

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB -BLIDA-

FACULTÉ DE MEDECINE



**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention  
du diplôme de**

**« Docteur en pharmacie »**

# LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

Session 2021

Présenté par :

- HADJI ZHOUR

Encadrée par :

- Dr GHELLAI.F Maitre-Assistante en anesthésie réanimation « Promotrice »

Devant le jury :

- DR MEHERHERA.S Maître-assistante en biochimie médicale « Présidente de jury »
- DR BENNOUAR.N Maître-assistante en biochimie médicale



# REMERCIEMENTS

Avant tout nous remercions le dieu tout puissant pour nous avoir donné la force, le courage ainsi que la patience pour mener à terme ce modeste travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et une considération particulière que nous adressons nos remerciements, à notre promotrice et encadreuse DR GHELLAI.F

Nos remerciements vont aussi au membre de jury : Dr ARRAR qui nous fera l'honneur de juger, et évaluer notre travail

Nous ne pourrions terminer nos remerciements sans y associer nos enseignants et le personnel du département de pharmacie de la faculté de médecine, Université

SAAD DAHLEB –BLIDA-

Nous concluons par remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce modeste travail.

**Nous vous remercions tous...**

A la plus belle créature que dieu a créée sur terre

A cette source de tendresse, de patience, d'amour, de générosité

A la personne qui m'a donné vie

A ma maman d'amour GOUROU DJAMILA

A mon pilier, mon exemple, mon repère et mon guide

A la personne qui m'a toujours compris, soutenu

A la personne qui était toujours là pour moi afin de me guider, et me suivre

A mon model, à mon papa adoré HADJI MOHAMED

Les deux personnes qui m'ont toujours su nous combler d'amour et de tendresse, aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, mon amour éternel, ma considération pour tous les sacrifices que vous avez consentit juste pour mon bien être et celui de mes deux frères

Puisse dieu le tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur

A mon cher frère Mustapha , à mon frère Sidahmed, à mon mari Fares ; les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Merci pour tout, pour la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

A tous mes amis, à mes confrères

A toute personne qui m'a soutenu je vous souhaite d'être follement aimés et heureux

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GENERALE..... 2

**PARTIE THEORIQUE : GENERALITES..... 3**

**CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMO – PHYSIOLOGIQUES DU REIN..... 4**

1. Anatomie..... 4

2. Physiologie..... 8

2.1 La formation de l'urine ..... 8

2.1.1 Première étape : La filtration glomérulaire.....9

2.1.2 Deuxième étape : Les ajustements tubulaires.....11

2.2 Fonction endocrine ..... 12

**CHAPITRE II : L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE ..... 14**

1. Démarche diagnostique..... 14

1.1 Confirmation du caractère aigue.....15

1.2 Diagnostic de gravité .....15

1.2.1 Hyperkaliémie.....15

1.2.2 Acidose métabolique.....15

1.2.3 Trouble de l'hydratation..... 15

1.2.4 Hémorragie digestive.....15

2. Classification..... 16

2.1 Classification physiopathologique.....16

2.1.1 IRA post-rénale.....16

2.1.2 IRA pré-rénale.....16

2.1.3 IRA parenchymateuse.....16

2.2 Classification selon la sévérité.....17

3. Pronostic.....17

3.1 Mortalité et survie .....17

3.2 Devenir rénal.....18

<b>CHAPITRE III : LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE .....</b>	<b>19</b>
1. L'urée.....	19
2. La créatinine.....	19
3. La cystatine C.....	20
4. La neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL).....	20
5. La protéine urinaire kidney injury molecule-1(KIM-1).....	20
6. L'interleukine-18 (IL-18).....	21
7. Liver-fatty acid binding protein (L-FABP).....	21
<b>PARTIE PRATIQUE : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>23</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>25</b>
1. Type de recherche .....	25
2. Critères d'inclusion.....	25
3. Critères d'exclusion .....	25
<b>RESULTATS .....</b>	<b>25</b>
1. Créatinine et diagnostic de l'IRA .....	25
2. Cystatine C et dépistage de l'IRA.....	25
3. Neutrophil Gelatinase Lipocalin Protein (NGAL) et depistage de l'IRA.....	27
4. L'interleukine 18 (IL-18) et dépistage de l'IRA.....	28
5. La kidney injury molecule-1 (KIM-1) et dépistage de l'IRA.....	29
6. La liver-fatty acid binding protein (L-FABP) et dépistage de l'IRA.....	30
<b>INSUFFISANCE RENALE AIGUE ET COVID-19.....</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>32</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>36</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>38</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>45</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AKI:</b>	Acute Kidney Injury
<b>CYST:</b>	Cystatine C
<b>Cl<sub>créat</sub>:</b>	Clairance de la creatinine
<b>CREAT:</b>	Créatinine
<b>Créa<sub>sérum</sub>:</b>	Créatinine dans le serum
<b>Créa<sub>urine</sub>:</b>	Créatinine dans les urines
<b>CHU:</b>	Centre Hôpitalo -Universitaire
<b>COVID-19:</b>	Corona Virus Desease-19
<b>CG:</b>	Cockcroft et Gault
<b>D:</b>	Diurèse
<b>Da:</b>	Dalton
<b>DFG:</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>EER:</b>	Epuration Extra-rénale
<b>EPO:</b>	Erythropoïétine
<b>FG:</b>	Filtration glomérulaire
<b>IR:</b>	Insuffisance Rénale
<b>IRA:</b>	Insuffisance Rénale Aiguë
<b>IRC:</b>	Insuffisance Rénale Chronique
<b>KDa:</b>	Kilo Dalton
<b>KDIGO:</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>KDOQI:</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>KIM-1:</b>	Kidney Injury Molecule-1
<b>L-FAB</b>	Liver-Fatty Acid Binding Protein
<b>NGAL</b>	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
<b>NTA:</b>	Nécrose Tubulaire Aiguë
<b>P:</b>	Concentration plasmatique en mmol/l de la substance

<b>PM:</b>	Poids Moléculaire
<b>PNF:</b>	Pression Nette de Filtration
<b>PUH:</b>	Pression Nette d'Ultrafiltration
<b>RIFLE:</b>	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidneydisease
<b>SARS-COV2</b>	Syndrome Respiratoire aigue sévère dû au Corona Virus 2
<b>SDRA</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
<b>SRAA:</b>	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
<b>TC:</b>	Tube collecteur
<b>TCD:</b>	Tube contourné distal
<b>TCP:</b>	Tube contourné proximal
<b>TMPRSS</b>	Protéine Trans Membranaire a sérine 2
<b>VitD:</b>	Vitamine D



## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 :</b>	Classification de The RIFLE ; modifiée par KDIGO.....	12
<b>Tableau 2 :</b>	Valeurs de Cystatine C urinaire.....	15
<b>Tableau 3 :</b>	Répartition des 26 patients en 3 groupes.....	30

## LA LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b>	Coupe longitudinale du rein humain .....	4
<b>Figure 2 :</b>	Corpuscule rénal.....	5
<b>Figure 3 :</b>	Barrière filtrante .....	6
<b>Figure 4 :</b>	Structure du néphron .....	6
<b>Figure 5 :</b>	Forces en jeu dans la filtration glomérulaire.....	8
<b>Figure 6 :</b>	Schéma illustrant la fonction du maintien de l'homéostasie par le rein.....	10

# **INTRODUCTION GENERALE**

## **INTRODUCTION GENERALE**

L'insuffisance rénale, définie par une diminution du DFG, est aujourd'hui un problème de santé publique majeur [1].

L'IRA a une prévalence faible par rapport à celle de l'IRC (moins de 5% des hospitalisations), cependant, elle est coûteuse et sévère (la mortalité est de 50%) [2].

Il s'est avéré très important de dépister et de diagnostiquer de façon précoce l'IR et d'en évaluer l'importance tant pour les patients que pour la communauté [3].

Le pronostic de l'IRA et les nombreuses décisions thérapeutiques dépendent très nettement du moment du diagnostic et de l'état de la fonction rénale, donc l'appréciation précise de celle-ci a une très grande importance [5]. Des recommandations récentes proposées par le groupe de recherche K/DOQI de la NKFA et reprises à l'international par le groupe KDIGO, ont établi une classification en trois stades de l'IRA selon le niveau du DFG, et ce, quelle que soit la cause. Cette classification est associée à un plan d'action clinique adapté aux différents stades de la maladie rénale, dont le but est de ralentir la progression de celle-ci et de traiter ses complications [4].

Il est donc nécessaire d'évaluer avec exactitude le DFG d'un patient pour pouvoir utiliser cette classification[6].

L'objectif de de la recherche est d'étudier des différents marqueurs biologiques de l'IRA et de déterminer l'intérêt de ces biomarqueurs dans le cadre de la prise en charge de cette maladie.

# **PARTIE THEORIQUE :**

## **GENERALITES**

L'appareil urinaire a pour fonction vitale le maintien de la constance du milieu intérieur, il extrait du sang circulant les déchets et les substances toxiques pour les rejeter à l'extérieur sous forme d'urine [10].

## CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMO – PHYSIOLOGIQUES DU REIN

### 1. Anatomie

Les reins, au nombre de deux sont les organes de l'excrétion de l'urine.

Ils sont situés en arrière du péritoine (région rétro-péritonéale) dans les fosses lombaires, de part et d'autre de la colonne vertébrale, ils sont entourés d'une capsule fibreuse [11].

