

Stratégie diagnostique de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Diagnostic Strategies for Renal Impairment in the Intensive Care Unit

J. Demiselle · F. Beloncle · T.-H. Mezdad · J.-F. Augusto · N. Lerolle

Reçu le 12 mai 2015 ; accepté le 3 juillet 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation est une entité fréquente, qui s'intègre souvent dans un contexte d'agression rénale aiguë, dont les états de choc sont les principaux pourvoyeurs. Toutefois, l'IRA en réanimation peut être le symptôme d'une pathologie sous-jacente spécifique, dont le diagnostic et la prise en charge représentent un enjeu conditionnant le pronostic fonctionnel et vital du patient. L'objectif de cette revue est de présenter au praticien les différentes étiologies d'IRA en réanimation, avec leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques, ainsi que les moyens à sa disposition pour construire sa démarche diagnostique, en discutant leur validité chez le patient agressé de réanimation. L'anamnèse est une étape majeure de la réflexion clinique face à une IRA en réanimation ne s'intégrant pas dans le concept d'agression rénale aiguë. Enfin, la place et les indications de la ponction-biopsie rénale chez le patient de réanimation seront discutées.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Réanimation · Diagnostic

Abstract In the intensive care unit (ICU), most patients with high level of serum creatinine are now considered to have acute kidney injury (AKI). AKI results from several systemic aggressors such as sepsis, shock, or nephrotoxic drug. However, this may not be true in all patients. Indeed some ICU patients may suffer from a more specific form of acute renal failure. Prompt diagnosis and treatment are crucial for the prognosis of these patients. The aim of this article is to present an overview of renal failure that can be encountered in the ICU setting. It also aims at suggesting a diagnostic strategy taking into account the specificity of the ICU

patients. Finally, the indications of renal biopsy in the critically ill patients are discussed.

Keywords Acute kidney injury · Intensive care unit · Diagnosis

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une entité fréquente en réanimation, préoccupante par la lourde morbidité qui lui est associée [1,2]. Au-delà de la surmortalité liée à l'IRA en réanimation, des données récentes montrent que l'IRA est également associée à un risque d'évolution vers la maladie rénale chronique [3].

La majorité des IRA en réanimation s'intègre dans le concept d'agression/lésion rénale aiguë (*acute kidney injury*, AKI) résultant de facteurs systémiques multiples. Le facteur d'agression le plus fréquemment observé dans les données épidémiologiques est le sepsis sévère [4], notamment au stade de choc septique, suivi des autres états de choc (cardiogénique, hypovolémique). Les autres principaux facteurs d'agression identifiés dans la littérature sont une chirurgie lourde et la toxicité rénale des antibiotiques et des produits de contraste iodés [1,5]. L'agression rénale secondaire à ces facteurs d'agression systémique est communément associée au développement de lésions de nécrose tubulaire aiguë. Toutefois, les lésions rénales observées chez les patients et dans des modèles expérimentaux ne sont pas limitées à une nécrose tubulaire aiguë, suggérant une physiopathologie plus complexe [6,7]. Au cours des dernières années, de nombreux travaux de recherche portant sur l'IRA en réanimation se sont attachés à décrire son épidémiologie, à mieux comprendre sa physiopathologie unissant les facteurs d'agression et les lésions rénales, et à développer des outils permettant un diagnostic plus précoce et plus spécifique de l'IRA.

Bien que les AKI soient à l'origine de la majorité des atteintes rénales chez les patients de réanimation, d'autres causes d'IRA peuvent être observées chez ces patients. Plus

J. Demiselle · F. Beloncle · T.-H. Mezdad · N. Lerolle (✉)
Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare,
CHU d'Angers, 4, rue Larrey, F-49933 Angers cedex 09, France
e-mail : nicolas.lerolle@univ-angers.fr

J. Demiselle · J.-F. Augusto
Néphrologie-dialyse-transplantation, CHU d'Angers,
4, rue Larrey, F-49933 Angers cedex 09, France

rare, elles ne sont pourtant pas exceptionnelles. Ces autres causes d'IRA en réanimation sont souvent regroupées de façon non détaillée dans les études s'intéressant à l'IRA en réanimation. Dans une étude de grande ampleur, ces autres causes d'IRA représentaient 12 % de l'ensemble des IRA [1]. Contrairement à l'IRA associée à des facteurs d'agression, ces formes alternatives requièrent une stratégie diagnostique et, parfois, des traitements spécifiques à introduire précocement. Ainsi, même si elles concernent un nombre restreint de patients, le diagnostic de ces formes plus « néphrologiques » d'IRA ne peut être négligé au risque d'engager le pronostic vital et fonctionnel des patients.

L'objectif de cette revue est de proposer au clinicien une démarche diagnostique de ces formes « néphrologiques » d'IRA en réanimation. Nous discutons les principaux outils diagnostiques, en précisant leurs intérêts et limites dans le contexte du patient de réanimation. La réalisation d'une démarche adaptée au patient de réanimation est un point majeur. En effet, chez la plupart de ces patients, les outils classiques (et les concepts !) de la néphrologie deviennent inopérants : ainsi l'anémie et l'hypocalcémie, marqueurs usuels d'insuffisance rénale chronique, sont banales en situation d'agression aiguë. De même, protéinurie et hématurie sont très fréquemment rencontrées du fait des perturbations inflammatoires et hémodynamiques aiguës sans qu'il existe de lésions de glomérulonéphrite.

Causes « néphrologiques » d'IRA en réanimation

L'objectif de ce paragraphe n'est pas de donner une vision exhaustive de l'ensemble des néphropathies aiguës observées en réanimation, mais de présenter un exposé synthétique des principales causes d'IRA, à l'exclusion des AKI. Les données épidémiologiques ne sont pas assez précises pour déterminer la fréquence de chacune de ces entités chez le patient de réanimation. Hors contexte de réanimation, Liaño et Pascual retrouvaient 5,6 % de patients avec une glomérulonéphrite aiguë primitive ou secondaire parmi 748 épisodes d'IRA [8]. Deux séries françaises récentes ont rapporté les résultats de l'histologie rénale chez 77 et 56 patients de réanimation ayant bénéficié d'une ponction-biopsie rénale [9,10]. Ces séries permettent d'apprécier le spectre des diagnostics potentiellement rencontrés par les réanimateurs (cf. infra). Toutefois, le caractère observationnel de ces études ne permet pas d'en tirer des conclusions épidémiologiques. En effet, le recours à la biopsie rénale en réanimation est peu fréquent. À titre indicatif, dans l'étude d'Augusto et al., 77 biopsies ont été réalisées chez 95 000 patients admis en réanimation pendant la période couverte par l'étude [9].

