

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜÈ EN RÉANIMATION : QUELS CRITÈRES ? QUELLE CLASSIFICATION ?

Chloé Le Gall, Laurent Jacob

Hôpital Saint Louis, service de réanimation chirurgicale, 1 avenue Claude Vellefaux, 75745 Paris cedex 10

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit classiquement par une altération brutale de la fonction d'épuration du rein, se matérialisant par une diminution du débit de filtration glomérulaire [1]. Cette définition présente l'inconvénient de limiter la fonction rénale à la fonction glomérulaire sans prendre en compte la fonction tubulaire. Or, si la filtration glomérulaire peut être altérée dans tout type d'atteinte rénale, elle n'en est qu'un reflet indirect pour toute pathologie autre que glomérulaire.

La multiplicité des marqueurs et des valeurs seuil choisis en pratique pour définir l'insuffisance rénale aiguë, mise en évidence par plusieurs revues de la littérature [2], pose problème et complique considérablement la recherche dans ce domaine. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation et le pronostic qui y est lié nécessitent une définition unique et une classification en différents stades de gravité, par analogie aux définitions existant pour le sepsis et le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les classifications RIFLE puis AKIN ont été développées dans ce but. Par ailleurs, l'intérêt d'un dépistage précoce motive le développement de nouveaux marqueurs plus sensibles que la créatininémie et la diurèse, une prise en charge rapide augmentant les chances de réversibilité de l'atteinte rénale.

Il est bien établi que la présence d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient de réanimation est un facteur de mauvais pronostic. Elle est d'une part associée à une majoration de la mortalité, estimée alors entre 45 et 70 % [3-5] et stable au cours des dernières années. D'autre part, elle augmente la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, le risque d'insuffisance rénale chronique et de recours prolongé à la dialyse, et les coûts liés à l'hospitalisation [6-9].

En réanimation, l'insuffisance rénale aiguë est le motif d'admission chez 1 % des patients et survient de façon intercurrente chez 5 à 8 % des patients [10].

L'hospitalisation en réanimation est en effet une situation à risque d'insuffisance rénale aiguë, les facteurs de risque ayant tendance à se surajouter : hypovolémie, défaillance cardiaque, médicaments néphrotoxiques, injection de produit de contraste, patient âgé et/ou insuffisant rénal chronique. Une vision épidémiologique globale est rendue difficile par la diversité des critères employés pour définir l'insuffisance rénale aiguë. Pour pallier ce manque, une étude multicentrique internationale évalue la présence d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients de réanimation en prenant comme critères une diurèse < 200 ml sur 12 h et/ou une urémie > 30 mmol.l⁻¹ et trouve une incidence de 5,7 % [4].

Les phénomènes d'ischémie-reperfusion, entraînant l'activation de cellules et de médiateurs de l'inflammation ainsi que la libération de radicaux libres, rendent probablement compte de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans la plupart des situations cliniques de réanimation [11].

La classification étiologique classique en insuffisance rénale pré-rénale (ou fonctionnelle), rénale (ou parenchymateuse) et post-rénale (ou obstructive) garde tout son intérêt en pratique clinique. En réanimation, il s'agit ainsi dans la majorité des cas d'insuffisances rénales fonctionnelles (30-60 %), par baisse de la pression de perfusion rénale ou du débit sanguin rénal. Parmi les causes d'insuffisance rénale organique, la nécrose tubulaire aiguë est prédominante (80 % des causes parenchymateuses). Les insuffisances rénales obstructives restent plus rares (1-10 %) mais à évoquer et à éliminer par l'échographie systématiquement compte tenu de leur bon pronostic lorsque l'obstacle est levé précocement.

Pour tenter de diminuer l'incidence et d'améliorer le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation, il apparaît essentiel de bien comprendre les mécanismes impliqués dans sa survenue, d'adopter une définition unique et de pouvoir évaluer sa gravité. Les limites des marqueurs classiquement utilisés nécessitent de développer de nouveaux marqueurs plus sensibles et éventuellement plus spécifiques du type d'atteinte rénale.

1. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le rein est un organe sensible à l'hypoxie et la survenue de phénomènes d'ischémie-reperfusion est impliquée dans la plupart des insuffisances rénales aiguës en réanimation.

La perfusion rénale est hétérogène, le débit sanguin médullaire ne représentant qu'un quart du débit sanguin rénal. Paradoxalement, les cellules tubulaires ont des besoins énergétiques importants, principalement liés à la pompe Na-K-ATPase. Cet équilibre précaire est donc à fort risque de déstabilisation en cas d'hypoperfusion rénale ou d'augmentation des échanges de solutés.