Chaque rein est formé de 3 grandes régions (figure 1) :

- Le cortex, qui représente la couche externe du rein immédiatement sous la capsule rénale ;
- La médulla, qui représente la partie médiane du rein et qui renferme les pyramides de Malpighi ;
- Le bassinet, qui est l'extrémité élargie de l'uretère [11].

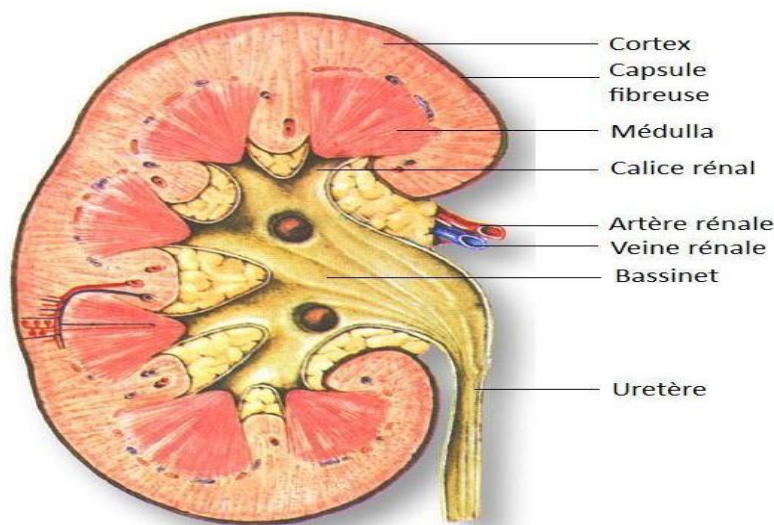


Figure 1 : Coupe longitudinale du rein humain [12].

Chaque rein est composé d'environ un million d'unités fonctionnelles, ou néphrons.

(figure 4) [13].

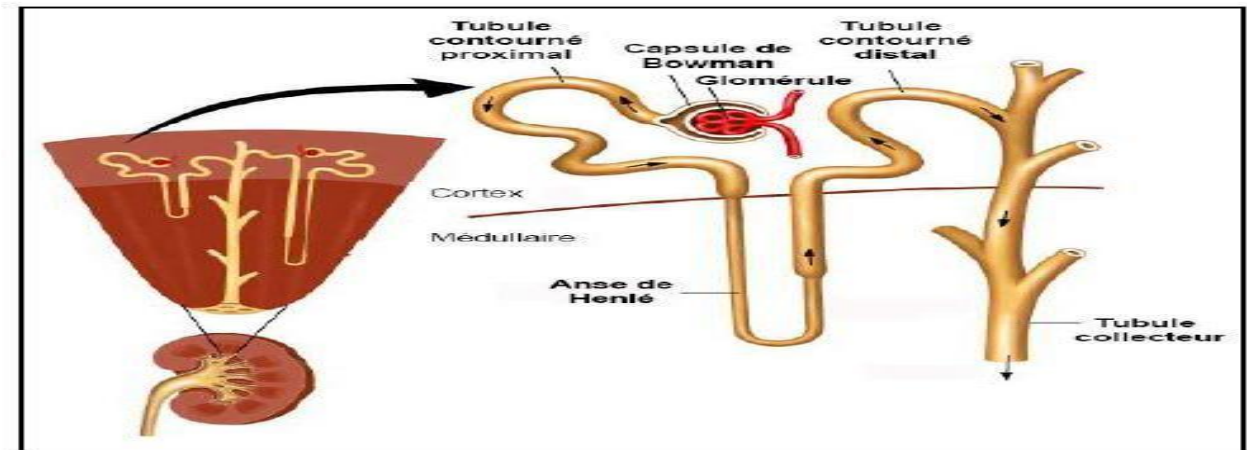


Figure 4 : Structure du néphron [11].

Chacun des néphrons comprends un corpuscule rénal (glomérule et capsule de Bowman) (figure 2) et un tubule rénal [13].

➤ **Corpuscule rénal = Glomérule + Capsule de Bowman :**

- A un rôle capital dans le début de formation de l'urine primitive (= filtrat du plasma) ;
- Est constitué par l'ensemble des artérioles glomérulaires ; entouré par la capsule de Bowman qui recueille le filtrat [14].
- Assure la filtration du sang grâce à la barrière filtrante (figure 3).

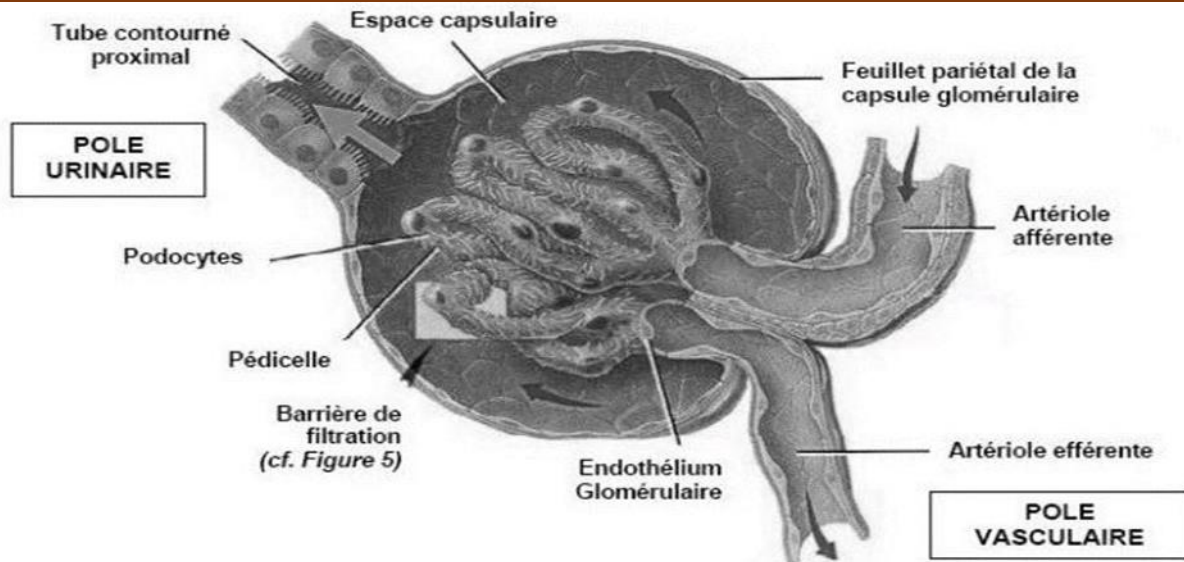


Figure 2 : Corpuscule rénal [15].

- Les critères de sélections lors de la FG sont :
  - Le PM et la forme : la taille des substances du plasma doit être inférieure à 70 KDa ;
  - La charge : le critère de charge est important car le filtre est chargé négativement, or à PH physiologique du sang les protéines sont, elles aussi, chargées négativement, elles sont donc repoussées par le filtre [14].



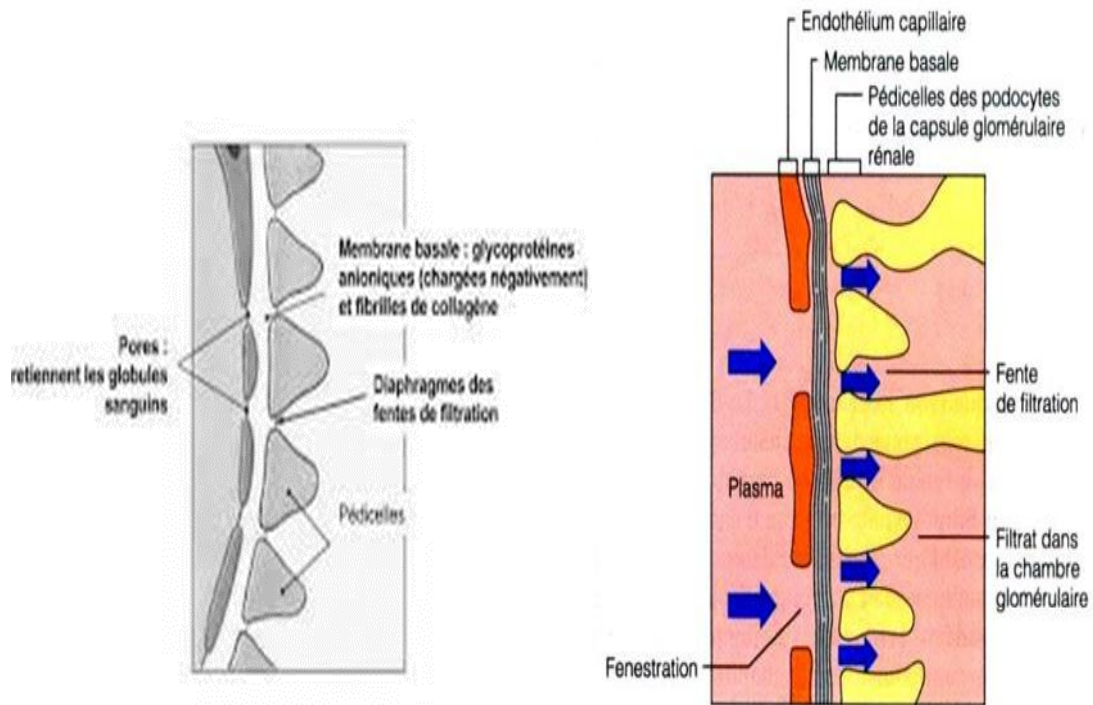


Figure3 : Barrière filtrante [16].