Glomérulonéphrites rapidement progressives (GnRP)

Les tableaux de GnRP associent classiquement une insuffisance rénale, s'aggravant sur plusieurs jours à plusieurs semaines, à une hypertension artérielle et à des anomalies du sédiment urinaire (protéinurie, hématurie micro-, voire macroscopique). Les GnRP surviennent de façon quasi systématique dans le cadre de maladies systémiques avec atteintes d'autres organes (Tableau 1). La principale atteinte histologique est une prolifération extracapillaire (parfois associée à une prolifération endocapillaire). La classification des pathologies responsables de ce tableau repose sur l'analyse histologique et surtout l'aspect en immunofluorescence :

- la maladie de Goodpasture liée à la présence d'anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-MBG) : présence de dépôts linéaires d'IgG sur la membrane basale glomérulaire, en immunofluorescence ;
- les maladies à dépôts de complexes immuns circulants : les dépôts sont granuleux, composés d'immunoglobulines et/ou de compléments. Les pathologies responsables sont multiples, et le tableau de GnRP n'est qu'une présentation possible de ces pathologies : purpura rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, cryoglobulinémie, vascularite d'origine infectieuse ;
- les maladies sans dépôts d'immunoglobulines en immunofluorescence sont nommées en conséquence « pauci-immunes ». Les pathologies responsables sont les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : granulomatose avec polyangéite (antérieurement maladie de Wegener), micro-polyangéite et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (rarement associée à une atteinte rénale).

Les principales pathologies responsables de GnRP observées en réanimation sont les vascularites associées aux ANCA, la maladie de Goodpasture, le lupus et les glomérulonéphrites associées aux foyers infectieux profonds, qui compliquent le plus souvent l'évolution des endocardites [11].

Dans l'étude d'Augusto et al. [9], les glomérulonéphrites représentaient 50 % des diagnostics spécifiques autres que la nécrose tubulaire aiguë. Il s'agit donc d'une entité qu'il faut nécessairement prendre en compte dans la démarche diagnostique de l'IRA en réanimation. Il n'existe toutefois pas de données épidémiologiques plus précises, les quelques études publiées sur ces pathologies ayant été réalisées dans des cohortes sans groupe témoin [12–15]. L'hypertension artérielle est un élément clinique qui peut manquer en réanimation, et son absence ne doit pas, à tort, faire réfuter ce diagnostic. Il est à noter qu'aussi bien pour les vascularites associées aux ANCA que pour le lupus, la principale cause d'admission en réanimation n'est pas l'atteinte rénale, mais le plus souvent la défaillance respiratoire (fréquemment une hémorragie intra-alvéolaire) ou neurologique. L'IRA était le

| Tableau 1 Caractéristiques des glomérulonéphrites rapidement progressives | | |
|--|--|--|
| | Principaux signes cliniques associés aux GnRP | Anomalies immunologiques |
| <i>Dépôts d'anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-MBG)</i> | | |
| Maladie de Goodpasture | Syndrome pneumorénal : hémorragie intra-alvéolaire (HIA) | Autoanticorps anti-MBG |
| <i>Vascularites pauci-immunes (absence de dépôts d'immunoglobulines)</i> | | |
| Granulomatose avec polyangéite | <ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général, fièvre • Polyarthralgies, myalgies, purpura... • Signes ORL : sinusite, ulcérations nasales, granulomes ORL, uvéite • HIA • Plus rarement signes neurologiques périphériques, signes digestifs | cANCA de spécificité Antiprotéinase 3 |
| Micropolyangéite | <ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général, fièvre • Polyarthralgies, myalgies, purpura... • HIA | pANCA de spécificité antimyéloperoxydase |
| Granulomatose éosinophilique avec polyangéite | <ul style="list-style-type: none"> • Asthme rebelle au traitement pouvant se compliquer d'une HIA • Hyperéosinophilie | ANCA anti-PR3 ou anti-MPO dans 40 % des cas Pas d'ANCA détectable dans 60 % des cas |
| <i>Dépôts de complexes immuns circulants (immunoglobulines et/ou complément)</i> | | |
| Purpura rhumatoïde | Triade douleurs abdominales, articulaires et purpura vasculaire | Dépôts mésangiaux d'IgA (histologie rénale, immunofluorescence) |
| Cryoglobulinémie | <ul style="list-style-type: none"> • Lésions purpuriques • Arthralgies • Hépatite chronique (VHC), neuropathie périphérique, vascularite diffuse... | Cryoglobulines mixtes circulantes, C4 abaissé Composante mono- ou polyclonale selon le type de cryoglobulinémie Consommation du complément |
| Lupus érythémateux systémique | <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cutanée (vespertillo, photosensibilité...) • Atteintes articulaires • Atteinte neurologique centrale, rarement périphérique • Atteinte cardiaque (péricardite, myocardite, endocardite de Liebman Sachs) | Autoanticorps anti-ADN natif Consommation du complément |
| Glomérulonéphrites infectieuses | Endocardite infectieuse, atteinte infectieuse chronique | Consommation du complément |

motif principal d'hospitalisation en réanimation chez seulement 18 % de patients atteints de lupus [16]. Dans une étude concernant des patients admis en néphrologie pour IRA, les glomérulonéphrites avec prolifération extracapillaire concernaient 31 % des patients âgés de plus de 65 ans contre seulement 2,4 % des patients plus jeunes [17].

Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

Souvent associé au lupus érythémateux systémique, le SAPL doit être connu du réanimateur, notamment dans sa forme sévère qu'est le CAPS. Le CAPS est une entité exceptionnelle concernant environ 1 % des patients présentant un SAPL [18], mais dont la gravité est majeure. La présentation

est alors le plus souvent celle d'une défaillance multiviscérale. Le diagnostic est basé sur des arguments cliniques (atteinte d'au moins trois organes/tissus avec preuve histologique de l'occlusion des petits vaisseaux sur au moins un des organes atteints), se développant dans un intervalle de temps court (sept jours), et biologiques (présence d'un anticoagulant circulant lupique et/ou d'anticorps anticardiolipide) [19].

Microangiopathies thrombotiques (MAT)

Le diagnostic de MAT doit systématiquement être évoqué devant l'association d'une anémie hémolytique mécanique (haptoglobine effondrée, LDH et bilirubine élevées, présence de schizocytes, inconstante, sur le frottis sanguin),

d'une thrombopénie périphérique, auxquelles s'associe(nt) une ou plusieurs défaillance(s) d'organe(s) liée(s) à l'obstruction des capillaires et des artéioles par des microthrombii [20]. La sémiologie rénale est celle d'une néphropathie vasculaire aiguë avec hypertension artérielle pouvant s'associer à un syndrome glomérulaire aigu (insuffisance rénale, protéinurie et hématurie). Les principales causes de MAT sont le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique et atypique, et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). De nombreuses autres causes de MAT dites « secondaires » sont à envisager (dont l'HTA maligne envisagée plus loin). La MAT était le second diagnostic spécifique en termes de fréquence dans l'étude d'Augusto et al. sur les biopsies rénales [9].

Même si la confirmation diagnostique est histologique, le diagnostic de MAT est retenu sur des éléments de biologie simple, justifiant l'importance du bilan d'hémolyse mécanique. Les deux éléments primordiaux pour le réanimateur prenant en charge un patient atteint de MAT sont, d'une part, la réalisation d'un bilan étiologique complet avant l'initiation d'un traitement spécifique [20] et, d'autre part, la mise en route la plus rapide possible des traitements adéquats [21]. Le bilan biologique à réaliser avant toute séance d'aphérese ou transfusion de PFC comporte : le dosage de l'activité ADAMTS-13, la recherche d'anticorps anti-ADAMTS-13, le dosage du complément (C3, C4, CH50) et de ses régulateurs (facteurs H, I, B, MCP), un bilan auto-immun minimal (anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, antiangiotensines nucléaires solubles, anticardiolipines, antiβ2 GP1, anticoagulant circulant lupique) et la recherche de germe sécréteur de vérotoxine par une coproculture et un sérodiagnostic des infections à *Escherichia coli* sécréteur de vérotoxine [22]. Compte tenu de la relative complexité de ce bilan, notamment en ce qui concerne l'envoi aux bons destinataires, et de la nécessité de le réaliser souvent en urgence avant le début du traitement, nous ne pouvons qu'engager les différents services de réanimation à préparer soigneusement des protocoles locaux préétablis de prélèvements de bilan de MAT (sachets de tubes déjà préparés, adresses des destinataires, formulaires de consentement pour les analyses génétiques...).

Pathologies hématologiques malignes

Les pathologies malignes hématologiques peuvent se compliquer d'une IRA, et les progrès thérapeutiques font que ces situations semblent plus fréquentes. Ces IRA secondaires à des pathologies hématologiques sont à connaître et à rechercher chez les patients de réanimation, d'autant qu'elles surviennent préférentiellement chez les sujets âgés et que la moyenne d'âge des patients admis en réanimation ne cesse de croître. Nous soulignons les trois principaux tableaux à connaître chez les patients de réanimation.

IRA du myélome multiple

L'IRA est un mode fréquent de révélation du myélome multiple [23] et doit être évoqué devant une altération de l'état général s'installant sur quelques mois et surtout la présence d'une hypercalcémie chez le sujet d'âge moyen ou avancé. L'association classique d'une hypercalcémie et d'une immunoglobuline monoclonale sérique est très évocatrice de myélome et doit faire réaliser un myélogramme pour en confirmer le diagnostic.

Le myélome multiple peut être responsable d'atteintes rénales spécifiques diverses, la plus fréquente étant la néphropathie à cylindres myélomateux. Cette dernière est évoquée devant une dissociation entre la présence d'une protéinurie, parfois de débit important, et l'absence d'albuminurie à la bandelette urinaire. Il s'agit d'une protéinurie constituée de chaînes légères d'immunoglobulines (protéinurie de Bence Jones). La néphropathie à cylindre myélomateux est une urgence thérapeutique justifiant l'instauration rapide d'une chimiothérapie pour préserver le pronostic rénal. La corticothérapie à forte dose (dexaméthasone) et l'alcalinisation des urines sont les mesures qui doivent être initiées en urgence, en attendant l'expertise de l'hématologue. L'objectif de ce traitement est de diminuer rapidement les chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques et leur précipitation dans les tubules [24].

Les autres atteintes spécifiques du myélome multiple sont des atteintes glomérulaires parmi lesquelles figurent l'amylose AL, dont l'atteinte cardiaque et rénale fait la gravité, et l'exceptionnelle maladie de Randall, à dépôts non organisés d'immunoglobulines (*light chain Ig deposition disease*, LCDD) [25]. Ces atteintes glomérulaires du myélome se présentent volontiers sous la forme d'un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale et justifient la réalisation d'une biopsie rénale dont l'analyse devra comporter un examen en microscopie électronique. L'IRA sera volontiers précipitée par un facteur dans l'atteinte amyloïde (déshydratation, injection de produits de contraste iodés...).

La caractérisation de la protéinurie par l'électrophorèse des protéines urinaires est l'élément clé pour différencier ces entités : la néphropathie à cylindre myélomateux est associée à une protéinurie parfois abondante (plusieurs grammes) constituée de chaînes légères d'immunoglobulines et les atteintes glomérulaires du myélome (amylose, LCDD) d'une protéinurie glomérulaire constituée principalement d'albumine.

