

# Lésions d'ischémie-reperfusion rénale

## Renal damage following ischemia-reperfusion

R. Delattre · M. Legrand

Reçu le 6 novembre 2011 ; accepté le 23 février 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** La diminution brutale et profonde du débit sanguin rénal suivie de la restauration de la perfusion induit des lésions d'ischémie-reperfusion fréquemment impliquées dans la survenue d'une insuffisance rénale aiguë en réanimation. Une atteinte de la microcirculation rénale avec altérations de perfusion persistante après la reperfusion est impliquée dans l'extension des lésions ischémiques initiales, l'insuffisance rénale aiguë mais aussi la fibrose rénale et le développement de l'insuffisance rénale chronique. Les atteintes structurelles et fonctionnelles rénales ne se résument pas à de la nécrose tubulaire aiguë mais impliquent une infiltration par les cellules de l'inflammation et de l'immunité avec nécrose et apoptose cellulaire. Malgré les nombreuses voies thérapeutiques qui se sont avérées efficaces chez l'animal, aucune n'a réellement fait la preuve de son efficacité chez l'homme, probablement du fait de facteurs d'agression multiples, non uniquement ischémiques dans la majorité des situations cliniques.

**Mots clés** Ischémie · Reperfusion · Insuffisance rénale aiguë · Microcirculation · Inflammation · Hypoxie

**Abstract** Ischemia-reperfusion-induced renal injury due to profound decrease of renal blood flow followed by restoration of renal perfusion is frequent in critically ill patients. Ischemic-induced microcirculatory dysfunction and perfusion defects persist after reperfusion leading to extension of initial renal damage, renal fibrosis, and acute or chronic renal failure. Renal ischemia-reperfusion should not be regarded as a sole ischemic injury with acute tubular necrosis but involves renal inflammation with infiltration of immune cells with tubular necrosis and apoptosis. Despite numerous promising pre-clinical therapeutic interventions protecting the kidney from ischemic injury, such strategies have been mostly unsuccessful

in the clinical setting. Multiplicity of factors involved with complex mechanisms of injury in most clinical scenarios may explain such discrepancy.

**Keywords** Ischemia · Reperfusion · Acute renal failure · Microcirculation · Inflammation · Hypoxia

## Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) définie par les critères de RIFLE [*risk (class R), injury (class I) and failure (class F)*] ou AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) affecte plus d'un tiers des patients de réanimation, proportion pouvant atteindre 70 % chez les patients en choc septique [1]. Le sepsis constitue le premier pourvoyeur d'IRA chez les patients de réanimation. La présence d'une IRA au sein d'un syndrome de défaillance multiviscérale est associée à une mortalité atteignant 50 à 80 %, quand celle-ci requiert la mise en œuvre d'une technique d'épuration extrarénale. Si la présence d'une IRA a longtemps été considérée comme symptomatique de la gravité du patient, il apparaît maintenant clairement que l'IRA est associée de façon indépendante à la mortalité après correction des facteurs confondants [2]. Le ou les mécanismes reliant l'IRA et la mortalité ne sont cependant pas encore clairement établis et restent sujets à controverse. L'ischémie-reperfusion (IR) « chaude » par clampage de l'artère rénale est le mécanisme d'IRA le plus largement étudié, surtout du fait de la reproductibilité de l'agression et de son caractère relativement sélectif de l'organe. Si les situations d'IR rénale « pures » sont relativement peu fréquentes chez l'homme, se résument essentiellement à la transplantation rénale et à la chirurgie vasculaire avec clampage aortique, l'IR participe à la physiopathologie de l'IRA dans de nombreuses situations cliniques. Ces situations cliniques sont essentiellement le choc hémorragique, l'arrêt cardiaque réanimé, la chirurgie cardiaque, l'injection de produits de contraste hyperosmotiques ou l'administration d'anti-inflammatoires non

---

R. Delattre · M. Legrand (✉)  
Département d'anesthésie-réanimation-SMUR,  
laboratoire d'anesthésiologie EA 3509, hôpital Lariboisière,  
Université Paris 7, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
2, rue Ambroise-Paré, F-75475 Paris cedex 10 France  
e-mail : matthieu.m.legrand@gmail.com

stéroïdiens. La participation de phénomènes d'IR au cours du sepsis est sujette à controverse [3-5].

### Considérations anatomiques et fonctionnelles rénale dans ischémie-reperfusion

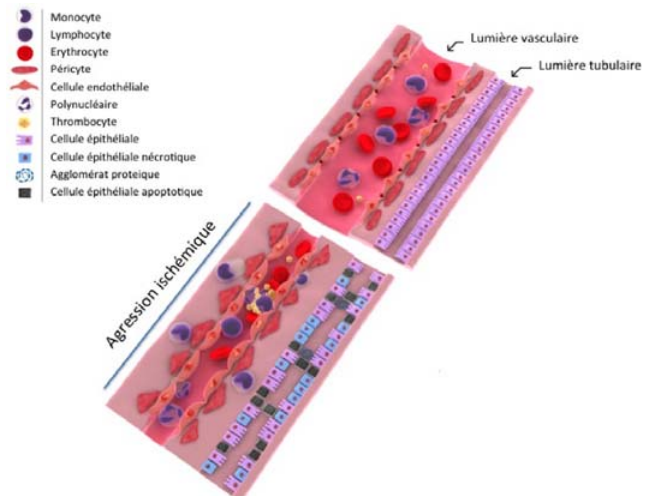
L'association d'un réseau anatomique limitant l'apport en oxygène dans le parenchyme rénal et d'une consommation en oxygène ( $VO_2$ ) élevée sont les facteurs classiques décrits comme étant à l'origine des basses pressions tissulaires en oxygène ( $PtO_2$ ) observées dans le parenchyme rénal, et de sa particulière vulnérabilité aux conditions d'hypoxie [6]. Bien que le poids des reins ne représente que 1 % de poids corporel, ils reçoivent environ 25 % du débit cardiaque. La perfusion rénale est donc en large excès par rapport aux besoins métaboliques de l'organe, si bien que l'extraction en oxygène n'est que de 10 % environ. Il existe cependant une grande hétérogénéité dans la distribution du débit sanguin et des sites de consommation de l' $O_2$  au sein de l'organe [7]. Des artérioles efférentes des glomérules siégeant à la jonction cortico-médullaire (soit environ 10 % des glomérules) naissent les capillaires destinés à la perfusion de la médullaire (vasa recta descendants). Aussi la médullaire ne reçoit-elle qu'environ 10 % du débit sanguin rénal et donc un apport en  $O_2$  limité [8].