➤ **Tubule Rénal :**

- C'est le lieu de l'élaboration progressive de l'urine définitive ;
- Il est constitué du TCP, de l'anse de Henlé, d'un TCD qui se termine dans un TC et qui se déverse dans les voies urinaires [14].

2. Physiologie

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

- D'une part il épure l'organisme de ses déchets endogènes [produits du catabolisme : urée, ammoniaque...] et des substances exogènes [toxiques, médicaments...];
- D'autre part, il joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre homéostatique de l'eau et de nombreux ions et solutés [sodium, potassium, calcium, phosphore, protons...], ce qui permet entre autres le contrôle du pH et de la pression sanguine;
- Enfin, le rein exerce un certain nombre de fonctions endocrines, et métaboliques [17].

2.1. La formation de l'urine :

Le rein a pour fonction essentielle la formation de l'urine (figure 6). Elle passe par deux étapes successives :

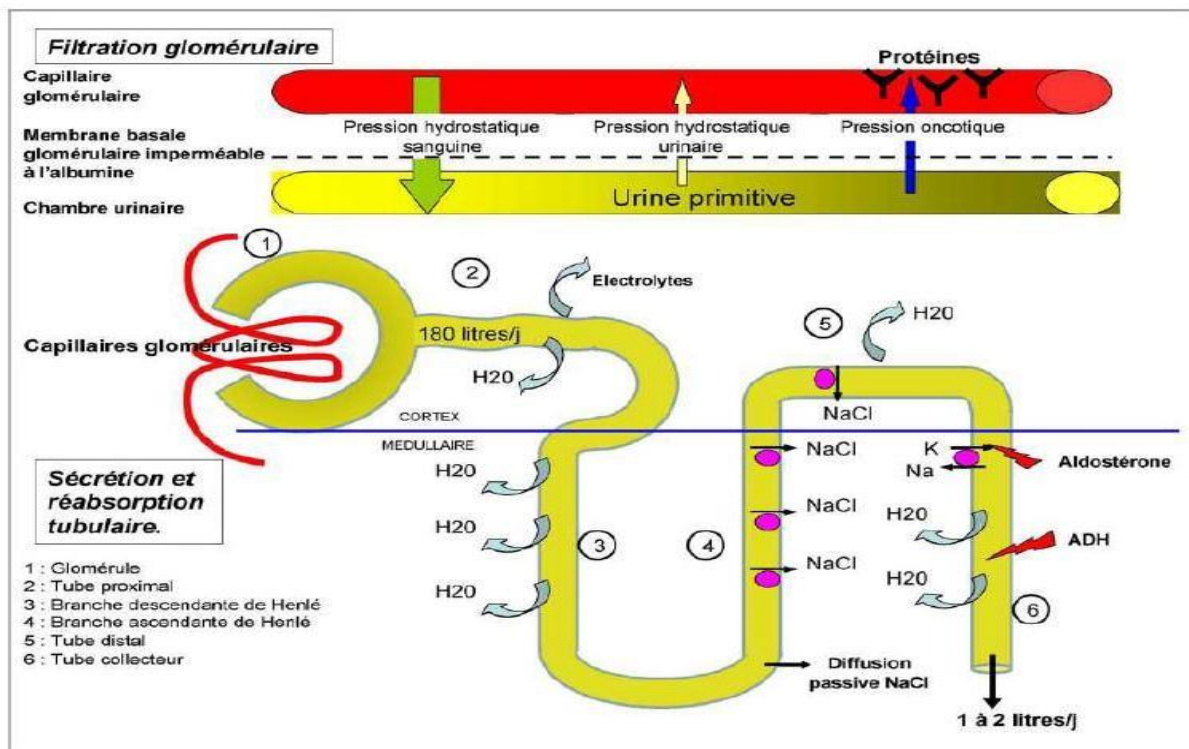


Figure 6 : Schéma illustrant la fonction du maintien de l'homéostasie par le rein [22].

### 2.1.1 Première étape : la filtration glomérulaire

Réalise un transfert passif et unidirectionnel par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire, cette filtration est totale et libre pour les molécules de petit PM, comme l'eau, les électrolytes et les petits peptides, cependant, elle est nulle pour les particules de haut PM de plus de 70KDa [18].

L'ultra filtrat glomérulaire obtenu constitue l'urine primitive ou le filtrat du plasma [18], qui est :

- De composition ionique proche à celle du plasma, quasiment dépourvu de protéines et de macromolécules ;
- Elaboré à raison de 180 litres quotidiennement ;
- Largement modifié par les sécrétions/réabsorptions, actives ou passives, au niveau des segments spécialisés du tubule, menant à une production finale d'urine d'environ 1,5 litre par jour [17].

#### 2.1.1.1 Le débit de filtration glomérulaire (= DFG)

Il est communément admis que le meilleur paramètre reflétant la fonction rénale est le DFG, il correspond au débit de formation de l'urine primitive.

Le DFG est le volume de filtrat formé par l'activité combinée des deux millions de glomérules des deux reins en une minute. La valeur du DFG est un marqueur quantitatif de la fonction rénale, puisqu'il est corrélé au nombre de néphron fonctionnels [19].

Les valeurs de référence de DFG estimés sont de  $130 \pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , et de ce fait le volume filtré par 24 h est considérable, de l'ordre de 180 Litre /24h.

Trois facteurs déterminent ce débit dans les lits capillaires :

- La pression nette de filtration ;
- La nature des molécules filtrées ;
- La perméabilité de la membrane de filtration. [18].

#### ➤ Pression Nette de Filtration (PNF) :

La PNF est la résultante des forces de pression hydrostatique et de pression oncotique (figure 5).

La **pression hydrostatique** est mécanique, entraînant un mouvement d'eau du secteur à haute pression vers le secteur à basse pression [19].

La **pression oncotique** est la force osmotique induite par les protéines ne passant pas la barrière de filtration, et générant de ce fait un mouvement d'eau du secteur le moins osmotique vers le secteur le plus osmotique [19].

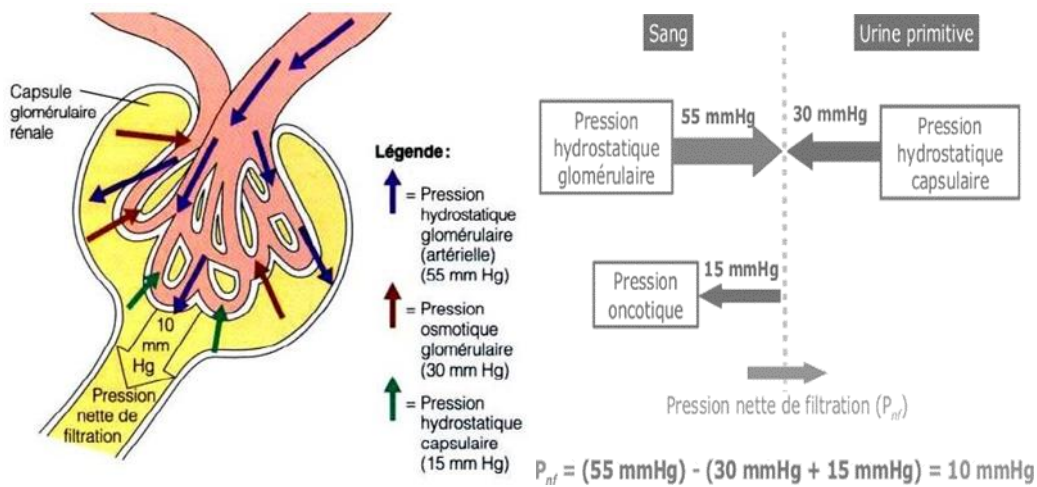


Figure 5 : Forces en jeu dans la filtration glomérulaire [16].

Ces deux forces opposées définissent la Pression Nette d'Ultrafiltration (PUF), à un facteur de perméabilité près, suivant la relation :

$$\begin{aligned} \text{PUF} &= K_f (\Delta P - \Delta \Pi) \\ \text{PUF} &= K \cdot S \cdot [(\text{PCG} - \text{PU}) - (\text{PICG} - \text{PIU})] \end{aligned}$$

Avec :

PUF : Pression nette

d'Ultrafiltration.  $K_f$  : Coefficient de filtration.

$\Delta P$  : Différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire (PCG) et la chambre urinaire (PU).

$\Delta \Pi$  : Différence de pression oncotique entre le capillaire glomérulaire (PICG) et la chambre urinaire (PIU).

$K$  : Constante de perméabilité hydraulique (inhérent à l'espèce).

$S$  : Surface de filtration modulable [19].

➤ **La nature des molécules filtrées :**

La filtrabilité dépend de la taille, la forme et la charge électrique [20].

➤ **La perméabilité de la membrane de filtration :**

Définie par un coefficient d'ultrafiltration  $K_{uf}$ .

C'est le produit de la surface de filtration d'un glomérule par la perméabilité hydraulique de la paroi capillaire par unité de surface. [20].

$$\text{DFG} = K_f \times \text{Puf}$$

### 2.1.2 Deuxième étape : des ajustements tubulaires

L'urine primitive subit plusieurs modifications par des transferts bidirectionnels qui s'effectuent tout le long du tube urinifère, ce qui déterminent la composition de l'urine finalement excrétée [18].