IRA associée au syndrome de lyse tumorale (SLT)

Certaines pathologies tumorales, principalement hématologiques, présentent un haut risque de SLT. Le SLT survient le plus souvent après initiation de la chimiothérapie, mais peut, plus rarement, survenir de façon spontanée (tumeurs

avec croissance cellulaire élevée, forte masse tumorale). Les leucémies aiguës hyperleucocytaires et les lymphomes non hodgkiniens de haut grade sont les hémopathies les plus à risque. Le diagnostic de SLT repose sur le contexte (pathologie tumorale) et la présence d'anomalies biologiques stéréotypées. Ces anomalies biologiques sont la conséquence de la libération du contenu intracellulaire des cellules cancéreuses et associent une hyperphosphorémie ($> 1,45$ mmol/l) avec une hypocalcémie (complexes phosphocalciques), une hyperuricémie (> 475 mmol/l) et une hyperkaliémie. La présence d'une acidose métabolique est fréquente. Le mécanisme de l'IRA est sous-tendu par la précipitation intratubulaire de cristaux uratiques ou phosphocalciques. Le diagnostic de SLT est souvent évident chez le patient porteur d'une hémopathie maligne et/ou chez qui une chimiothérapie est initiée [26]. Le diagnostic de SLT peut s'avérer en revanche plus difficile lorsque la pathologie sous-jacente n'est pas connue. La prise en charge du SLT est avant tout préventive chez les patients présentant des hémopathies à risque et repose sur l'hyperhydratation et le contrôle de l'hyperuricémie.

IRA secondaire à une infiltration du parenchyme rénal

L'atteinte rénale est la conséquence de l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules leucémiques (rein leucémique) ou lymphomateuses. Seule la biopsie rénale permet d'affirmer le diagnostic, révélant une infiltration de l'interstitium par des cellules malignes, clonales. Ce type d'atteinte, rare, donne le plus souvent un tableau de néphropathie interstitielle aiguë. Le diagnostic doit être évoqué chez un patient porteur d'une hémopathie, souvent acutisée. De façon exceptionnelle, l'atteinte rénale est isolée et primitive.

IRA de cause obstructive

Chez un patient de réanimation comme chez tout patient, l'IRA de cause obstructive doit être systématiquement envisagée, indépendamment du tableau clinique et des signes d'accompagnement, y compris si le diagnostic d'AKI semble évident. La réalisation simple d'une échographie rénovésicale doit donc être systématique, car elle permet d'écarter l'obstacle et de vérifier la présence de deux reins. Cette attitude est d'autant plus justifiée que l'IRA obstructive représente une part non négligeable des IRA chez les patients de soins intensifs (2,6 à 10 % selon les séries) [1,8].

IRA secondaire à la rhabdomyolyse

Le tableau d'IRA secondaire à une rhabdomyolyse est généralement typique. Il se caractérise par une anurie ou une oligoanurie, avec urines « porto » (myoglobinurie) traduisant une atteinte tubulaire aiguë. L'atteinte rénale est secondaire à

la souffrance musculaire. La rhabdomyolyse se caractérise par la présence de taux sériques élevés de myoglobine et de CPK [27]. Toutefois, certains cas pris en charge plus tardivement sont parfois frustes, et le taux augmenté de CPK sériques, restant élevé jusqu'à cinq jours après l'agression musculaire, permet d'évoquer le diagnostic. Les causes de rhabdomyolyse sont multiples, mais il convient de souligner les causes iatrogènes (statines, association statines et acide fusidique...) et toxiques (cocaïne, héroïne). Il est à noter que le taux de CPK est un très mauvais marqueur prédictif du risque de développer une IRA [28].

IRA de mécanisme toxique

Les patients de soins intensifs ou de réanimation sont exposés à de multiples thérapeutiques médicamenteuses. Aussi, devant une IRA dont l'étiologie n'est pas identifiée, et d'autant plus si elle survient durant le séjour en réanimation, il faudra s'astreindre à rechercher une cause toxique médicamenteuse. L'étude soigneuse de l'ensemble des traitements administrés au patient, et ce, depuis le début de sa prise en charge, permet souvent d'évoquer une cause toxique. Si la plupart des agressions relèvent d'un mécanisme de toxicité tubulaire et sont bien connues du praticien (produits de contraste iodés, aminosides...), d'autres mécanismes peuvent toutefois être impliqués. En effet, certains médicaments sont pourvoyeurs d'atteinte tubulo-interstitielle aiguë par un mécanisme immunoallergique. Ce type d'atteinte est suggéré par la présence, inconstante, d'une hyperéosinophilie et/ou d'une éosinophilurie et surtout par l'existence d'autres signes d'allergie (antécédents d'allergie, rash cutané concomitant). De nombreux médicaments peuvent relever de ce mécanisme [29]. Plus rarement, la toxicité rénale des médicaments est secondaire à une obstruction tubulaire par des cristaux de médicaments ou de leur(s) métabolite(s). La recherche de cristaux dans les urines (cristallurie) permet alors d'étayer cette hypothèse. Ce type d'atteinte rénale peut se rencontrer, par exemple, lors d'un traitement par de fortes doses d'amoxicilline. Les centres de pharmacovigilance, dans l'analyse de l'imputabilité des traitements, sont alors d'une aide précieuse.

IRA au cours de la maladie des embols de cholestérol (MEC)

La MEC est une pathologie rare, qui peut se présenter sous la forme d'une atteinte systémique avec défaillance multiviscérale. Exceptionnellement spontanée, la MEC survient généralement dans un contexte récent de procédures endovasculaires (coronarographie, artériographie des membres inférieurs notamment) ou suite à l'introduction d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant chez un patient athéromateux. La MEC est la résultante de l'embolisation de cristaux de cholestérol dans la microcirculation. L'IRA est une

complication fréquente, se présentant sous la forme d'une néphropathie vasculaire aiguë. Les autres organes atteints sont principalement la peau, avec classiquement la constatation d'orteils bleus ou de lésions nécrotiques des extrémités (alors que les pouls sont conservés) et un livedo (des cuisses et/ou de l'abdomen), le tube digestif (ischémie intestinale) et l'œil. Une hyperéosinophilie est fréquente, et une consommation du complément peut être rencontrée. Le diagnostic est confirmé par la présence de cristaux de cholestérol dans les vaisseaux rétiniens au fond d'œil ou par la biopsie d'un organe atteint (peau, tube digestif, rein) objectivant des embols de cholestérol.

