology of Septic Acute Kidney Injury: A Systematic Review of Experimental Data. *Crit Care Med*. 2016;44:e897-903.
  48. Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, Finnis ME, Chapman MJ, Kuchel TR, et al. Structure and Function of the Kidney in Septic Shock. A Prospective Controlled Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:692–700.
  49. Lankadeva YR, Kosaka J, Iguchi N, Evans RG, Booth LC, Bellomo R, et al. Effects of Fluid Bolus Therapy on Renal Perfusion, Oxygenation, and Function in Early Experimental Septic Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2019;47:e36–43.
  50. Ma S, Evans RG, Iguchi N, Tare M, Parkington HC, Bellomo R, et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. *Microcirculation*. 2019;26:e12483.
  51. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;109:e95-100.
  52. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*. 2008;36:S198-203.
  53. Calzavacca P, Evans RG, Bailey M, Bellomo R, May CN. Variable responses of regional renal oxygenation and perfusion to vasoactive agents in awake sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309:R1226-1233.
  54. Molitoris BA, Chan LK, Shapiro JI, Conger JD, Falk SA. Loss of epithelial polarity: a novel hypothesis for reduced proximal tubule Na<sup>+</sup> transport following ischemic injury. *J Membr Biol*. 1989;107:119–27.
  55. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371:58–66.
  56. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 1996;334:1448–60.
  57. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:712–9.

58. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43:855–66.
59. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:241–57.
60. Lazzeri E, Mazzinghi B, Romagnani P. Regeneration and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:248–53.
61. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:264–76.
62. Wen X, Murugan R, Peng Z, Kellum JA. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol.* 2010;165:39–45.
63. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, Mugford JW, Soeung S, Duffield JS, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell.* 2008;2:284–91.
64. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1765–76.
65. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Network Open.* 2020;3:e2019209.
66. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:293–9; discussion 299.
67. Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008;241:78–83.
68. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, Jang HR, Watkins T, Cheadle C, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298:F1472-1483.
69. Denning GM, Ackermann LW, Barna TJ, Armstrong JG, Stoll LL, Weintraub NL, et al. Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissues. *Peptides.* 2008;29:83–92.
70. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Bellato V, et al. Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock. *Clin Chem.* 2018;64:1361–9.
71. 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.* 2020;46:943–53.
72. Bagshaw SM, Al-Khafaji A, Artigas A, Davison D, Haase M, Lissauer M, et al. External validation of urinary C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14) for prediction of persistent acute kidney injury. *Crit Care.* 2021;25:185.
73. Benichou N, Gaudry S, Dreyfuss D. The artificial kidney induces acute kidney injury: yes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 20]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05891-9>
74. Meersch M, Zarbock A, Küllmar M. Renal biomarkers for the initiation of renal replacement therapy—is this the future? *J Thorac Dis.* 2018;10:S3229–32.
75. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44:323–36.
76. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39:101–8.
77. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute

- kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397:1293–300.
78. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
79. Rehfeld L, Funk E, Jha S, Macheroux P, Melander O, Bergmann A. Novel Methods for the Quantification of Dipeptidyl Peptidase 3 (DPP3) Concentration and Activity in Human Blood Samples. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2019;3:943–53.
80. Ernst A, Köhrle J, Bergmann A. Proenkephalin A 119–159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation. *Peptides*. 2006;27:1835–40.
81. Ng LL, Sandhu JK, Narayan H, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, et al. Proenkephalin and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:280–9.
82. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, a Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration \*. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:39739–48.
83. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:105.
84. Ralto KM, Rhee EP, Parikh SM. NAD<sup>+</sup> homeostasis in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:99–111.
85. Poyan Mehr A, Tran MT, Ralto KM, Leaf DE, Washco V, Messmer J, et al. De novo NAD<sup>+</sup> biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med*. 2018;24:1351–9.
86. Fontecha-Barriuso M, Lopez-Diaz AM, Carriazo S, Ortiz A, Sanz AB. Nicotinamide and acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2021;14:2453–62.
87. Picod A, Deniau B, Vaïttinada Ayar P, Genest M, Julian N, Azibani F. Alteration of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Shock: Role of the Dipeptidyl Peptidase 3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:526–7.
88. Jha S, Taschler U, Domenig O, Poglitsch M, Bourgeois B, Pollheimer M, et al. Dipeptidyl peptidase 3 modulates the renin–angiotensin system in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295:13711–23.
89. von Groote T, Albert F, Meersch M, Koch R, Porschen C, Hartmann O, et al. Proenkephalin A 119-159 predicts early and successful liberation from renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a post hoc analysis of the ELAIN trial. *Crit Care*. 2022;26:333.
90. Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal Kidney-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2022;386:964–75.
91. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397:1293–300.
92. Shawwa K, Kompotiatis P, Sakhuja A, McCarthy P, Kashani KB. Prolonged exposure to continuous renal replacement therapy in patients with acute kidney injury. *J Nephrol*. 2022;35:585–95.
93. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43:1198–209.
94. Katulka RJ, Al Saadon A, Sebastianski M, Featherstone R, Vandermeer B, Silver SA, et al. Determining the optimal time for liberation from renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis (DOnE RRT). *Critical Care*. 2020;24:50.
95. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al.

- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021;49:e1063.
96. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37:2576–82.
97. Katayama S, Uchino S, Uji M, Ohnuma T, Namba Y, Kawarazaki H, et al. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:453–7.
98. Wu V-C, Ko W-J, Chang H-W, Chen Y-W, Lin Y-F, Shiao C-C, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2008;34:101–8.
99. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:556–64.
100. Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2017;41:138–44.
101. Conger JD. Does Hemodialysis Delay Recovery from Acute Renal Failure? *Seminars in Dialysis*. 3:146–8.
102. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. 2010;36:471–8.
103. Network TVARFT. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:7–20.
104. Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, Khankin EV, Bhasin MK, Kim W, et al. PGC1 $\alpha$  drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*. 2016;531:528–32.
105. Trammell SAJ, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016;7:12948.
106. Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, De Franco F, van der Velpen V, Gariani K, et al. De novo NAD<sup>+</sup> synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature*. 2018;563:354–9.
107. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. 2010;16:535–43.
108. Kang HM, Ahn SH, Choi P, Ko Y-A, Han SH, Chinga F, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med*. 2015;21:37–46.
109. Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, et al. PGC-1 $\alpha$  promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest*. 2011;121:4003–14.
110. Zheng M, Cai J, Liu Z, Shu S, Wang Y, Tang C, et al. Nicotinamide reduces renal interstitial fibrosis by suppressing tubular injury and inflammation. *J Cell Mol Med*. 2019;23:3995–4004.
111. Burrell LM, Burchill L, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Velkoska E. Chronic kidney disease: cardiac and renal angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 expression in rats after subtotal nephrectomy and the effect of ACE inhibition. *Experimental Physiology*. 2012;97:477–85.
112. Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*. 2010;122:717–28, 18 p following 728.

113. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43:730–49.
114. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2018;44:598–605.
115. 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.* 2019;23:148.
116. Legrand M, Futier E, Leone M, Deniau B, Mebazaa A, Plaud B, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors continuation versus discontinuation on outcome after major surgery: protocol of a multicenter randomized, controlled trial (STOP-or-NOT trial). *Trials.* 2019;20:160.

## 12 : TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b>	<b>Variation globale de l'incidence de l'IRA .....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 2</b>	<b>L'évolution des définitions de l'IRA .....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 3</b>	<b>Vue d'ensemble simplifiée de la physiopathologie de l'IRA illustrant l'hétérogénéité en matière d'étiologie, de présentation clinique, de progression et de devenir des patients .....</b>	<b>19</b>
<b>Figure 4</b>	<b>Modèle conceptuel de schéma d'évolution de l'IRA en réanimation .....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 5</b>	<b>Conséquences indirectes de la réanimation sur le rein .....</b>	<b>25</b>
<b>Figure 6</b>	<b>État des connaissances physiopathologiques sur la récupération rénale en 1996 (concept de récupération « ad integrum »).....</b>	<b>28</b>
<b>Figure 7</b>	<b>État des connaissances physiopathologiques sur la récupération rénale en 2014.....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 8</b>	<b>Principes physiopathologiques régissant la maladie rénale de l'agression à la récupération à long terme.....</b>	<b>33</b>
<b>Figure 9</b>	<b>Mécanisme d'action de CCL14.....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 10</b>	<b>Frise chronologique et compréhensive des travaux menés sur la récupération rénale après épisode d'IRA sévère.....</b>	<b>38</b>
<b>Figure 11</b>	<b>Evolution de l'IRA en réanimation et de l'impact d'une agression sur la trajectoire rénale.....</b>	<b>125</b>
<b>Figure 12</b>	<b>Caractéristiques physiopathologiques des dommages cardiaques post IRA.</b>	<b>129</b>
<b>Figure 13</b>	<b>Schéma général de l'étude ICRAKI et biobanking.....</b>	<b>131</b>

## 13: RESUME

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère représente un enjeu médical crucial en réanimation en raison de sa fréquence et de sa morbidité élevée. Malgré les progrès en techniques d'épuration extrarénale (EER) et en soins intensifs, la prise en charge des patients atteints d'IRA demeure complexe. Dans ce contexte, l'identification des signes de récupération rénale et la compréhension des mécanismes sous-jacents sont essentiels pour améliorer les perspectives cliniques des patients atteints de cette affection. Ce travail est divisé en trois volets, chacun centré sur un aspect et une temporalité spécifique de la récupération rénale.