Ces transferts passifs ou actifs s'effectuent dans 2 sens :

- La Réabsorption : qui se fait de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péri tubulaires [18], cette réabsorption a lieu au niveau des tubules, et permet de réabsorber certains éléments filtrés grâce à des transporteurs spécifiques de certaines molécules comme le glucose au niveau du TCP, des échanges d'ions au niveau du TC et de l'anse de Henlé, et une réabsorption d'eau au niveau du TCP, l'anse de Henlé et de TC.

Nous distinguons la réabsorption obligatoire, et la réabsorption facultative qui est régulé par des hormones [20].

- La sécrétion : se fait des capillaires péris tubulaires vers la lumière tubulaire [18], cette étape a lieu au niveau du tubule (et plus particulièrement le TC), elle permet l'élimination de substances indésirables n'ayant pas été suffisamment filtrées par le glomérule (certains médicaments, ions H<sup>+</sup>, potassium) par un mécanisme de transport actif [21].

Chez l'homme les phénomènes de réabsorption sont nettement plus importants que les phénomènes de sécrétion [18].

## 2.2. Fonction endocrine :

Le rein représente le site de formation de plusieurs hormones :

- L'Erythropoïétine (EPO) ;
  - La forme active de la vitamine D (Calcitriol) ;
  - Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). [23].
- **L'Erythropoïétine (EPO) :**  
Facteur de croissance de la lignée érythrocytaire synthétisé à 90% par le rein (10% par le foie). [23].
  - **La forme active de la vitamine D (Calcitriol) :**  
Hydroxylation de la 25 hydroxy vitamine D en 1,25 di hydroxy vitamine D = calcitriol par le 1 $\alpha$ -hydroxylase. Le calcitriol est une hormone hypercalcémiant hyperphosphatémiant (régulation du métabolisme phosphocalcique). [23].

- **Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) :**
  - **La Rénine :**

Sécrétée exclusivement par le rein (l'appareil juxtaglomérulaire), stimulée par l'hypotension, l'hypoxie ;l'hyponatrémie...active par protéolyse l'angiotensinogène circulant ;  
l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II. [24].
  - **L'Angiotensine :**

Exerce des effets vasoconstricteurs puissants et stimule la sécrétion surrénalienne d'aldostérone favorisant le rétention du sodium. [24].

---

**CHAPITRE II : L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE (IRA) :**

La définition classique de l'IRA correspond à une chute brutale du débit de filtration glomérulaire qui se traduit par une incapacité des reins à éliminer les produits de dégradation du métabolisme azoté (créatinine, urée, acide urique ...) et à contrôler l'équilibre acidobasique hydroélectrolytique, hormonal, voir osmotique. [25].

Selon les dernières recommandations de la Kidney disease Improving Global Outcomes (KDIGO), l'insuffisance rénale aigue correspond à une baisse brutale de la fonction rénale définie par un des trois éléments : une élévation absolue de la créatininémie  $\geq 3$  mg/l (26.5  $\mu$ mol/l) en moins de 48 heures, une augmentation de la créatininémie  $\geq 50\%$  en 1 à 7 jours ou une oligurie  $< 0,5$  ml/kg/h sur 6 heures [25].

**1. Démarche diagnostique :**

L'approche diagnostique de l'IRA repose sur un interrogatoire, un examen clinique complet. L'examen clinique appréciera la volémie, les signes de déshydratation, la diurèse, la bandelette urinaire [26]. A côté des données cliniques, la biologie joue un rôle primordial dans la démarche diagnostique en cas d'insuffisance rénale, notamment les résultats de l'hémogramme qui peuvent montrer une anémie en cas d'hémorragie récente, une thrombopénie en cas de syndrome hémolytique et urémique ou autres anomalies de la formule leucocytaire.... L'ionogramme permet de déceler les troubles hydro-électrolytiques pouvant engager le pronostic vital du patient; le bilan phosphocalcique oriente parfois vers le caractère chronique de l'insuffisance rénale, l'augmentation des déchets azotés "urée et créatinine" sont des marqueurs d'IRA qui restent des éléments sur lesquelles sont basés les nouvelles définitions d'IRA [27]. D'autres analyses peuvent être réalisées selon l'orientation étiologique : l'analyse biochimique des urines, protéinurie... [28]

La radiologie est un outil qui contribue énormément dans notre démarche diagnostique mettant en évidence des stigmates qui permettent de distinguer entre une insuffisance rénale aigue et chronique en analysant l'index cortical mais aussi d'éliminer une cause obstructive d'insuffisance rénale aigue. [29]



**1-1 Confirmation du caractère aigu :**

Le caractère aigu de l'insuffisance rénale est affirmée devant une augmentation rapide de l'urée plasmatique et de la créatininémie en quelques jours ou semaines. Elle est aiguë : si la fonction rénale était normale auparavant ;si les reins sont de taille normale ou augmentée. [30]

**1-2 Diagnostic de gravité :**

Le Syndrome commun aux urémies aiguës » Il comporte des anomalies biologiques, avec tardivement des conséquences cliniques, viscérales. Certaines anomalies peuvent mettre en jeu le pronostic vital. [31]

**1-2-1 Hyperkaliémie :** Elle est précoce et grave par son retentissement cardiaque le plus souvent associée à une IR sévère plus acidose. Elle constitue un risque vital lorsque son taux dépasse 6.5 mEq/l. A lui seul ce taux justifie l'épuration extra rénale en urgence. Son retentissement sera jugé sur des ECG répétés : Signes ECG : T amples pointues et symétriques, puis allongement de l'espace PR, et dans les cas graves ( $K^+ > 7$  mEq/l) (tachycardie ventriculaire, puis fibrillation ventriculaire puis arrêt cardiaque en absence de traitement adéquat. [32]

**1-2-2 Acidose métabolique :** Elle se manifeste cliniquement par une dyspnée régulière. Sa gravité sera appréciée par la gazométrie qui en l'absence d'atteinte pulmonaire montre une hypocapnie avec PaO<sub>2</sub> normale voire augmentée. [33]

**1-2-3 Trouble de l'hydratation :** Hyperhydratation globale avec des signes d'hyperhydratation intra et extra cellulaires. Le risque majeur est l'œdème aigu du poumon. [34]

**1-2-4 Hémorragie digestive :** Devenue rare depuis l'utilisation systématique de l'épuration extra rénale prophylactique. Elle doit être recherchée dès que le taux de l'azotémie dépasse 30 mmol/l. [35]

## 2. Classification :

### 2.1 Classification physiopathologique :

On peut subdiviser L'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon son mécanisme de survenue en :

- IRA post-rénale.
- IRA pré-rénale.
- IRA parenchymateuse. [36]

#### 2-1-1 Insuffisance rénale aiguë post-rénale :

Elle est due à une obstruction aiguë des voies urinaires à l'étage supra vésical, survenant de façon bilatérale ou sur rein unique anatomique ou fonctionnel. Son étiologie se situe en aval des reins. Elle représente 2 à 10% des causes d'IRA [37], et se répartie en IRA intra-rénale (tubulaire) et extrarénale. [37]

#### 2-1-2 Insuffisance rénale aiguë pré-rénale :

Elle constitue une réponse appropriée et physiologique à une hypoperfusion rénale, avec dans un premier temps des mécanismes de régulation hémodynamique qui vont faire chuter la filtration glomérulaire et augmenter la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire. Ce type d'insuffisance rénale reste réversible dès la normalisation de l'hémodynamique rénale sans retentissement sur le parenchyme rénal, si cette hypoperfusion se prolonge, elle peut évoluer vers une atteinte organique sous forme de nécrose tubulaire aiguë [38].

#### 2-1-3 L'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse :

Elle représente 30% à 40% des insuffisances rénales et la nécrose tubulaire aiguë (NTA) en constitue 90%. Elle peut être due à un mécanisme toxique ou ischémique. [39]

**2.2 Classification selon la sévérité :**

La classification en stades de The RIFLE qui a été modifiée par KDIGO (tableau 1).

Tableau 1 : Classification de The RIFLE ; modifiée par KDIGO [25].

Stade	Créatinine	Diurèse(D)
<b>1</b>	1,5-1,9 × la baseline Ou Augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ .	< 0,5 ml/kg/h pour 6-12h.
<b>2</b>	2,0-2,9 × la baseline	< 0,5 ml/kg/h pour $\geq 12\text{h}$ .
<b>3</b>	3,0 × la baseline Ou Augmentation $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ Ou Début de l'épuration extra-rénale Ou Chez patient <18ans, diminution du DFGe <35ml/min/1,73m <sup>2</sup> .	<0,3ml/kg/h pour $\geq 24\text{h}$ Ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$ .

Aussi nous distinguons

• **selon la diurèse :**

- IRA anurique :  $D < 100 \text{ cc}/24\text{h}$  ;
- IRA oligurique :  $100 < D < 500 \text{ cc}/24\text{h}$  ;
- IRA à diurèse conservée = diurèse supérieure à  $500 \text{ cc}/24\text{h}$  [40].