Le rein sain a la faculté de s'adapter aux variations du débit sanguin rénal par plusieurs mécanismes protecteurs [12]. Tout d'abord, une autorégulation par vasodilatation de l'artériole glomérulaire afférente et vasoconstriction de l'artériole efférente est mise en jeu lorsque la pression artérielle systolique reste comprise entre 80 et 170 mmHg. Il existe aussi un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire : lorsque la concentration de NaCl tubulaire à la fin de la branche ascendante de l'anse de Henlé augmente, il se produit une vasoconstriction de l'artériole afférente entraînant une baisse du DFG. Enfin, la stimulation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone entraîne une augmentation de la réabsorption du liquide filtré.

Une insuffisance rénale dite pré-rénale ou fonctionnelle survient en cas d'hypoperfusion rénale quand les mécanismes protecteurs sont dépassés. Cette hypoperfusion rénale peut survenir dans un contexte de perturbations hémodynamiques systémiques (déshydratation, sepsis, défaillance cardiaque) ou localisées (syndrome hépato-rénal). La fonction tubulaire est épargnée à ce stade et le rein conserve son pouvoir de concentration des urines. L'amélioration de la perfusion rénale entraîne la réversibilité des perturbations observées.

Une ischémie apparaît lorsqu'une telle situation se prolonge ou en présence de substances - les produits de contraste iodés notamment - entraînant une vasoconstriction prolongée de l'artéiole afférente. Les lésions observées en cas de nécrose tubulaire aiguë sont liées non seulement à l'ischémie mais aussi à la reperfusion, par libération d'espèces réactives oxygénées et nitrogènes [11]. Il s'agit de lésions tubulaires avec perte du pouvoir de concentration des urines et rétrodiffusion du filtrat glomérulaire par perte des jonctions serrées intercellulaires (dites tight junctions), mais aussi de lésions endothéliales. Ces dernières rendent compte du phénomène de no reflow par formation de microthrombi et vasoconstriction, liés à la libération de médiateurs de l'inflammation.

La réduction du débit de filtration glomérulaire est alors liée à la vasoconstriction intra-rénale, à une baisse du coefficient d'ultrafiltration sous l'effet de médiateurs hormonaux et à une augmentation de la pression hydrostatique intra-tubulaire par obstruction des tubules.

2. LES MARQUEURS DE LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

2.1. CRÉATININE

La créatinine, protéine intrinsèque d'origine musculaire, présente la singularité d'être totalement filtrée au niveau du glomérule rénal et non réabsorbée par le tubule. Son monitoring aisé, aussi bien dans le sang que dans les urines, en a fait le marqueur de choix pour l'évaluation de la filtration glomérulaire rénale.

Toutefois, l'utilisation de la créatinine pour la détection, l'évaluation de la sévérité et le suivi d'une insuffisance rénale aiguë présente des limites importantes.

Ainsi, l'origine musculaire de la créatinine rend compte des principaux facteurs influençant sa production et donc sa concentration plasmatique : l'âge, le sexe, la race et le poids. Les valeurs de créatininémie normales varient ainsi selon la masse musculaire des individus et on ne peut donner un seuil unique pour la détection d'une insuffisance rénale. Ceci rend difficile l'interprétation des résultats, principalement lorsque la créatininémie n'est pas très élevée. De même, il semble difficile de déterminer des valeurs seuil de créatininémie pour classer les patients en différents stades de gravité.

L'augmentation de la créatininémie par rapport à une valeur de base est probablement la donnée la plus informative et la seule qui permette d'affirmer le caractère aigu d'une insuffisance rénale. Se pose alors le problème d'obtenir une valeur de référence : on dispose inconstamment d'une créatininémie antérieure. Il se pose aussi la question de savoir quel écart est significatif par rapport à la valeur de référence, aussi bien pour le diagnostic positif que pour l'évaluation de la gravité.

La concentration plasmatique de créatinine dépend de sa production et de son élimination urinaire principalement, ainsi que de son volume de distribution,

mais ce dernier a un rôle plus marginal. Ainsi, l'évolution de la créatininémie peut être dissociée de celle de la filtration glomérulaire [13].

Le dernier écueil important de l'utilisation de la créatininémie pour le dépistage d'une insuffisance rénale aiguë est une augmentation retardée par rapport à la baisse du DFG. En effet, l'augmentation de la créatininémie se fait par accumulation et, si on considère une production de 10 à 20 mmol.j⁻¹ de créatinine, un arrêt brutal de la filtration n'entraînera qu'une augmentation de 200 µmol.l⁻¹ par jour de la créatininémie [14, 15]. De plus, il n'y a accumulation et donc augmentation de la créatinine plasmatique qu'à partir d'une diminution de près de 50 % du DFG. Une augmentation significative de la créatininémie apparaît comme un marqueur très spécifique mais peu sensible d'insuffisance rénale aiguë, une baisse du DFG n'étant repérée que dans 60 % de cas par une augmentation de la créatininémie.

La clairance de la créatinine est un indicateur plus précis de la filtration glomérulaire.

