

Diagnostic et prise en charge de l'Insuffisance Rénale Aiguë

La société Ortho Clinical Diagnostics et Spectra Biologie ont organisé un débat sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Nous avons fait appel au Dr François SCHMITT, Président du CNBH, Biologiste responsable Laboratoire de biologie médicale, Guillaume BELLIARD, médecin néphrologue, et Christophe RENAUD, médecin urgentiste, tous trois praticiens au Centre Hospitalier de Lorient. Ils ont bien voulu partager avec nous leur expérience.



Guillaume Belliard, François Schmitt, Christophe Renaud et Florence Lescurieux (Sté ORTHO)

Pour une amélioration de la prise en charge de l'IRA

Spectra Biologie : Que peut-on améliorer aujourd'hui dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) ?

Guillaume BELLIARD, médecin hospitalier dans le service de néphrologie du Centre Hospitalier de Lorient, précédemment dans les services de réanimation des centres hospitaliers de Lorient, La Roche sur Yon et Ambroise Paré à Paris : Beaucoup de choses et en premier lieu le diagnostic. Sa précocité impacte la prise en charge ultérieure. Celle-ci variera selon l'étiologie qui sera mise au jour. L'acuité diagnostique est donc importante pour l'IRA (AKI : Acute Kidney Injury dans la littérature anglo-saxonne) et elle doit clairement être améliorée pour nous cliniciens.

Christophe RENAUD, praticien hospitalier des CH de Lorient et de Quimperlé, urgentiste exerçant maintenant dans les services d'aval immédiat des urgences, responsable pour les deux établissements du Pôle A qui regroupe les activités urgences, SMUR, hospitalisations d'urgences, imagerie, laboratoire, addictologie, centre pénitentiaire et médecine légale : Le dépistage précoce est important. Je constate au centre hospitalier le dynamisme des campagnes

de sensibilisation à un dépistage précoce des maladies rénales au sens large, à la fois à destination des professionnels et du grand public. Il y a des attentes de la part des professionnels de santé qui connaissent assez peu ces pathologies, souvent silencieuses dans leurs premières phases. Dans cette démarche, notre hôpital est le plus souvent partenaire d'associations et de réseaux actifs dans les domaines de l'insuffisance rénale ou cardiaque.

Guillaume BELLIARD : Plusieurs situations mènent à l'IRA. Certaines conduisent à dépister une IRA « isolée », d'autres indiquent une IRA qui s'inscrit dans un tableau clinique et biologique plus large et plus complexe. Sur ces deux catégories de patients, on n'aura pas forcément les mêmes attentes, les mêmes outils diagnostiques ni les mêmes étiologies à suivre. C'est un enjeu fort car l'IRA n'a pas de symptomatologie spécifique. Cela génère beaucoup d'actes biologiques de diagnostic suscités pas des symptômes aspécifiques.

Spectra Biologie : Quels sont les différents contextes de dépistage de l'IRA ?

Guillaume BELLIARD : En premier lieu, le dépistage tout-venant, comme une prise de

tension, la sollicitation d'autres services comme la cardiologie. Nous avons également des sollicitations en provenance de nos collègues endocrinologues, mais aussi d'autres spécialités. Annuellement, une journée de sensibilisation est organisée avec utilisation des bandelettes urinaires. Et puis, un dépistage essentiel est le fruit de l'activité de nos collègues aux urgences. Ils complètent très rapidement leur prise en charge par un bilan biologique pour ne pas passer à côté de ces situations qui ne sont pas cliniquement évidentes. Plusieurs séquences de dépistage sont donc possibles : le dépistage biologique hospitalier aux urgences et le dépistage organisé en collaboration avec les associations de cardiologie et de diabétologie avec lesquelles nous collaborons étroitement.

Spectra Biologie : Comment a évolué la classification de l'IRA ?

Guillaume BELLIARD : Il y a une modification perpétuelle de la classification de l'IRA. Elle se précise au fil des ans. Un faisceau d'arguments permettent cette évolution. Actuellement, la référence est la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [1] de mars 2012 mais c'est probablement la moins connue. La classification KDIGO représente une synthèse optimisée des deux classifications préexistantes combinées : RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease) [2] et AKIN (Akute Kidney Injury Network) [3], élaborées par des groupes internationaux d'experts, composés de néphrologues et de réanimateurs, afin de caractériser la gravité d'une IRA.

Spectra Biologie : En pratique, cette classification s'impose-t-elle aujourd'hui ?

Guillaume BELLIARD : Sur le plan néphrologique, forcément mais pas uniquement. Il y a le diagnostic de l'IRA, de son stade, et celui du mécanisme de l'IRA. Nous sommes en relation avec nos collègues qui ont en charge ces patients, car ceux-ci, le plus souvent, ne sont pas dans notre service. Nous sommes interpellés pour des patients qui n'ont pas une fonction rénale normale. Il faut tout d'abord envisager que l'insuffisance rénale peut être aiguë, et ensuite la classifier précisément. Pour cela, nous développons des partenariats importants, notamment avec les urgences. Grâce aux staffs, nous tissons des liens forts afin d'échanger sur les attentes des uns et des autres pour atteindre au plus vite le diagnostic de l'IRA et surtout déterminer sa cause.