Hypertension artérielle maligne

L'hypertension artérielle maligne doit être évoquée chez un patient présentant une élévation récente de sa pression artérielle, responsable d'une souffrance ischémique d'un ou plusieurs organe(s) [30]. La constatation d'un œdème papillaire au fond d'œil permet d'en faire le diagnostic. L'insuffisance rénale s'intègre dans les complications ischémiques de cette pathologie, aggravée par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, et est remarquable par sa sévérité avec un pronostic rénal réservé. En effet, 25 à 50 % des patients atteints d'hypertension artérielle maligne nécessitant une épuration extrarénale doivent être pris en charge en hémodialyse à distance de l'épisode aigu.

L'enjeu diagnostique est fréquemment ici de faire la part entre une hypertension artérielle maligne et un authentique phénomène de MAT (SHU ou PTT). En effet, la stratégie thérapeutique diffère entre le contrôle de la pression artérielle pour l'hypertension artérielle maligne et le recours en urgence à des séances d'aphérèse pour les MAT.

Insuffisances rénales chroniques méconnues

Chez la majorité des patients, il est maintenant possible de retrouver un historique de la créatininémie dans les mois qui précèdent une admission en réanimation. Toutefois, cette information n'est pas toujours disponible, et il est parfois difficile de déterminer si l'insuffisance rénale observée en réanimation relève d'une cause aiguë ou chronique. La diminution de la taille des reins, l'hypocalcémie et l'anémie sont des anomalies assez tardives au cours de l'insuffisance rénale chronique. À l'inverse, l'anémie et l'hypocalcémie sont fréquentes en réanimation. Cela rend ces critères classiques peu discriminants. Enfin, chez des patients à faible masse musculaire, comme les patients cirrhotiques, une créatininémie peu ou pas élevée peut faire conclure à tort que la fonction rénale était normale au préalable, alors que des méthodes plus sophistiquées montreraient une insuffisance rénale (mesure du débit de filtration glomérulaire).

Ainsi, le clinicien peut parfois considérer à tort que l'insuffisance rénale est aiguë, alors qu'il s'agit d'une problématique chronique évoluée. Dans les séries qui se sont intéressées aux biopsies rénales réalisées en réanimation, le diagnostic retenu chez 9 % des patients était celui de néphropathie diabétique évoluée ou de rein fibreux au stade terminal ne permettant plus de préciser la néphropathie chronique en cause [9]. De plus, dans les séries épidémiologiques de patients de réanimation, le diagnostic final d'insuffisance rénale chronique était finalement posé chez 13 % des patients chez qui était découverte une insuffisance rénale considérée initialement comme aiguë [8].

Validité de la sémiologie néphrologique « classique » chez le patient de réanimation

La stratégie diagnostique classique des IRA en néphrologie repose sur une sémiologie élémentaire assez limitée : aspects quantitatif et qualitatif des urines, échographie rénale, ionogramme sanguin et urinaire, quantification d'une protéinurie et d'une hématurie et analyse microscopique du sédiment urinaire [31]. Ces éléments permettent théoriquement d'identifier les causes obstructives et de faire la part entre atteinte rénale fonctionnelle et organique (natriurèse basse, rapport urée urinaire/urée plasmatique élevé), et au sein des atteintes organiques de différencier celles des compartiments du néphron : glomérulaire (protéinurie élevée et hématurie), tubulo-interstitiel (sédiment pauvre ou leucocyturie) et vasculaire (hypertension sévère et protéinurie fréquente). Cette stratégie diagnostique doit permettre de s'orienter entre les diagnostics évoqués au paragraphe précédent et, le cas échéant, de rapporter l'IRA à une AKI d'origine systémique. Toutefois, la pertinence de ces éléments diagnostiques classiques mérite d'être discutée spécifiquement chez le patient de réanimation.

Échographie

Un piège classique peut être posé par l'IRA d'étiologie obstructive en l'absence de dilatation visible à l'échographie, même complétée par un scanner. Cette situation reste rare et concerne moins de 5 % des cas d'IRA obstructive [32]. Cette situation peut correspondre à une imagerie réalisée très précocement. Il faut donc savoir répéter l'échographie rénale ! Il existe néanmoins des situations où les cavités restent non ou très peu dilatées, par exemple en cas de fibrose rétro-péritonéale. Dans les cas où une cause urologique est fortement évoquée par le contexte (caillottage vésical, pathologie prostatique, antécédents de radiothérapie pelvienne et lombaire, cancer du petit bassin...), une discussion avec l'urologue est essentielle pour poser l'indication d'une dérivation des urines. La mise en place de sonde réalise alors un

test diagnostique. L'amélioration de la fonction rénale après dérivation des urines confirmera le diagnostic d'IRA obstructive.

Aspect des urines

L'inspection de la couleur des urines, concentrées dans les atteintes fonctionnelles, hématuriques ou « bouillon sale » classiquement dans les syndromes glomérulaires aigus, « porto » dans les rhabdomyolyses est l'objet d'une description sémiologique ancienne, mais dont la portée actuelle est difficile à préciser chez le patient de réanimation, en l'absence d'étude dans la littérature.

Ionogramme urinaire

Un article de ce numéro est spécifiquement consacré à la valeur de l'ionogramme urinaire et notamment de la natriurèse, FeNa, FeUrée. Le lecteur est invité à s'y reporter.

Hématurie

La quasi-totalité des patients admis en soins intensifs bénéficient d'un sondage vésical à demeure. Ce dernier est responsable d'une hématurie, microscopique, voire parfois macroscopique, rendant difficile l'interprétation de l'hématurie chez ces patients. La pertinence d'une hématurie micro ou macroscopique en réanimation n'a pas été étudiée. La présence d'une hématurie avant sondage ou avant transfert du patient en réanimation garde, par contre, toute sa valeur sémiologique.