Il est classiquement décrit une interdépendance du débit sanguin rénal (et de l'apport rénal en  $O_2$ ) et de la consommation rénale en  $O_2$ . Environ 80 % de la consommation rénale en  $O_2$  sont dévolus à l'activité des pompes  $Na^+/K^+$  ATPases situées au niveau des tubules rénaux, l' $O_2$  étant dédié majoritairement à la réabsorption du sodium. Une baisse du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire entraînent une moindre délivrance d'électrolytes aux tubules, ce qui devrait s'accompagner, en théorie, d'une baisse de la  $VO_2$  rénale, limitant ainsi les risques d'hypoxie cellulaire [9]. Cependant, si à l'état physiologique, la consommation rénale en oxygène dédiée à la réabsorption de  $Na^+$  représente le poste principal de la  $VO_2$ , au cours de l'ischémie-reperfusion ou des états d'agression inflammatoire systémique, la  $VO_2$  rénale augmente du fait d'un métabolisme basal dédié à d'autres fonctions que la réabsorption d'électrolytes. Les causes évoquées sont l'augmentation de la sécrétion de monoxyde d'azote, qui entraîne un découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc une diminution du rendement d'utilisation de l' $O_2$  et la redistribution apicale des pompes  $Na^+/K^+$  ATPases qui fonctionnent dès lors de façon bidirectionnelle [8,10,11]. Une consommation d' $O_2$  par la paroi vasculaire agressée a également été évoquée. Le rein soumis à une situation d'IR est donc à risque d'ischémie du fait d'une baisse des apports et d'une augmentation relative de  $VO_2$  concomitamment.

### Physiopathologie de l'ischémie-reperfusion rénale

#### L'activation des cellules de l'inflammation et des cellules de l'immunité

L'endothélium des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires constitue l'interface entre le sang et le tissu rénal. Il est impliqué dans le recrutement de cellules inflammatoires au cours de l'agression ischémique [12]. L'IR s'accompagne d'une infiltration rénale en lymphocytes, monocytes, polynucléaires neutrophiles et macrophages après expression de molécules d'adhésion (ICAM-1, sélectins) par les cellules endothéliales. La fractalkine, molécule chémoattractante et d'adhésion des cellules mononuclées à l'endothélium [13], dirige les cellules vers le site de l'inflammation (Fig. 1). Il en découle une augmentation de la production de cytokines/chémokines pro-inflammatoires [interféron (IFN)- $\gamma$ , interleukine (IL)-2, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *Transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , *Chemokine (C-X-C motif) ligand 1* (CXCL1), IL-6, *Macrophage inflammatory protein-2* (MIP-2), *Monocyte*



**Fig. 1** Représentation schématique des lésions tissulaires microvasculaires et tubulaires au décours de l'ischémie-reperfusion rénale. La microvascularisation rénale est le siège d'une vasoconstriction, d'une activation locale de la coagulation et d'un œdème cellulaire compromettant l'oxygénation intrarénale malgré la perfusion restaurée. L'agression endothéliale initie le recrutement tissulaire de cellules de l'inflammation et de l'immunité impliquée dans l'activation de l'inflammation locale et les dommages tissulaires. Les lésions ischémiques tubulaires associent une perte de l'intégrité cellulaire (œdème, perte d'adhérence intercellulaire, perte de polarité, etc.), nécrose et apoptose. Certaines cellules se détachent de la membrane basale et forment des agglomérats cellulaires (casts) dans la lumière tubulaire (adapté d'après [8])

*chimoattractant protein-1* (MCP-1)] et du système du complément dans le rein, que ce soit après une agression ischémique ou septique [14,15]. L'IL-18, facteur de prolifération des lymphocytes T auxiliaires surtout impliqués dans la modulation de la réponse inflammatoire, est augmentée dans les cellules tubulaires rénales. La production de cytokines augmente la perméabilité vasculaire rénale.

Au cours du sepsis, la détection de molécules dérivées des agents pathogènes, les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), par des récepteurs transmembranaires (*Toll-like receptors*, TLR) induit la translocation du cytoplasme de facteurs permettant l'activation des facteurs intranucléaires comme NFκB et l'expression de gènes de synthèse des médiateurs pro- et anti-inflammatoires. La maturation des cellules dendritiques et des leucocytes qui s'en suit libère des protéases et des radicaux oxygénés qui sont impliqués dans l'agression cellulaire/tissulaire, la nécrose cellulaire, l'activation des voies de l'apoptose et la dégradation de la matrice extracellulaire [16–18]. Une seconde vague de réponse inflammatoire, déclenchée par les produits de lésions cellulaires et tissulaires, maintient une inflammation locale par l'intermédiaire de molécules DAMPs (*damage-associated molecular patterns*). La plus investiguée est la *high-mobility group box-1* (HMGB1), mais d'autres molécules comme les calgranulines S100 A8/A9 font partie de cette famille. Il a été montré dans un modèle murin d'IR rénale, que les gènes de ces calgranulines étaient hyperexprimés après reperfusion, illustrant certaines voies pathogènes communes au sepsis et à l'IR [19].

