

Insuffisances rénales aiguës : actes du 5^e Séminaire de recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française (Paris, 4 décembre 2018)

Acute Kidney Injuries: Reports from the 5th Translational Research Meeting of the French Intensive Care Society (Paris, December 4, 2018)

F. Uhel · J. Aboab · E. Azabou · B.G. Chousterman · A. Guillon · B. Jung · S. Preau · P. Radermacher · S. Silva · J. Textoris · D. Vodovar · N. de Prost · L. Zafrani · pour la commission de recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française

© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Le séminaire annuel de la commission de recherche translationnelle de la SRLF a eu lieu à Paris le 4 décembre 2018. Ce séminaire a pour but de réunir des cliniciens et

scientifiques autour de grandes thématiques de recherche en médecine intensive et réanimation. La cinquième édition a porté sur l'insuffisance rénale aiguë, problématique

F. Uhel (✉)

Service de réanimation médicale et maladies infectieuses,
CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes,
F-35033 Rennes, France
e-mail : fabrice.uhel@chu-rennes.fr

J. Aboab

Service de réanimation, hôpital Delafontaine,
F-93200 Saint-Denis, France

E. Azabou

Service de réanimation, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
hôpital Raymond-Poincaré, F-92380 Garches, Paris, France

B.G. Chousterman

Département d'anesthésie et réanimation,
hôpitaux Saint-Louis–Lariboisière,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris, F-75010 Paris, France

Inserm UMR 942, MASCOT, F-75010 Paris, France

A. Guillon

Service de médecine intensive et réanimation,
CHRU de Tours, F-37000 Tours, France

Inserm, UMR 1100,

centre d'étude des pathologies respiratoires (CEPR),
faculté de médecine, université de Tours, F-37000 Tours, France

B. Jung

Service de réanimation, CHU de Montpellier, F-34090
Montpellier, France

S. Preau

Service de médecine intensive, hôpital Salengro,
CHU de Lille, F-59037 Lille, France

Inserm, U 995,

Lille Inflammation Research International Center (LIRIC),
université de Lille, F-59045 Lille cedex, France

P. Radermacher

Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie
und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum,
D-89081 Ulm, Germany

S. Silva

Service de réanimation,
CHU Purpan, F-31300 Toulouse, France

J. Textoris

2EA 7426, Pathophysiology of Injury-induced
Immunosuppression,
université Lyon-I, hospices civils de Lyon,
bioMérieux, hôpital Édouard-Herriot,
F-69437 Lyon, France

D. Vodovar

Centre antipoison et de toxicovigilance de Paris,
Fédération de toxicologie, hôpital Fernand-Widal,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
F-75475 Paris, France

Inserm, UMRS 1144, faculté de pharmacie,
F-75006, Paris, France

N. de Prost

Service de réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
F-94010 Créteil, France

L. Zafrani

Service de médecine intensive et réanimation,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
hôpital Saint-Louis, F-75010 Paris, France

pour la commission de recherche translationnelle de la Société
de réanimation de langue française

Maison de la réanimation, 48 avenue Claude Vellefaux,
F-75010 Paris, France

quotidienne importante des réanimateurs. Les interventions se sont intéressées à la physiopathologie des diverses formes d'insuffisance rénale aiguë, à la récupération rénale, aux modèles expérimentaux, à l'hémodynamique régionale ou encore aux innovations technologiques en épuration extrarénale.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Épuration extra-rénale · Modèles animaux · Sepsis · Microangiopathies thrombotiques

Abstract The Translational Research Committee of the French Intensive Care Society organized its annual Seminar in Paris on December 4, 2018. This seminar aims to bring together clinicians and scientists to discuss major research questions in the field of intensive care medicine. The topic of the 5th edition of the meeting was on acute kidney injury, which is an important matter of concern in the daily practice of intensivists. The lectures focused on the pathophysiology of various forms of acute kidney injury, renal recovery, experimental models, local hemodynamics, and technical innovations in renal replacement therapy.

Keywords Acute kidney injury · Renal replacement therapy · Animal models · Sepsis · Thrombotic microangiopathies

Introduction

La réanimation médicale est née lorsque des innovations scientifiques ont commencé à permettre la suppléance des organes défaillants. Parmi ceux-ci, le rein est l'un de ceux qui ont le plus largement bénéficié des progrès de la discipline. Si l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est l'une des défaillances à laquelle le réanimateur doit faire face quotidiennement, les données scientifiques récentes nous rappellent que ce syndrome est un territoire qui demeure encore largement méconnu. L'IRA demeure par ailleurs associée à une morbidité et mortalité importantes, autant à court qu'à long terme.