Analyse microscopique du sédiment urinaire

Le compte d'Addis, qui permet une quantification précise de la leucocyturie et de l'hématurie et de rechercher la présence de cylindres hématiques ou d'hématies déformées (reflet du passage glomérulaire des hématies et attestant de l'origine glomérulaire de l'hématurie), n'est plus réalisé en routine. Cependant, l'intérêt de l'analyse microscopique du sédiment urinaire chez le patient de néphrologie est croissant, la présence de cellules épithéliales tubulaires rénales pouvant être le reflet d'une nécrose tubulaire aiguë, alors qu'un sédiment urinaire pauvre est plus en faveur d'une atteinte prérenale [33]. Si ces éléments ne sont pas étudiés chez le patient de réanimation, l'intérêt du score donné par l'analyse microscopique des urines (score composite entre le nombre de cellules épithéliales rénales et le nombre de cylindres granuleux) comme élément pronostique de sévérité a été étudié chez une population composée de patients de néphrologie et de soins intensifs [34]. Un score élevé de l'analyse microscopique des urines était associé à une plus forte mortalité intrahospitalière et à une sévérité plus importante de l'IRA. Ces don-

nées intéressantes ne sont malheureusement pas applicables en France où la maîtrise de cette technique microscopique n'est pas diffusée.

Protéinurie

La valeur diagnostique de la présence d'une protéinurie chez un patient agressé de réanimation n'est pas clairement définie. Dans une étude histologique s'étant intéressée aux atteintes des différents compartiments rénaux chez des patients décédés de choc septique, une forte protéinurie était constamment observée avant le décès du patient, et ce, en l'absence de toute lésion glomérulaire identifiable par l'analyse histologique en microscopie optique [6]. Par ailleurs, Mariano et al. ont prouvé que des substances circulantes dans le plasma des patients brûlés, en situation septique, pouvaient générer des lésions tubulaires, mais également podocytaires, responsables d'une fuite urinaire de protéine sans que des lésions glomérulaires soient visibles en microscopie optique [35]. Il est donc possible que ce mécanisme physiopathologique soit présent chez nombre de patients de réanimation en situation inflammatoire.

Ainsi, chez le patient de réanimation, une protéinurie, même de fort débit, ne permet en aucun cas d'affirmer de façon certaine l'existence d'une atteinte glomérulaire et peut n'être que le reflet d'une inflammation aiguë systémique et/ou d'altérations hémodynamiques [36].

Stratégie diagnostique chez le patient de réanimation

Les éléments pertinents d'une approche diagnostique de l'IRA sont abordés ici, et une stratégie diagnostique est proposée sur la Figure 1.

Les biomarqueurs rénaux (NGAL, Néphrocheck®...) et le doppler rénal ont été développés dans l'optique du pronostic de l'AKI. Leur utilisation comme outil de diagnostic différentiel d'AKI vs « formes néphrologiques » n'a pas été décrite dans la littérature. Ces outils ne seront donc pas détaillés ici.

Analyse de l'anamnèse clinique et biologique

La sémiologie néphrologique classique étant le plus souvent prise en défaut en réanimation, d'autres éléments initiaux de dépistage doivent être considérés. Dans notre expérience, une anamnèse très soignée est essentielle pour détecter les patients chez lesquels un diagnostic autre que celui d'AKI doit être porté. L'absence de facteurs d'AKI est un élément clé, mais il faut aussi s'interroger sur la concordance entre l'intensité de l'agression et celle de l'insuffisance rénale. Il conviendra d'être particulièrement attentif à la

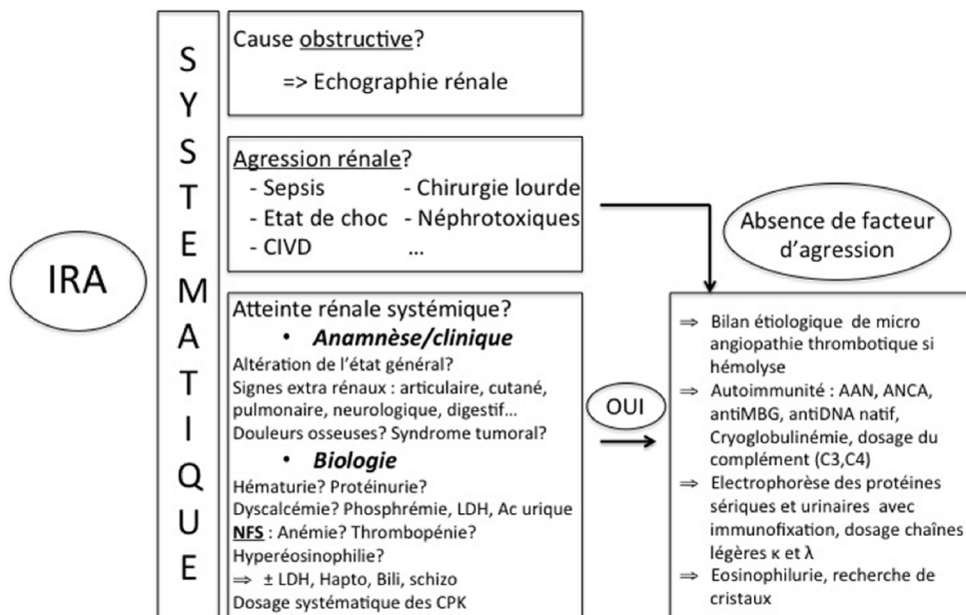


Fig. 1 Stratégie diagnostique devant une insuffisance rénale aiguë chez le patient de réanimation IRA : insuffisance rénale aiguë ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; LDH : lactate déshydrogénase ; CPK : créatine phosphokinase ; AAN : anticorps antinucléaires ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; anti-MBG : anticorps antimembrane basale glomérulaire

présence de signes extrarénaux pouvant évoquer une maladie de système ou une hémopathie. La sémiologie associée aux maladies de système est souvent riche et a une valeur majeure d'orientation dans le diagnostic étiologique. L'altération préalable de l'état général du patient dans les semaines précédant l'admission et une symptomatologie touchant plusieurs organes sont des éléments peu spécifiques, mais souvent observés au cours des maladies de système et des hémopathies malignes. La recherche d'un syndrome tumoral clinique, d'une atteinte cutanée, artriculaire, ORL, neurologique, de douleurs osseuses sont autant d'arguments devant faire suspecter une hémopathie sous-jacente.