Il apparaît cependant que l'inflammation locale est non seulement impliquée dans les dommages tissulaires mais aussi dans les mécanismes de réparation et de cicatrisation tissulaires. Les mécanismes liant la défaillance d'organe, les dommages tissulaires et l'infiltration par les cellules de l'immunité restent imparfaitement clarifiés.

### Les perturbations microcirculatoires rénales

Il a été constaté qu'après la levée d'une occlusion de l'artère rénale, la restauration de conditions de perfusion rénale normales ne permettait pas la restauration du débit sanguin rénal. Ce phénomène de « no-reflow », d'autant plus marqué que l'ischémie est prolongée, est attribué à des altérations de la microcirculation rénale [20]. Il en découle une altération persistante de la perfusion rénale malgré la reperfusion pouvant accroître les dommages tissulaires ischémiques (Fig. 1). Plusieurs études animales ont mis en évidence des perturbations de la perfusion capillaire après IR, situation plaçant les cellules tubulaires rénales à risque hypoxique, surtout au niveau de la médullaire externe du fait de la consommation en oxygène élevée [21,22]. La génération et la libération de substances toxiques telles que les

espèces radicalaires de l'O<sub>2</sub>, des substances puissamment vasoconstrictrices (leucotriènes, thromboxanes, endothéline) et une inhibition de la génération de monoxyde d'azote (NO) par la *nitric oxide synthase* (NOS) *endothéliale* (eNOS) ont été identifiés comme participant à ce phénomène. L'induction de la NOS inductible semble être un déterminant majeur de la défaillance microcirculatoire rénale, médiée principalement par la production d'espèces radicalaires. Le rôle du NO est cependant complexe au cours de l'IR. Le NO est un acteur majeur du maintien des flux microcirculatoires de par son puissant effet vasodilatateur et inhibiteur de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire à l'endothélium, prévenant les microthromboses [20]. Dans ce contexte, une diminution de l'activité de la eNOS apparaît préjudiciable au maintien de la perfusion rénale après IR. La supplémentation en tétrahydrobioptérine, cofacteur essentiel de la eNOS, s'est avérée néphroprotecteur après IR rénale. Le NO intervient également dans la régulation de la consommation rénale en O<sub>2</sub>. Le NO inhibe de manière compétitive avec l'O<sub>2</sub> le complexe IV (cytochrome oxydase) de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant une fuite d'électrons et la génération d'anions superoxydes [23]. L'action inhibitrice du NO sur la chaîne respiratoire mitochondriale semble être biphasique, dépendante de la concentration en NO et O<sub>2</sub>. À faible concentration, l'inhibition du complexe IV permet de diminuer la génération d'anion superoxyde et pourrait constituer un mécanisme adaptatif en cas d'hypoxie modérée. À l'inverse, en situation d'hypoxie profonde et de concentrations élevées de NO, la genèse d'anions superoxydes sera augmentée, réagissant avec le NO pour générer du peroxyde nitrique [24].

## Quelles conséquences à l'ischémie et à l'hypoxie rénale ?

### Conséquences structurelles

La baisse de la PtO<sub>2</sub> en deçà d'une valeur critique peut compromettre le métabolisme oxydatif et le métabolisme cellulaire. La densité mitochondriale des cellules de la médullaire externe est ainsi une des plus élevées de l'organisme, rendant la médullaire externe particulièrement vulnérable à la diminution d'apport en O<sub>2</sub>. La PO<sub>2</sub> critique mitochondriale – c'est-à-dire la PO<sub>2</sub> en deçà de laquelle le métabolisme oxydatif mitochondrial est altéré – est classiquement décrite comme étant de 10–20 mmHg. De récentes mesures utilisant des techniques de mesure de fluorescence ont permis d'établir que la PO<sub>2</sub> mitochondriale (hépatocytaire) pouvait atteindre 30–40 mmHg [25]. Si de telles PO<sub>2</sub> mitochondriales étaient confirmées dans les cellules tubulaires rénales, celles-ci s'approcheraient donc des PtO<sub>2</sub> mesurées dans le parenchyme rénal, notamment médullaire.

Une baisse de la  $PtO_2$  rénale, même modérée, pourrait donc engendrer en théorie une limitation de l'apport en  $O_2$  aux cellules rénales, compromettant leur métabolisme, notamment dans les situations pour lesquelles leur demande ne baisse pas en proportion de la baisse des apports. Cette situation peut se rencontrer dans les cas où les apports en  $O_2$  sont diminués par la baisse du contenu artériolaire en  $O_2$  (anémie) avec conservation du débit de filtration glomérulaire et donc des besoins métaboliques tubulaires maintenus élevés. La conséquence ultime de la dette en  $O_2$  est la nécrose tubulaire. La déplétion profonde en adénosine triphosphate (ATP) aboutit à un arrêt de la phosphorylation oxydative et à la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène (radical hydroxyle, peroxy-nitrite) [26]. Ces espèces radicalaires de l' $O_2$  peuvent endommager la cellule par des phénomènes de peroxydation lipidique de la membrane cellulaire, déstabilisation des protéines du cytosquelette et des intégrines nécessaires au maintien de l'adhérence intercellulaire mais aussi des interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire. Les espèces radicalaires de l'oxygène ont également des propriétés vasoconstrictrices indirectes en rendant le monoxyde d'azote indisponible, majorant les phénomènes ischémiques. Une des conséquences de l'hypoxie sévère et prolongée est la perte de l'intégrité du cytosquelette des cellules tubulaires rénales par dépolymérisation de la F-actine apicale [27]. Cette désorganisation du cytosquelette entraîne une instabilité de la surface cellulaire et la formation de débris cellulaires sous forme de vésicules qui pourront être internalisées ou relarguées dans la lumière tubulaire. Plusieurs protéines ont été décrites comme étant impliquées dans la dépolymérisation du cytosquelette tubulaire : la cofiline, la tropomyosine et l'ezrine. Le maintien de l'intégrité du cytosquelette apparaît essentiel à la fonction des cellules tubulaires, car conservant leur polarité. Les pompes  $Na^+/K^+$ -ATPases situées au niveau de la membrane basolatérale sont redistribuées en quelques minutes après la rupture du cytosquelette vers la membrane apicale [28,29]. La redistribution apicale des pompes est à l'origine d'un transport bidirectionnel de l'eau et du  $Na^+$  à travers la membrane des cellules tubulaires avec transport du  $Na^+$  vers la lumière tubulaire. Ce phénomène est avancé pour expliquer, au moins en partie, les fractions excrétées élevées en  $Na^+$  au décours de l'IRA ischémique.