Le cinquième séminaire de recherche translationnelle s'est ainsi intéressé à diverses questions autour desquelles réanimation et recherche scientifique se rencontrent, telles que la physiopathologie des différentes formes d'IRA et de la récupération rénale, les modèles expérimentaux, l'hémodynamique régionale ou encore les innovations technologiques en épuration extrarénale.

Les actes du séminaire ont été rédigés par les membres de la commission de la recherche translationnelle de la SRLF et validés par les orateurs (à l'exception des interventions, *Insuffisance rénale aiguë : Quels modèles expérimentaux ?*

et *Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?*, résumées par les orateurs eux-mêmes).

Résumés

La suppléance rénale : l'acte de naissance de la réanimation ?

(d'après la communication du Pr Bertrand Souweine, service de réanimation médicale polyvalente, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand)

Il convient, pour répondre à cette question, de définir tout d'abord la date de naissance de la réanimation. Certains évoquent la guerre de Crimée (1853–1856), durant laquelle l'infirmière britannique Florence Nightingale avait souligné l'importance de regrouper les militaires les plus sévèrement touchés pour pouvoir les surveiller continuellement. D'autres rappellent les recommandations de Bagellardo Paolo (1492) de souffler dans la bouche des nouveau-nés qui ne respiraient pas, ou les expériences d'empoisonnement au curare par Claude Bernard : « *C'est l'oxygène qu'il faut rendre pour rappeler à la vie, et le contrepoison sera simplement la respiration artificielle.* » De façon plus certaine, il semble que la naissance de la réanimation moderne puisse être datée à 1952, lors de la première épidémie de poliomyélite et l'utilisation des premières techniques de ventilation artificielle au Danemark. En France, c'est en 1954 qu'était inauguré le premier centre de réanimation neurorespiratoire avec une présence médicale permanente (hôpital Claude-Bernard, Paris). La suppléance rénale ne signe donc probablement pas l'acte de naissance de la réanimation, mais est plutôt l'un de ses actes fondateurs. En 1854, Thomas Graham met en évidence le phénomène physique de la dialyse et utilise du parchemin végétal comme membrane semi-perméable pour mettre au point les premiers prototypes de ce qui va devenir le rein artificiel. En 1913, John Abel teste un dispositif de dialyse sur des chiens. En 1923, en Allemagne, le Dr George Haas dialyse pendant 15 minutes un malade en IRA grâce au dispositif de John Abel couplé à l'utilisation d'hirudine purifiée. Il mettra cependant un terme à ses expériences devant l'absence de guérison des patients et de soutien de la communauté médicale. En 1943, le premier rein artificiel fonctionnel est mis au point à Kampen, aux Pays-Bas, par le Dr Willem Kolff. Deux ans plus tard, il permet le retour de conscience d'une femme de 67 ans dialysée pendant 11 heures pour coma urémique. Après la fin de la guerre, le Dr Kolff émigre aux États-Unis, emportant ses machines avec lui. Lors de la guerre de Corée, de nouvelles générations de dialyseurs sont mises au point à partir des premières machines du Dr Kolff et permettent de soigner des malades souffrant de rhabdomyolyse ou d'intoxications par des substances néphrotoxiques. En France, Jean

Hamburger définit les secteurs hydriques du corps humain. Il crée le concept de réanimation médicale en 1953 et la discipline de néphrologie. La première dialyse a lieu dans le service du professeur Jean Hamburger à l'hôpital Necker-Enfants-Malades en 1954, grâce à son adjoint Gabriel Richet qui a rapporté de Boston, où avait émigré Kolff, le rein artificiel amélioré.

Insuffisance rénale aiguë : quels modèles expérimentaux ?

(d'après la communication du Dr Benjamin Glenn Chousterman, département d'anesthésie-réanimation, CHU Saint-Louis-Lariboisière, AP-HP, France et Inserm U 942 MASCOT, Paris)

La compréhension et l'identification de cibles thérapeutiques des IRA nécessitent d'utiliser, en complément de la recherche clinique, des modèles expérimentaux. Ces modèles expérimentaux doivent être utilisés pour répondre à une question pertinente d'un investigateur et viennent s'ajouter au corpus de données existant sur le sujet. Quel que soit le modèle utilisé, il ne peut jamais englober en totalité la complexité des IRA observées chez les patients de réanimation. C'est toutefois par cette opération de simplification que peuvent être étudiés des processus biologiques spécifiques qui vont permettre de générer des hypothèses et de développer les futurs traitements des IRA.

