

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

Professeur Eric Rondeau

Urgences néphrologiques et Transplantation rénale

Hôpital Tenon, Paris



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

IRA: enjeux actuels et défis futurs

- Quelle définition et quels moyens diagnostiques ?
- Quelle est l'incidence de l'IRA ?
- Quels mécanismes ?
- Comment la prévenir ou la soigner ?
- Quelles conséquences à long terme ?

Crush syndrome ou syndrome de Bywaters



Blitz Londres, 1941

- choc, urines rouges, décès
- Insuffisance rénale aiguë

Agression rénale aiguë: un nouveau concept

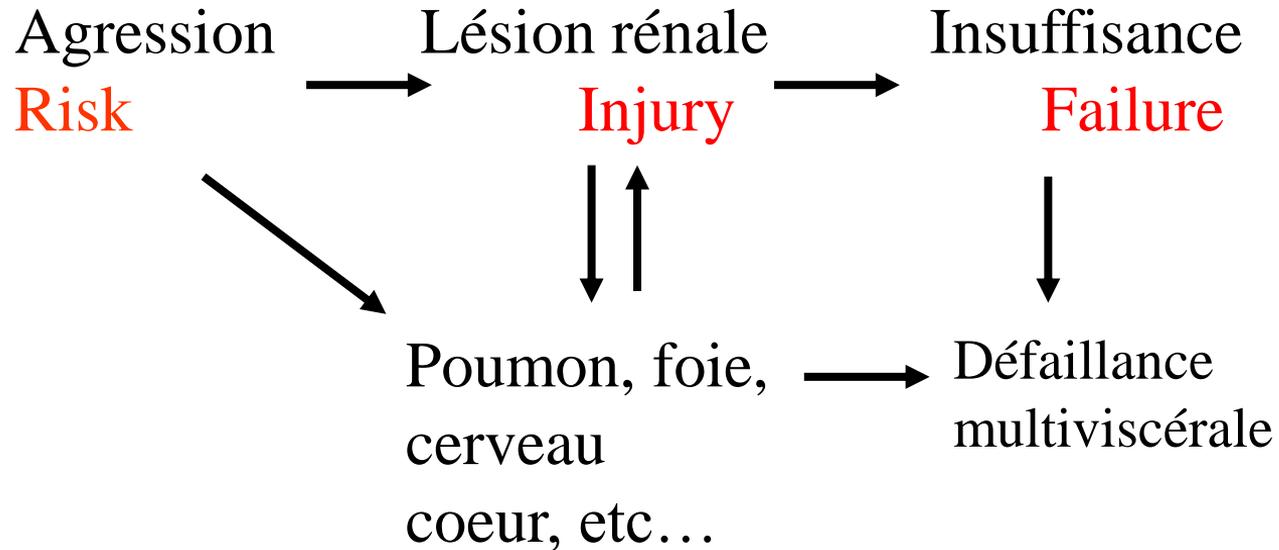
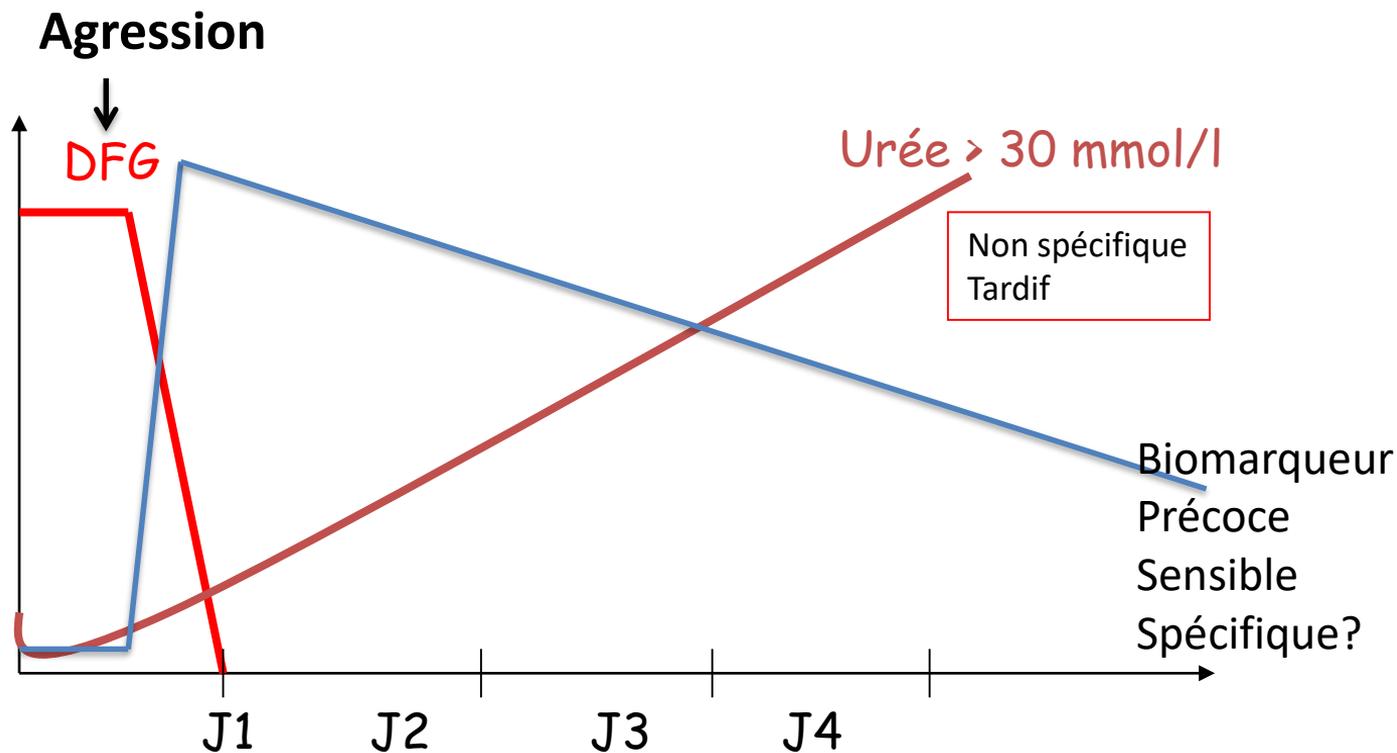




Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours



Biomarqueurs d'IRA disponibles

BIOMARQUEURS FONCTIONNELS

Cystatine C plasmatique / urinaire

BIOMARQUEURS LESIONNELS (TUBULAIRES++)

NGAL

IL-18

KIM-1

L-FABP

NAG

α -/ π -GST

MARQUEURS D'ARRET DU CYCLE CELLULAIRE

TIMP-2 * IGFBP-7 (Nephrocheck®)

**INTERET DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE ET LE PRONOSTIC
IMPACT sur la SURVIE ?**

IRA: quels défis pour le présent et pour le futur?