Christophe RENAUD : Pour les praticiens non spécialisés qui travaillent aux urgences et dont l'IRA n'est pas le cœur de métier, le diagnostic du caractère aigu de l'insuffisance rénale est une vraie difficulté. Nous n'avons pas toujours l'antériorité de ces patients. Nous n'avons pas les moyens de récupérer d'éventuels marqueurs biologiques anciens ou même récents les concernant. L'interface avec le laboratoire et

aussi la possibilité de bénéficier en permanence de l'avis d'un néphrologue peuvent nous aider à orienter précocement ces patients, sans forcément prendre une décision d'hospitalisation. Leur prise en charge peut s'effectuer en ambulatoire, à partir du moment où on a pu bénéficier d'une expertise préalable, s'autorisant à laisser sortir le patient en absence de signe de gravité et de risque potentiel. J'insiste sur le fait qu'établir le diagnostic du caractère aigu est pour nous un vrai défi.

François SCHMITT : De plus, pour parler biologie, la créatinine, qui reste actuellement le meilleur marqueur pour l'insuffisance rénale chronique, n'est pas un test sensible pour l'IRA. Ce paramètre n'est pas du tout adapté alors que les cliniciens n'ont pas grand-chose d'autre à interpréter. L'oligoanurie est un signe alarmant dans un tableau d'ensemble mais la créatinine n'a pas évolué à la fois en termes de sensibilité et de précocité pour l'IRA. De mon point de vue, l'IRA va essentiellement concerner des services de réanimation pour des défaillances multi-viscérales ou des services de chirurgies cardiaques. Cela n'empêche toutefois pas que l'IRA puisse survenir aux urgences, mais la difficulté sera de la diagnostiquer.



Christophe Renaud

Christophe RENAUD : L'IRA est rarement un motif de recours.

Guillaume BELLIARD : Toute la difficulté est là. L'IRA n'est pas un motif d'entrée aux urgences. En cas d'IRA mono défaillante, c'est à dire que le patient n'y a qu'une défaillance rénale, il n'est pas évident de la détecter aux urgences. Un peu de

recul est nécessaire. Il peut y avoir une sensibilisation ou une mise en garde de la part des urgences mais rarement un diagnostic définitivement établi.

Christophe RENAUD : Le marqueur diurèse est intéressant mais par définition il demande du temps.

Guillaume BELLIARD : En effet, il faut faire le nécessaire pour mesurer la diurèse, parfois aller jusqu'à poser une sonde vésicale au patient, et il est vrai que dans un service d'urgences très sollicité, ce n'est pas toujours évident. Néanmoins, les informations obtenues sont essentielles pour la suite de la prise en charge et l'amélioration thérapeutique que l'on peut en attendre.

Spectra Biologie : Il semble que dans bon nombre de cas, l'IRA survienne pendant la prise en charge du patient.

Christophe RENAUD : C'est par exemple assez

typique des grands insuffisants cardiaques. S'il faut traiter l'insuffisance cardiaque grave d'un malade qui peut être extrêmement défaillant, pas très stable et très gêné sur le plan respiratoire, on a souvent tendance à « sacrifier » le rein. On sait que l'augmentation de la dose de diurétiques dans une phase initiale pour essayer de dépléter ce patient va probablement avoir un impact sur sa fonction rénale à plus ou moins court terme, et on se donne un peu de temps pour gérer ensuite le problème rénal. On sait que la priorité donnée à l'insuffisance cardiaque va probablement générer une insuffisance rénale que l'on peut estimer aiguë à plus ou moins brève échéance.



Guillaume Belliard

Guillaume BELLIARD :

Effectivement, nous avons d'étroites relations avec les services de cardiologie et d'endocrinologie. Le diabète est un grand pourvoyeur de pathologies rénales mais pas forcément d'IRA. Tous les autres services de courts séjours spécialisés, infectiologie, gastro-entérologie, oncologie,

nous appellent chaque semaine pour des patients qui développent en cours de séjour une IRA. Pour eux, la défaillance essentielle est rénale et l'enquête est importante. « L'avantage » est que l'on a vu se dégrader la fonction rénale en cours d'hospitalisation et que l'on a le diagnostic d'IRA. Il nous reste à rechercher le mécanisme. Ensuite, il y a la prise en charge et donc le devenir de l'IRA. Les questions posées sont alors importantes : jusqu'où mon malade va se dégrader, vais-je pouvoir stopper cette dégradation, devrai-je avoir recours à une thérapeutique plus invasive si la fonction rénale s'altère de façon plus importante ? La question typique qui nous est posée est la suivante : la créatininémie s'est multipliée par deux, le patient n'urine presque pas, sa fonction rénale se dégrade continuellement, dois-je mettre en œuvre une épuration extrarénale ?

