

L'insuffisance rénale aiguë : enjeux actuels et défis futurs ?

Eric RONDEAU*

Résumé

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) correspond à la baisse brutale du débit de filtration glomérulaire. Elle peut être d'origine fonctionnelle (baisse du flux sanguin rénal), obstructive (obstacle sur les voies urinaires) ou parenchymateuse. Dans ce cas, elle est le plus souvent due à une ischémie rénale, un sepsis ou une agression toxique du rein qui entraîne des lésions de type nécrose tubulaire aiguë. Plus rarement (20 % des cas), l'IRA est due à une atteinte glomérulaire, vasculaire ou interstitielle. L'agression rénale peut être reconnue aujourd'hui précocement, avant l'élévation de la créatinine plasmatique, grâce à des nouveaux biomarqueurs. Leur intérêt clinique dans la prise en charge des patients reste cependant à démontrer. Quand l'IRA est sévère, elle nécessite le recours à la dialyse. Les critères justifiant cette dialyse sont en pleine redéfinition. Enfin, il apparaît qu'à long terme, contrairement au dogme ancien de récupération complète, un certain nombre de patients risquent de développer une insuffisance rénale chronique terminale.

Mots clefs : Insuffisance rénale aiguë ; biomarqueurs ; dialyse ; pronostic

Acute kidney injury: challenges for the present and the future?

Abstract

Acute renal failure is defined by a rapid decline in the glomerular filtration rate. It can be functional, due to a decreased renal blood flow, obstructive or parenchymatous. This latter form is due in most of the cases to renal ischemia, sepsis or a toxic injury, which induces acute tubular necrosis. Less frequently (20% of the cases), it is related to glomerular, vascular or interstitial injuries. New biomarkers may detect renal injury before the increase of serum creatinine, but their role in clinical practice is limited. When renal failure is severe, dialysis is needed, but the criteria to start dialysis are changing, a late dialysis being maybe beneficial in some cases. On the long term, in contrast to the all dogma of complete remission, some patients who recover from AKI may progress to terminal renal failure.

Key words : Acute kidney injury; biomarkers; dialysis; prognosis

Service des Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale, Hôpital Tenon, APHP, Sorbonne Université, Paris. France

* @ : eric.rondeau@aphp.fr

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) correspond à la baisse brutale du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette baisse est le plus souvent transitoire mais peut durer des jours voire des semaines et expose aux risques de complications graves parfois mortelles, telles que l'acidose métabolique, l'hyperkaliémie ou la surcharge hydrosodée [1]. Le marqueur classique de cette IRA est l'élévation de la créatininémie et de l'urée sanguine, qui s'accumulent dans l'organisme car elles ne sont plus filtrées par le rein. Le traitement préventif est possible et il faut donc connaître les facteurs favorisant l'apparition de l'IRA. Le traitement curatif associe le traitement de la cause de l'IRA et la dialyse en attendant la récupération de la fonction rénale.

Quelle définition et quels moyens diagnostiques ?

La notion "d'agression rénale aiguë" est apparue dans la littérature depuis environ 15 ans, pour rendre compte du fait qu'il existe des cas d'atteinte rénale dans des situations à risque comme les infections ou les hypotensions prolongées, où les lésions vont d'abord être infra-cliniques, sans variation significative de la créatininémie [1]. Ensuite, avec la majoration des lésions, la fonction rénale va se dégrader. De plus, l'agression qui aboutit à des lésions rénales peut aussi léser d'autres organes comme le poumon, le cœur ou le foie. Et l'atteinte rénale aiguë elle-même peut retentir sur les autres organes, entraînant l'apparition, dans les cas les plus graves, d'une défaillance multi-viscérale.