- Quelle définition et quels moyens diagnostiques ?
- Quelle est l'incidence de l'IRA ?
- Quels mécanismes ?
- Comment la prévenir ou la soigner ?
- Quelles conséquences à long terme?



Epidémiologie de l'IRA

- IRA = cause importante de mortalité et de morbidité, partout dans le monde:
 - environ **13 millions** de cas par an,
 - dont 11 millions dans les pays pauvres ou à faible revenu
- Pays industrialisés: environ 200 cas/an/million hab.
- Pays à faible revenu: incidence exacte difficile à déterminer
- Près de 1,7 millions de décès par an, dont 1,4 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire
 - L'IRA pourrait souvent être prévenue et traitée
 - Nécessité de moyens diagnostiques minimum et de traitements de base



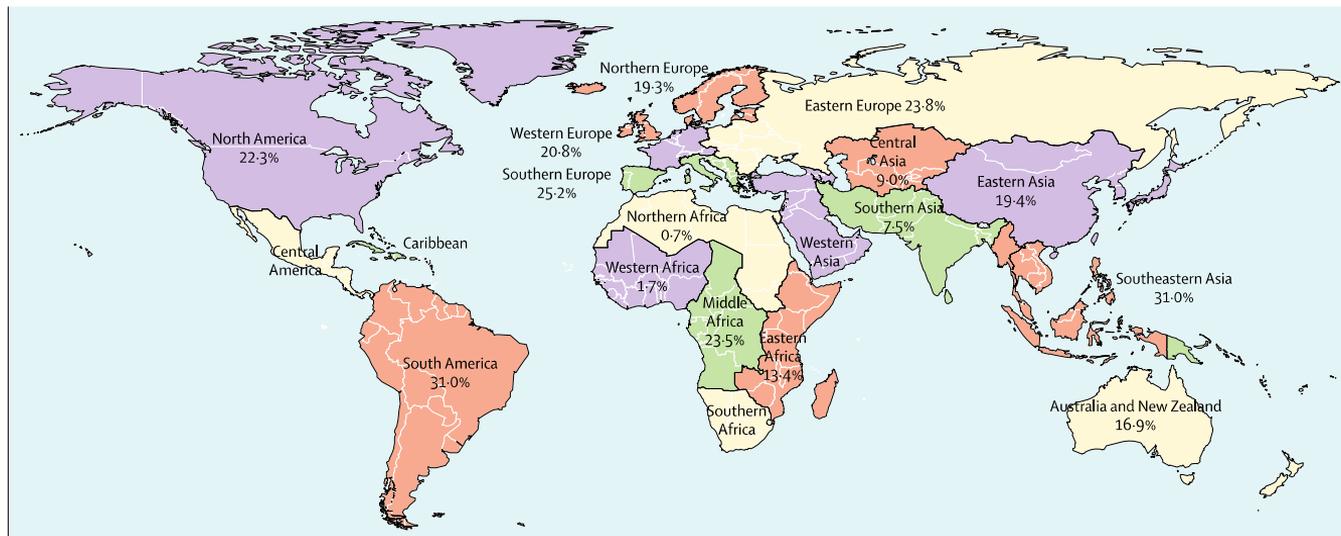
THE LANCET

International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology

Ravindra L Mehta, Jorge Cerdá*, Emmanuel A Burdmann*, Marcello Tonelli*, Guillermo García-García, Vivekanand Jha, Paweena Susantitaphong, Michael Rocco, Raymond Vanholder, Mehmet Sukru Sever, Dinna Cruz, Bertrand Jaber, Norbert H Lameire, Raúl Lombardi, Andrew Lewington, John Feehally, Fredric Finkelstein, Nathan Levin, Neesh Pannu, Bernadette Thomas, Eliah Aronoff-Spencer, Giuseppe Remuzzi*



Méta-analyse de l'incidence de l'IRA (KDIGO) chez les patients hospitalisés dans le monde



Différences épidémiologiques des IRA dans le monde

(d'après Cerda, et al Nat Clin Pract Nephrol, 2008 and Metha et al, Lancet, 2015)

	Pays à haut revenu	Pays à revenu faible ou moyen
Mode de survenue	Hôpitaux, Soins intensifs	Dispensaires, hôpitaux locaux
Présentation	Défaillance multiviscérale	Souvent monodéfaillance rénale
Associations	Sepsis sévère, chirurgie complexe, cancer	maladies spécifiques, infections endémiques
Mortalité	élevée	Élevée ou très élevée
Population touchée	Sujets âgés	Enfants et adultes jeunes en bonne santé
Incidence	croissante	?, mieux reconnue
Recensement	assez précis	Très sous évalué
Prévention	Difficile	Possible avec des mesures de santé publique
Coût	Très élevé	Modéré au stade initial; insoutenable aux stades sévères

Approche méthodologique de la prise en charge de l'IRA dans le monde (Oby25): les 5 "R"

Area of focus	
Risk	
Susceptibility	Genetic, risk scores
Surveillance	Electronic (e-) alerts, drug dosage modification
Primary prevention	High-risk patients and exposures
Recognition	
Diagnosis	Urine output, serum creatinine, new biomarkers
Staging	RIFLE, AKIN, KDIGO, AKI duration
Response	
Reversible factors	Hydration, haemodynamics, haematocrit, oxygenation, and relieve urinary obstruction
Nephrotoxins	Halt or correct drug dose for renal function
Referral therapy	Early nephrology consultation, if feasible
Renal support	
RRT modalities	Dosing, duration, timing, initiation, and withdraw
Rehabilitation	
Follow-up	Team approach (general practitioner, specialist, nurse, social worker, and family)
Recovery	Targeted interventions (eg, hypertension control)
Functional assessment	Quality of life