Les modèles utilisés couvrent différentes magnitudes d'IRA et peuvent recourir à des cultures cellulaires, des animaux (petit : poisson-zèbre, souris; plus gros : ovins, porcins), des sujets sains ou des patients, et même revêtir une forme éthérée en utilisant des analyses *in silico*. Les modèles animaux et en particulier du petit animal sont les plus étudiés. La variété des fonds génétiques, le caractère « *in vivo* » des expérimentations et la facilité d'obtention du nombre de cas à étudier leur confèrent leur statut préférentiel. Néanmoins, ces modèles ont un coût parfois important et proportionnel à la taille de l'animal et ne sauraient être mis en œuvre sans le respect des règles éthiques élémentaires (les trois Rs : *Replace* [existe-t-il une façon de répondre qui ne nécessite pas d'utiliser un animal ?], *Reduce* [réduire le nombre d'animaux utilisés], *Refine* [utiliser les techniques les plus respectueuses du bien-être animal]). Les modèles murins sont les champions des laboratoires, car, outre le fait qu'il s'agisse de mammifères, l'ingénierie génétique chez ces animaux est à ce point développée qu'il est possible de modifier (en plus ou en moins) l'expression de gènes dans le temps et dans l'espace (organe ou corps entier). Aux modifications génétiques peuvent s'ajouter des IRA « procédurales » induites par l'utilisation de néphrotoxiques ou de chirurgie (ischémie-reperfusion, péritonite...). Ces combinaisons de terrains et de procédures permettent de disséquer finement les mécanismes mis en jeu lors des IRA.

À la complexité des modèles utilisés, il faut ajouter les récents développements des méthodes analytiques. Aux techniques « classiques » (histologie, marqueurs de fonction rénale) s'ajoutent les nouvelles méthodes de visualisation des comportements des cellules *in vivo* (microscopie biphotonique), des méthodes « omiques » qui ont une précision incomparable et offrent la capacité d'étudier le génome, le transcriptome ou le métabolome à l'échelle de chaque cellule ! Ainsi, il est désormais possible d'étudier, dans leur globalité et en parallèle, les différentes variations induites dans les modèles d'IRA. Ces progrès technologiques vont révolutionner notre compréhension de la physiopathologie de l'IRA et permettre de réel progrès. Un niveau supérieur de complexité vient aussi des nouveaux outils qui peuvent être utilisés en complément de ces modèles classiques tels que les « *organ on a chip* » ou les outils bio-informatiques (modèles *in silico*, *Big data*, intelligence artificielle). La recherche sur l'IRA va ces prochaines années connaître un bond qualitatif au bénéfice de la science... et surtout des patients !

Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?

(d'après la communication du Dr Lara Zafrani, service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, AP-HP)

La vision classique de la nécrose tubulaire aiguë comme étant la conséquence d'une IRA fonctionnelle prolongée a été remise en cause ces dernières années. En effet, l'existence d'un *continuum* entre IRA fonctionnelle/IRA ischémique a été questionnée par des travaux expérimentaux récents montrant que les voies cellulaires impliquées dans la physiopathologie de l'IRA fonctionnelle et celles impliquées dans l'IRA ischémique étaient bien différentes. En effet, l'analyse de différents domaines anatomiques du rein de souris soumises à une ischémie-reperfusion rénale ou une déplétion hydrosodée a mis en évidence des profils transcriptomiques distincts selon l'étiologie de l'IRA, sans chevauchement entre les deux groupes [1].

De plus, les lésions de nécrose tubulaire, lorsqu'elles sont présentes au cours du sepsis, ne semblent pas liées à une vasoconstriction rénale intense. De nombreux travaux expérimentaux ont montré que le sepsis s'accompagnait au contraire d'un débit sanguin rénal conservé, voire augmenté. La dysfonction microcirculatoire intrarénale et l'hypoxie médullaire, alors que l'oxygénation et la perfusion corticales sont conservées (concept de shunt intrarénal), sont responsables en partie des lésions tubulaires observées au cours du sepsis.

Les travaux histologiques chez l'animal et chez l'homme ont montré :

- que beaucoup d'IRA septiques étaient histologiquement normales ;

- que si la nécrose tubulaire aiguë au cours du sepsis était présente, elle représentait seulement 20 à 40 % des lésions observées [2,3] ;
- qu'elles pouvaient s'associer à une vacuolisation tubulaire, une infiltration interstitielle par des cellules inflammatoires, des thrombi glomérulaires, de la fibrose interstitielle ou des lésions de glomérulosclérose [3,4].