**3. Pronostic :****3-1. Mortalité et survie :**

Le pronostic de l'IRA a été transformé par l'introduction de la dialyse. La mortalité des formes "pures" d'IRA, où seul le rein est atteint, est passée de 95 % à moins de 10 % à la fin des années cinquante. Le concept d'hémodialyse précoce introduit au milieu des années 1960 a permis de baisser d'au moins 20 % la mortalité dans les étiologies post traumatiques ou postopératoires. La mortalité de l'IRA varie entre 40 et 60 %. Malgré le fait que la sévérité globale de l'atteinte détermine le pronostic du patient, il a été démontré que l'IRA est en elle-même un facteur de mortalité accrue en milieu de soins intensifs[41]

**3-2. Devenir rénal :**

Malgré cette très forte mortalité, le pronostic rénal à long terme des survivants est relativement bon, la majorité de ces IRA étant de caractère réversible. [42]

Chez les survivants d'une IRA dialysée, on trouve une récupération complète de la fonction rénale à moyen terme chez 80 % des survivants<sup>58</sup>. Environ 7 à 15 % des patients nécessitent transitoirement la dialyse à la sortie des soins intensifs et 5 à 15 % des patients auront besoin de dialyse au long cours selon la cause de l'IRA et la présence d'une atteinte rénale préalable[42]. Il semble en effet que l'essentiel des patients qui restent dépendants de la dialyse présentaient une atteinte rénale initiale. [42]

### CHAPITRE III : LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

Un biomarqueur est un paramètre biologique, détecté dans certains tissus ou liquides biologiques, qui permet de diagnostiquer ou de suivre l'évolution d'une maladie. Idéalement, il devrait être aisé et rapide à mesurer. [43]

En cas d'atteinte rénale, trois sources de biomarqueurs sont envisageables : l'urine, le sang ou le tissu rénal. L'obtention de tissu rénal nécessitant un acte invasif (ponction-biopsie rénale), les urines comprennent l'avantage de la non-invasivité de la récolte, de la précocité de la libération du marqueur et de sa plus grande spécificité pour une atteinte rénale. [44]

Cependant, l'IRA étant souvent accompagnée d'une oligoanurie, il peut être difficile d'en obtenir dans ce contexte, raison pour laquelle la source sanguine garde tout son intérêt. [45]

#### 1. L'urée :

L'urée, petite molécule de PM de 60 Da, le produit final du catabolisme des protéines, peptides, acides aminés. Sa synthèse a lieu dans le foie : il s'agit de l'uréogenèse. Son dosage est une pratique ancienne en médecine et le terme d'urémie a été longtemps utilisé comme synonyme d'IR [46].

L'urée sanguine est utilisée comme marqueur biologique de la fonction rénale. Une augmentation de sa concentration suggère une anomalie rénale [47].

La valeur normale de l'urée sanguine est comprise entre 2,5 et 10 mmol/L (0,10 à 0,50 g/L). [47]

#### 2. La créatinine :

La créatinine est une petite protéine de 113 Da, produit du métabolisme musculaire, formée par déshydratation non enzymatique de la créatine d'origine hépatique. [48]

❖ **La créatinine dans le sang (la créatininémie) :**

C'est un bon marqueur du taux de filtration glomérulaire lorsque la condition du patient est stable, raison pour laquelle c'est l'étalon pour estimer la fonction rénale basale, soit par le calcul de la clairance urinaire, soit par une estimation à l'aide de formules. [49]

La quantité de créatinine produite quotidiennement chez un sujet dépend de plusieurs facteurs : âge, sexe, masse musculaire, situation métabolique (anabolisme, catabolisme) et apports alimentaires. La valeur normale de la créatinine chez un individu sain est comprise entre 80 et 130  $\mu\text{mol/l}$  . [49]

De façon schématique, la production de créatinine endogène est en moyenne de 25 mg/kg/j chez un adulte, avec des extrêmes allant de 15 à 35 mg/kg/j. A noter néanmoins qu'une faible quantité de créatinine exogène apportée par l'alimentation (viande) vient s'ajouter à celle produite par l'organisme et se retrouve excrétée dans les urines [50].

A l'état normal, la créatinine est éliminée par les reins. Lors d'une IR, son élimination devient insuffisante, entraînant une élévation de son taux dans le sang. Son dosage est le moyen le plus simple pour évaluer le degré de l'IR. [50]

❖ **La créatinine dans les urines (la créatininurie) :**

C'est le taux de créatinine dans les urines des 24 heures, . Son dosage est nécessaire au calcul de la Clairance créatinine [51].

➤ **La clairance de la créatinine :**

La quantité totale de créatinine dosée peut être mise en relation avec la concentration sérique et le temps, ce qui donne le volume de sang épuré de créatinine par unité de temps [52].

$$Cl_{\text{créat}}(\text{ml}/\text{min}) = \frac{\text{Créat}_{\text{urines}} (\mu\text{mol}/\text{l}) \times \text{Volume urinaire (ml)}}{\text{Créat}_{\text{sérum}} (\mu\text{mol}/\text{l}) \times \text{Durée de collecte (min)}}$$

### 3. La Cystatine C :

La cystatine C (Cyst) est un polypeptide non glycosylé de bas poids moléculaire(13Kda), appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéinase, ces protéines jouent un rôle important dans la régulation des lésions protéolytiques induites par les protéases de la cystéine. Elle est synthétisée et sécrétée par toutes les cellules nucléées de façon constante. Elle est librement filtrée au niveau du glomérule, puis réabsorbée et entièrement catabolisée par les cellules du tubule contourné proximal. Sa concentration sérique est le reflet de la filtration glomérulaire[53]

### 4. La neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) :

La neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) est une protéine de 25 Kda, liée à la gélatinase des neutrophiles, et un candidat très prometteur comme biomarqueur structurel d'une atteinte rénale. [10] Elle est exprimée à des concentrations basses par les neutrophiles, mais aussi par de nombreux tissus de l'organisme, dont le rein, la trachée, le poumon, l'estomac et le côlon. Son expression est induite lors d'inflammations ou de lésions épithéliales, sa concentration est augmentée dans le serum en cas d'infection bactérienne ou dans les sécrétions bronchiques en cas d'asthme ou de bronchopneumopathies chroniques obstructives. [54]

En se liant aux sidérophores, le NGAL pourrait favoriser la prolifération cellulaire rénale ou, à l'opposé, avoir un effet proapoptotique, selon qu'il relâche ou capte le fer. [55]

### 5. La protéine urinaire kidney injury molecule-1(KIM-1) :

C'est une protéine transmembranaire d'origine tubulaire, indétectable chez le sujet sain. Son expression est toutefois augmentée lors de lésions ischémiques ou toxiques au niveau des cellules épithéliales du tubule proximal[10]. La KIM-1 est ainsi retrouvée dans des biopsies rénales de sujets avec une nécrose tubulaire avérée ainsi que dans les urines. [56]

La KIM-1 humaine est détecté à des taux élevés dans les urines de patients avec lésions rénales d'origine ischémique, en comparaison avec les urines de patients ayant une IRA d'autre origine C'est une candidate potentielle comme biomarqueur structurel avec une grande sensibilité pour une atteinte rénale. [57]

**6. L'interleukine-18 (IL-18) :**

L'interleukine 18 (IL-18) est une cytokine proinflammatoire, médiatrice d'inflammation et de lésion tissulaire dans de nombreux organes. [58]

La mise en évidence d'IL-18 dans les urines est sensible et spécifique à L90% pour le développement d'une NTA comparée à d'autres atteintes rénales. [59]

**7. Liver-fatty acid binding protein (L-FABP):**

La liver-fatty acid binding protein (L-FABP) est une protéine cytoplasmique appartenant à la famille des fatty acid-binding proteins (FABP) exprimées de façon abondante dans les tissus avec un métabolisme actif des acides gras. [10] Les FABP auraient plusieurs rôles dont le transport de chaînes d'acide gras des membranes plasmiques aux sites de B oxydation et un effet antioxydant. La L-FABP a tout d'abord été identifiée dans les hépatocytes et ensuite dans les cellules du tubule proximal, elle possède une excellente capacité discriminatoire pour une NTA, de même que pour le pronostic, faisant de cette protéine un autre biomarqueur structurel potentiel. [60]



**PARTIE PRATIQUE :**

**REVUE DE LA**

**LITTERATURE**

## **INTRODUCTION :**

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une notion qui a évolué de façon importante au cours des 20 dernières années. La réduction du débit de diurèse et l'élévation plasmatique des biomarqueurs rénaux sont employées comme indicateurs de la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui définit l'IRA. [61]

Les biomarqueurs plasmatiques ou urinaires qui ont fait l'objet des études sont l'urée, la créatinine ; la Cystatine C ; la Neutrophile Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), l'Interleukine-18 (IL-18), le Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) et le Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP). [62]

Plusieurs biomarqueurs sanguins ou urinaires plus précoces sont en cours de validation (La Cystatine C, le NGAL, KIM-1, IL-18 et L-FABP) semblent plus sensibles et spécifiques de l'atteinte rénale que la créatinine, permettent de prédire la mortalité ou la nécessité de dialyse. [63]

L'objectif de cette recherche est d'évaluer le rôle des ces marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë dans la prise en charge de la maladie.

**MATERTIELS ET METHODES :**

**1. Type de recherche :**

Il s'agit d'une REVUE DE LA LITTERATURE réalisée à partir des articles scientifiques en relation publiés sur internet et recherchés par le moteur GOOGLE SCHOLAR.

**2. Critères d'inclusion :**

Tous les articles scientifiques portants sur l'insuffisance rénale aigue ; son diagnostic ; ses biomarqueurs ; son pronostic ....sont inclus dans la recherche

**3. Critères d'exclusion :**

Tous les articles scientifiques non accessibles et ceux portants sur l'insuffisance rénale chronique sont exclus de la recherche.