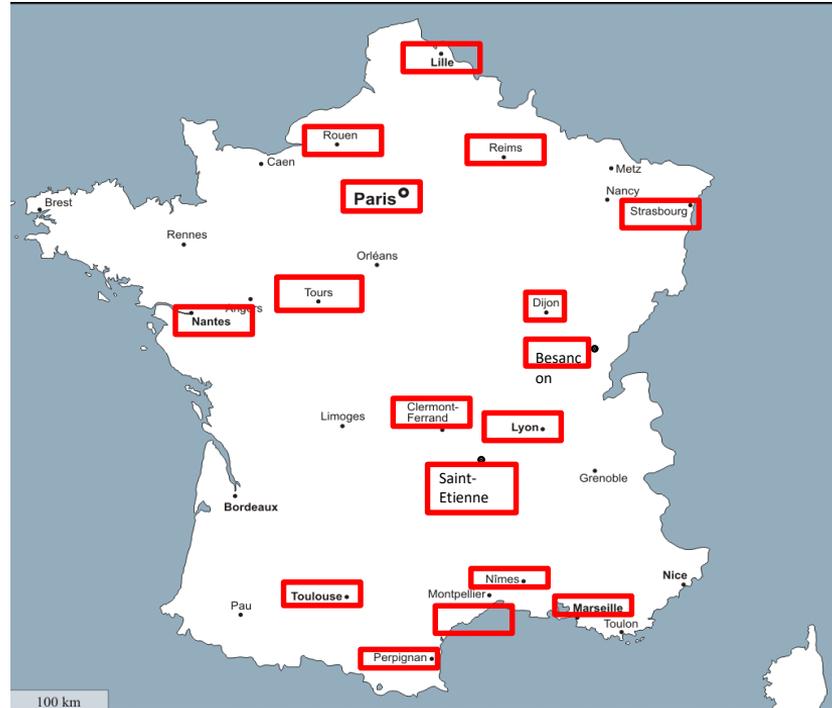
AKI=acute kidney injury. RIFLE=Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease. AKIN=Acute Kidney Injury Network. KDIGO=Kidney Disease: Improving Global Outcomes. RRT=renal replacement therapy.



Programmes d'amélioration de la prise en charge des IRA dans les pays à faible revenu

- Fourniture de:
 - matériel de laboratoire: dosages sanguins (ou salivaires)
 - machines de dialyse Consommables pour dialyse péritonéale; hémodialyse (Saving Young Lives)
 - Support technique +++
- Formation des médecins et des infirmières
 - Bourses de formation dans les pays occidentaux
 - Programme d'assistance sur place par des professionnels volontaires (Ambassador programs)
 - Cours internationaux (ISN, SFNDT); webinars

French Intensive care Renal Network (2016)



Objectifs du FIRN

- Groupe de **réflexion** autour de l'insuffisance rénale aigue en France
 - **Soins:** bonnes pratiques (homogénéisation); qualité et sécurité des soins; efficacité; aspects éthiques (sujets très âgés, très défailants)
 - **Enseignement:** formation des internes et des paramédicaux; réunions scientifiques sur IRA et néphrologie aigue
 - **Recherche:** études multicentriques nationales rétrospectives ou prospectives; Création de bases de données nationales de l'insuffisance rénale aigue/ biobanque IRA

Advocacy for a European network of renal intensive care units

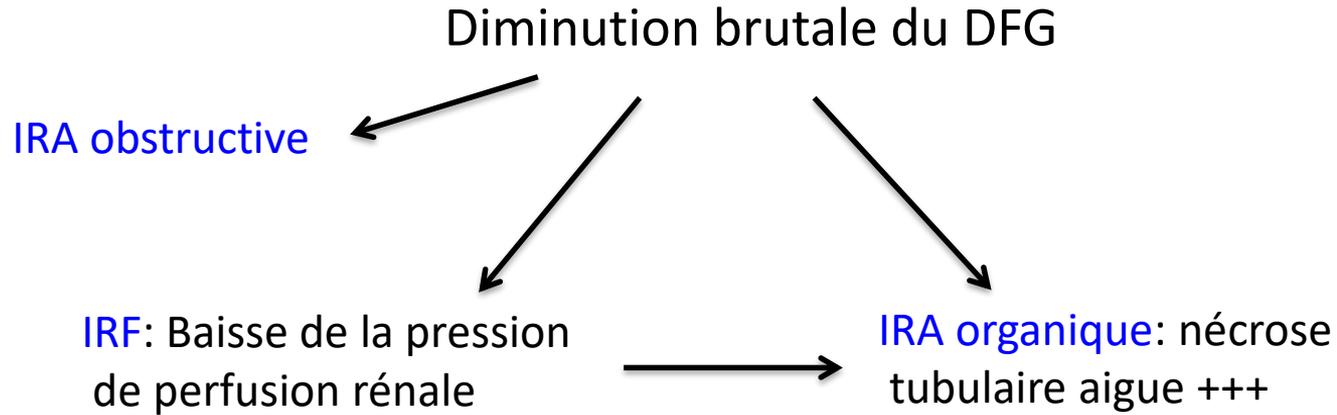
Eric Rondeau^{1*}, Stanislas Faguer² and Thomas Robert³; on behalf of the FIRN Expert Group

¹Département Urgences Néphrologiques, Urgences Néphrologiques et Transplantation rénale, Hôpital Tenon, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris, Paris, France, ²Département de Néphrologie et Transplantation rénale—Unité de Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France and ³Service de Néphrologie et Transplantation rénale, Hôpital de la Conception, Assistance Publique—Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