Spectra Biologie : Existe-t-il des cas spécifiques d'IRA liée notamment à des situations post-opératoires ?

Guillaume BELLIARD : Un groupe de patients se prête très bien à l'évaluation de la fonction rénale, de la cause de l'insuffisance rénale et de son pronostic : ceux de la chirurgie cardiaque. Le contexte est le plus souvent programmé, avec une évaluation préalable du patient. Nous savons à peu près ce qui va se passer et nous savons qu'une défaillance pouvant intervenir secondairement est l'IRA. Nous avons là un groupe de patients expérimental, relativement homogène, avec une chirurgie très à risque sur le plan cardiaque, vasculaire et donc rénal.

Spectra Biologie : Le recours rapide à une épuration extrarénale est-il une garantie de retour à une situation plus favorable pour le patient ?

Guillaume BELLIARD : Il n'y a pas de preuve scientifiquement établie qu'une telle attitude, plus agressive, soit une bonne indication. Des études ont été menées en réanimation mais certaines commencent à dater. Les plus récentes sont un peu contradictoires sur le recours à l'épuration extrarénale en réanimation. Le débat est encore ouvert. Des études multicentriques de haute qualité comme AKIKI [4] (étude française multicentrique sur 31 centres de réanimation, randomisée sans aveugle, parue dans le NEJM), qu'elles soient françaises ou internationales, ont visé à étudier l'influence du timing de l'épuration extrarénale sur le pronostic des patients, ceci en dehors des indications indiscutables du recours à l'épuration extrarénale.

Christophe RENAUD : Les patients retenus pour l'étude ont-ils été sélectionnés sur des critères de mécanismes de l'IRA ?

Guillaume BELLIARD : Tout patient hospitalisé en réanimation qui développe une IRA a pu être retenu, l'étude portant sur la précocité d'une hémodialyse. Une nouvelle étude est programmée (AKIKI 2).

Pour une amélioration de l'acuité du diagnostic de l'IRA

Spectra Biologie : Côté laboratoire, quels sont les outils disponibles pour le diagnostic de l'IRA ?

François SCHMITT, biologiste responsable du laboratoire de biologie médicale du Groupement Hospitalier Bretagne Sud, Président du Collège National de Biochimie des Hôpitaux : Actuellement, nous sommes beaucoup moins armés que pour l'insuffisance rénale chronique. Nous sommes très en retard pour dépister précocement l'IRA dont la classification évolue de manière importante

Spectra Biologie : En routine, la créatinine semble tenir une place prédominante.

Quelles en sont les limites ?

Christophe RENAUD : Je constate que dans un SAU ou un service post SAU, il y a une sorte de banalisation de lecture des résultats de créatinine qui malheureusement est l'unique marqueur utilisé par les collègues qui ont peu l'habitude de la néphrologie, et je m'inclus dedans. On connaît la limite immédiate de ce marqueur : la population âgée, quid du débit de filtration glomérulaire ? Lorsque l'on récupère ensuite ces patients et

que l'on essaye de les prendre en charge avec une vision globale de leur situation, on se rend compte qu'assez régulièrement on s'est basé de manière un peu prématurée sur une valeur de créatinine, peut être rassurante, mais pas forcément corrélée à l'âge, au poids, à la néphro-toxicité d'un traitement qui aurait mérité plus d'attention. La concentration sur un marqueur unique est peu satisfaisante pour une appréciation globale. Avoir plusieurs types de marqueurs donnerait probablement un signal d'alerte plus intéressant.

Guillaume BELLIARD : La créatinine s'apparente plutôt à un piège, notamment au vu de sa distribution. On a parlé pendant des années de la clairance de la créatinine, concept sur lequel on n'est plus du tout. Maintenant, on parle de débit de filtration ce qui a moins de sens pour l'IRA avec une prise de sang unique. C'est pourquoi nous sommes en attente d'une aide pour le diagnostic et donc la prise en charge de l'IRA. Nous sommes confrontés aux limites de ce qui est disponible en routine. L'urée est un élément qui n'est pas suffisant. L'analyse biochimique des urines n'est qu'une aide supplémentaire. Nous sommes encore en attente de ce qui nous permettrait d'être plus précis et plus pertinent.