**RESULTATS :**

**1. Créatinine et diagnostic de l'IRA :**

En 2013, l'AKI se définit donc comme une augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$  au cours des 48 dernières heures ou une augmentation récente (ou présumée récente) de la créatinine plasmatique  $\geq 1,5$  fois la créatinine de base, survenue au cours des 7 derniers jours ou une diurèse inférieure à  $0,5$  ml/kg/h pendant au moins 6 h. [64]

Cette définition s'accompagne de la classification KDIGO où 3 stades de sévérité croissante de l'AKI sont également définis (tableau1).

Stade	Créatinine	Diurèse
<b>1</b>	1,5-1,9 × la baseline Ou Augmentation ≥26,5μmol/l.	< 0,5 ml/kg/h pour 6-12h.
<b>2</b>	2,0-2,9× la baseline	< 0,5 ml/kg/h pour ≥12h.
<b>3</b>	3,0× la baseline Ou Augmentation ≥353,6μmol/l Ou Début de l'épuration extra-rénale Ou Chez patient <18ans, diminution du DFGe <35ml/min/1,73m <sup>2</sup> .	<0,3ml/kg/h pour ≥24h Ou Anurie pour ≥12h.

Tableau 1 : Classification de The RIFLE, modifiée par KDIGO.

## 2. Cystatine C et dépistage de l'IRA :

Hypothèse : la présence de Cys C dans les urines est un reflet précoce de la survenue d'une insuffisance rénale aigue. [66]

Ainsi, l'objectif principal est de déterminer si un dosage précoce à l'admission en réanimation, à H0, dans les suites d'une chirurgie cardiaque, avec définition d'une valeur seuil, prédit la survenue d'une IRA. [66]

C'est une étude prospective à l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse, sur la période du 27/04/2016 au 19/04/2017. Nous avons inclus des patients âgés de 28 jours à 18 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque. Nous avons exclu les patients âgés de moins de 28 jours, plus de 18 ans, ceux présentant une insuffisance rénale préopératoire, ou ceux opérés via les chaînes humanitaires[66]

La Cys C était dosée dans les urines aux temps suivants : en préopératoire (à l'admission dans le service de cardiologie, au même moment que le bilan préopératoire standard), puis à H0, à H4, H10, et H24, H0 étant définie par l'arrivée en réanimation en post-opératoire. Les échantillons étaient doublés à chaque temps, et, pour des raisons de conservation, placés dans l'heure à -20°C. [66]

L'analyse a porté sur un total de 74 chirurgies cardiaques concernant 73 enfants, parmi les 79 chirurgies initialement incluses (1 exclusion secondaire en raison de la présence d'une insuffisance rénale en préopératoire, et 4 exclusions secondaires pour absence de prélèvement urinaire à H0). Un enfant a été inclus à 2 reprises, ayant été opéré 2 fois sur la période de l'étude.

Les valeurs médianes et moyennes des dosages de Cys C urinaire aux différents temps sont présentées dans le tableau 2. Seule la valeur à H0 présente une différence statistiquement significative entre le groupe IRA et le groupe exempt d'IRA

	Insuffisance rénale aiguë post OP		P - value	Total 74 (100%)
	Non 63 (85,1%)	Oui 11 (14,9%)		
Cystatine H0 (mg/l)	0,2 [0,1-0,4] 0,4 (0,4)	0,7 [0,2-2,1] 1,1 (1,2)	<b>0,0315</b>	0,3 [0,1-0,6] 0,5 (0,7)
Cystatine H4 (mg/l)	0,1 [0,0-0,2] 0,1 (0,3)	0 [0,0-0,3] 0,3 (0,9)	0,8786	0,1 [0,0-0,2] 0,2 (0,4)
Cystatine H10 (mg/l)	0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,1)	0,0 [0,0-0,2] 0,5 (1,5)	0,6913	0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,6)
Cystatine H24 (mg/l)	0,0 [0,0-0,0] 0 (0,1)	0,0 [0,0-0,1] 0,6 (1,7)	0,5096	0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,7)
Cystatine Préop (mg/l)	0 [0,0-0,0] 0 (0,1)	0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,1)	0,2755	0 [0,0-0,0] 0 (0,1)

Tableau 2 : Valeurs de Cystatine C urinaire, en médiane [ 25-75], aux différents temps de dosage, en fonction de la survenue d'une IRA au-delà de H0. Les résultats sont exprimés en médiane [ 25-75], puis en dessous en moyenne (écart type).

### 3. Neutrophil Gelatinase Lipocalin Protein (NGAL) et dépistage de l'IRA :

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle prospective portée sur des patients hospitalisés en service de réanimation médicale de l'Hôpital Ibn Sina CHU Rabat-Salé durant une période de 11 mois depuis le mois de mars 2012 jusqu'au mois de janvier 2013 inclus.

Ils ont été inclus les patients qui ont un haut risque de développer une insuffisance rénale aiguë, et ayant à leur admission en réanimation des valeurs normales d'urée et de créatinine sanguine.

Ils ont été exclus de notre étude les patients à fonction rénale anormale à l'admission Urée (> 0,55 g/l) et de créatinine sanguine (>12,5 mg/l).

Deux types de prélèvement biologiques :

- Sanguin sur tube sec : dosage de l'urée et la créatinine
- Echantillon d'urine dans un flacon propre : dosage de protéinurie, créatininurie et de la NGAL.

Pour chaque patient :

- Un prélèvement sanguin est recueilli entre 8h et 9h du matin,
- Un prélèvement urinaire, réparti en deux aliquotes et identifié.

Dans notre étude, nous avons choisi uniquement l'urée et la créatinine plasmatique comme marqueurs de l'IRA pour permettre le suivi de la fonction rénale des patients en réanimation. Notre protocole du dosage des échantillons urinaires est basé sur les valeurs d'urémie et de la créatininémie :

- Patients développant l'IRA (urémie > 0,55g/l et créatininémie > 12,5 mg/l) : dosage du NGAL, créatinine et protéine dans les urines recueillies 48h (D1) avant la positivité de la créatininémie. En fonction des résultats du dosage, on a :
  - NGAL positif (valeur supérieur à 131,7ng/ml) : cinétique de la NGAL, c'est-à-dire dosage dans les urines recueillies chaque 24h qui précède le D1 jusqu'à l'obtention d'un résultat de la NGAL qui est inférieur à 131,7ng/ml.
  - NGAL négatif (valeur inférieur à 131,7ng/ml) : dosage du NGAL dans les urines recueillies 24h 'D2' avant la positivité de la créatininémie et à J0.
- Patients ne développant pas l'IRA (créatininémie normale au cours de leur hospitalisation) : dosage du NGAL dans les différents échantillons.

26 patients ont été suivis ; l'âge moyen des patients est de 48 ans avec des extrêmes d'âge 22 et 76 ans.

Les patients sont répartis en 14 hommes et 12 femmes soit un Sex Ratio H/F=1,1.

Parmi les 26 patients, 9 cas ont développé une IRA soit un pourcentage de 34,6%.

20 cas parmi les 26 sont décédés soit un pourcentage de 76,9%.

**Classification des patients :**

Les patients sont classés en 3 groupes 'Tableau' en se basant sur la cinétique d'évolution de la créatininémie, et du taux du NGAL urinaire.

Tableau : Répartition des 26 patients en 3 groupes

Groupe	Nombre de cas	Créatininémie	NGAL urinaire
A	9	Créatininémie > 12,5 mg/l	NGAL > 131,7ng/ml
B	10	Créatininémie < 12,5 mg/l, évoluant dans la fourchette des valeurs normale au cours de l'hospitalisation	NGAL > 131,7ng/ml
C	7	Créatininémie normal (< 12,5 mg/l)	NGAL normal (<131,7ng/ml)

**4. L'interleukine 18 (IL-18) et dépistage de l'IRA :**

Dans le contexte de la chirurgie cardiaque les études cliniques initiales ont montré des résultats très performants pour différencier les sujets sans IRA de ceux avec une altération fonctionnelle rénale et de ceux avec une nécrose tubulaire aiguë. Toujours dans le contexte de la chirurgie cardiaque, sur une cohorte de 1219 patients, le dosage précoce (< 6 h) de l'IL-18 urinaire et du NGAL plasmatique permet d'améliorer la prédiction de survenue de l'IRA par rapport aux critères cliniques habituels. L'association des biomarqueurs améliore encore la valeur prédictive des premiers dosages postopératoires [7]



**5. La kidney injury molecule-1 (KIM-1) et dépistage de l'IRA :**

Une méta-analyse de 2014 incluant 11 études et 2979 patients suggère une bonne performance pour la reconnaissance précoce des patients qui vont développer une IRA surtout dans le contexte de la chirurgie cardiaque [20]. La sensibilité estimée était de 74 % et la spécificité de 86 % avec une AUC de 0,86 et un diagnostic odds ratio (DOR) de 17,43. Ces résultats font du KIM-1 un marqueur performant d'identification du risque d'IRA malgré une certaine hétérogénéité des études, du moment des prélèvements, des situations cliniques et des valeurs seuil

**6. La liver-fatty acid binding protein (L-FABP) et dépistage de l'IRA :**

Le L-FABP est un marqueur de lésions tubulaires proximales en réponse à l'hypoxie. Ce biomarqueur urinaire a fait l'objet de plusieurs études visant à évaluer sa pertinence isolément ou en association avec d'autres biomarqueurs. Une méta-analyse de 2013 [26] conclue à des sensibilités et spécificités médiocres pour la prédiction de l'IRA, de même que pour la probabilité de recours à la dialyse.