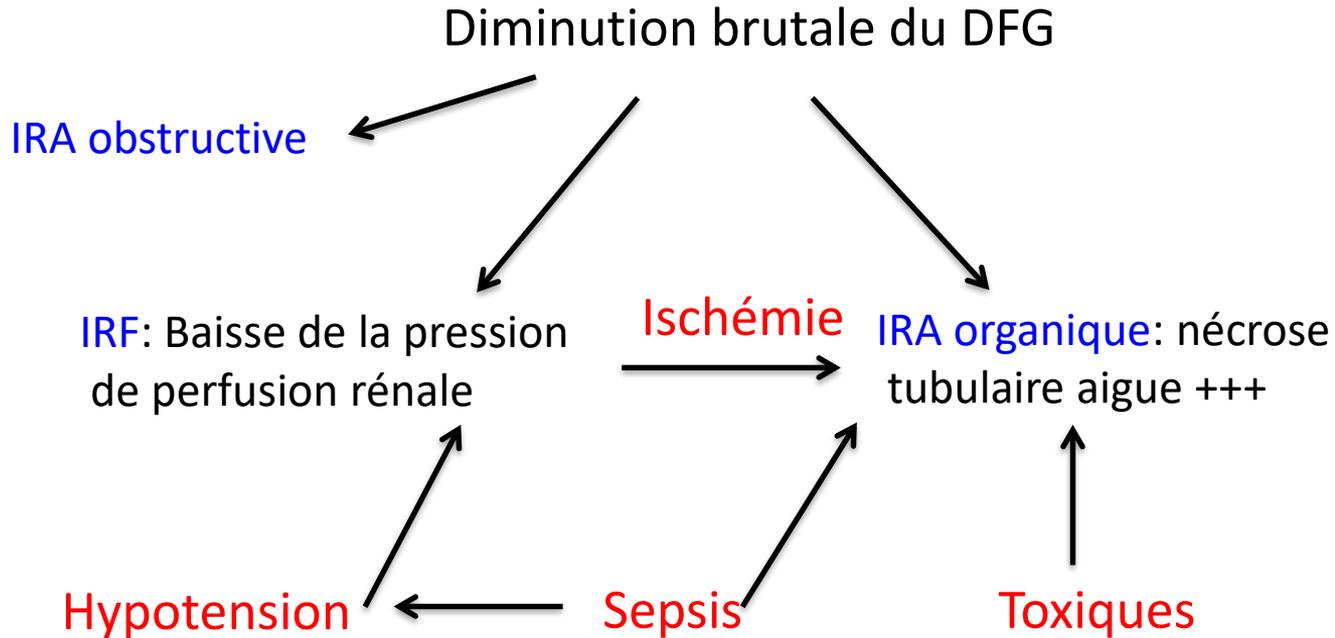
IRA: quels défis pour le présent et pour le futur?

- Quelle définition et quels moyens diagnostiques ?
- Quelle est l'incidence de l'IRA ?
- Quels mécanismes ?
- Comment la prévenir ou la soigner ?
- Quelles conséquences à long terme?

Les grands mécanismes de l'IRA



Les grands mécanismes de l'IRA

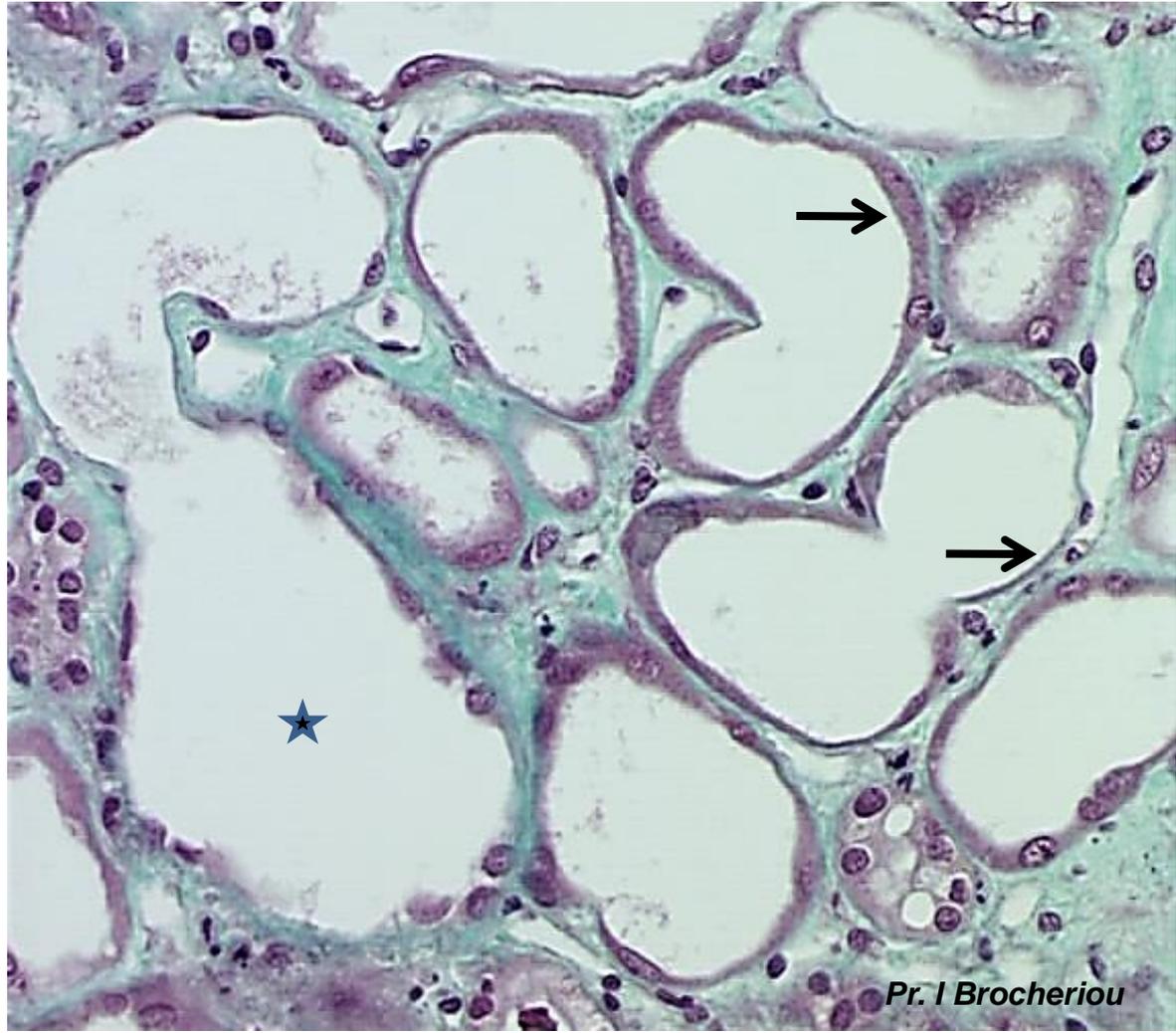


NTA

Aplatissement
des cellules
épithéliales
tubulaires

Disparition de
l'épithélium

Lumière
béante

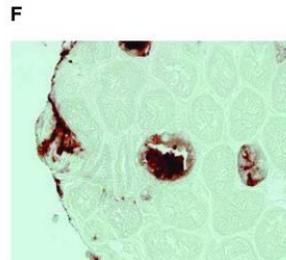
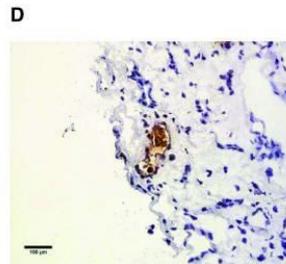
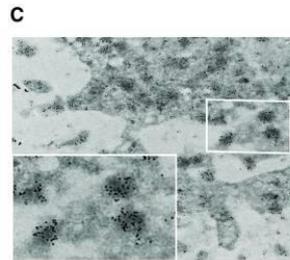
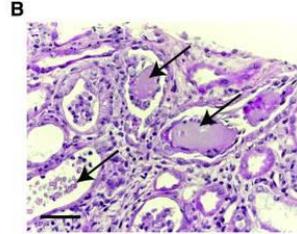
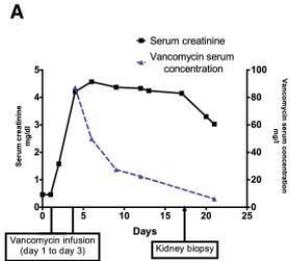