François SCHMITT : La créatinine a bien évolué avec les formules d'approche du DFG (débit de filtration glomérulaire). Auparavant, on estimait la clairance de la créatinine avec la formule de Cockcroft et Gault ce que l'on ne fait plus. Paradoxalement, les posologies sont toujours calculées sur la base de cette clairance. Avec les créatinines actuelles, on arrive à mieux appréhender le DFG, ce qui est satisfaisant pour classer les stades déjà bien avancés de l'insuffisance rénale chronique, mais ce n'est pas valable pour les stades 1 et 2. En fait, toutes ces formules ont été construites à partir de patients qui ont déjà une insuffisance rénale. Ainsi, nous avons choisi de rendre $> 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ car au-delà, on manque de précision. Si les dosages de créatinine ont évolué, ils ne répondent toujours pas au besoin.

Guillaume BELLIARD : On a obtenu une classification permettant d'être un peu plus précis sur les stades évolués de la maladie rénale chronique. Pour l'IRA, on en est encore aux trois stades de KDIGO, on se pose encore des questions sur l'urée, les rapports urinaire/plasmatisque. On est à la recherche de nouveaux marqueurs pour être plus pointus sur sa définition, son diagnostic et son pronostic. Le « chantier » sur l'IRA est encore important.

Spectra Biologie : Quel serait selon vous le marqueur idéal de l'IRA ?

Christophe RENAUD : Il serait sur la base d'un prélèvement facilement réalisable aux urgences, sur sang total, pour un acheminement rapide au laboratoire, avec une technique standardisée

délivrant un résultat dans un délai court. Il doit surtout être discriminant du caractère aigu ou non de l'insuffisance rénale. Si je devais prôner un marqueur idéal, il faudrait que, sans aucune information préalable, il me permette de dire que ce patient est en train de développer une insuffisance rénale que je peux qualifier d'aiguë. La prise en charge d'un patient est rarement mono site, le contexte de nomadisation médicale est croissant, ce qui fait que la centralisation des informations devient importante. Nous perdons tous beaucoup de temps à collecter des informations sur un patient qui nous orientent vers un syndrome, vers une étiologie. Affirmer un caractère aigu discriminant serait un progrès colossal dans la prise en charge des patients. Comme nous l'avons déjà mentionné, les patients ne rentrent pas aux urgences pour une IRA. Actuellement, c'est presque fortuitement que la biologie dite « standard », au moins un dosage de créatinine dans un bilan classique d'entrée aux urgences, nous révèle quelque chose.

François SCHMITT : L'urée est sans doute un paramètre beaucoup plus intéressant que la créatinine pour l'IRA.



François Schmitt

Christophe RENAUD : Sûrement oui.

Guillaume BELLIARD : L'urée est probablement plus intéressante par l'interprétation du rapport urée sanguine/urée urinaire, même si des études contradictoires ont été publiées. Ensuite, pour préciser ce que pourrait être un dosage idéal, il serait intéressant qu'au sein de l'IRA, il permette de discriminer ce large

groupe de patients qui récupéreront quasiment seuls ou à l'aide d'une prise en charge simple dans ces IRA qualifiées de transitoires, ce qui nous permettra d'être moins agressifs.

Spectra Biologie : Plusieurs dosages pourraient être nécessaires pour suivre l'évolution d'une IRA ?

Guillaume BELLIARD : Pourquoi pas ? La difficulté est de remonter le temps pour savoir depuis quand l'altération rénale s'est produite. Un marqueur « idéal » sur un premier dosage nous permettrait de confirmer qu'il s'agit bien d'une IRA, et selon le niveau de ce marqueur, nous pourrions vérifier que l'IRA évolue bien, comme dans la grande majorité des cas. Les valeurs obtenues auraient alors une implication à la fois sur le diagnostic et sur la prise en charge thérapeutique.

Spectra Biologie : Le délai d'obtention du résultat est-il déterminant pour le diagnostic d'une IRA ?

Christophe RENAUD : Pour l'IRA, on est rarement dans un cas de prise en charge urgentissime. On ne se pose pas la question d'une mise en dialyse dans la demi-heure. Nous avons le temps de faire des dosages cohérents au laboratoire avec une technique fiable. Le rendu en une heure que nous avons sur les marqueurs conventionnels comme la créatinine ou l'urée, appliqué à un nouveau marqueur, serait tout à fait compatible avec nos pratiques. Envisager une solution disponible en biologie délocalisée ne saurait s'appliquer qu'aux pathologies rénales. Il faut raison garder.

Guillaume BELLIARD : Un marqueur idéal proposé par le laboratoire permettant d'aboutir à un diagnostic d'IRA transitoire, réversible, est fondamental. Il impacte directement la prise en charge. Nous savons que si nous prenons du retard au démarrage du traitement, le pronostic de l'IRA sera impacté. Plus les conditions qui ont conduit à une IRA, qui initialement aurait pu être transitoire, perdurent dans le temps, plus l'IRA sera difficile à contrecarrer. D'où l'intérêt d'un marqueur initial dans les six premières heures. La grande majorité des patients étant alors plus ou moins déshydratés, une question de volume se pose sur le traitement. On retrouve l'impact potentiel du marqueur qui pourrait nous indiquer avec une probabilité importante si on peut considérer le patient comme présentant une IRA transitoire sur une déshydratation très probable. On peut alors le réhydrater et sous 24 à 48 heures, le laisser rentrer chez lui avec une IRA totalement réversée.