Dans l'une des études sur la biopsie rénale en réanimation, trois critères étaient associés à un diagnostic d'atteinte spécifique rénale autre que la nécrose tubulaire aiguë : la présence d'une atteinte extrarénale évocatrice de connectivite, l'absence de facteur d'agression rénale, des anomalies du bilan immunologique. En revanche, l'existence d'une insuffisance rénale « nosocomiale », c'est-à-dire absente à l'admission et développée au cours du séjour en réanimation, était associée presque systématiquement au diagnostic de nécrose tubulaire aiguë. Ces observations sont concordantes avec celles mises en évidence dans la démarche face à une hémorragie intra-alvéolaire chez le patient immunocompétent [37] : il a été, en effet, montré que les causes dysimmunitaires (vs œdème pulmonaire cardiogénique) étaient volontiers associées à la présence d'une perte de poids (> 5 %) à l'admission, de symptômes extrapulmonaires, d'une anémie, d'une

anomalie du sédiment urinaire et d'un délai plus long entre les premiers symptômes et l'admission en réanimation [37].

Bilan biologique systématique

Devant une IRA dont l'étiologie ne s'intègre pas clairement dans une agression rénale systémique, nous proposons au praticien de réaliser un bilan biologique à la recherche :

- d'une hémolyse (haptoglobine, LDH, bilirubine libre) et d'en préciser le mécanisme éventuel (schizocytes présents en cas d'hémolyse mécanique, test de Coombs positif dans l'hémolyse auto-immune) ;
- d'une anomalie du bilan phosphocalcique (calcium, phosphore) et d'éléments évocateurs du syndrome de lyse (LDH, uricémie) ;
- d'une rhabdomyolyse : dosage des CPK ;
- d'une anomalie de la formule sanguine à la recherche d'une ou plusieurs cytopénie(s), dont le mécanisme central ou périphérique sera à apprécier (réticulocytes, fraction immature des plaquettes...), d'une hyperéosinophilie... ;
- d'une gammopathie monoclonale : électrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines sériques ;
- enfin, une analyse des urines demeure nécessaire (quantification d'une protéinurie, albuminurie, analyse microscopique des urines, ionogramme urinaire), son interprétation devant, comme discuté plus haut, se faire avec la plus grande précaution.

Données immunologiques

En cas de suspicion de maladies de système (connectivite/vascularite), un bilan immunologique s'impose. Les recherches immunologiques pour explorer une IRA chez le patient de réanimation étant nombreuses, il convient de réaliser en première intention :

- la recherche d'ANCA et d'anticorps anti-MBG par immunofluorescence et Éliisa ;
- un dosage de l'activité du complément (C3, C4, CH50) et la recherche d'une cryoglobulinémie ;
- la recherche d'anticorps antinucléaires et de leur nature : anticorps anti-ADN natif (lupus), anti-Sc170 et anticentromère (sclérodémie)...

La mise en évidence d'autoanticorps est toutefois à interpréter avec prudence. À titre d'exemple, la détection d'anticorps antinucléaires à titre faible est une situation fréquente sans signification pathologique précise [38]. De même, des anticorps antinucléaires peuvent être détectés au cours de diverses pathologies non auto-immunes comme des infections virales, des néoplasies, des intoxications ou d'autres pathologies inflammatoires. A contrario, la détection d'ANCA anti-PR3 est très fortement associée à la présence d'une vascularite à ANCA, y compris à faible titre. Aussi, le dialogue avec le biologiste, le néphrologue ou l'interniste est-il un élément clé dans l'interprétation des résultats, la positivité d'un autoanticorps pouvant justifier l'instauration d'un traitement immunosuppresseur en urgence [39].

Place de l'histologie rénale en réanimation

L'examen d'une pièce de biopsie rénale est l'examen de référence dans l'exploration des syndromes glomérulaires et dans l'exploration des IRA ou des insuffisances rénales chroniques de cause indéterminée [40].

Seules les deux études françaises, déjà citées, ont analysé la place de cet examen en réanimation. Sur les 133 patients biopsiés au total, la très grande majorité l'ont été par un geste percutané sous guidage échographique. Le premier point à considérer est le taux élevé de complications associées à ce geste dans ces deux séries, bien plus élevé qu'en milieu néphrologique. En effet, 13 % des patients de la première étude et 20 % de la seconde ont eu une complication hémorragique, la majorité de ces complications requérant transfusion et/ou plus rarement embolisation. Un patient sur l'ensemble des deux études est décédé d'une complication hémorragique, soit un pourcentage de décès de 0,8 %, ce qui est considérable pour une procédure diagnostique. Dans l'étude d'Augusto et al., un taux de plaquettes inférieur à 200 G/l était fortement associé à une augmentation du risque hémorragique [9]. Un faible nombre de patients ont eu une biopsie par voie transjugulaire, qui est censée circonvier au

moins partiellement le risque hémorragique. L'absence de données sur cette technique chez le patient de réanimation ne permet pas de définir précisément sa place. Toutefois, dans les centres qui en ont l'expérience, cette technique est probablement une stratégie tout à fait pertinente. Une des limites est parfois l'obtention de fragments de petite taille.

Dans environ 50 % des biopsies dans les deux séries, l'analyse de la biopsie rénale permettait un diagnostic spécifique autre que celui de nécrose tubulaire aiguë. L'impact thérapeutique de cette biopsie concernait 50 à 70 % des patients, mais était apprécié sur des critères différents entre les deux séries.