IRA toxiques: le nombre augmente malgré les recommandations

- AINS, IEC; diurétiques
- Produits de contraste iodés
- Antibiotiques: aminosides, vancomycine amoxicilline
- Anticalcineurines: CSA tacrolimus
- Médicaments anticancéreux: onco-néphrologie
 - Chimiothérapies classiques: cysplatine +++ ifosfamide
 - Thérapies ciblées +++: anti-VEGF, anti-EGFR

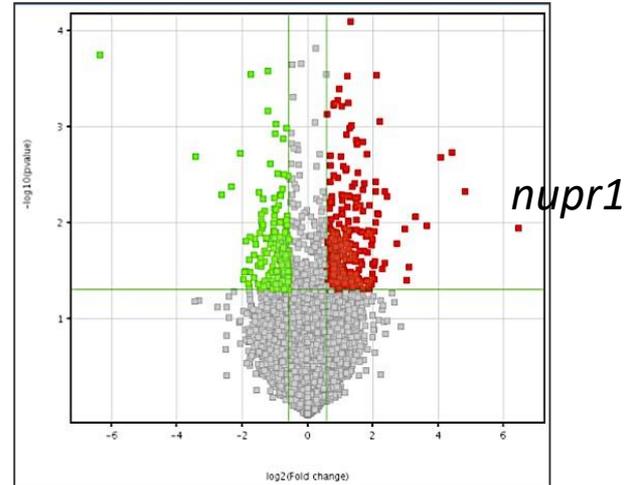
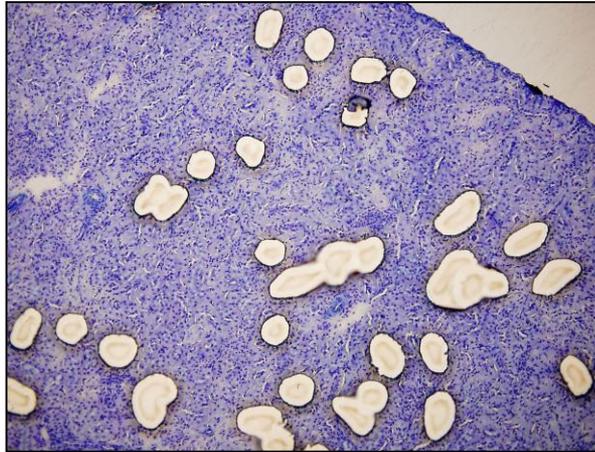
Toxicité de la vancomycine