Les anomalies tubulaires constatées au cours du sepsis s'associent donc à une dysfonction endothéliale responsable d'anomalies de la microcirculation (capillaires glomérulaires et capillaires péri-tubulaires). L'endothélium rénal et le tubule ne sont pas indépendants puisque les lésions tubulaires entraînent une vasoconstriction réflexe et donc des anomalies de la microcirculation rénale, et inversement celles-ci sont responsables d'une hypoxie et d'une ischémie tubulaire. Cela a un impact sur la fonction rénale à court terme mais aussi à long terme via l'activation de voies pro-inflammatoires et profibrogénétiques responsables d'une glomérulosclérose et d'une fibrose tubulo-interstitielle. La production de cytokines pro-inflammatoires au cours du sepsis augmente l'expression des molécules d'adhérence (P-sélectine, VCAM-1) sur les cellules endothéliales, ce qui accroît la liaison des leucocytes à l'endothélium et participe aux altérations de perfusion. Les pathogènes et les signaux de dangers libérés par les cellules infectées ou les cellules nécrotiques vont se fixer sur des récepteurs de type *Toll-like* (TLR) présents sur la cellule tubulaire, activer la transcription de cytokines ou chimiokines pro-inflammatoires, induire le recrutement de cellules inflammatoires et activer les cellules de l'immunité innée et adaptative qui vont participer aux lésions rénales.

Ces éléments physiopathologiques ont-ils un impact en thérapeutique ?

- L'absence d'argument pour la présence d'une IRA fonctionnelle au cours du sepsis semble confirmée par des données cliniques récentes. En effet, l'étude ProCESS suggère un effet délétère pour le rein du remplissage vasculaire excessif : dans cette étude randomisée prospective multicentrique, le groupe de patients ayant reçu un remplissage vasculaire important était celui qui nécessitait le plus d'épuration extrarénale [5]. Le remplissage vasculaire abondant entraîne une augmentation de la pression veineuse centrale, une augmentation de la pression tubulaire et interstitielle et une hypertension intra-abdominale avec compression extrinsèque du rein responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire ;
- par sa capacité à déphosphoryler le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, la phosphatase alcaline agit comme un antagoniste du TLR-4 capable de moduler l'inflammation endothéliale et tubulaire médiée par les TLR. L'effet d'une forme recombinante a été évalué dans l'étude randomisée prospective multicentrique STOP-AKI. Celle-ci n'a pas montré d'effet bénéfique sur la fonction rénale à

sept jours (objectif primaire), malgré un effet possible sur la fonction rénale à plus long terme et sur la mortalité qui reste à confirmer [6] ;

- enfin, de nombreux travaux ont montré un effet protecteur des cellules souches mésenchymateuses (CSMs). Celles-ci n'intègrent pas la structure tubulaire, mais restent attachées à l'endothélium des capillaires péri-tubulaires. C'est là qu'elles exercent un effet protecteur paracrine en libérant des facteurs antiapoptotiques ou mitogènes et des cytokines anti-inflammatoires. Les CSMs ont ainsi un effet immunomodulateur et orientent la réponse lymphocytaire vers un profil anti-inflammatoire Th2 ou Treg. Une étude de phase 1 a montré une bonne tolérance de l'injection de CSMs [7], et une étude de phase 2 visant à évaluer l'impact des CSMs sur les défaillances d'organes et notamment l'IRA au cours du choc septique est actuellement en cours.

Insuffisances rénales aiguës : le piège de cristal ? (d'après la communication du Pr Emmanuel Letavernier, explorations fonctionnelles multidisciplinaires, hôpital Tenon, AP-HP, Paris)

La précipitation intrarénale de cristaux, micro- ou macroscopiques, peut induire une IRA par deux mécanismes : obstructif et/ou inflammatoire [8]. Cliniquement, elle peut être associée à une hématurie, témoin de lésions tubulaires. Méconnu des cliniciens, ce mécanisme d'IRA est probablement sous-estimé.

En réanimation, la survenue d'une IRA liée à une néphropathie cristalline est schématiquement observée dans trois circonstances :

- *syndrome de lyse tumorale* : la lyse des cellules tumorales va entraîner la libération massive de phosphore et d'acide urique pouvant respectivement précipiter dans les urines sous forme de cristaux phosphocalciques (pH urinaire alcalin) ou d'acide urique dihydraté (pH urinaire acide).
- *révélation d'une maladie cristallogène* : les cristaux d'oxalate de calcium (hyperoxalurie primaire ou secondaire sur grêle court...) sont les plus fréquents. Plus récemment, des cristaux de 2,8-dihydroxyadénine ont été décrits. Leur survenue est liée à une augmentation de l'excrétion urinaire de 2,8-dihydroxyadénine secondaire à un déficit en adénine phosphoribosyltransférase (métabolisme des purines). L'identification de cette néphropathie est d'autant plus importante que les cristaux et l'IRA régressent sous allopurinol.
- *médicamenteuse/toxique* : c'est probablement la cause la plus fréquente en réanimation. Les cristaux sont composés soit de la substance elle-même (amoxicilline), soit de l'un de ses métabolites (acide oxalique dans les intoxications par éthylène glycol). La formation de cristaux va

dépendre de plusieurs facteurs : solubilité, dose et modalités d'administration du médicament/toxique, état d'hydratation et pH urinaire du patient.