Deux formules permettent de la calculer à partir de la créatininémie et de différents facteurs pouvant influencer sa valeur. La formule de Cockcroft et Gault intègre ainsi l'âge, le sexe et le poids [16] :

CI = {poids x (140-âge) x 1,05 (femme) ou 1,24 (homme)} / créatininémie

avec CI = clairance de créatinine en ml.min⁻¹ ; poids en kg ; créatininémie en µmol.l⁻¹.

La formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), développée secondairement et plus complexe, intègre l'âge, le sexe, la race, l'urémie et l'albuminémie [17] :

CI = 170 x créatininémie exp[-0,999] x âge exp[-0,176] x urémie exp[-0,170] x albuminémie exp[+0,318] x (0,762 si femme) x (1,18 si de race noire)

avec créatininémie en mg.dl⁻¹ ; urémie en mg.dl⁻¹ ; albuminémie en g.dl⁻¹.

Ces formules ont été évaluées en les comparant à la clairance mesurée de l'inuline, mais aussi entre elles, dans différentes populations de patients. Les clairances calculées à partir des deux formules étaient concordantes entre elles et avec la clairance de l'inuline pour la plupart des patients (hors réanimation), avec tout de même une supériorité de la formule MDRD chez les patients de plus de 65 ans [18]. On note aussi une moindre fiabilité de la clairance calculée, quelle que soit la formule utilisée, chez les patients obèses [19]. Toutefois, ces formules ne permettent une bonne approximation du débit de filtration glomérulaire qu'à l'état stable puisqu'elles ne prennent pas en compte les variations de l'élimination urinaire de la créatinine ni celles du volume de distribution. Ceci limite leur utilisation chez les patients de réanimation présentant une insuffisance rénale aiguë ; elles apparaissent peu fiables dans ce cas [20].

Chez les patients de réanimation, on évalue donc au mieux une insuffisance rénale aiguë par la clairance de créatinine mesurée à partir des taux de créatinine plasmatique et urinaire, par la formule $U \times V / P$. Compte tenu des variations rapides de la filtration glomérulaire chez ces patients, l'utilisation de la créatininurie dosée sur les urines des 24 h et associée à deux mesures de créatininémie à 24 h d'intervalle n'est pas adaptée. Dans ce contexte, on préfère donc utiliser la créatininurie mesurée sur un échantillon recueilli sur 1 h et la moyenne des créatininémies mesurées au début et à la fin de l'intervalle. La clairance de créatinine ainsi mesurée surestime modérément de débit de filtration glomérulaire,

tel que mesuré par la clairance de l'inuline. Ceci est dû à une sécrétion tubulaire de créatinine. Ces valeurs restent néanmoins bien corrélées [21]. La clairance de créatinine mesurée apparaît donc comme un bon marqueur de la filtration glomérulaire chez les patients de réanimation, avec des valeurs reproductibles d'un patient à l'autre. Plusieurs limites importantes persistent. L'une d'entre elles est que ces dosages multiples sont de réalisation difficile en pratique clinique, retardant le diagnostic. Une autre difficulté est que, là encore, diverses valeurs seuil, qu'elles soient absolues ou relatives, sont observées dans la littérature pour définir et classer une altération de la fonction rénale [2].

2.2. CYSTATINE C

La cystatine C, produite par la plupart des cellules nucléées, est totalement filtrée au niveau du glomérule rénal puis totalement réabsorbée et catabolisée au niveau du tubule proximal. Elle a été proposée comme un marqueur de la filtration glomérulaire plus précis que la créatinine plasmatique du fait de sa production constante [22], mais aussi de son indépendance supposée de l'âge, du sexe et de la masse musculaire [23-25].

De nombreuses études ont comparé l'efficacité de la cystatine C plasmatique à celle de la créatinine plasmatique pour estimer les variations du débit de filtration glomérulaire. Les résultats sont discordants mais une méta-analyse de 2002, réunissant 46 études, conclut que le débit de filtration glomérulaire est mieux corrélé à la cystatine C plasmatique qu'à la créatinine plasmatique : la cystatine C serait donc un meilleur marqueur [26].

Pourtant, plusieurs travaux ultérieurs montrent que la cystatine C varie non seulement avec l'âge, le poids et la masse musculaire, mais aussi avec le tabagisme, la fonction thyroïdienne, le statut inflammatoire et la présence d'une néoplasie [27]. La supériorité de la cystatine C par rapport à la créatinine plasmatique pour l'évaluation de la filtration glomérulaire est aussi remise en question, hormis pour certaines catégories de population : âges extrêmes, cirrhose, transplantation, dénutrition [27].

Dans le cas de l'insuffisance rénale aiguë, la cystatine C présente des limites similaires à celles de la créatinine puisque son augmentation se fait aussi par accumulation et est donc retardée par rapport à la baisse du DFG. Elle n'a ainsi pas montré d'avantage en termes de précocité du diagnostic par rapport à la créatinine. Par ailleurs, étant un marqueur de filtration glomérulaire, elle ne permet pas non plus d'évaluation directe de la fonction tubulaire. Enfin, compte tenu des variations interindividuelles observées, son interprétation nécessite une valeur de base et des seuils de significativité doivent être déterminés.

Dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation de la cystatine C à la place de la créatinine ne peut donc pas être recommandée.

2.3. DÉBIT URINAIRE

Le diagnostic d'une oligurie, classiquement définie par une diurèse $< 300 \text{ ml.j}^{-1}$ ou $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, ou d'une anurie nécessite l'élimination d'un obstacle sur les voies urinaires et, le plus souvent, la mise en place d'une sonde urinaire pour faciliter la surveillance. Une fois authentifiée, la réduction du débit urinaire est un signe évocateur d'une altération du DFG mais de sensibilité et de spécificité insuffisantes.

En effet, nombreuses sont les situations dans lesquelles l'évolution du débit urinaire ne suit pas celle du DFG. Une oligurie peut apparaître sans baisse du DFG et donc sans baisse, même retardée, de la clairance de créatinine si le débit urinaire baisse sous l'effet d'hormones ou d'autres médiateurs pouvant être libérés sous l'effet du froid, de la douleur, suite à un stress,... Ces phénomènes sont ainsi fréquemment observés en période postopératoire. Parallèlement, certaines néphropathies s'accompagnent d'une diurèse conservée voire augmentée : le rein n'élimine plus les déchets (la clairance de créatinine baisse) mais continue à éliminer la surcharge hydro-sodée. Une diurèse peut persister malgré une insuffisance rénale sévère à partir des néphrons valides. Enfin, l'administration de certains traitements – diurétiques notamment – peut perturber le rapport entre diurèse et DFG.

3. LES CLASSIFICATIONS RIFLE ET AKIN

Deux classifications successives ont été développées afin de mieux qualifier l'altération de la fonction rénale, par une définition et une gradation de sa sévérité uniques et consensuelles.

3.1. LA CLASSIFICATION RIFLE

Le groupe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) publie en 2004 la classification RIFLE, acronyme correspondant aux 5 stades d'atteinte rénale décrits : Risk, Injury, Failure, Loss et End stage kidney disease [28]. Elle est basée sur l'augmentation de la créatininémie, la baisse du DFG, la baisse de la diurèse et la durée de ces perturbations. Elle a ainsi pour but de déterminer le degré d'atteinte rénale et le délai d'évolution, d'individualiser les insuffisances rénales chroniques et la nécessité de recours à l'épuration extra-rénale.

Les trois premiers stades concernent les atteintes aiguës, soit par ordre de gravité croissante : risque d'atteinte rénale (R), atteinte rénale (I), déficit de la fonction rénale (F). Les deux derniers stades décrivent des insuffisances rénales persistantes nécessitant une épuration extra-rénale pendant > 4 semaines (L) et chroniques ou permanentes nécessitant le recours à l'épuration extra-rénale pendant > 3 mois (E) (Figure1).

La valeur pronostique de cette classification a été établie secondairement. Elle paraît ainsi efficiente pour la prédiction de la mortalité hospitalière, toutes pathologies confondues [29]. Il en va de même pour la prédiction de la mortalité en réanimation : la mortalité croît parallèlement à la classe (R, I ou F) [30]. De même, la classe F est associée à des scores de gravité APACHE II et SAPS II plus élevés que les classes R et I [31]. Il faut signaler que, parmi ces études, deux seulement étaient prospectives ; elles sont en accord avec les données précédentes [32, 33].

Cette classification présente plusieurs limites.

Elle est ainsi basée sur une évaluation de la filtration glomérulaire seule alors que nous avons vu le rôle prépondérant de la fonction tubulaire dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë intrinsèque en réanimation. De plus, l'utilisation de marqueurs de la filtration glomérulaire risque de retarder le dépistage d'une atteinte rénale.

Elle nécessite aussi de disposer d'une créatininémie ou d'un DFG de base. Les auteurs proposent d'extrapoler ces valeurs en considérant un DFG normal

de $95 \pm 20 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ chez la femme et de $120 \pm 25 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ chez l'homme ; on peut alors calculer la créatininémie de base « théorique » par la formule MDRD. Ceci n'est valable qu'en l'absence d'une insuffisance rénale chronique.

Les critères « augmentation de créatininémie » et « réduction de diurèse », correspondant à une même classe sont hétérogènes en termes de valeur pronostique [34, 35]. Il semble en fait que l'association de ces 2 critères a une meilleure valeur pronostique que la créatinine seule qui, elle-même, a une meilleure valeur pronostique que la diurèse seule [33].

De plus faibles variations de créatininémie que celles proposées dans la classe Risk pourraient avoir un impact pronostique [36].

Enfin, cette classification ne permet pas de différencier insuffisances rénales fonctionnelles et organiques.

3.2. LA CLASSIFICATION AKIN

La classification AKIN, du nom du réseau international d'experts réuni pour son élaboration (Acte Kidney Injury Network), publiée en 2007, est une version modifiée de la classification RIFLE [37].