Y. Luque, JASN, 2017

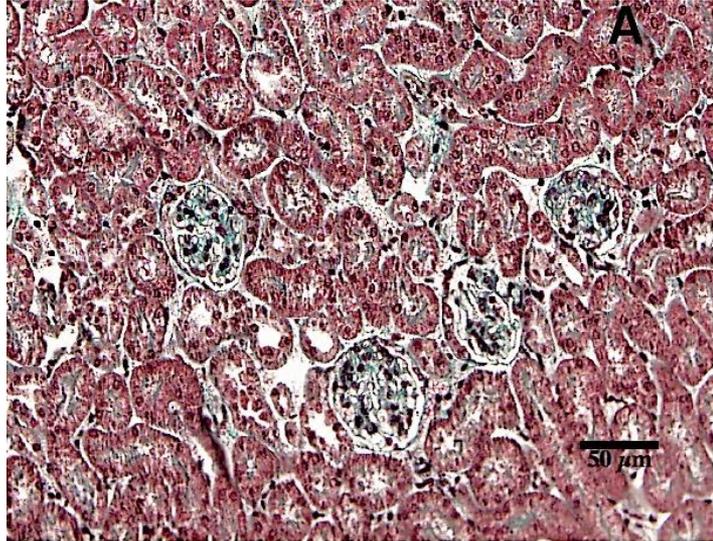


Néphrotoxicité de la ciclosporine A: rôle de *nupr1*

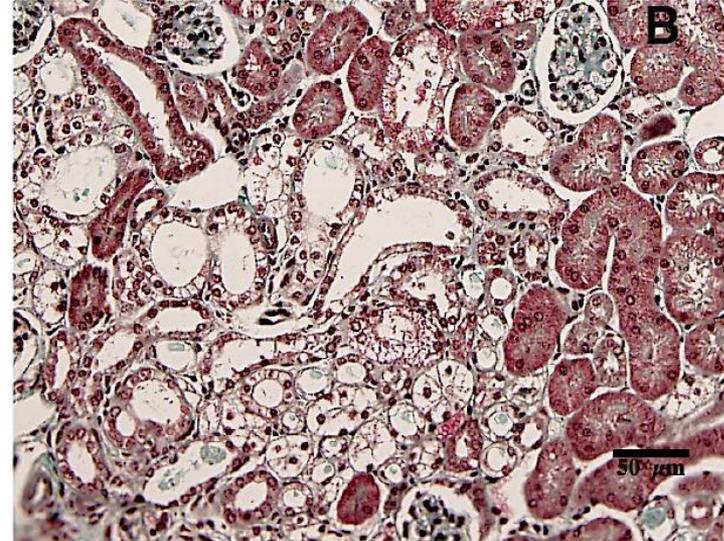
P. Galichon, JASN, 2016



L'absence de *nupr1* aggrave l'IRA induite par la CSA



NUPR1^{+/+}



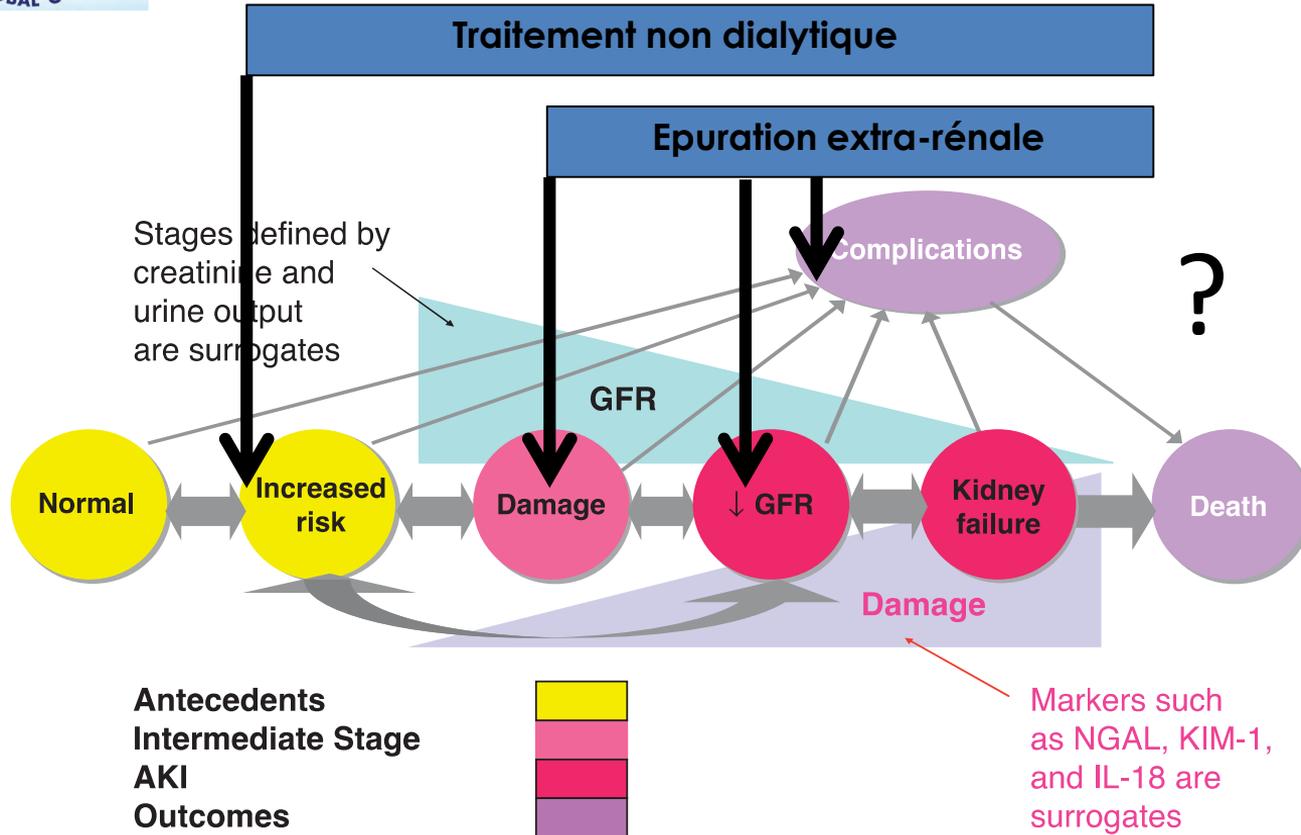
NUPR1^{-/-}

IRA: quels défis pour le présent et pour le futur?

- Quelle définition et quels moyens diagnostiques ?
- Quelle est l'incidence de l'IRA ?
- Quels mécanismes ?
- Comment la prévenir ou la soigner ?
- Quelles conséquences à long terme?



Prise en charge du patient au cours de l'IRA



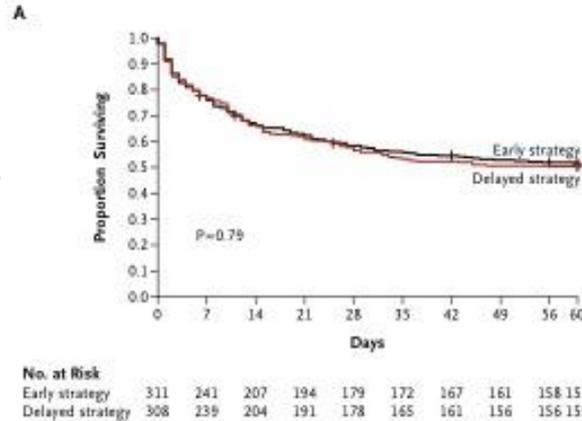
ORIGINAL ARTICLE

Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

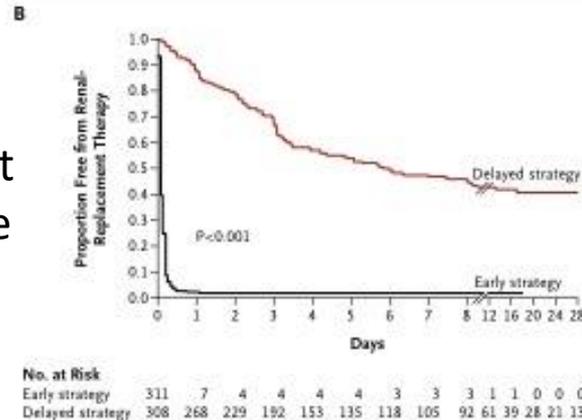
Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D.,
Laurent Martin-Lefevre, M.D., Bertrand Pons, M.D., Eric Boulet, M.D.,
Alexandre Boyer, M.D., Guillaume Chevrel, M.D., Nicolas Lerolle, M.D., Ph.D.,
Dorothee Carpentier, M.D., Nicolas de Prost, M.D., Ph.D., Alexandre Lautrette, M.D.,
Anne Bretagnol, M.D., Julien Mayaux, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D.,
Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Marina Thirion, M.D., Jean-Marie Forel, M.D.,
Julien Maizel, M.D., Ph.D., Hodane Yonis, M.D., Philippe Markowicz, M.D.,
Guillaume Thiery, M.D., Florence Tubach, M.D., Ph.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D.,
and Didier Dreyfuss, M.D., for the AKIKI Study Group*

Comparaison de la dialyse précoce versus la dialyse tardive dans l'IRA (KDIGO 3)