Une autre conséquence de la perte de l'intégrité du cytosquelette est la perte des jonctions serrées et adhérentes intercellulaires. L'ouverture de ces jonctions intercellulaires participe à la perte de polarité des cellules tubulaires et s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité intercellulaire à l'origine d'une fuite de l'ultrafiltrat vers le tissu interstitiel rénal (« *backleak* ») [27]. La déplétion en ATP s'accompagne également d'une redistribution des  $\beta$ -intégrines de la membrane basale vers la membrane apicale engendrant un détachement des cellules de leur

attache basale, qui exfolient dans la lumière tubulaire. Ces cellules participent à la formation d'agglomérats cellulaires (casts) dans la lumière tubulaire. Wagner et al. ont également mis en évidence qu'une déplétion en ATP après une période d'ischémie prolongée induisait une protéinurie secondaire à la perte des interactions entre les protéines de jonctions serrées Neph1 et ZO-1 au niveau de la membrane basale glomérulaire [30].

Enfin, l'hypoxie peut exacerber la réponse inflammatoire en potentialisant la maturation des cellules dendritiques et la réponse inflammatoire, dans un modèle animal, après injection de lipopolysaccharides (LPS) [31]. L'hypoxie potentialise également l'expression de la NOS inducible (iNOS) après exposition au LPS. Ainsi, Mi et al. ont stimulé des macrophages murins avec du LPS et observé une expression de mRNA d'iNOS augmentée quand les cellules étaient placées en condition d'hypoxie par rapport à la normoxie après exposition concomitante des macrophages au LPS [32]. Les effets synergiques du LPS et de l'hypoxie étaient en partie médiés par le *Nuclear factor-kappa B* (NF $\kappa$ B) et l'*Hypoxia inducible factor* (HIF)-1 $\alpha$ .

Outre la nécrose cellulaire, l'apoptose des cellules tubulaires rénales, processus actif, a aussi été identifiée après agression ischémique, avec augmentation de l'expression de protéines pro-apoptotiques (comme Fas-ligand, caspase-1) et diminution de molécules anti-apoptotiques (comme le *B-cell lymphoma-extra large* [Bcl-xL]) [33]. La ventilation mécanique dite « protectrice » s'accompagne d'une moindre agression rénale, notamment par une diminution de l'apoptose des cellules tubulaires rénales associée à une amélioration de la fonction rénale [34].

### Adaptation à l'hypoxie

La baisse de la  $PtO_2$  rénale peut également engendrer des phénomènes adaptatifs dont la finalité peut être la mise en œuvre de réponses physiologiques. La première est probablement la synthèse d'érythropoïétine (EPO) dont les conséquences de la sécrétion seront la stimulation de l'érythropoïèse en réponse à l'hypoxie rénale mais également l'activation de mécanismes de signalisation intracellulaire impliqués dans la croissance cellulaire et la régulation de l'apoptose [35,36]. Une des voies principale d'activation de l'apoptose, la protéine p53, peut être activée – entre autres – par l'hypoxie via l'*Hypoxia-inducible factor* (HIF) [37]. Le rein est probablement à cet égard un « senseur » de l'hypoxie tissulaire et de l'anémie via la baisse de la  $PtO_2$  rénale, engendrant la stimulation de la sécrétion de l'EPO. HIF-1 $\alpha$  est un régulateur de nombreuses fonctions cellulaires (glycolyse, mort cellulaire, angiogenèse, érythropoïèse) intervenant dans la réponse à l'hypoxie ou l'inflammation, notamment via la maturation des cellules dendritiques. La stabilisation de HIF semble avoir des



effets néphroprotecteurs. Ainsi, l'administration de FG-4497, un inhibiteur spécifique de la prolyl-hydroxylase activant HIF dans un modèle de rein perfusé isolé a été associé à une diminution des lésions tubulaires dans la médullaire externe [38]. Rosenberger et al. ont mis en évidence dans un modèle *in vivo*, *ex vivo* et sur rein isolé perfusé que HIF-1 $\alpha$  n'était exprimé que dans les cas d'hypoxie modérée et, qu'en appliquant des mesures permettant de prévenir l'hypoxie rénale (en augmentant les apports en O<sub>2</sub> ou en diminuant la consommation en O<sub>2</sub> des cellules tubulaires), leur expression était inversement associée aux dommages des cellules tubulaires [39]. Ainsi, les cellules de la médullaire externe les plus sensibles à l'hypoxie (branche ascendante de l'anse de Henlé) n'exprimaient pas HIF-1 $\alpha$  en condition d'hypoxie profonde, développant alors des lésions cellulaires importantes, mais l'exprimaient en cas d'hypoxie modérée sans lésions tubulaires.