Le diagnostic repose sur l'identification de cristaux dans les urines (recueillies dans un contenant sans conservateur) au microscope à lumière polarisée. En cas de doute sur la nature des cristaux, une analyse par spectrophotométrie infrarouge peut être réalisée. Idéalement, l'observation est effectuée dans les trois heures suivant l'émission des urines ; en cas de suspicion d'une cause toxique/médicamenteuse, ce délai peut être allongé de plusieurs heures : dans ces conditions, l'absence de cristaux aura une bonne valeur prédictive négative au prix d'un risque de faux positifs lié à une précipitation cristalline *ex vivo*. La recherche de cristaux est également possible sur matériel de biopsie rénale. L'identification des cristaux dans l'urine n'apporte pas de diagnostic définitif mais une forte présomption en fonction du contexte.

Les néphropathies cristallines doivent être évoquées dans un contexte d'IRA sans cause retrouvée. L'identification de cristaux dans les urines, notamment médicamenteux, est une technique simple et peu onéreuse permettant d'orienter fortement le diagnostic.

Quelle est la différence entre un SHU ?

(d'après la communication du Dr Aude Servais, service de néphrologie adulte, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Necker, AP-HP, Paris)

Au cours des dernières années, notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux syndromes de microangiopathie thrombotique (MAT) s'est améliorée de manière importante. Issus de ces connaissances, de nouveaux traitements spécifiques plus efficaces sont actuellement disponibles mais nécessitent une identification rapide et précise des tableaux clinicobiologiques souvent complexes [9]. L'objectif de cette présentation est de décrire en détail une des formes de MAT les plus répandues chez l'adulte : le syndrome hémolytique urémique (SHU) dit « atypique » (SHUa). Le terme de SHU fait référence à l'association des signes biologiques de thrombose microvasculaire étendue propre aux MAT (i.e. anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique) aux défaillances d'organes associées à ces processus, en particulier rénales. Le caractère « atypique » du SHU traduit la nécessité d'éliminer des causes alternatives de MAT [par exemple SHU lié à la présence d'une shiga-toxine (ST-SHU) ou à l'altération de l'activité de la protéine ADAMTS13 (purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT]).

D'un point de vue mécanistique, le SHUa est le plus souvent la conséquence d'une altération de la voie alterne du complément [10]. Les protéines impliquées dans cette voie

sont soumises à une hydrolyse spontanée, et toute altération des mécanismes de rétrocontrôle (facteurs H, B, I, thrombomoduline, protéines de protection membranaires) peut se traduire par une production accrue des C5b-9 qui peut être responsable des lésions endothéliales prothrombotiques. À noter que des formes plus rares, plus fréquentes chez l'enfant, ont été récemment décrites en dehors de toute implication des voies du complément (par exemple mutations DGKE).

En pratique, devant toute suspicion de SHU, un bilan biologique spécifique doit être réalisé avant tout échange plasmatique et adressé à des centres experts. Il doit comprendre des dosages d'anticorps (Ac anti-FH), des mesures de l'activité des protéines de rétrocontrôle (facteurs H, B et I, MCP [CD46]), une analyse de l'activité du complément (C3, C4, CH50, C5-b9) et dans certains cas des recherches de mutations génétiques.

Enfin, le traitement du SHUa associe des mesures symptomatiques et spécifiques comme la plasmaphèrese (efficace dans environ 50 % des cas) et l'administration des anticorps anti-C5 (Éculizimab) une fois le diagnostic confirmé [11].

Faut-il évaluer l'hémodynamique rénale ?