La première partie visait à évaluer l'utilité d'un panel de biomarqueurs urinaires et plasmatiques (CCL14, KIM1, DPP3, PenKid, Nicotinamide, M2PY et MNM) pour prédire la nécessité d'initier une EER en réanimation dans les 72 heures suivant l'apparition d'une IRA sévère. Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude AKIKI 2, pour laquelle une biobanque de prélèvements sanguins et urinaires était disponible. Nous avons établi un critère de jugement principal, objectif et reproductible, fondé sur des données récentes de la littérature, considérant la nécessité comme liée aux critères suivants : oligo-anurie de plus de 72 heures, urée supérieure à 40 mmol/L et conditions mettant en jeu le pronostic vital immédiat (œdème aigu du poumon réfractaire aux diurétiques, acidose métabolique profonde et hyperkaliémie menaçante). Nous n'avons pas été en mesure de démontrer une utilité de ce panel dans ce contexte, quelle que soit la sous-population de patients, ses performances étant inférieures ou égales à celles de marqueurs couramment dosés comme la créatininémie.

La deuxième partie s'est concentrée sur la prédiction du succès du sevrage de l'EER. Nous avons fusionné les cohortes AKIKI et AKIKI 2 (patients ayant connu un épisode d'IRA sévère en réanimation) et sélectionné les patients traités selon une stratégie dite d'attente (critères



précédemment définis et qui tendent à faire consensus) pour qui un sevrage de l'EER a été tenté. Un échec a été défini comme une nouvelle session d'EER ou un décès dans les sept jours suivant la tentative. L'analyse multivariée a identifié le choc septique à l'admission, la diurèse, la ventilation mécanique et les catécholamines le jour après la tentative, ainsi que la durée de l'EER comme des variables associées au succès. À partir de ces résultats, nous avons élaboré un score, l'UNDERScore (UNplugging a Dialysis catheter in the context of an Endgame RRT process), pour aider le clinicien à envisager le sevrage de l'EER. Ce score sera validé prospectivement dans le cadre de l'étude ICRAKI à venir, centrée sur les modalités d'EER en réanimation.

Enfin, la dernière partie a consisté en un suivi prospectif des patients inclus dans l'étude AKIKI afin d'évaluer la survie, la fonction rénale et la qualité de vie à long terme d'une population ayant fait un épisode d'IRA sévère en réanimation. La médiane de suivi a été de 3,35 années après l'épisode. Dans cette population grevée d'une forte mortalité à 60 jours, il a été observé chez 20% des survivants une dégradation de la fonction rénale à 4 ans.

---

Severe Acute Kidney Injury (AKI) represents a critical medical challenge in intensive care units (ICU) due to its frequency and high morbidity and mortality. Despite advancements in Renal Replacement Therapy (RRT) techniques and intensive care, the management of patients with AKI remains complex. In this context, identifying signs of renal recovery and understanding the underlying mechanisms are crucial for improving the clinical outcomes of patients suffering from this condition. This work is divided into three sections, each focusing on a specific aspect and timeframe of renal recovery.

The first section aimed to evaluate the utility of a panel of urinary and plasma biomarkers (CCL14, KIM1, DPP3, PenKid, Nicotinamide, M2PY, and MNM) to predict the need to initiate RRT in ICU within 72 hours following the onset of severe AKI. This is an ancillary study of the AKIKI 2 study, for which a biobank of blood and urine samples was available. We established a primary objective and reproducible endpoint based on recent literature, considering the necessity as one of the following criteria: oligo-anuria for more than 72 hours, urea levels above 40 mmol/L, and conditions that are immediately life-threatening (acute pulmonary edema unresponsive to diuretics, profound metabolic acidosis, and life-threatening hyperkalemia). This panel did not prove to be useful in this context, regardless of the patient subpopulation, with performances equal to or less than commonly measured markers like creatinine levels.

The second section focused on predicting successful weaning from RRT. We merged the AKIKI and AKIKI 2 cohorts (patients who experienced an episode of severe AKI in ICU) and selected patients treated with a "standard delayed" strategy (previously defined criteria that are starting to gain consensus) for whom weaning from RRT was attempted. Failure was defined as a new RRT session or death within seven days following the attempt. Multivariate analysis

identified septic shock upon admission, urine output, mechanical ventilation and vasopressive agent the day after the attempt, as well as the duration of RRT, as factors associated with success. Based on these findings, we developed a score, the UNDERSCORE (UNplugging a Dialysis catheter in the context of an Endgame RRT process), to assist clinicians in considering weaning from RRT. This score will be prospectively validated in the context of the upcoming ICRAKI study, focusing on RRT modalities in ICU.

Finally, the last section consisted in a prospective follow-up of patients included in the AKIKI study to evaluate the long-term survival, renal function, and quality of life in a population that experienced an episode of severe AKI in ICU. The median follow-up was 3.35 years after the episode. In this population burdened by high mortality at D60, a decline in renal function was observed in 20% of survivors at 4 years.