L'hypoxie à elle seule ne semble pas permettre la maturation des cellules dendritiques, mais la stimulation des TLR en réponse à l'injection de LPS ou à leur stimulation endogène induit la maturation des cellules dendritiques et l'expression de HIF [40]. Aussi les ligands des TLR2 et TLR4 induisent-ils l'expression de surface de CD40, CD80, CD86 et de l'*Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), une sécrétion du *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de cytokines proinflammatoires ainsi que la stabilisation de HIF-1 $\alpha$  [41]. Cette maturation des cellules dendritiques sera par contre exacerbée en cas d'association à une hypoxie avec une action synergique à l'injection de LPS. Les kinases sont impliquées dans la médiation cellulaire des réponses en jeu dans l'apoptose, la survie et la réparation cellulaire avec des signaux de facteurs de croissance incluant : *Hepatocyte growth factor*, *Insulin-like growth factor-I*, *Epidermal growth factor* et le VEGF.

### Conséquences sur les organes à distance

Les lésions après ischémie-reperfusion rénale ne se cantonnent pas au seul rein mais intéressent les organes à distance. Ainsi, après clampage de l'artère rénale, une apoptose myocardique a été observée [42]. Une augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire avec modification de l'expression de canaux transporteurs de sodium et d'eau [43] et augmentation du transcriptome de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire dans le poumon de rats soumis à une IR rénale a également été mise en évidence [19]. Ces phénomènes sont liés à l'agression rénale *per se* et non pas à la simple perte de fonction, une néphrectomie bilatérale ne les reproduisant pas. Ces dommages multiviscéraux associés à l'IR rénale pourraient expliquer en partie l'excès de mortalité observés chez les patients atteints d'IRA.

## Implications des lésions d'ischémie-reperfusion dans l'insuffisance rénale aiguë

### Sepsis

L'hypotension artérielle et le bas débit cardiaque sont souvent considérés comme les acteurs princeps de la défaillance rénale au cours des états de choc, avec la progression d'une IRA fonctionnelle à une IRA dite « organique » à type de « nécrose tubulaire aiguë » lorsque l'hémodynamique systémique et régionale ne sont pas restaurées rapidement. La réalité semble plus complexe.

Au cours du sepsis, l'hypoperfusion rénale d'origine systémique est à l'évidence un facteur aggravant les lésions rénales, associée aux phénomènes inflammatoires locaux et systémiques et aux troubles de perfusion microcirculatoire, après un épisode ischémique ou septique, mais non la cause primitive de l'atteinte rénale. En effet, bien que les effets du LPS puissent être fréquemment associés à une diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction, une IRA peut se développer malgré un débit sanguin rénal conservé ou augmenté dans des modèles expérimentaux de sepsis [5,44,45].

### Choc hémorragique

Au cours du choc hémorragique, l'altération des capacités de transport de l'O<sub>2</sub> s'ajoute à l'hypotension artérielle et la chute du débit sanguin rénal entraînant une diminution majeure des apports rénaux en O<sub>2</sub> [46] entraînant une hypoxie rénale à l'origine de lésions tubulaires ischémiques et de lésions de fibrose à distance du choc [47]. Le rôle de l'anémie dans la survenue d'une IRA a aussi été mis en évidence après chirurgie cardiaque.

### Chirurgie cardiaque

L'activation de l'inflammation locale et systémique est étroitement liée aux phénomènes ischémiques dans la physiopathologie de l'IRA après circulation extracorporelle (CEC). Le rôle des médiateurs vasoconstricteurs dans la survenue de l'IRA post-CEC est souligné par l'effet néphroprotecteur, quand administrés préventivement, de certains agents vasodilatateurs rénaux (fenoldopam, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, peptide natriurétique atrial, urodilatin) [48]. Aucune de ces études, le plus souvent de faible puissance statistique, n'a cependant permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité ou du recours à l'épuration extrarénale avec ces stratégies. D'autres facteurs que l'ischémie peuvent intervenir dans l'IRA après CEC, comme une activation de l'inflammation systémique, une activation du complément, une hémolyse intravasculaire ou des microembolies de cholestérol.

## Marqueurs d'ischémie rénale

Les données usuelles des ionogrammes urinaires sont peu discriminantes pour déterminer le mécanisme de l'IRA chez les patients de réanimation, ainsi que pour prévoir leur caractère transitoire ou réversible. La réponse inflammatoire peut en effet s'accompagner de modifications fonctionnelles des échangeurs Na/H, des canaux transporteurs de chlore ou d'urée, pouvant modifier les capacités de réabsorptions tubulaires sans que cela ne signe nécessairement une nécrose tubulaire aiguë [49]. Les données du ionogramme urinaire (la fraction excrétée de sodium ou encore la fraction excrétée de l'urée) n'apparaissent pas être des marqueurs fiables de nécrose tubulaire ou de prédiction du caractère rapidement réversible d'une IRA chez les patients de réanimation [50].

L'agression rénale s'accompagne de libération de protéines de bas poids moléculaire ( $\beta$ 2-microglobuline,  $\alpha$ 1-microglobuline, *retinol binding protein*) et de marqueurs enzymatiques (alanine aminopeptidase, phosphatase alcaline, N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase, lactate déshydrogénase,  $\alpha$ -glutathione S-transférase,  $\pi$ -glutathione S-transférase,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase) détectables dans les urines. Depuis quelques années, une littérature abondante portant sur la découverte et la validation de nouveaux marqueurs d'agression rénale a vu le jour. Pour la plupart, ils résultent d'études génomiques ou protéomiques dans des modèles expérimentaux d'IRA d'origine ischémique ou toxique. Parmi ceux-ci, figurent en tête de liste l'IL-18, la *Neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL), *L-type fatty acid-binding protein* (L-FABP) et la *Kidney injury molecule-1* (KIM-1), tous les quatre étant des marqueurs d'agression tubulaire rénale [51]. Si ces marqueurs sont extrêmement sensibles pour la détection de l'agression rénale au décours de l'IR chez l'animal, leur valeur prédictive pour la survenue d'une IRA chez l'homme est très inégale selon les études, illustrant d'une part la participation d'une sécrétion extrarénale de ces molécules (comme NGAL et IL-18), d'autre part la complexité de la relation entre degré d'agression rénale et perte de fonction. Une augmentation des index de résistivité des artères interlobaires rénales par méthode Doppler peut être un moyen d'estimation des résistances intrarénales [52].