La clinique s'aide du dosage de la créatinine et de la diurèse pour évaluer le degré d'IRA, selon la classification de *kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO) de 2012 qui comprend 3 stades de gravité croissante [2]. Cette classification a un double intérêt, le premier est que les marqueurs utilisés sont simples et disponibles en pratique courante : la créatininémie et la diurèse, le deuxième

est que désormais tous les auteurs classent les IRA de la même façon, et donc deviennent davantage comparables que par le passé, quand chaque auteur avait sa propre classification. Pour autant, il faut savoir que la créatinine et l'urée vont s'accumuler progressivement dans le sang, mais avec retard, après l'arrêt ou la baisse du DFG, de sorte qu'ils ne sont pas un reflet instantané du DFG. D'autre part, ils sont peu sensibles car ils peuvent ne pas varier significativement en cas d'agression rénale modérée. Enfin, ils sont peu spécifiques car ils vont varier aussi en fonction du catabolisme protidique, des apports énergétiques ou même du remplissage vasculaire. C'est pour répondre à ces défauts que d'autres biomarqueurs ont été proposés au cours des dernières années [3]. On distingue les biomarqueurs fonctionnels comme la cystatine C dont les variations ne dépendent pas de la masse musculaire et du catabolisme protidique et dont la clairance permet d'estimer assez précisément le DFG, ou les biomarqueurs lésionnels tels que NGAL, IL18, KIM1 et plus récemment des marqueurs d'arrêt du cycle cellulaire TIMP-2 et IGFBP-7. Ces derniers augmentent dans le sang et l'urine avant même toute variation de la créatinine et prédisent la survenue d'une IRA [3]. Il n'a pas été démontré que leur détermination améliorerait le pronostic des patients, et donc leur utilisation reste du domaine de la recherche. Finalement, leur intérêt principal est qu'ils démontrent l'existence de lésions rénales infra-cliniques, alors même que la créatinine ne varie pas.

Quelle est l'incidence de l'IRA ?

L'IRA est une cause importante de mortalité et de morbidité, partout dans le monde [1]. On estime qu'il y a environ 13 millions de cas par an, dont 11 millions dans les pays pauvres ou à faible revenu. Dans les pays industrialisés à haut revenu, l'incidence est d'environ 200 cas/an/million habitant, soit environ 13.000 cas en France chaque année. Dans les pays à faible revenu, l'incidence exacte est difficile à déterminer. L'IRA est responsable de près de 1,7 millions de décès par

an dans le monde, dont 1,4 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Et pourtant l'IRA pourrait souvent être prévenue et traitée au moyen de tests diagnostiques minimums (dosage de l'urée ou de la créatinine) et de traitements de base (réhydratation et antibiotiques). La société internationale de néphrologie a lancé un vaste plan, ambitieux, appelé Oby25, ayant pour objectif de supprimer tout décès par IRA qui pourrait être prévenu d'ici 2025 [4]. Ce plan repose sur l'identification des régions du monde sans recours néphrologique suffisant, la formation de néphrologues et d'infirmières spécialisées dans la prise en charge de l'IRA soit dans le pays d'origine soit dans les centres universitaires, essentiellement américains ou européens, et la fourniture de moyens pour les analyses de laboratoire, les antibiotiques et même la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse. Ces mesures s'adressent aux pays à faible revenu où l'IRA est habituellement isolée sans autre atteinte d'organe, souvent liée à une infection (paludisme notamment) avec une mortalité très élevée, touchant surtout les enfants et les adultes jeunes auparavant en bonne santé. L'hygiène, l'accès à l'eau potable et d'autres mesures de santé publique ont un rôle essentiel dans la prévention. En revanche dans les pays plus riches, l'IRA est souvent observée dans un contexte de défaillance multi-viscérale, au moins en réanimation, avec sepsis et comorbidités associées chez des sujets âgés ayant plusieurs comorbidités. Les causes toxiques médicamenteuses sont très fréquentes : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques à fortes doses, responsables d'IRA fonctionnelles ou hémodynamiques, mais aussi chimiothérapie par cisplatine et de nombreux autres anticancéreux ou antibiotiques.

Quels sont les principaux mécanismes de l'IRA ?

Il faut garder en tête les 3 grandes catégories d'IRA : fonctionnelle, obstructive et organique

[1]. L'échographie rénale permet de montrer une dilatation bilatérale des cavités pyélocalicielles dans les IRA obstructives (ou unilatérales sur un rein unique fonctionnel). L'IRA fonctionnelle peut être reconnue sur les données cliniques d'hypotension, de déshydratation, de perte de poids et l'ionogramme urinaire avec une excrétion de sodium réduite et des urines concentrées en urée. En revanche l'IRA organique, qui dans près de 80 % des cas est due à une nécrose tubulaire aigue, est marquée par une natriurèse > 20 mmol/l et une urée urinaire peu élevée (U/P urée < 10). Les nécroses tubulaires aiguës sont dues aux états de choc, aux médicaments néphrotoxiques et au sepsis avec ou sans hypotension. Une insuffisance rénale fonctionnelle qui se prolonge peut évoluer vers la nécrose tubulaire aigue. Les mécanismes des lésions de l'épithélium tubulaire et de sa réparation sont de mieux en mieux connus et devraient conduire à des traitements efficaces.