(d'après la communication du Pr Michael Darmon, service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, AP-HP, Paris)

Rappel physiologique : le débit sanguin rénal représente environ 25 % du débit cardiaque total. Il se répartit en deux compartiments disposés en série qui constituent les débits cortical et médullaire. L'autorégulation au niveau de l'artériole afférente maintient le débit macrocirculatoire constant aux alentours de 50 à 150 mmHg de pression artérielle moyenne. Cet intervalle d'autorégulation peut toutefois être déplacé et rétréci (par exemple chez l'hypertendu) et même disparaître complètement (par exemple lors du choc septique) [12]. De plus, les différents traitements vasoconstricteurs utilisés au cours des états de choc affectent l'autorégulation de façon différente [13]. La filtration glomérulaire et, par conséquent, le débit urinaire ne dépendent pas seulement du débit sanguin rénal, mais aussi de la pression capillaire glomérulaire à laquelle s'opposent les pressions oncotique et intracapsulaire. Ainsi, une vasoconstriction de l'artériole efférente augmente la filtration glomérulaire sans que le débit sanguin rénal soit nécessairement modifié. La régulation de la répartition entre les débits cortical et médullaire dépend de nombreux facteurs, de sorte que la perfusion médullaire peut être réduite avec un débit sanguin rénal constant [14].

Peut-on mesurer la perfusion rénale ? Actuellement, trois méthodes sont disponibles au lit du malade en réanimation [15-17] :

- le calcul de l'index de résistance rénale (*renal resistive index*), à savoir la différence entre les vitesses maximales

- systoliques et diastoliques divisées par la vitesse maximale systolique, mesurées par doppler pulsé ;
- l'évaluation « semi-quantitative » de la vascularisation rénale grâce au doppler couleur ;
 - l'échographie de contraste (*contrast-enhanced ultrasonography* [CEUS]) qui utilise des produits de contraste à base de microbulles rapidement détruites après injection.

Doit-on mesurer la perfusion rénale ? De nombreux facteurs confondants affectent la mesure de l'index de résistance rénale. De plus, les effets d'une intervention pharmacologique sur l'index de résistance rénale sont du même ordre de grandeur que la précision de la mesure, et la variabilité de la mesure du temps de transit (nécessaire au calcul des vitesses maximales) peut provoquer une discordance entre la valeur estimée et le débit rénal réel. Finalement, les études cliniques disponibles actuellement montrent que ni l'index de résistance rénale ni l'évaluation « semi-quantitative » de la vascularisation rénale ne permettent de prédire l'évolution d'une défaillance rénale aiguë (à l'exception des situations de débits rénaux extrêmement bas, par exemple lors d'un choc hémorragique et/ou d'ischémie rénale totale après clampage aortique). Ces techniques n'ont par conséquent pas encore trouvé leur place dans la décision thérapeutique en pratique clinique [18].

Comprendre la récupération rénale (d'après la communication du Pr Alexandre Hertig, urgences néphrologiques et transplantation rénale, CHU Tenon, AP-HP, Paris)

De nombreuses agressions aiguës, en général, et l'ischémie-reperfusion, en particulier, sont responsables d'une nécrose du parenchyme rénal prédominant nettement à la jonction corticomédullaire. Alors que ces lésions de nécrose peuvent entraîner une IRA, les reins récupèrent leur fonction et leur histologie antérieures à l'agression aiguë dans la majorité des cas en deux à trois semaines. Après une agression rénale aiguë, l'épithélium rénal survivant est à l'origine de la régénération cellulaire et de la récupération de la fonction rénale antérieure. En revanche, malgré une récupération complète de la fonction et de l'histologie rénales à court terme, les patients survivants ont un risque accru d'insuffisance rénale chronique (IRC) à long terme. Il est possible qu'environ 10 à 20 % de ces patients aient une réparation rénale inadaptée conduisant à une IRC en cas d'agression secondaire (*second hit*), même minime.

Trois mécanismes physiopathologiques pourraient être à l'origine de cette réparation rénale inadaptée : une inhibition du cycle des cellules tubulaires, une dysfonction du métabolisme des acides gras et des altérations épigénétiques. Premièrement, l'activation du cycle cellulaire ne semble pas être une option thérapeutique réaliste en raison des risques de

développement de cancers. Deuxièmement, un déficit en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) dans les cellules tubulaires rénales pourrait être responsable d'un effondrement du métabolisme des acides gras postagression aiguë. L'inhibition d'une enzyme qui détourne la synthèse de NAD (Aminocarboxymuconate-semialdéhyde décarboxylase [ACMSD]) ou une supplémentation en vitamine PP (précurseur du NAD) pourrait permettre de prévenir une réparation rénale postagressive inadaptée en rétablissant le contenu en NAD et le métabolisme des acides gras dans les cellules tubulaires rénales [19,20]. Enfin, la méthylation de l'ADN de Rasal-1, un inhibiteur de RAS, entraîne une augmentation de la prolifération des fibroblastes rénaux. L'hydralazine, un déméthylant de l'ADN, pourrait permettre de prévenir l'inhibition de la transcription de Rasal-1 et ainsi prévenir l'apparition de fibrose [21].