Enfin, signalons que les analyses histologiques de reins d'animaux endotoxémiques, de reins de patients décédés de choc septique ou même après transplantation rénale révèlent le plus souvent des lésions de nécrose tubulaire aiguë limitées, s'associant à la présence d'une infiltration interstitielle de cellules de l'inflammation, des lésions vasculaires à type de thrombose, des lésions d'apoptose tubulaire et parfois des lésions glomérulaires [53,54]. Les lésions de nécrose tubulaire ne sauraient donc expliquer à elles seules la perte de fonction. Aussi est-il plus juste, en l'absence de biopsie

disponible, de mentionner le processus ayant provoqué l'IRA (comme l'IRA septique, l'IRA post-CEC, ou encore l'IRA ischémique après clampage aortique par exemple) plutôt que sa nature histologique (comme l'IRA par nécrose tubulaire aiguë).

## Prévention de l'IRA ischémique

Malgré les résultats encourageants de nombreuses stratégies testées chez l'animal (Tableau 1), force est de constater que les stratégies spécifiques préventives ou curatives efficaces font défaut chez l'homme et que la prévention de l'IRA repose essentiellement sur l'optimisation hémodynamique et l'absence d'exposition aux facteurs d'agression rénale. Les raisons de ces discordances sont multiples. Tout d'abord, les modèles d'IRA expérimentaux ne miment que partiellement les mécanismes en cause, souvent multiples, de l'IRA chez l'homme. La contribution des comorbidités – incluant l'insuffisance rénale chronique – n'est que rarement prise en compte dans les travaux expérimentaux. Il faut également souligner l'hétérogénéité des études cliniques associée à un manque de puissance quasi constant pour détecter l'effet attendu. Enfin, une administration le plus souvent trop tardive de thérapeutiques potentiellement néphroprotectrices lors du processus d'IRA est probable. Le préconditionnement, consistant le plus souvent en une succession de courtes périodes d'ischémie entrecoupées de périodes de reperfusion précédant l'ischémie prolongée, semble efficace sur la prévention des lésions de l'IR cardiaque, hépatique et cérébrale. Les voies de la protéine G, de l'adénosine, de la protéine kinase C (PKC), de l'iNOS et du NF $\kappa$ B seraient impliquées. Dans plusieurs modèles animaux, cette méthode s'est avérée efficace pour diminuer l'altération de la fonction rénale ainsi que les lésions histologiques après IR rénale. Le préconditionnement par anticalcineurines (comme le sirolimus) est une approche prometteuse dans le cadre de la prévention de la défaillance du greffon après transplantation rénale [55,56].

Le *Milk fat-globule epidermal growth factor VIII* (MFG-E8), glycoprotéine de membrane exprimée dans les cellules épithéliales mammaires mais aussi dans les macrophages et cellules dendritiques, est impliquée dans le remodelage tissulaire et il a été récemment montré qu'elle régule négativement l'auto-immunité et l'inflammation en favorisant la clairance des cellules apoptotiques. Une étude a mis en évidence, dans un modèle expérimental contrôlé d'IR chez la souris, que la perfusion de MFG-E8 concomitante à la reperfusion rénale permettait une altération moindre de la fonction et une prévention des lésions rénales [57]. Ces effets étaient rapportés à une diminution de la réponse inflammatoire, de la nécrose et de l'apoptose tubulaire.

Tableau 1 Liste des cibles thérapeutiques potentielles testées chez l'animal dans la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion rénales	
Mécanismes d'action et cibles	Voies thérapeutiques testées
<b>Perfusion et prévention de l'hypoxie</b>	<p>Inhibiteurs calciques</p> <p>Prostaglandine (PGI2)</p> <p><i>Peptide natriuretic atrial</i></p> <p>135252 (LU), Tézosentan</p> <p>NaHS (donneur de H<sub>2</sub>S)</p> <p>L-arginine, tétrahydrobioptérine, sépiaptérine</p> <p>Inhibiteur sélectif de la iNOS (L-N6-(1-iminoéthyl)-lysine et aminoéthyl-isothiourée (AE-ITU)</p> <p>FG-4497, Inhibiteurs de propyl-hydroxylase</p> <p>Théophylline, ATL146e</p> <p>Cobalt-protoporphyrine</p> <p>CoCl<sub>2</sub></p> <p>N-acétylcystéine</p> <p>Trimétazidine</p> <p>3-méthyl-1-phényl-2-pyrazolin-5-one (Eraravone)</p> <p>Stobadine</p> <p>Monoxyde de carbone (CO) et <i>CO-releasing molecules</i> (CORMs)</p> <p>Propionyl-L-carnitine, doxocycline, amifostine, alpha-tocoférol</p> <p>Mélatonine, β-carotène</p> <p>Propofol</p> <p>Thérapie génique</p> <p>Anticorps sélectifs</p> <p>Corticoïdes (dexaméthasone)</p> <p>Antagoniste récepteur C5a</p> <p>Thérapie génique</p>
<b>Stress oxydatif</b>	<p>Canaux calciques</p> <p>Prostacyclines</p> <p>Activation du récepteur du <i>peptide natriuretic atrial</i></p> <p>Antagoniste du récepteur à l'endothéline-1</p> <p>Sulfide d'hydrogène (H<sub>2</sub>S)</p> <p>Voie du monoxyde d'azote (NO)</p> <p>Modulation voie de l'adénosine</p> <p>Induction de HIF</p> <p>Induction de l'hème-oxygénase-1</p> <p>Induction de NADPH oxydase</p> <p>Activation de la xanthine oxydase</p> <p>Augmentation de glutathione</p> <p>Capture des espèces radicalaires de l'O<sub>2</sub></p>
<b>Inflammation et immunité</b>	<p>Molécules d'adhésion endothéliales : inactivation de P-sélectines</p> <p>Blocage d'ICAM-1 et de chimiokine (Fractalkine)</p> <p>Inhibition du complément</p> <p>Inhibition des récepteurs <i>Toll-like receptor</i> (TLR) 1, 2 et 4</p> <p>Inhibition de p38MAP kinase, HMGB-1, PAMP-1, TNF-α</p> <p>Blocage de cytokines</p> <p>Anticorps anti-KC/Gro alpha et MIP-2</p> <p>Inhibition de MCP-1</p> <p>Inhibition de CXCR-2, IL-12 p40, TNFR p55-Ig</p> <p>Blocage de NF-κB</p> <p>Modulation des lymphocytes T régulateurs</p> <p>Inhibiteurs de la thrombine</p>
<b>Coagulation</b>	<p>Mélagatran</p> <p>Protéine C activée</p> <p>Thrombomoduline</p>