Survie des patients

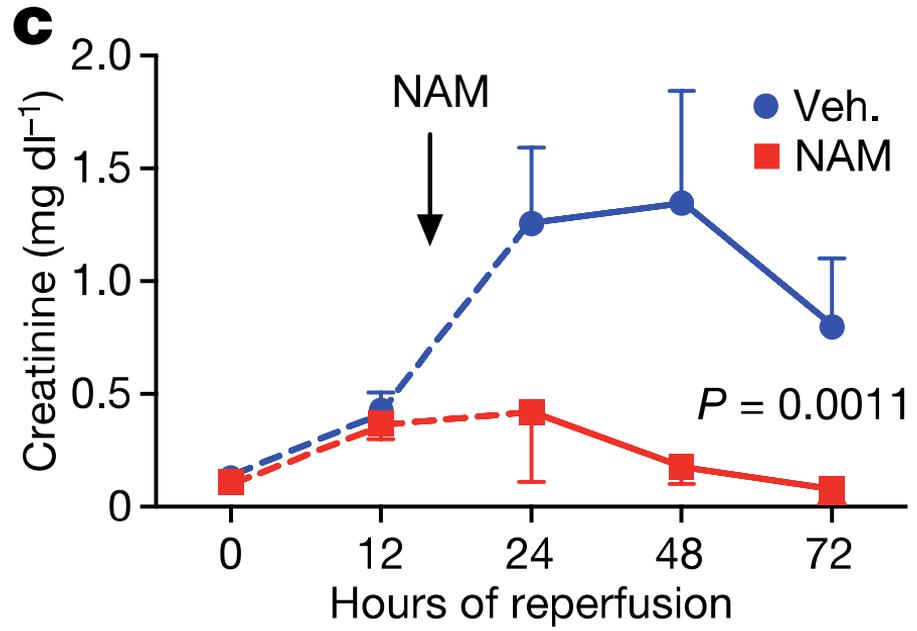


Traitement par dialyse



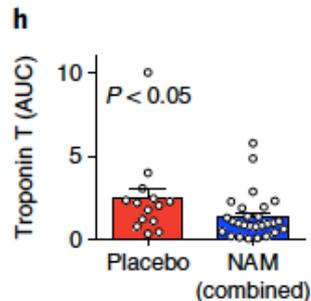
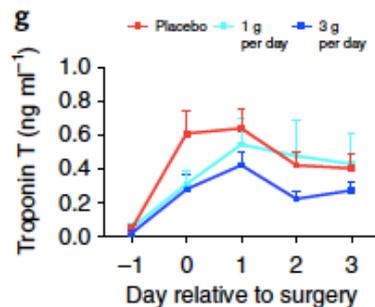
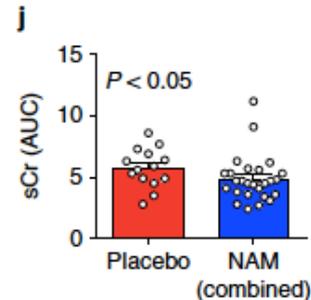
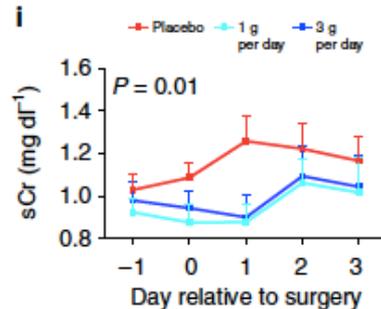
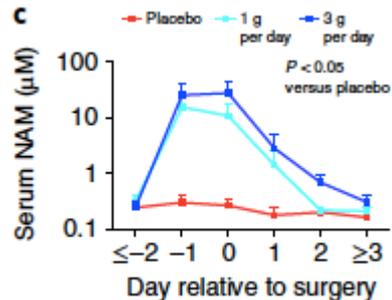
1 malade sur 2 récupère sans avoir été dialysé !

Nicotinamide (NAM ou vitamine B3), précurseur du NAD+



De novo NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans

Ali Poyan Mehr ^{1,12}, Mei T. Tran^{1,12}, Kenneth M. Ralto^{1,2,3,12}, David E. Leaf⁴, Vaughan Washco¹, Joseph Messmer¹, Adam Lerner⁵, Ajay Kher¹, Steven H. Kim¹, Charbel C. Khoury⁶, Shoshana J. Herzig⁷, Mary E. Trovato⁸, Noemie Simon-Tillaux¹, Matthew R. Lynch¹, Ravi I. Thadhani⁶, Clary B. Clish ⁹, Kamal R. Khabbaz^{8,13}, Eugene P. Rhee^{6,9,10}, Sushrut S. Waikar⁴, Anders H. Berg^{11,13} and Samir M. Parikh ^{1,13*}



Mehr AP et al., Nat Med 2018

IRA: quels défis pour le présent et pour le futur?

- Quelle définition et quels moyens diagnostiques ?
- Quelle est l'incidence de l'IRA ?
- Quels mécanismes ?
- Comment la prévenir ou la soigner ?
- Quelles conséquences à long terme?

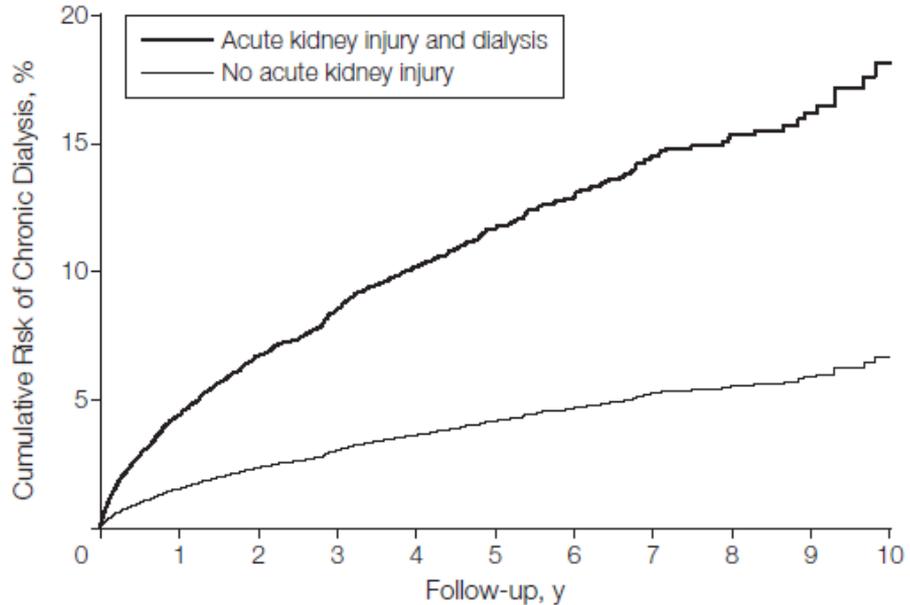
Incidence de Dialyse chronique chez les patients ayant survécu à un épisode d'IRA