En conclusion, l'IRA expose à un risque ultérieur d'IRC malgré la récupération d'une fonction et d'une histologie normales en deux à trois semaines dans la majorité des cas. Une réparation rénale inadaptée pourrait conduire à une IRC en cas d'agression ultérieure, même minime. L'éviction des agressions ultérieures et la mise en évidence récente de mécanismes physiopathologiques offrent des perspectives thérapeutiques nouvelles pour prévenir et traiter l'IRC des patients ayant fait une IRA.

Innovations technologiques en épuration extrarénale (d'après la communication du Dr Christophe Ridel, service de dialyse et aphérèse, AURA Paris Plaisance)

Grâce aux innovations technologiques, l'époque où Voltaire disait que « *l'art de la médecine consiste à distraire le patient pendant que la nature le guérit* » est bien révolue. Dans le domaine de l'hémodialyse, les progrès technologiques ont considérablement amélioré la fiabilité et la sécurité de la prise en charge des patients. Le principe de la dialyse a été découvert par Thomas Graham en 1861 : des substances colloïdes et cristalloïdes contenues dans des solutions pouvaient être séparées par diffusion à travers une membrane semi-perméable. Cela a permis à Abel, Turner et Rowntree en 1912 de réaliser la première dialyse in vivo de sang chez le chien, puis à Georg Hass en 1924 d'appliquer la technique chez l'homme en utilisant le collodion. En 1945, Willem Kolff, utilisant une membrane en cellophane, met au point le modèle de rein artificiel à « tambour rotatif » qui ouvre la voie à une extension rapide de la dialyse à travers le monde comme traitement de l'IRA. Jean Hamburger contribua remarquablement à l'essor de la pratique clinique de l'hémodialyse en France, notamment pour l'IRC. Les premiers moniteurs d'hémodialyse continue destinés à la réanimation furent mis au point en 1977 par Kramer et n'ont cessé de se développer avec en particulier l'implémentation d'une anticoagulation au citrate. De nouveaux développements

reposent actuellement sur l'utilisation de *big data*, d'algorithmes et d'intelligence artificielle. L'urée n'étant pas le seul ennemi, les techniques de dialyse actuelles souhaitent cibler tout le spectre des toxines urémiques. Les techniques d'accès vasculaire ont connu des progrès notoires tels que la mise au point dans un premier temps des cathéters d'hémodialyse puis du shunt artérioveineux de Shribner en 1950 et de la fistule artérioveineuse de Cimino et Brescia en 1966, qui ont révolutionné la prise en charge des patients dialysés chroniques. Le développement de l'échographie, mise à disposition dans les services, a amélioré la prise en charge des patients pour la pose des cathéters. Enfin, des projets ambitieux éparés sont en cours : la dialyse portative [22], le rein bioartificiel [23], la dialyse sans eau, la régénération de dialysat, mais il n'existe pas pour le moment de solution ingénieuse pour remplacer la dialyse. Les innovations ne doivent toutefois pas nous faire oublier les aspects humains et environnementaux [24]. Nous devons être à l'écoute, reconforter, accompagner, lutter contre l'anonymisation et favoriser l'autonomie choisie.

Conclusion

Les données récemment issues de la recherche translationnelle ont permis d'apporter un éclairage nouveau sur les mécanismes de l'IRA. Il apparaît que ces mécanismes sont multiples et complexes, et leur meilleure intégration pourrait permettre de mieux prévenir l'apparition de l'IRA et d'apporter une réponse thérapeutique adaptée. Des thérapies médicamenteuses et cellulaires actuellement en développement offrent des perspectives prometteuses qui pourraient permettre d'optimiser la récupération rénale postagression. Si la suppléance rénale a été l'un des actes fondateurs de la réanimation, on voit aujourd'hui que les technologies les plus avancées en font déjà un acteur essentiel de la réanimation de demain.

Remerciements Les auteurs remercient Martin Lavillonnière, Matthieu Llung et Florence Neels pour leur aide précieuse dans l'organisation du séminaire au sein de la Maison de la Réanimation. La commission de recherche translationnelle remercie également chaleureusement les orateurs pour leur participation au séminaire : B. Chousterman, M. Darmon, E. Letavernier, C. Ridet A. Servais, B. Souweine, L. Zafrani, A. Hertig

Liens d'intérêts : le séminaire de recherche translationnelle a été financé grâce à un soutien des laboratoires BioMérieux, Fresenius, Alexion et Baxter.