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)	
Mécanismes d'action et cibles	Voies thérapeutiques testées
<b>Apoptose et métabolisme cellulaire</b>	Thérapie génique
Inhibition de p38MAP kinase, protéine p53, TGFβ-3, CTLA4, ERK-2, HGF, ERK/Akt	Dexaméthasone
Activation de Bcl-XL	Erythropoïétine
Inhibition de la production de Bax	Inhibiteur de l'HMG-coA réductase
Inhibition des caspases 9 et 3	Glutamine
Induction des <i>heat shock proteins</i>	Triméthazidine
Activation du récepteur à Spingosine-1 Phosphate (SIP)	NaHS (Donneur de H <sub>2</sub> S)
Sulfide d'hydrogène (H <sub>2</sub> S)	Isoflurane
Akt : protéine kinase B ; Bax : <i>Bcl-2-associated X protein</i> ; Bcl-XL : <i>B-cell lymphoma-extra large</i> ; CTLA-4 : <i>Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</i> ; ERK-2 : <i>Extracellular regulated kinase-2</i> ; HGF : <i>Hepatocyte growth factor</i> ; HIF : facteurs induits par l'hypoxie ; HMBG-1 : <i>High-mobility group protein-1</i> ; l'HMG-coA : <i>hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A</i> ; ICMA-1 : <i>Intercellular adhesion molecule-1</i> ; iNOS : <i>inducible nitric oxide synthase</i> ; MAP : <i>Mitogen activated proteins</i> ; MCP-1 : <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> ; MIP-2 : <i>Macrophage inflammatory protein-2</i> ; NADPH : <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> ; PARP-1 : <i>Poly [ADP-ribose] polymerase-1</i> ; TGFβ-3 : <i>Transforming growth factor beta-3</i> ; TNF-α : <i>Tumor necrosis factor-alpha</i> ; TNFR : <i>Tumor necrosis factor receptor</i>	

C'est dans ce cadre que les dosages de nouveaux marqueurs de l'agression rénale pourraient s'avérer pertinents en permettant la mise en œuvre précoce de mesures de protection rénale. Bien qu'attrayante, cette hypothèse reste cependant à vérifier. Une seule étude publiée à ce jour a proposé une intervention thérapeutique fondée sur la détection de l'agression rénale aiguë par des biomarqueurs. Dans cette étude, les patients étaient randomisés après élévation de marqueurs urinaires d'agression rénale (gamma-glutamyl transpeptidase et phosphatase alcaline) pour recevoir une molécule potentiellement néphroprotectrice (érythropoïétine) ou un placebo [58]. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence d'IRA entre les groupes.

## Conclusion

L'IR rénale se caractérise par des lésions tissulaires intéressant les cellules tubulaires, principalement au niveau de la médullaire externe, mais aussi glomérulaires. Des perturbations microcirculatoires avec une perfusion restant compromise malgré la levée de l'occlusion artérielle et une activation de l'inflammation locale et du complément sont étroitement intriquées dans la genèse des lésions d'IR. Cependant, rares sont les situations cliniques de réanimation où l'IR est seule en cause dans le développement de l'IRA. De nombreuses voies thérapeutiques potentielles ont été identifiées, leur potentiel bénéfique dans la prévention de l'IRA ischémique chez l'homme restant à démontrer.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Katz NM, et al (2010) Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 165:1-8
2. Hoste EAJ, Kellum JA (2006) RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med* 34:2016-7
3. Stone AM, Stein T, LaFortune J, Wise L (1979) Changes in intrarenal blood flow during sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 148:731-4
4. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al (2007) Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 33:1614-8
5. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al (2006) Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 69:1996-2002
6. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM (2008) Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 295:F1259-70
7. Rosen S, Epstein FH, Brezis M (1992) Determinants of intrarenal oxygenation: factors in acute renal failure. *Ren Fail* 14:321-5
8. Legrand M, Mik EG, Johannes T, et al (2008) Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 14:502-16
9. O'Connor PM (2006) Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:961-7