Spectra Biologie : Quel est le point de vue du laboratoire sur l'intérêt d'utiliser un nouveau marqueur spécifique de l'IRA ?

François SCHMITT : Un bon marqueur doit effectivement être sensible et spécifique. Il faut aussi qu'il s'intègre avec d'autres paramètres biologiques. S'il est utilisé seul et s'il est trop sensible, il peut générer beaucoup de faux positifs que l'organisation de nos services d'urgences ne peut tolérer. Pour le syndrome coronarien aigu par exemple, nous avons opté pour l'association de deux paramètres, troponine et copeptine, qui nous donne une excellente valeur prédictive négative. Par analogie, la créatinine, la diurèse ou l'urée prises isolément ne conviennent pas. Associer plusieurs marqueurs pour le rein est plus pertinent. Au-delà de l'intérêt diagnostique, il faut aussi penser à l'intérêt pronostic avec le besoin

de classer l'IRA, transitoire ou persistante, pour assurer sa juste prise en charge. Si nos paramètres actuels ne sont pas forcément désuets, il serait bon de les associer à un nouveau marqueur dans l'intérêt des cliniciens.



Christophe Renaud

Christophe RENAUD :

L'exemple de la troponine est intéressant. Elle évolue vite, peut-être trop vite et nous cliniciens avons du mal à suivre, à tous assimiler l'information obtenue. Nous sommes confrontés à des cohortes de faux positifs, suite à des dosages probablement excessifs dont nous sommes responsables.

Nous devons alors « traiter » intellectuellement des résultats de troponine faiblement positifs car les seuils sont tels que quasiment tout le monde est positif. On ne peut alors rien en faire, faute de les relier à une symptomatologie clinique et à un vrai contexte. Malheureusement, nous avons l'impression, peut-être plus parmi les plus jeunes de nos collègues, que la tendance est à recourir à une biologie un peu tout azimut, sans discernement, sans savoir à quoi mène sa demande. Nous n'avons pas été formés dans cette opulence d'offre biologique et nous essayons d'inculquer à nos jeunes confrères une démarche plus raisonnée.

Guillaume BELLIARD : Dans la vraie vie, on touche du doigt deux limites. Tout d'abord, les marqueurs sont souvent validés dans des contextes bien sériés avec des bornes très bien définies pour des populations de patients bien ciblées alors que nous sommes confrontés au tout venant des patients. D'autre part, l'examen clinique est spontanément prolongé de façon caricaturale par des explorations biologiques et radiologiques.

Spectra Biologie : Quelles sont les conditions nécessaires pour réussir l'intégration d'un nouveau marqueur ?

Guillaume BELLIARD : Le facteur essentiel est la collaboration. Elle se fait en amont. L'objectif est de déterminer des contextes pour conduire à des prescriptions programmées en fonction des résultats attendus. Sans faire pour autant entrer nos patients dans des cases, il est possible de s'organiser pour que les prescriptions soient intégrées à notre démarche de prise en charge initiale.

NephroCheck® : marqueur essentiel pour le diagnostic et le pronostic de l'IRA

Spectra Biologie : La société Ortho Clinical Diagnostics propose son nouveau marqueur, NephroCheck®, spécifique de l'IRA, basé sur le dosage de deux protéines et le calcul d'un score. Il fournit la signature d'une nécrose de la cellule rénale. Ces marqueurs agissent comme un signal d'alarme indiquant une détresse précoce des cellules du rein (arrêt du cycle cellulaire). Qu'en pensez-vous ?

Guillaume BELLIARD : Dans le mécanisme de l'insuffisance rénale, on a une sécrétion tubulaire de ces protéines, donc ni glomérulaire, ni interstitielle. En cas d'insuffisance rénale transitoire, le score de ce marqueur reste donc faible. Les nécroses tubulaires qui conduisent à une IRA génèrent un score beaucoup plus élevé. Pour les autres IRA, comme celles d'origine vasculaire, le score n'intervient pas et pour les IRA d'origine glomérulaire, ce marqueur sera moins précis. Toutefois, ces dernières représentent une proportion extrêmement faible des IRA. Pour la très grande majorité de nos patients, un marqueur qui nous permet de discriminer une lésion tubulaire intense ou minime est essentiel. En cela, NephroCheck® présente un intérêt à être évalué pour lui donner sa place. Il nous permettra d'évaluer une très grande proportion de nos IRA.



François Schmitt

François SCHMITT : C'est un marqueur de stress de la cellule tubulaire proximale. Il peut être destiné au diagnostic et servir à la classification d'une IRA transitoire ou persistante.