Les autres causes d'IRA organiques peuvent correspondre à des atteintes glomérulaires, vasculaires ou interstitielles aiguës, qui nécessitent une prise en charge urgente spécialisée. La difficulté est de savoir les reconnaître car assez souvent le diagnostic d'IRA par nécrose tubulaire aigue est porté par excès, alors que la protéinurie abondante et une hématurie devraient faire penser à une glomérulonéphrite aigue ou rapidement progressive, qu'une leucocyturie aseptique avec faible protéinurie oriente vers une atteinte interstitielle aigue, ou qu'une HTA sévère avec anémie hémolytique mécanique doit faire envisager une néphropathie vasculaire aigue. Ces causes sont certes moins fréquentes que l'IRA fonctionnelle ou la nécrose tubulaire aigue, mais doivent être reconnues car elles requièrent des traitements spécifiques.

Peut-on prévenir l'IRA ?

Une forte proportion des IRA peut être prévenue ou atténuée. Les principales mesures sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Principales mesures pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë

Identification des situations à risque	Sujet âgé, diabétique, athéromateux, déshydraté en cas de vomissements abondants, ou de diarrhées profuses notamment, et les infections
Traitements d'urgence	<ul style="list-style-type: none">- Remplissage vasculaire ou réhydratation, voire le recours aux agents vasopresseurs en cas de choc persistant- Arrêt des médicaments qui peuvent réduire le débit de filtration glomérulaire : anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II- Traitement de l'infection sévère- Surveillance des concentrations sanguines des médicaments au cours des traitements potentiellement néphrotoxiques, comme les aminosides ou la vancomycine- Limitation de l'injection de produit de contraste iodé aux indications formelles et vitales (coronarographie par exemple) chez un malade bien hydraté- Administration des chimiothérapies par cysplatine après hydratation, à débit ralenti, en limitant la dose selon le poids corporel

Comment traiter l'IRA ?

Lorsque l'IRA est installée et que le diagnostic de nécrose tubulaire aiguë est retenu, le traitement est symptomatique et étiologique (Tableau II).

Tableau II : Traitement de l'insuffisance rénale aiguë

Traitement symptomatique Correction d'une acidose métabolique par l'apport de bicarbonates de sodium per os ou injection veineuse
Traitement d'une hyperkaliémie Association insuline-glucose si hyperkaliémie > 6 mmol/l
Traitement d'une surcharge hydrosodée Diurétiques, si nécessaire

Il est important de rappeler que les diurétiques ici ne modifient pas la fonction rénale, mais ne servent qu'à faire éliminer davantage de sodium et à réduire la surcharge. Ce traitement peut permettre de retarder le recours à la dialyse, qui s'impose quand le malade reste surchargé et dyspnéique, ou quand le pH est inférieur à 7,15 et la kaliémie supérieure à 6,5 mmol/l. Une étude française récente a montré que cette stratégie de dialyse "tardive" essayant de repousser au maximum le recours à la dialyse est associée à une mortalité équivalente à celle des patients qui sont dialysés d'emblée [5]. De façon très surprenante, cette étude a montré aussi que dans le bras tardif environ

la moitié des malades récupéraient une fonction rénale sans avoir jamais besoin d'être dialysés. Les indications de la dialyse au cours de l'IRA sont donc en train d'être redéfinies et devraient à terme être limitées aux patients qui en ont vraiment besoin.