10. Legrand M, Almac E, Mik EG, et al (2009) L-NIL prevents renal microvascular hypoxia and increase of renal oxygen consumption after ischemia-reperfusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 296:F1109–17
11. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, et al (2010) Acute renal failure is NOT an “acute renal success” – a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury. *Crit Care Med* 38:1695–701
12. Jang HR, Ko GJ, Wasowska BA, Rabb H (2009) The interaction between ischemia-reperfusion and immune responses in the kidney. *J Mol Med* 87:859–64
13. Thurman JM (2007) Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol* 123:7–13
14. Oh DJ, Dursun B, He Z, et al (2008) Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F264–71
15. Bonventre JV (2007) Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation. *Contrib Nephrol* 156:39–46
16. Gluba A, Banach M, Hannam S, et al (2010) The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 6:224–35
17. Li L, Okusa MD (2010) Macrophages, dendritic cells, and kidney ischemia-reperfusion injury. *Semin Nephrol* 30:268–77
18. Chatauret N, Thuillier R, Hauet T (2011) Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. *Curr Opin Organ Transplant* 16:180–7
19. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, et al (2008) The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 19:547–58
20. Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E (2002) Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 61:855–61
21. Hörbelt M, Lee SY, Mang HE, et al (2007) Acute and chronic microvascular alterations in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F688–95
22. Sutton TA, Mang HE, Campos SB, et al (2003) Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F191–8
23. Adler S, Huang H, Loke KE, et al (2001) Endothelial nitric oxide synthase plays an essential role in regulation of renal oxygen consumption by NO. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F838–43
24. Araujo M, Welch WJ (2006) Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:72–7
25. Mik EG, Johannes T, Zurbier CJ, et al (2008) In vivo mitochondrial oxygen tension measured by a delayed fluorescence lifetime technique. *Biophys J* 95:3977–90
26. Sheridan AM, Bonventre JV (2000) Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:427–34
27. Kwon O, Nelson WJ, Sibley R, et al (1998) Backleak, tight junctions, and cell-cell adhesion in postischemic injury to the renal allograft. *J Clin Invest* 101:2054–64
28. Molitoris BA (1993) Na(+)-K(+)-ATPase that redistributes to apical membrane during ATP depletion remains functional. *Am J Physiol* 265:F693–7
29. Sutton TA, Molitoris BA (1998) Mechanisms of cellular injury in ischemic acute renal failure. *Semin Nephrol* 18:490–7
30. Wagner MC, Rhodes G, Wang E, et al (2008) Ischemic injury to kidney induces glomerular podocyte effacement and dissociation of slit diaphragm proteins Neph1 and ZO-1. *J Biol Chem* 283:35579–89
31. Jantsch J, Chakravorty D, Turza N, et al (2008) Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function. *J Immunol* 180:4697–705
32. Mi Z, Rapisarda A, Taylor L, et al (2008) Synergistic induction of HIF-1alpha transcriptional activity by hypoxia and lipopolysaccharide in macrophages. *Cell Cycle* 7:232–41
33. Zhang ZX, Wang S, Huang X, et al (2008) NK cells induce apoptosis in tubular epithelial cells and contribute to renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 181:7489–98
34. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289:2104–12
35. Eckardt KU, Rosenberger C, Jürgensen JS, Wiesener MS (2003) Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Blood Purif* 21:253–7
36. Sharples EJ, Yaqoob MM (2006) Erythropoietin and acute renal failure. *Semin Nephrol* 26:325–31
37. Rosenberger C, Rosen S, Heyman SN (2006) Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:980–8
38. Rosenberger C, Rosen S, Shina A, et al (2008) Activation of hypoxia-inducible factors ameliorates hypoxic distal tubular injury in the isolated perfused rat kidney. *Nephrol Dial Transplant* 23:3472–8
39. Rosenberger C, Rosen S, Shina A, et al (2006) Hypoxia-inducible factors and tubular cell survival in isolated perfused kidneys. *Kidney Int* 70:60–70
40. Mkaddem SB, Bens M, Vandewalle A (2010) Differential activation of Toll-like receptor-mediated apoptosis induced by hypoxia. *Oncotarget* 1:741–50
41. Arumugam TV, Okun E, Tang SC, et al (2009) Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 32:4–16
42. Kelly KJ (2003) Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 14:1549–58
43. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, et al (2003) Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 63:600–6
44. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al (2007) Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 33:1614–8
45. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, et al (2011) The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 37:1534–42
46. Legrand M, Mik EG, Balestra GM, et al (2010) Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology* 112:119–27
47. Mayeur N, Minville V, Jaafar A, et al (2011) Morphologic and functional renal impact of acute kidney injury after prolonged hemorrhagic shock in mice. *Crit Care Med* 39:2131–8
48. Park M, Coca SG, Nigwekar SU, et al (2010) Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Am J Nephrol* 31:408–18
49. Schmidt C, Höcherl K, Schweda F, et al (2007) Regulation of renal sodium transporters during severe inflammation. *J Am Soc Nephrol* 18:1072–83
50. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, et al (2011) Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Critical Care (London, England)* 15:R178
51. Parikh CR, Devarajan P (2008) New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 36:S159–S165
52. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al (2011) Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 37:68–76
53. 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

54. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* 12:R38
55. Shihab FS, Bennett WM, Andoh TF (2009) Donor preconditioning with a calcineurin inhibitor improves outcome in rat syngeneic kidney transplantation. *Transplantation* 87:326–9
56. Cicora F, Roberti J, Vasquez D, et al (2012) Preconditioning donor with a combination of tacrolimus and rapamycin to decrease ischaemia-reperfusion injury in a rat syngenic kidney transplantation model. *Clin Exp Immunol* 167:169–77
57. Matsuda A, Wu R, Jacob A, et al (2011) Protective effect of milk fat globule-epidermal growth factor-factor VIII after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care Med* 39:2039–47
58. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, et al (2010) Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int* 77:1020–30