Guillaume BELLIARD : Tout dépend à quelle classification il fait référence. Dans les IRA persistantes, il y a une très grande proportion

d'atteintes tubulaires sévères mais pas 100 %.

Christophe RENAUD : Cela veut-il dire que pour les atteintes glomérulaires, on peut avoir des faux négatifs ?

Guillaume BELLIARD : Lorsque l'on fait une biopsie rénale sur une IRA dont on se dit qu'elle n'est pas liée à une nécrose tubulaire, on évalue les atteintes de tous les secteurs histologiques du rein : tubulaire, interstitiel, glomérulaire et vasculaire. Lorsque l'on s'oriente vers une pathologie glomérulaire, très fréquemment il n'y a pas d'atteinte tubulaire. C'est possible mais pas du tout systématique. On n'a pas alors à attendre d'élévation des marqueurs d'atteinte tubulaire. Mais j'insiste sur le fait que lorsqu'on est face à une

IRA, dans 80 à 90 % des cas on est sur une IRA anciennement fonctionnelle donc transitoire, ou sur une IRA due à une atteinte tubulaire sévère. Pour revenir à l'acuité diagnostique dont parlait Christophe aux urgences, il faut intégrer nos outils biologiques dans un contexte. Si on suspecte une pathologie glomérulaire ou vasculaire, on n'en est pas à se poser la question d'une atteinte tubulaire et du pronostic à suivre. On se pose la question de l'étiologie de l'atteinte glomérulaire ou vasculaire et donc au traitement à appliquer en urgence. C'est dans l'examen et l'évaluation initiale qu'il faut donc intégrer l'outil NephroCheck®.

Christophe RENAUD : La limite est son usage par des non-spécialistes qui, faussement rassurés par un résultat normal, pourraient être orientés vers une prise en charge pas forcément optimale alors que le tri n'a pas été fait. Le SAU n'est pas l'endroit pour cibler une pathologie tubulaire ou extra tubulaire. C'est la limite de l'exercice.



Guillaume Belliard

Guillaume BELLIARD : C'est pourquoi il faut absolument continuer à collaborer entre les différents services de biologie, d'urgences, de néphrologie de cardiologie et autres. Nous néphrologues pourrions aider à la prise en charge diagnostique initiale. Des examens biologiques très simples permettent d'orienter la prise en

charge et le NephroCheck® pourrait en faire partie. Je prends un exemple simple. Un patient entre avec une créatininémie très élevée antérieure de trois semaines. On pense alors à une IRA. On lui fait une bandelette urinaire, on constate un sédiment urinaire tout à fait normal. On sera alors très orienté vers une pathologie tubulaire. C'est le moment de faire intervenir un test comme le NephroCheck®. Par contre si on a un sédiment urinaire pathologique, on sait que le marqueur NephroCheck® n'apportera pas d'information utile, mais cela correspond à une faible proportion des patients qui est néanmoins importante à identifier.

Christophe RENAUD : Un avis spécialisé est donc requis. Il faut communiquer sur les patients.

Guillaume BELLIARD : Oui, une démarche peut être initiée par les urgences, poursuivie ensuite avec une connaissance du patient pour progressivement construire son parcours.

François SCHMITT : Cela fonctionne plutôt bien dans notre établissement car nous échangeons

beaucoup. C'est comme cela que nous avons travaillé sur le NephroCheck®.

Spectra Biologie : Quels sont les résultats de votre travail sur le NephroCheck® ?

Guillaume BELLIARD : J'avais envie de travailler sur un panel beaucoup plus large d'évaluation de l'IRA, et notamment sur les dosages plasmatiques, urinaires et les rapports urinaires sur plasma. Cela a fait l'objet d'un travail, avec une interne dans le cadre d'un DU sur Paris, sur l'évaluation de l'IRA en réanimation intégrant différents outils biologiques dont le NephroCheck®. Nous avons profité de l'étude AKICHECK [5] qui nous a fourni un cadre, avec l'accord des différents investigateurs, pour essayer de protocoliser les investigations. Nous avions des investigations à H0, la prise en charge initiale du patient en réanimation, à H6, H12 et H24. Nous suivions ensuite cliniquement et biologiquement notre patient sur les jours suivants son hospitalisation en réanimation, quel que soit son motif d'hospitalisation, quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance rénale. Une vingtaine de patients ont été inclus pour lesquels nous avons observé s'ils présentaient une IRA qui avait pu être classée transitoire ou persistante. Nous étions quasiment à 50 % de chaque. Parmi les patients ayant une IRA transitoire et ceux ayant eu une IRA persistante, nous avons regardé comment ils se positionnaient par rapport aux différents outils biologiques dont le NephroCheck®. Nous avons trouvé des différences importantes dans ces dosages mais pas pour tous les outils. Certains outils ne se sont pas révélés très pertinents mais notre groupe était constitué d'un faible effectif. Les trois outils que l'on peut retenir sont les suivants : la fraction excrétée du sodium, le rapport urée urinaire sur plasmatique et le NephroCheck®. Ils n'ont pas tous été significativement différents chaque temps de l'analyse H0, H6, H12 et H24, mais sur 24 heures, seulement à un temps donné. L'idée que nous avons essayé de développer au sein de l'étude était de combiner ces trois outils dans l'analyse de nos patients. Cette étude est extrêmement intéressante car au fil des années, beaucoup de publications ont été faites sur chacun de ces outils, quelques-unes comparatives entre eux, mais nous avons là essayé d'avoir un tableau plus large. En termes d'acuité diagnostique, nous avons fait une analyse d'aire sous la courbe pour