De nombreuses études expérimentales chez l'animal ont montré que la nécrose tubulaire aiguë pouvait être atténuée, ou guérir plus vite avec des traitements comportant des inhibiteurs calciques, ou des antagonistes de l'endothéline, ou des agonistes de la dopamine, ou même des facteurs de croissance comme EGF ou IGF. Malheureusement, aucune confirmation de ces effets n'a pu être obtenue chez l'Homme. Plus récemment cependant, un traitement par nicotinamide, ou vitamine B3, précurseur du NAD⁺, a permis de réduire la durée d'IRA après ischémie reperfusion chez l'animal [6], mais aussi chez l'homme après chirurgie cardiaque lourde [7]. Cet effet est en cours d'évaluation dans d'autres centres dans le monde et ce traitement sera peut être recommandé dans les années qui viennent.

Quelle est l'évolution des patients après IRA ?

La mortalité des patients ayant une IRA qui va nécessiter le recours à la dialyse est d'environ

50 %. Parmi les patients qui survivent et sortent de l'hôpital, après une récupération acceptable de la fonction rénale, 10 à 15 % d'entre eux vont présenter en quelques mois ou années une dégradation progressive de la fonction rénale, qui peut aboutir à l'insuffisance rénale chronique nécessitant le recours à la dialyse chronique [8]. Ainsi, le dogme de la guérison complète de l'IRA par nécrose tubulaire aiguë est remis en cause. Après agression rénale, il existe des séquelles qui peuvent ensuite évoluer pour leur propre compte. Les mécanismes cellulaires et moléculaires sous jacents ne sont pas connus précisément et pourraient être en rapport avec des modifications épigénétiques des cellules épithéliales tubulaires.

Conclusion

L'IRA reste une situation à risque de complications et de décès. Son incidence est en augmentation dans tous les pays du monde. Bien connaître les situations à risque et les facteurs déclenchants peut permettre de prévenir ou d'atténuer l'agression rénale. Nombre d'IRA sont d'abord des IRA fonctionnelles sur des bas débits par déshydratation ou hypotension, les corriger rapidement peut prévenir l'évolution vers la nécrose tubulaire aiguë et l'IRA organique dont le pronostic est plus sévère. Les deux pistes thérapeutiques qui restent à confirmer mais qui semblent prometteuses, sont le recours plus tardif à la dialyse chez les patients de réanimation et l'administration de nicotinamide chez les patients à risque de nécrose tubulaire aiguë en péri-opératoire. Les conséquences à long terme de l'IRA ne sont pas aussi minimales que ce qui était dit par le passé et les mécanismes de progression vers la maladie rénale chronique méritent d'être mieux compris.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Points essentiels

- L'élévation de l'urée et de la créatinine plasmatiques et la baisse du débit urinaire sont utilisées pour le diagnostic de l'IRA.
- Les autres "biomarqueurs" (NGAL, TIMP-2 et IGFBP-7) n'ont pas d'intérêt en pratique clinique, si ce n'est de dépister une atteinte rénale avant l'élévation de la créatinine.
- L'IRA est fréquente, souvent méconnue, avec une forte morbi-mortalité, touchant surtout les enfants et les adultes jeunes dans les pays à faibles revenus et les sujets âgés polyopathologiques dans les pays industrialisés.
- L'IRA est favorisée par des facteurs de risque : âge avancé, diabète, athérome, et par des facteurs déclenchants : déshydratation, hypotension, infection, médicaments néphrotoxiques, chirurgie lourde.
- L'hémodialyse et la dialyse péritonéale permettent le contrôle des troubles métaboliques menaçant de l'IRA : acidose et hyperkaliémie, mais aussi surcharge vasculaire. Les critères d'initiation de la dialyse sont en cours de redéfinition.
- Le dogme de la guérison sans séquelle des nécroses tubulaires aiguës, principale cause d'IRA organique, est remis en cause aujourd'hui. En effet, 10 à 15 % des patients survivants après une IRA peuvent développer une insuffisance rénale terminale et doivent donc être surveillés régulièrement.

Références

1. Ronco C et al. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
2. Society of nephrology. Kidney Disease improving Global Outcomes (KDIGO): Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
3. Srisawat N et al. The role of biomarkers in acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):125-40.
4. Mehta RL et al. International society of nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43.
5. Gaudry S et al. initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122-33.
6. Tran MT et al. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*. 2016;531(7595):528-32.
7. Poyan Mehr A et al. De novo NAD (+) biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med*. 2018;24(9):1351-9.
8. Wald R et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009;302(11):1179-85.