Son but était d'affiner la définition de l'insuffisance rénale aiguë et de prendre en compte les principales critiques adressées à la classification RIFLE.

Elle ne comporte plus que trois stades, correspondant approximativement aux classes R, I et F de RIFLE tandis que les classes L et E correspondant aux insuffisances rénales persistantes ont été éliminées. Il s'agit donc beaucoup plus d'une vision instantanée de l'insuffisance rénale aiguë. La nécessité de recours à l'épuration extra-rénale classe directement le patient en stade 3 (Figure 1)

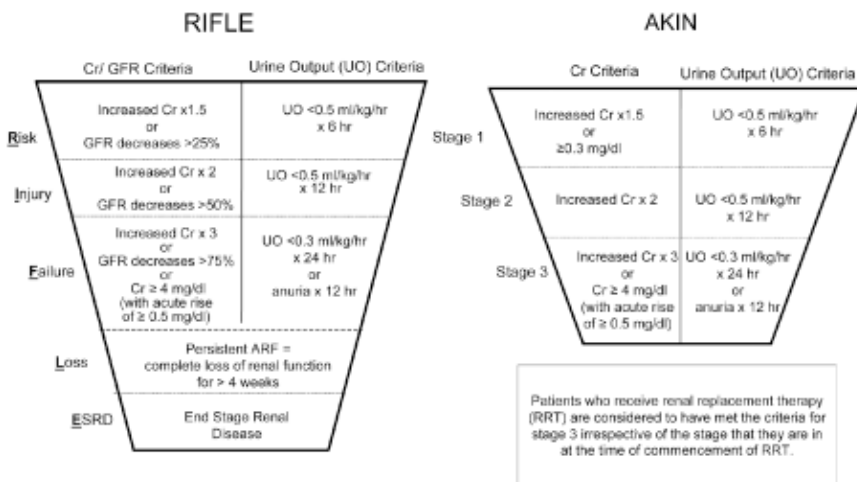


Figure 1 : Les classifications RIFLE et AKIN de l'insuffisance rénale aiguë [38].

Elle est toujours basée sur les variations de créatininémie et de diurèse mais exclut la notion de DFG, jugée à risque d'être mal exploitée en utilisant des clairances de créatinine calculées et non mesurées. Par-ailleurs, elle ajoute la notion d'augmentation de créatininémie en valeur absolue, ayant notamment son importance pour le stade 1 puisqu'il prend ainsi en compte de plus faibles variations de créatininémie (augmentation d'au moins $0,3 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$).

Les auteurs recommandent l'utilisation de deux créatininémies à 48 h d'intervalle pour rechercher une variation. Le but est de contourner le problème d'obtention d'une créatininémie de base. La valeur la plus basse dans l'intervalle de 48 h devient ici la créatininémie de base.

Il est mentionné d'exclure les causes « facilement réversibles » d'insuffisance rénale, c'est-à-dire un obstacle ou une cause pré-rénale.

Toutefois, la classification AKIN ne semble pas plus efficace pour déterminer le pronostic des patients, en réanimation ou non, que la classification RIFLE [39, 40]. D'après les résultats d'une large étude, portant sur plus de 22 000 patients, la classification AKIN serait même moins performante que la classification RIFLE pour prédire la mortalité en réanimation [41]. Ces études sont bien sûr critiquables : elles sont toutes rétrospectives, elles ne prennent pas en compte la réduction de diurèse – trop difficile à retracer a posteriori et les critères RIFLE ou AKIN sont fréquemment « adaptés » par les auteurs pour faciliter leur utilisation.

On peut néanmoins suggérer le rôle péjoratif de l'intervalle de 48 h proposé pour l'évaluation des variations de créatininémie. Des modifications plus lentes mais néanmoins significatives risquent ainsi de passer inaperçues.

De plus, nous avons précédemment évoqué l'absence de relation linéaire entre créatininémie et DFG. La classification AKIN, éliminant le critère « baisse du DFG », peut manquer une baisse du DFG jusqu'à 50 % de sa valeur normale et ne permet pas de faire la différence entre une baisse importante du DFG (s'il était initialement normal) ou modérée (s'il était initialement abaissé).

Par ailleurs, on peut lui adresser les mêmes reproches qu'à la classification RIFLE quant au choix des marqueurs et à l'hétérogénéité des critères compris dans un même stade.

L'exclusion des causes « facilement réversibles » reste une notion vague, sans définition précise et ne résolvant qu'imparfaitement le problème d'identification des insuffisances rénales fonctionnelles.

4. LES MARQUEURS DE SOUFFRANCE TISSULAIRE

Plusieurs biomarqueurs ont été évalués ces dernières années pour l'évaluation de la fonction rénale afin de pallier les limites des marqueurs de la filtration glomérulaire [42]. De nombreux candidats ont été proposés pour assumer avec plus ou moins de fiabilité le rôle de « troponine » rénale. Le marqueur « idéal » serait indépendant de toute autre variable ; il permettrait de détecter précocement une atteinte rénale parenchymateuse, de déterminer sa gravité et de suivre son évolution ; il serait spécifique des structures concernées, permettant la distinction des causes parenchymateuses et pré-rénales ; son dosage serait facile et peu coûteux.