1996-2006
All Ontario

3769 AKI HD
X4: 13598 contrôles*

Suivi médian 3 ans
Incidence ESRD
2.63%/an vs 0.91
HR ESRD: x 3.23

(*) appariés sur âge, sexe,
VM, score de propensité à
AKI – 25% CKD



Procedure or condition during index hospitalization	With Acute Kidney Injury and Dialysis at Index Hospitalization (n = 3769) ^a	Without Acute Kidney Injury or Dialysis at Index Hospitalization (n = 13598) ^a
Mechanical ventilation	1761 (46.7)	5700 (41.9)
Sepsis	579 (15.4)	2045 (15.0)
Cardiac surgery	435 (11.5)	1365 (10.0)
Noncardiac arterial angiography	312 (8.3)	1210 (8.9)
Coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention	289 (7.7)	1153 (8.5)
Abdominal aortic aneurysm repair	153 (4.1)	458 (3.4)

Hypothèse de travail (A. Hertig)

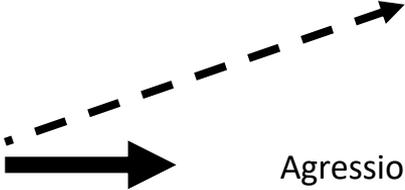


Ischémie
Reperfusion



Epithelium tubulaire

Agression minimale
Reprise immédiate de fonction



Agression sévère:
reprise retardée de fonction

« Nécrose tubulaire aigue »

**Modifications épigénétiques
des histones**



2eme agression ?



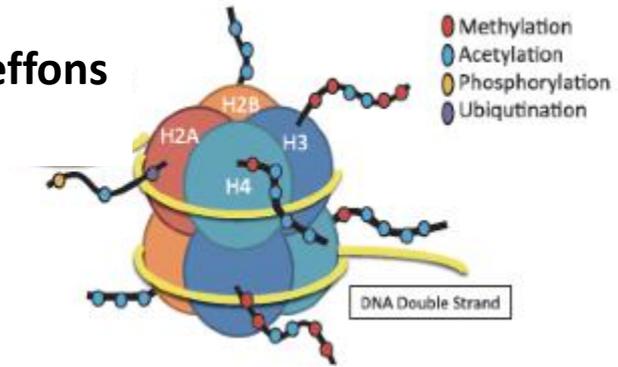
Fibrogenèse accélérée



**Méthylation de l'ADN
(changements
irréversibles?)**

Modifications des histones dans les greffons avec reprise retardée de fonction:

Résultats préliminaires



Screening par immunohistochimie de 21 marques épigénétiques différentes:
8 sont détectables

3 sont augmentées à J10 après la greffe en cas de RRF

Acetylation de lysine 9 Histone 3 (H3K9 Ac)

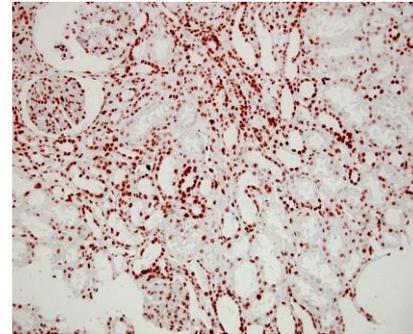
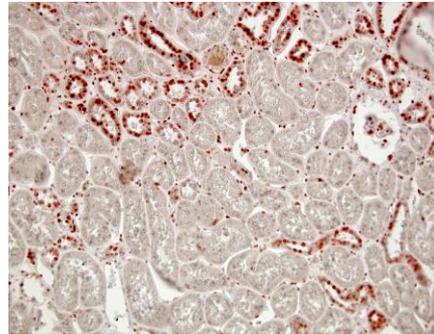
Acetylation de lysine 18 Histone 3 (H3K18 Ac)

Triméthylation de lysine 27 Histone 3 (H3K27 me3)

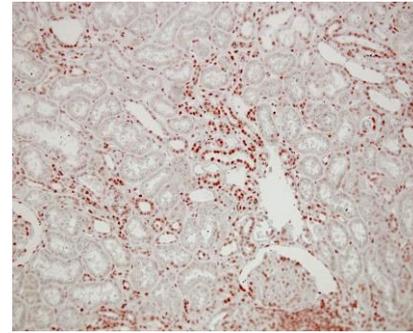
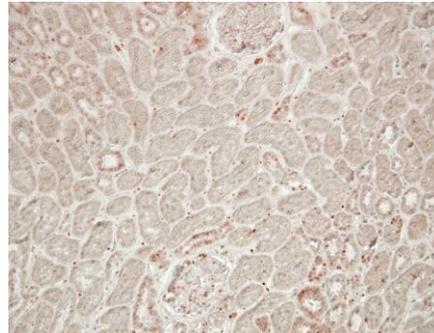
Rein normal

Reprise retardée de fonction

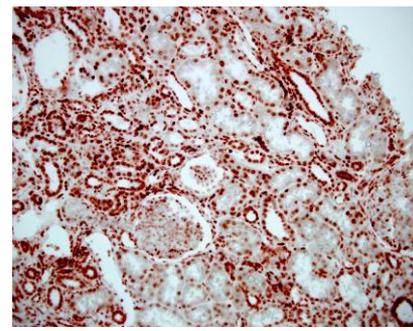
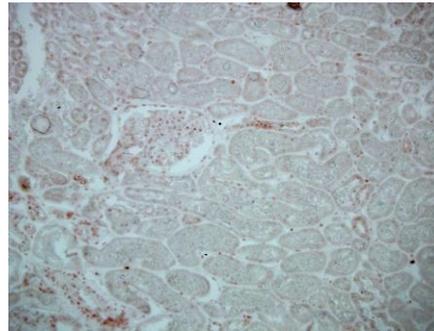
H3K9 AC



H3K18 AC



H3K27 me3



J 10

Conclusions

- Insuffisance rénale aigüe :
 - Incidence croissante
 - Morbimortalité élevée
- Données récentes et espoirs pour le futur:
 - Ne pas dialyser trop tôt: quelle limite ?
 - Intervention “métabolique ” précoce et recuperation: NAM ?
 - Risque accru de fibrose rénale et d’IRC à long terme: modifications épigénétiques ?