➤ **Insuffisance rénale aigue et COVID-19 :**

L'atteinte rénale est une complication fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dû à la COVID-19.

Sa prévalence semble différente à travers le monde Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués, parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes, médiée par les récepteurs de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et les protéases TMPRSS.

Le recours à l'épuration extrarénale (EER) est de l'ordre de 20 % chez les patients de réanimation. La dialyse est rendue difficile par l'état d'hypercoagulabilité des patients atteints du SARS-CoV-2, qui provoque des thromboses précoces du filtre.

Au final, il faut retenir que le développement d'une IRA au cours du COVID-19 sévère avec ventilation mécanique nous informe sur le pronostic global du patient et qu'il est actuellement prématuré de retenir un rôle spécifique du virus.

Il est toutefois possible que le virus induise une augmentation de la susceptibilité du rein face à des agressions de nature ischémique et toxiques (médicaments).

Le terrain de vulnérabilité du patient concerné est certainement un facteur important.

**DISCUSSION :**

Les critères portant le diagnostic d'IRA correspondent par ailleurs au stade 1 de la classification KDIGO. [65]

Le stade 2 correspond à une augmentation de la créatininémie entre 2 et 2,9 fois sa valeur de base ou une diurèse inférieure à 0,5mL/kg/h pendant plus de 12 heures. [65]

Enfin, le stade 3 correspond à une augmentation de la créatininémie supérieure à 3 fois sa valeur de base ou supérieure à 353,6 $\mu$ mol/L (quelle que soit l'augmentation), à la nécessité d'épuration extra- 9 rénale, à une diurèse inférieure à 0,3mL/kg/h pendant plus de 24 heures ou à une anurie supérieure à 12 heures. [65]

On constate que les taux de Cys C urinaire en préopératoire sont quasiment nuls, ce qui est cohérent avec l'idée d'un marqueur physiologiquement absent dans les urines, et qui s'élève secondairement suite à l'IRA. [66]

Il est tout aussi intéressant de relever le caractère précoce de l'élévation de la Cys C urinaire pour prédire la survenue de l'IRA. [66]

La performance diagnostic de NGAL, dosé dans le plasma ou les urines, pour le dépistage de l'IRA dépend de nombreux facteurs. [67]

Le dosage de NGAL urinaire est prédictif de la survenue d'une l'IRA 48h avant la l'augmentation de la créatinine. [67]

Les différentes études publiées cette dernière décennie nous montrent la supériorité de la NGAL par rapport à la créatinine plasmatique, notamment sa capacité à distinguer les atteintes rénales organiques des atteintes fonctionnelles [67]

Au-delà de l'intérêt diagnostique, la NGAL présente un caractère pronostique rénal au cours de l'IRA, permet de prédire la mortalité d'une population à risque et/ou la nécessité de recours à la dialyse. En pratique, la valeur du dosage de la NGAL est réelle en cas de situation clinique à risque d'IRA. [67]

La définition universelle des valeurs seuils paraît indispensable pour son utilisation quotidienne, d'autant plus que la performance analytique de son dosage plasmatique ou urinaire demeure encore floue. [67]

Des études à plus large échelle, multicentriques, dans des populations diverses ainsi que des études interventionnelles devraient être réalisées pour déterminer sa place exacte dans l'algorithme de prise en charge de l'IRA. [67]

### **RECOMMANDATIONS :**

#### **Recommandations formalisées d'experts :**

#### **INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN PÉRIOPÉRATOIRE ET EN RÉANIMATION**

(A l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale) RFE commune SFAR-SRLF Société Française d'Anesthésie et de Réanimation Société de Réanimation de Langue Française En collaboration avec les Sociétés GFRUP, SFN Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques Société Française de Néphrologie ACUTE KIDNEY INJURY IN THE PERIOPERATIVE PERIOD AND IN ICU (Except for the extra-renal removal therapies)

C Ichai, C Vinsonneau, B Souweine, E Canet, C Clec'h, JM Constantin, M Darmon, J Duranteau, T Gaillot, A Garnier, L Jacob, O Joannes-Boyau, L Juillard, D Journois, A Lautrette, L Müller, M Legrand, N Lerolle, T Rimmelé, E Rondeau, F Tamion, L Velly.

#### **Coordonnateurs d'experts :**

- Carole Ichai, Hôpital Saint Roch, Nice (SFAR),
- Bertrand Souweine, CHU de Clermont Ferrand (SRLF),
- Christophe Vinsonneau, Hôpital de Melun (SRLF).

#### **Organisateur :**

- Lionel Velly, Hôpital de la Timone, APHM (SFAR).

#### **Groupe d'experts :**

E Canet (Paris), C Clec'h (Bobigny), JM Constantin (Clermont Ferrand), M Darmon

---

(SaintEtienne), J Duranteau (Le Kremlin-Bicêtre), T Gaillot (Rennes), A Garnier (Toulouse),  
L

Jacob (Paris), O Joannes-Boyau (Bordeaux), L Juillard (Lyon), D Journois (Paris), A  
Lautrette (Clermont Ferrand), L Müller (Nîmes), M Legrand (Paris), N Lerolle (Angers), T  
Rimmelé (Lyon), E Rondeau (Paris), F Tamion (Rouen).

**Membres du groupe organisant les référentiels de la SFAR :**

D Fletcher, L Velly, J Amour, S Ausset, G Chanques, V Compere, F Espitalier, M Garnier, E  
Gayat, JY Lefrant, JM Malinovski, B Rozec, B Tavernier

**Membres du groupe organisant les référentiels de la SRLF :**

L Donetti, M Alves, T Boulain, Olivier Brissaud, V Das, L De Saint Blanquat, M Guillot, K  
Kuteifan, C Mathien, V Peigne, F Plouvier, D Schnell, L Vong

**Chargés de bibliographie :**

Fabien Armando (Nice), Yannick Walrave (Nice)

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SFAR (19/06/2015) et de la SRLF  
(06/08/2015).

**1. Comment établir le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et sa gravité ?**

- R1.1 - Il faut utiliser les critères KDIGO (stade 1) pour définir une IRA par la présence d'au moins 1 des 3 critères diagnostiques suivants:
  - 1) augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$  en 48 h;
  - 2) augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 1,5$  fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours;
  - 3) diurèse  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  pendant 6 h.

**(Avis d'experts) Accord FORT**

- R1.2 - Il faut utiliser la classification KDIGO pour caractériser la gravité d'une IRA, selon le tableau (tableau 1)

**(Avis d'experts) Accord FORT**

- R1.3 - Si l'on souhaite estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), il ne faut pas utiliser les formules estimées (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI) chez le patient de réanimation ou en postopératoire.

**(Grade 1-) Accord FORT**

# **CONCLUSION GENERALE**

L'IRA est une complication grave qui survient fréquemment chez les patients hospitalisés aux différents services de médecine, chirurgie et réanimation.

Si les définitions de l'IRA et ses classifications sont variables, la démarche diagnostic est toujours la même reposant sur la clinique, la radiologie et la biologie avec la créatininémie et la diurèse comme marqueurs usuels malgré les reproches.

A côté des mesures symptomatiques et étiologiques, le traitement supplétif dans la phase aigue a permis d'améliorer le pronostic des patients en IRA, sachant que chaque modalité a ses avantages et ses inconvénients, aucune d'entre elles n'a pu démontrer sa supériorité par rapport aux autres.

L'évolution des patients en IRA est très variable et dépend de plusieurs facteurs. Si le risque majeur est la mortalité, le passage à la chronicité reste non négligeable par ses répercussions sur la qualité de vie des patients et son coût économique considérable.

L'utilisation des marqueurs précoces de l'agression rénale permettrait certainement de réagir rapidement afin de limiter ces conséquences.

La prévention de l'IRA et de ses complications est possible grâce à des moyens simples et peu coûteux, comme notamment l'identification des patients à risque, l'éviction des néphrotoxiques et la correction de l'état volémique des patients.

Toutefois, cette action fondamentale ne peut être réalisée que par la sensibilisation de la population et une implication sérieuse de la communauté médicale et des autorités publiques



# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

- [1] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *The New England Journal of Medicine*, 2004 ; 351 : 1 296-305.
- [2] Fourcade J. Insuffisance rénale aigue. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. *Néphrologie*. Mai 2006.
- [3] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal Kidney Diseases* Jan, 2003; volume 41: p 1–12.
- [4] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamotoy et al. Definition and classification of kidney disease: a position statement from kidney disease improving global outcomes (KDIGO). *Kidney International* Jun, 2005; volume 67: p 2 089-2100.
- [5] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal Kidney Diseases* Feb, 2002; 39:S1–266.
- [6] Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 354: 2473-83
- [7] Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney International* 1990; 38: p 167–184.
- [8] De la faille R. Estimation de la fonction rénale MDRD mieux que CG. *Revue générale, néphrologie, hôpital européen Georges Pompidou, Paris*.
- [9] Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Haute Autorité de Santé, Juil. 2012.
- [10] Chakroun N. Appareil urinaire. Faculté de médecine de Sfax. Tunisie.
- [11] Sacchetto E. Intérêt de la NGAL comme marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë dans le remplacement valvulaire aortique sous circulation extracorporelle chez les sujets âgés [Thèse]. Université de Nantes, Déc 2014.
- [12] Le système urinaire. mooc.isupnat.com.
- [13] Allassane F. Insuffisance rénale aiguë en réanimation. [Thèse]. Université de Bamako, 2008. Mali.
- [14] Geelen GB, Bernard A Michel T. *Physiologie rénale*. Oct 2007.
- [15] Hadj-Aissa A. *Physiologie rénale*. Service d'exploration fonctionnelle rénale et

---

métabolique hôpital Herriot E, pavillon P .Faculté de médecine, Lyon-Est .2013

[17]Diane R. La filtration glomérulaire et sa régulation. [Thèse].Université Joseph Fourier de Grenoble ,2010.