chacun des paramètres testés. Nous avons trouvé une performance très intéressante d'un critère combiné constitué de l'urée U/P (rapport urée urinaire sur plasmatique) et du NephroCheck®. Pour les insuffisances rénales persistantes, l'aire sous la courbe était de 93.

François SCHMITT : A terme, il faudrait sans doute intégrer à cette évaluation la décision de déclencher une dialyse.

Guillaume BELLIARD : Certainement. Le critère combiné était particulièrement intéressant à H6. Il est vrai qu'en réanimation, beaucoup d'éléments se jouent dans les 24 premières heures et plus précisément dans les 6 premières heures conjointement avec le service des urgences. Selon les centres, des patients peuvent être pris en charge par une épuration extra rénale de façon assez précoce, alors même que les paramètres biologiques ou cliniques n'ont pas encore beaucoup évolué, afin de « ne pas perdre de temps ». Pour l'instant, cette attitude n'a pas été étayée par des études multicentriques en réanimation. Un critère, combiné ou non, serait intéressant pour permettre de prédire, avec une performance satisfaisante, le risque d'une IRA persistante et le moindre intérêt d'attendre pour brancher un patient en épuration extra rénale.

Spectra Biologie : Le NephroCheck® pourrait-il être utile dans un autre contexte ?

Guillaume BELLIARD : Spécifiquement en réanimation, on réanime les patients dans des contextes d'hypo perfusion, de pression artérielle abaissée. Nous avons alors des critères macroscopiques (pression artérielle, fréquence respiratoire, coloration cutanée) qui nous paraissent corrects alors que l'on sait très bien qu'au niveau microcirculatoire, ces patients continuent de s'altérer. Un des axes d'études avec le NephroCheck® concernant la microcirculation pourrait porter sur la circulation rénale tubulaire. Sur des patients ayant des critères macroscopiques corrects, un dosage de NephroCheck® indiquant une altération rénale pourrait peut-être conduire à une prise en charge plus agressive. Le NephroCheck® serait alors intégré comme un outil d'adaptation thérapeutique, dans une stratégie plutôt interventionnelle.

NephroCheck® : un nouveau marqueur qui doit s'intégrer dans une démarche globale et pertinente

Spectra Biologie : Sur un plan économique, l'introduction d'un nouveau marqueur comme le NephroCheck® peut-il avoir une incidence positive sur le coût global de prise en charge d'un patient ?

Christophe RENAUD : Avant l'économie, il faut prendre en compte la notion de pertinence de recourir, entre autres, à certains marqueurs biologiques. Ensuite, nous sommes tous garants

des deniers publics. L'hospitalisation par excès pénalise les patients et les personnels des structures hospitalières. Il y a un vrai enjeu de prise en charge intelligente, avec une orientation plus ambulatoire, plus rapide, plus ciblée, des durées de séjour raccourcies. Cela correspond aussi à l'attente des patients. S'il y a un moyen de faire des explorations simples, rapides, fiables, sensibles et spécifiques, qui permettent d'orienter



François Schmitt et Christophe Renaud

plus précocement les patients, nous sommes bien évidemment très preneurs.

Guillaume BELLIARD : Nous savons aussi que plus la durée de séjour va être longue, plus le patient sera soumis à un risque de complications. C'est particulièrement vrai pour la réanimation.

François SCHMITT : Nous échangeons entre nous dans la Commission de Pertinence de prescription des actes de biologie. Chez les patients hospitalisés, la biologie peut non seulement très vite coûter cher mais également conduire à une moins bonne prise en charge à cause d'une sur-prescription d'examen.

Spectra Biologie : Comment parvenez-vous à maîtriser cet aspect économique dans votre établissement ?

Christophe RENAUD : En tant que de responsables de fonctionnement d'un service, nous sommes les garants de l'avenir du système pour nos enfants. Lorsque des prescriptions augmentent du fait de la disponibilité d'un nouveau marqueur, nous sommes contraints de nous poser les questions « qui va l'utiliser ? » et « pourquoi ? ». Dans les services d'urgences, nous sommes très généralistes et très peu spécialistes. En pratique, nous voulons bien faire et la tendance est de prescrire largement. Dans ce type de service, beaucoup de bilans sont présélectionnés en fonction du motif de recours du patient. L'infirmière va effectuer les prélèvements avant que le médecin ait vu le patient. Nous avons vécu certaines dérives et nous sommes toujours inquiets suite à l'arrivée d'un nouveau marqueur.