Nous nous intéresserons ici aux trois principaux marqueurs étudiés : l'interleukine-18 (IL-18), la kidney injury molecule-1 (KIM-1) et la neurophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).

4.1. INTERLEUKINE-18

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire relarguée en cas de lésion des cellules tubulaires rénales.

Elle est dosée dans les urines, après centrifugation, par méthode ELISA. Ce dosage a l'avantage d'être rapide et peu coûteux.

L'élévation du taux urinaire d'IL-18 permettrait de distinguer une insuffisance rénale aiguë d'une insuffisance rénale chronique ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle ; elle ne serait pas influencée par la présence d'une infection urinaire [43].

Les données concernant sa capacité à détecter précocement une atteinte rénale parenchymateuse sont discordantes. Dans une cohorte de patients présentant une atteinte respiratoire de type Acute Lung Injury, l'élévation de l'IL-18 paraît bien corrélée à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë – définie par une augmentation de la créatininémie d'au moins 50 % de sa valeur de base, soit la classe R de RIFLE ; on observe une élévation de l'IL-18 significative 48 h avant l'élévation de la créatininémie [44]. Il en est de même après transplantation rénale [45]. Des résultats contradictoires sont retrouvés en réanimation, toutes pathologies confondues, et en postopératoire de chirurgie cardiaque : le taux d'IL-18 urinaire à l'admission est faiblement corrélé au développement d'une insuffisance rénale aiguë [46, 47].

Son intérêt pour prédire la gravité de l'atteinte rénale semble faible, avec une faible corrélation à la durée de l'insuffisance rénale [48] et à la nécessité de recours à l'épuration extra-rénale [46]. En revanche, le taux d'IL-18 est un bon marqueur pronostique en termes de mortalité [44, 46]. L'IL-18 étant une cytokine, elle est possiblement associée à l'état inflammatoire du patient, en dehors de toute atteinte rénale, état inflammatoire dont le rôle péjoratif est maintenant bien établi chez les patients de réanimation.

Nous ne disposons donc pas de suffisamment d'éléments pour préciser la place de l'IL-18 dans la stratégie diagnostique d'une insuffisance rénale aiguë.

4.2. KIDNEY INJURY MOLECULE-1

La KIM-1 est une protéine transmembranaire comprenant un ectodomaine, exprimée par les cellules du tubule proximal. Son ectodomaine est dosable dans les urines. La KIM-1 n'est pas détectable dans les urines ni sur les biopsies des patients indemnes de toute pathologie rénale [49]. Mais en cas d'ischémie tubulaire, elle est soumise à une up-regulation et son taux urinaire est alors bien corrélé au niveau d'expression à la surface des cellules tubulaires [49].

Son dosage se fait, comme pour l'IL-18, sur les urines centrifugées et par méthode ELISA.

Cette molécule semble efficace pour reconnaître les insuffisances rénales aiguës et différencier les causes parenchymateuses des causes pré-rénales et des insuffisances rénales chroniques [50]. Deux études réalisées en période postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, situation à haut risque rénal, sont en faveur d'une bonne sensibilité de KIM-1 pour le dépistage précoce d'une insuffisance rénale aiguë [51, 52]. Sa valeur pronostique concernant l'évolution de la fonction rénale et la mortalité n'a pas été mise en évidence.

Il y a donc encore trop peu de données pour connaître l'intérêt de KIM-1 dans le dépistage et l'évaluation d'une insuffisance rénale aiguë.

4.3. NEUTROPHILE GELATINE ASSOCIATED LIPOCALIN

Les techniques expérimentales de génomique et de protéomique tissulaire ont permis de reconnaître la place de la NGAL comme indicateur précoce de l'agression tissulaire rénale [53]. Le NGAL est une molécule de 25kDa appartenant à la famille des lipocalines et est sécrété par les polynucléaires neutrophiles chez lesquels elle joue un rôle dans les mécanismes de défense contre les bactéries [54-56]. Elle joue un rôle physiologique dans le métabolisme du fer en participant au transport transmembranaire du fer [57, 58]. Elle est également exprimée au niveau de différents tissus en réponse à l'ischémie-reperfusion. Dans le rein, elle est exprimée au niveau des structures tubulaires distales et représente un marqueur précoce de l'agression tissulaire. Depuis 2004, de nombreuses études cliniques ont confirmé l'intérêt de ce biomarqueur dans la reconnaissance précoce de l'agression rénale dans de nombreuses situations cliniques telles que la chirurgie, notamment cardiaque, la toxicité des produits de contraste iodés, de la ciclosporine ou du Cis-Platine, les polytraumatisés, l'insuffisance cardiaque ou l'identification aux urgences des patients à risque de développer une insuffisance rénale aiguë [54, 55, 59-72]. L'identification de ces patients est permise avec un délai de 24 à 48 h d'avance sur les variations de la créatinine plasmatique.