[18]Thi quynh huong N. Insuffisance rénale chronique: épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant à l'Hôpital National Pédiatrique de Hanoi et analyse histologique de l'expression du récepteur B1 de la bradykinine sur des biopsies de transplants rénaux. [Thèse].Université de Toulouse. Fev, 2009.

[19]Pallot JL.physiologie rénale. [Thèse] .Service de réanimation polyvalente, CHI Andre Gregoire Montreal.

[20]Flamant M .Filtration glomérulaire, débit sanguin rénal. Service de néphrologie.[publication du Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie] CHU Bichat, Paris.2010.

[21]Système urinaire. Physiologie humaine N 8 pdf.

[22]Dr Mehni MEH. Le rein. Cours 2012.Faculté de médecine.Université Mouloud Mammeri . Algérie.

[23]Moro C. Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez le sujet à risque. [Thèse] . Université Henri Poincare Nancy,2010.

[24]Automne PU .[Article] dans le site [www.perruchenautomne.eu](http://www.perruchenautomne.eu) , Fév 2002.

[25]Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie .Insuffisance rénale aiguë. Néphrologie 6e édition.Chapitre 14,item 343 . Sept 2014.

[26]The Kidney Disease Improving Gloval Outcomes (KDIGO) Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute nKidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2:1-138.

[27]Insuffisance rénale aigue pdf.

[28]Dr Mehni MEH. Le rein. 2013.

[29]Haute Autorité de Santé .Fév 2012.

[30]Perrault E, Dulbecco. Dépistage et prise en charge de l'IRC modérée et sévère. [Thèse]. Université Henri Poincaré Nancy.2011.

[31]Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques.Néphrologie 6e édition chapitre15 item 261.Sept 2014.

[32]Macron NF, Vernay M, Ekong E, et al. The prevalence of ESRD treated with renal dialysis in France in 2003. American Journal Kidney Diseases, 2005, 46, 309-315.

[33]Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, et al. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. Annals of Internal Medicine, Jul 2004, 141, 95-101.

- 
- [34] Dr Mehni MEH. Cours du rein. Université Mouloud Mammeri, faculté de médecine . 2015.
- [35] Izzedine H. Néphrologie pratique : Comment interpréter une protéinurie, une hématurie, une anomalie de la natrémie. Encyclopédie Médicale Chirurgicale. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 2003 ; 5-0485 : 10 p.
- [36] Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN. Troubles hydroélectrolytiques. In : Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques.- 2ème édition. Paris : Masson, 2001.- pp 283-362.
- [37] Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem, 1992, 38, 1933-1953.pdf delanaye
- [38] Carvounis CP, Nisar S & Guro-Razuman S. 2002. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. Kidney international, 62(6), 2223-2229. 2002.
- [39] Bankir L & Yang B. New insights into urea and glucose handling by the kidney, and the urine concentrating mechanism. Kidney international, 81(12), 1179-1198. 2012.
- [40] White WE., Yaqoob MM & Harwood SM. Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover?. 2015.
- [41] Dussol B, Jourde-Chiche N. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? Encyclopédie Médicale Chirurgicale. (Elsevier Masson SAS, Paris). Traité de Médecine AKOS ; 1-1224 : 6 p. 2009.
- [42] Tsinalis D, Binet. Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire. Forum Medical Suisse. 2006 ; 6 : pp 414-419.)
- [43] Delanaye P, Cavalier E, Maillard N et al. La créatinine : d'hier à aujourd'hui. Annals Biologiques Cliniques (Paris), 2010, 68, 531- 543.
- [44] Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? NDT plus, 2011, 4, 83- 86.
- [45] Delanaye P chef de clinique. Krzesinski JM professeur ordinaire ,service de néphro-dialyse transplantation. Estimation du DFG en 2014 Revue Médicale. Université de Liège .CHU de Liège., Liège 2014; 69 : Synthèse 2014 : 47-52.
- [46] Canaud B. Elévation de la créatininémie – Orientation diagnostique .Revue Pratique. 2008 ; 58 : pp 1837-46.
- [47] Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés ? Revue Pratique. 2005 ; 55 : pp 2223-9.
- [48] Colas ST . Evaluation de la fonction glomérulaire chez la personne âgée selon les

- 
- formules CG, MDRD, CKD – EPI et son impact sur les prescriptions médicamenteuses.[Thèse] .Faculté de médecine. Université Paris Diderot, Paris 7.Sept 2015.
- [49] Van Noolen L, Monneret D, Ducros V, Corne C, Lunardi J, Faure P. Détermination simultanée du guanidinoacétate, de la créatine et de la créatinine par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem : outil de diagnostic biochimique pour les syndromes de déficit en créatine et perspectives d'utilisation sur les fibroblastes. *Annales de biologie clinique* [en ligne]. Volume 71. Numéro 4. Juil-Aou 2013.
- [50] Dussol B .Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2011.
- [51] Delatour. Développement d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l'IR . *Revue française de métrologie* no 26, Volume 2011-2 .[http://www.metrologiefrancaise.fr/publications/revue\\_francaise\\_metrologie/2011-02/RFM26-1108-Delatour-web.pdf](http://www.metrologiefrancaise.fr/publications/revue_francaise_metrologie/2011-02/RFM26-1108-Delatour-web.pdf).2011.
- [52] Pagana, KD et Pagana TJ. Comprendre le fonctionnement rénal. *Mosby' Diagnostic and Laboratory Test Reference* (8e. éd.), St. Louis (MO), Mosby, 2007.
- [53] Dussol B .Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Faculté de médecine. Marseille*. Sep 2010.
- [54] Dr Mehni MEH. *Biochimie du rein 2016*. Faculté de médecine. Université Mouloud Mammeri. Algérie.
- [55] *Exploration de la fonction rénale TD pdf* .Fév 2016.
- [56] Olmer M. *Vivre avec une maladie des reins 3e édition Tome 1 : la MRC*. Edition LIEN (Liaison Information En Néphrologie). [Ouvrage]. Sept 2007.
- [57] Brenner and Rector's: *The kidney*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008. Volume 1; 23:724.
- [58] Lefebvre, Braun, Watson. *Evaluation du DFG*. Communication.2005.
- [59] Kallner A, de Verdier CH. The concept of clearance. *Scand J Clin Lab Invest*, 1982, 42, 473-475.
- [60] Heiene et Moe. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog . *Revue. Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1998; 12:401-14.
- [61] Harbonnier M. *Evaluation de la précision de la clairance de la créatinine estimée par la formule de CG avec le poids déclaré par les patients : étude prospective dans un service d'accueil des urgences*. [Thèse] .2014.
- [62] Serrano F, Vidal-petiot E, Flamant M. *Evaluer la fonction rénale* . *Revue du praticien*. Service de physiologie, explorations fonctionnelles, hôpital Bichat, APHP, 75018 Paris.

martin.flamant@aphp.fr sept 2015.

[63] Smith HW. The kidney: structure and function in health and disease. New York. Oxford University Press, 1951, 1-1049.1951.

[64] Massal M. Comparaison de la clairance urinaire et plasmatique de la créatinine exogène chez le chat sain. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVET, 2013, 68 p.

[65] Beaudeau JL, Durand G. Marqueurs actuels et perspectives .2e édition. Livre. Collection de la biologie à la clinique. Ouvrage 608p. Sept 2011.

[66] Stevens L A., Levey, AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. Journal of the American Society of Nephrology, 20(11), 2305-2313. 2009.

[67] Brandstrom E, Grzegorzcyk A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A., & Aurell M. GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. Nephrology Dialysis Transplantation, 13(5), 1176-1182. 1998. 1998.

**RESUME**

L'insuffisance rénale aiguë est associée à une mortalité élevée et à un risque accru d'insuffisance rénale chronique. Le diagnostic se base sur l'élévation de la créatinine sérique survenant souvent plusieurs jours après l'atteinte initiale.

Plusieurs biomarqueurs sanguins ou urinaires plus précoces sont en cours de validation. La Cystatine C, le NGAL, KIM-1, IL-18 et L-FABP sont les plus étudiés et les plus prometteurs. Ils semblent plus sensibles et spécifiques de l'atteinte rénale que la créatinine et permettent de prédire la mortalité ou la nécessité de dialyse.

Dans un futur proche, ces biomarqueurs pourraient modifier la prise en charge et l'évolution de l'insuffisance rénale aiguë en permettant d'instaurer des traitements plus précocement. Le défi résidera dans leur juste combinaison et dans l'interprétation adéquate des résultats.

**ABSTRACT**

Acute kidney failure is associated with high mortality and an increased risk of chronic kidney disease. The diagnosis is based on an increase in serum creatinine often occurring several days after the initial attack.

Several earlier blood or urine biomarkers are currently being validated. Cystatin C, NGAL, KIM-1, IL-18 and L-FABP are the most studied and the most promising. They appear to be more sensitive and specific for kidney damage than creatinine and predict mortality or the need for dialysis.

In the near future, these biomarkers could modify the management and course of acute renal failure by allowing treatment to be initiated earlier. The challenge will lie in their right combination and the correct interpretation of the results.