Julien Textoris est employé à temps partiel de la société BioMérieux. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, Hinze C, Gao X, Huai Shen T, Werth M, Forster C, Deng R, Bruck E, Boles RW, Tornato A, Gopal T, Jones M, König J, Stauber J, D'Agati V, Erdjument-Bromage H, Saggi S, Wagener G, Schmidt-Ott KM, Tatonetti N, Tempst P, Oliver JA, Guarnieri P, Barasch J, (2017) Unique transcriptional programs identify subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol* 28: 1729–1740
- Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R, (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* 12: R38
- Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G, (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36: 471–478
- Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS, (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 509–517
- The ProCESS Investigators, (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370: 1683–1693
- Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, Joannidis M, Molitoris BA, Kellum JA, Bachler M, Hoste EAJ, Hoiting O, Krell K, Ostermann M, Rozendaal W, Valkonen M, Brealey D, Beishuizen A, Mezzani F, Murugan R, de Geus H, Payen D, van den Berg E, Arend J, STOP-AKI Investigators, (2018) Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury. *JAMA* 320: 1998–2009
- McIntyre LA, Stewart DJ, Mei SHJ, Courtman D, Watpool I, Granton J, Marshall J, Dos Santos C, Walley KR, Winston BW, Schlosser K, Fergusson DA, Canadian Critical Care Trials Group, Canadian Critical Care Translational Biology Group, (2018) Cellular immunotherapy for septic shock. A phase I clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 337–347
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P, (2018) Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs* 78: 163–201
- George JN, Nester CM, (2014) Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 371: 654–666
- Bowen EE, Coward RJ, (2018) Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 314: F454–F461
- Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C, (2015) Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87: 1061–1073
- Post EH, Su F, Righy Shinotsuka C, Taccone FS, Creteur J, De Backer D, Vincent JL, (2018) Renal autoregulation in experimental septic shock and its response to vasopressin and norepinephrine administration. *J Applied Physiol* 125: 1661–1669
- Lee CL, Wei YS, Ho YJ, Lee CH, (2009) Postoperative *Mycobacterium tuberculosis* infection after total knee arthroplasty. *The Knee* 16: 87–89
- Zafrani L, Ince C, (2015) Microcirculation in acute and chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 66: 1083–1094
- Schnell D, Reynaud M, Venot M, Le Maho AL, Dinic M, Baulieu M, Ducos G, Terreaux J, Zeni F, Azoulay E, Mezzani F, Duranteau J, Darmon M, (2014) Resistive index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anestesiologica* 80: 1273–1281

16. Schnell D, Darmon M, (2015) Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J* 7: 24
17. Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, Bailey M, Johnson L, Bellomo R, (2014) Contrast-enhanced ultrasonography to evaluate changes in renal cortical microcirculation induced by norepinephrine: a pilot study. *Crit Care* 18: 327–329
18. Darmon M, Bourmaud A, Reynaud M, Rouleau S, Meziani F, Boivin A, Benyamina M, Vincent F, Lautrette A, Leroy C, Cohen Y, Legrand M, Morel J, Terreaux J, Schnell D, (2018) Performance of Doppler-based resistive index and semi-quantitative renal perfusion in predicting persistent AKI: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 44: 1904–1913
19. Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, Franco F, Velpen V, Gariani K, Ryu D, Cialabrini L, Matilainen O, Liscio P, Giacchè N, Stokar-Regenscheit N, Legouis D, de Seigneux S, Ivanisevic J, Raffaelli N, Schoonjans K, Pellicciari R, Auwerx J, (2018) De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature* 563: 354–359
20. Poyan Mehr A, Tran MT, Ralto KM, Leaf DE, Washco V, Messmer J, Lerner A, Kher A, Kim SH, Khoury CC, Herzig SJ, Trovato ME, Simon-Tillaux N, Lynch MR, Thadhani RI, Clish CB, Khabbaz KR, Rhee EP, Waikar SS, Berg AH, Parikh SM, (2018) De novo NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med* 24: 1351–1359
21. Tampe B, Steinle U, Tampe D, Carstens JL, Korsten P, Zeisberg EM, Müller GA, Kalluri R, Zeisberg M, (2017) Low-dose hydralazine prevents fibrosis in a murine model of acute kidney injury-to-chronic kidney disease progression. *Kidney Int* 91: 157–176
22. Davenport A, Gura V, Ronco C, Beizai M, Ezon C, Rambod E, (2007) A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study. *The Lancet* 370: 2005–2010
23. Song JH, Humes HD, (2009) The bioartificial kidney in the treatment of acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 10: 1227–1234
24. Piccoli GB, Nazha M, Ferraresi M, Vigotti FN, Pereno A, Barbero S, (2015) Eco-dialysis: the financial and ecological costs of dialysis waste products: is a “cradle-to-cradle” model feasible for planet-friendly haemodialysis waste management? *Nephrol Dial Transplant* 30: 1018–1027