Dans le domaine de la transplantation rénale [45, 73-77], il a été montré que les reins présentant un retard de reprise de fonction exprimaient une synthèse de novo de NGAL objectivée par histochimie au niveau de biopsies réalisées 1 h après le déclampage artériel. De même le taux urinaire de NGAL est, dès la 6ème heure, significativement plus bas lorsque la reprise de fonction est précoce en comparaison avec les reprises de fonction tardive. Si la production tubulaire de NGAL participe à ce profil, le métabolisme rénal du NGAL filtré contribue également, par altération de la réabsorption tubulaire physiologique, à cette élévation du NGAL urinaire. Dans ce contexte, nous avons montré que le dosage sérié du NGAL plasmatique dans les suites de la transplantation rénale permettait de prédire dès la 12ème heure postopératoire l'évolution vers une reprise de fonction retardée (ESICM 2010, submitted) et ce notablement plus tôt que l'évaluation de la fonction rénale basée sur la créatinine et le débit urinaire. Ces résultats confirment la pertinence de ce biomarqueur dans ce modèle d'ischémie-reperfusion rénale, représenté par la transplantation, et ouvrent le champ à l'évaluation de stratégies de protection rénale ciblées sur les patients à risque de tubulopathie avant que les lésions ne soient définitivement constituées.

CONCLUSION

Si, dans le domaine de la cardiologie, les critères de définition de l'insuffisance coronaire ont beaucoup évolué au cours du temps, les approches diagnostiques de l'IRA n'avaient pas bougé jusqu'à récemment.

En effet, la pierre angulaire caractérisant l'IRA est la réduction récente du DFG, commune à toutes les étiologies, qui est reconnue sur l'élévation de la créatinine plasmatique. Ce critère présente des limites importantes principalement liées à son caractère retardé et au fait qu'il ne différencie pas les altérations fonctionnelles de la filtration glomérulaire des atteintes intrinsèques des autres segments du néphron.

L'hétérogénéité des critères employés dans la littérature a conduit à un consensus autour des classifications RIFLE et AKIN qui ont permis de donner un socle commun aux définitions proposées par les auteurs et de comparer les populations des différentes études. La pertinence de ces classifications est illustrée par la bonne corrélation pronostique retrouvée.

Il n'en demeure pas moins que ces classifications reposent sur une dysfonction rénale objectivée par une augmentation de la créatinine plasmatique et une baisse du débit urinaire, marqueurs retardés de l'atteinte rénale.

Plus récemment, une masse importante de données physiopathologiques a mis en lumière le rôle des phénomènes d'agression tissulaire rénale conduisant à l'IRA, conséquences locales de l'activation des réponses inflammatoires conduisant aux défaillances d'organes. C'est précisément dans ce registre que l'identification de biomarqueurs tels que le NGAL ou l'IL-18 prend tout son intérêt en permettant la reconnaissance précoce de l'agression rénale, avant que les dommages ne soient consolidés. Parmi ces marqueurs, le NGAL – urinaire ou plasmatique – semble aujourd'hui particulièrement pertinent pour l'identification précoce du stress tissulaire rénal. Ce dernier est également un marqueur de la sévérité de l'atteinte rénale. L'explosion des données de la littérature scientifique concernant ces biomarqueurs permet à terme d'envisager qu'ils puissent être inclus dans les critères diagnostiques de l'IRA péri-opératoire et en réanimation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bellomo, R., J.A. Kellum, and C. Ronco, Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*, 2004;30:33-7
- [2] Novis, B.K., et al., Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg*, 1994;78:143-9
- [3] Chen, Y.C., et al., Rifle classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shock*, 2009;31:139-45
- [4] Uchino, S., et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*, 2005;294: 813-8
- [5] Barrantes, F., et al., Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*, 2008;36: 1397-403
- [6] Oeyen, S., et al., Long-term outcome after acute kidney injury in critically-ill patients. *Acta Clin Belg Suppl*, 2007:337-40
- [7] Korkeila, M., E. Ruokonen, and J. Takala, Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med*, 2000;26: 1824-31
- [8] Bagshaw, S.M., Epidemiology of renal recovery after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2006;12:544-50
- [9] Delannoy, B., et al., Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: a multicentre prospective study. *Intensive Care Med*, 2009;35:1907-15
- [10] Nash, K., A. Hafeez, and S. Hou, Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 2002;39:930-6
- [11] Legrand, M., et al., Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med*, 2008;14:502-16
- [12] Ichai, C. and C. Giunti, [On which renal haemodynamic and renal function parameters can we act to protect the kidney?]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2005;24:148-60
- [13] Moran, S.M. and B.D. Myers, Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*, 1985;27:928-37