Ainsi, la biopsie rénale reste le geste diagnostique « ultime » de l'IRA en réanimation qu'il faut savoir envisager, parfois rapidement, mais avec prudence, compte tenu du taux élevé de complications. Les éléments permettant de prédire une biopsie « rentable » en termes de diagnostic ont été présentés dans le paragraphe « Analyse de l'anamnèse clinique et biologique ». Dans notre opinion, une stratégie non invasive reposant sur la biologie doit être privilégiée, et la biopsie réservée pour les cas où cette approche reste infructueuse.

Conclusion

L'insuffisance rénale en réanimation ne signe pas systématiquement une nécrose tubulaire aiguë ou AKI. L'enjeu du diagnostic d'une IRA non liée à une agression hémodynamique en réanimation est majeur, puisqu'il permet de proposer parfois une thérapeutique dont la précocité peut conditionner le pronostic rénal et vital. La difficulté première est de reconnaître ces situations, où l'impact de l'agression rénale par des facteurs systémiques ne suffit pas elle seule à expliquer la situation d'organe. De plus, le clinicien doit connaître les limites des outils à sa disposition pour le diagnostic étiologique chez le patient de réanimation, les éléments classiques comme la protéinurie et/ou l'hématurie étant souvent pris en défaut chez le patient de soins intensifs. La stratégie diagnostique repose avant tout sur le recueil anamnestique précis, à la recherche d'éléments d'orientation. Enfin, un bilan systématique, orienté par les données cliniques, est nécessaire et sera éventuellement complété par un bilan plus spécifique. Dans ces situations, l'intérêt de discussions pluridisciplinaires pouvant impliquer le réanimateur, le néphrologue, l'interniste, l'immunologiste, les médecins de pharmacovigilance... est entier.

La biopsie rénale peut faire partie des examens diagnostiques à réaliser dans de rares cas très sélectionnés, mais ce geste s'associe en réanimation à une fréquence élevée d'effets secondaires hémorragiques.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Messages clés

- L'IRA en réanimation n'est pas automatiquement synonyme de nécrose tubulaire aiguë ou AKI !
- De nombreuses pathologies sont à considérer, pouvant nécessiter un traitement spécifique urgent : vascularites, MAT, pathologies tumorales...
- La sémiologie néphrologique « classique » (protéinurie, hématurie, HTA) perd le plus souvent sa valeur en réanimation.

- L'analyse soigneuse de l'anamnèse est le point majeur de l'enquête diagnostique (signes généraux et d'organe évoquant une pathologie systémique par exemple).
- Un bilan biologique systématique de dépistage doit être réalisé et éventuellement complété par des examens plus spécifiques.
- La biopsie rénale peut faire partie dans de rares cas très sélectionnés des examens diagnostiques à réaliser, mais s'associe en réanimation à une fréquence élevée d'effets secondaires hémorragiques.

Références

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–8
- Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, et al (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051–8
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR (2012) Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 81:442–8
- Schrier RW, Wang W (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159–69
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365:417–30
- Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36:471–8
- Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:509–17
- Liaño F, Pascual J (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50:811–8
- Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, et al (2012) Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38:1826–33
- Philipponnet C, Guérin C, Canet E, et al (2013) Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. *Minerva Anestesiologica* 79:53–61
- Boils CL, Nasr SH, Walker PD, et al (2015) Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 87:1241–9
- Burkhardt O, Köhnlein T, Wrenger E, et al (2007) Predicting outcome and survival in patients with Wegener's granulomatosis treated on the intensive care unit. *Scand J Rheumatol* 36:119–24
- Cruz BA (2003) Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology* 42:1183–8
- Frausova D, Brejnikova M, Hruskova Z, et al (2008) Outcome of thirty patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis Admitted to the Intensive Care Unit. *Ren Fail* 30:890–5
- Khan SA, Subla MR, Behl D, et al (2007) Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 131:972–6
- Hsu CL, Chen KY, Yeh PS, et al (2005) Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Crit Care Lond Engl* 9:R177–R83
- Uezono S, Hara S, Sato Y, et al (2006) Renal biopsy in elderly patients: a clinicopathological analysis. *Ren Fail* 28:549–55
- Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al (2002) Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 8:157–65
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 12:530–4
- Coppo P, Veyradier A (2005) Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation* 14:594–603
- Darmon M, Azoulay E, Thiery G, et al (2006) Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med* 34:2127–33
- Duveau A, Lerolle N (2011) Microangiopathie thrombotique en réanimation — Prise en charge initiale chez l'adulte. *Réanimation* 20:332–7
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al (2010) Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28:4976–84
- Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al (2009) Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:745–54
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al (2012) Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 120:4292–5
- Darmon M, Vincent F, Camous L, et al (2013) Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de recherche en réanimation respiratoire et oncohématologique. *Br J Haematol* 162:489–97
- Beall D, Bywaters EG, Belsey RH, Miles JA (1941) Crush injury with renal failure. *Br Med J* 1:432–4
- Bosch X, Poch E, Grau JM (2009) Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361:62–72
- Caillard S, Moulin B (2003) Néphropathie interstitielle immunoallergique. *Réanimation* 12:306–12
- Demiselle J, Beloncle F, Asfar P, Lerolle N (2015) Hypertension artérielle maligne. *Réanimation* 24:165–71
- Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors (2010) Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, 1286 p
- Rascoff JH, Golden RA, Spinowitz BS, Charytan C (1983) Non-dilated obstructive nephropathy. *Arch Intern Med* 143:696–8
- Perazella MA, Coca SG (2012) Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:167–74
- Hall IE, Coca SG, Perazella MA, et al (2011) Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2740–9

35. Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, et al (2008) Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit Care Lond Engl* 12:R42
36. Han S, Ahn S, Ryu J, et al (2014) Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol* 15:93
37. De Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al (2012) Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med* 106:1021–32
38. Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V (2005) Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ? *Réanimation* 14:651–6
39. Sayegh J, Poli C, Chevailler A, et al (2014) Emergency testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies combined with a dialog-based policy between clinician and biologist: effectiveness for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis. *Intern Emerg Med* 10:315–9
40. Menon SK, Kirchner KA (1993) The role of percutaneous renal biopsy in clinical nephrology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:968–73