- [14] Stevens, L.A. and A.S. Levey, Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*, 2009;20:2305-13
- [15] Waikar, S.S. and J.V. Bonventre, Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2009;20: 672-9
- [16] Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976;16:31-41
- [17] Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999;130:461-70
- [18] Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 2003;41:1-12
- [19] Verhave, J.C., et al., The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int*, 2005;67:1967-73
- [20] Poggio, E.D., et al., Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005;16: 459-66
- [21] Shemesh, O., et al., Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 1985;28:830-8
- [22] Tenstad, O., et al., Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest*, 1996;56:409-14
- [23] Finney, H., D.J. Newman, and C.P. Price, Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*, 2000;37:49-59
- [24] Norlund, L., et al., Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest*, 1997;57:463-70
- [25] Vinge, E., et al., Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999;59:587-92.
- [26] Dharnidharka, V.R., C. Kwon, and G. Stevens, Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2002;40:221-6
- [27] Bagshaw, S.M. and R. Bellomo, Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*.
- [28] Bellomo, R., et al., 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
- [29] Uchino, S., et al., An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 2006;34: 1913-7
- [30] Ricci, Z., D. Cruz, and C. Ronco, The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*, 2008;73: 538-46
- [31] Abosaif, N.Y., et al., The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*, 2005;46: 1038-48
- [32] Ahlstrom, A., et al., Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am J Kidney Dis*, 2006;48: 262-8
- [33] Cruz, D.N., et al., North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007;2: 418-25
- [34] Hoste, E.A., et al., RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*, 2006;10: R73
- [35] Hoste, E.A. and J.A. Kellum, Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care*, 2006;12:531-7
- [36] Chertow, G.M. and S.M. Moe, Calcification or classification? *J Am Soc Nephrol*, 2005;16:293-5
- [37] Mehta, R.L., et al., Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007;11:R31
- [38] Cruz, D.N., Z. Ricci, and C. Ronco, Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. *Crit Care*, 2009;13: 211

- [39] Bagshaw, S.M., et al., A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2008;23:1203-10
- [40] Lopes, J.A., et al., Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*, 2008;12:R110
- [41] Ostermann, M. and R. Chang, Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*, 2008;12:R144
- [42] Coca, S.G., et al., Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*, 2008;73:1008-16
- [43] Parikh, C.R., et al., Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*, 2004;43:405-14
- [44] Parikh, C.R., et al., Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*, 2005;16:3046-52
- [45] Parikh, C.R., et al., Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2006;6:1639-45
- [46] Siew, E.D., et al., Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5:1497-505
- [47] Haase, M., et al., Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care*, 2008;12: R96
- [48] Parikh, C.R., et al., Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 2006;70:199-203
- [49] van Timmeren, M.M., et al., Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*, 2007;212:209-17
- [50] Han, W.K., et al., Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*, 2002;62:37-44
- [51] Han, W.K., et al., Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2008;73:863-9
- [52] Han, W.K., et al., Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009;4:873-82
- [53] Mishra, J., et al., Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003;14:2534-43
- [54] Bolignano, D., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*, 2008;52:595-605
- [55] Haase, M., et al., Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009;54:1012-24
- [56] Mori, K. and K. Nakao, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*, 2007;71:967-70
- [57] Bolignano, D., et al., NGAL: a new missing link between inflammation and uremic anemia? *Ren Fail*, 2009;31:622-3
- [58] Bolignano, D., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009;24: 3398-403
- [59] Aghel, A., et al., Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*.16:49-54
- [60] Bagshaw, S.M., et al., Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 36:452-61
- [61] Constantin, J.M., et al., Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care*. 25:176 e1-6
- [62] Cruz, D.N., et al., Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 36:444-51
- [63] de Geus, H.R., et al., Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin at ICU Admission Predicts for Acute Kidney Injury in Adult Patients. *Am J Respir Crit Care Med*.
- [64] Kumpers, P., et al., Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 14:R9
- [65] Liangos, O., et al., Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*, 200;14:423-31

- [66] Ling, W., et al., Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*, 2008;108:c176-81
- [67] Makris, K., et al., Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*, 2009;47:79-82
- [68] Mishra, J., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 2005;365:1231-8
- [69] Nickolas, T.L., et al., Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*, 2008;148:810-9
- [70] Shapiro, N.I., et al., The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med*. 56:52-59 e1
- [71] Shaker, O.G., A. El-Shehaby, and M. El-Khatib, Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology*. 61:731-6
- [72] Wasilewska, A., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol*. 25:889-97
- [73] Hall, I.E., et al., IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 21: 189-97
- [74] Lebkowska, U., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*, 2009;41:154-7
- [75] Malyszko, J., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a new and sensitive marker of kidney function in chronic kidney disease patients and renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2009;41:158-61
- [76] Malyszko, J., J.S. Malyszko, and M. Mysliwiec, Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant*, 2009;23:681-6
- [77] Mishra, J., et al., Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2006;21:856-63