Guillaume BELLIARD : Si nous sommes capables d'intégrer un nouveau marqueur dans une démarche raisonnée, il est certain que nous aurons une meilleure prise en charge globale de nos patients avec de meilleures performances médico-économique. Une démarche incontrôlée nous amènera à perdre tous les avantages de cette innovation. La prise en charge sera dégradée à la fois en termes de qualité et de coût.

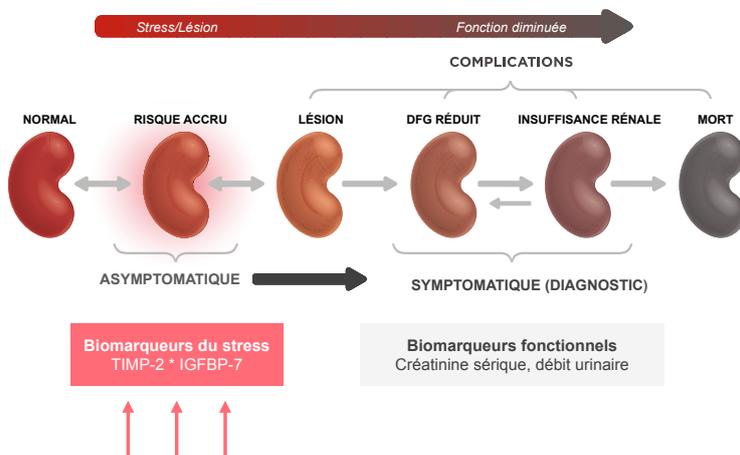
François SCHMITT : C'est pourquoi nous avons mis place notre Commission de Pertinence de Biologie. C'est une démarche volontaire, officialisée auprès de la CME (Commission Médicale d'Établissement). Notre travail est pluridisciplinaire, nous ne travaillons jamais seuls. C'est ce qui fait la richesse de notre métier à l'hôpital. Il faut cibler les prescriptions et forcer les nouveaux entrants dans la profession à respecter cette démarche, sachant que le problème n'est pas uniquement générationnel.

Christophe RENAUD : Notre Commission de Pertinence a été initiée conjointement par les cliniciens et les biologistes, ce qui lui confère son caractère probant. La prise de conscience de la redondance d'examen biologiques et le questionnement sur l'intérêt de certains d'entre eux ont été simultanés. Il nous a paru évident de progresser sur ce que l'on demande à notre laboratoire. Se rendre compte que malgré la différence de nos métiers, nous avions au même moment la même préoccupation a été pour nous un moment fort. C'est pourquoi nous sommes extrêmement attachés à cette Commission de Pertinence. Elle nous fait avancer collectivement et c'est intellectuellement très enrichissant de se confronter à des collègues pouvant avoir des avis différents.

François SCHMITT : Le chemin est long mais passionnant. Il nous a entre autres conduit à la nécessité d'entreprendre une étude comme AKICHECK pour trouver des solutions pertinentes à notre problème de diagnostic et de prise en charge de l'IRA.

Guillaume BELLIARD : La Commission de Pertinence de Biologie permet aussi d'intégrer la prescription au sein d'une prise en charge plus globale et de ne pas se retrouver seul face à son patient. C'est l'intégration de l'ensemble de la prise en charge par l'ensemble des cliniciens.

Identification du risque d'IRA avant l'apparition des lésions rénales

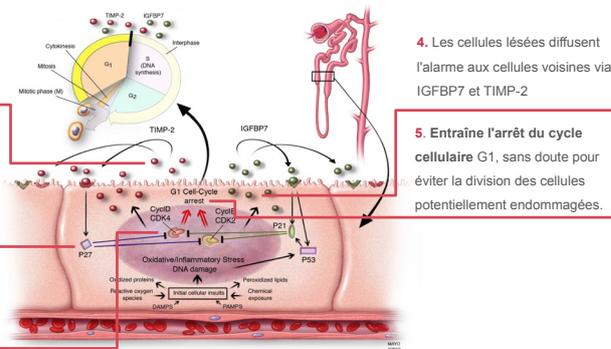


Kashani et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Critical Care 2013, 17:R25
© Ortho Clinical Diagnostics 2017

TIMP-2 et IGFBP7 comme signal d'alarme indiquant une détresse précoce des cellules des tubules

Détresse précoce des cellules des tubules (arrêt du cycle cellulaire)

1. IGFBP7 et TIMP-2 sont exprimés dans ces cellules tubulaires en réponse au stress/à des lésions
2. IGFBP7 stimule p53 et p21 et TIMP2 stimule l'expression de p27
3. Les protéines P bloquent les complexes de protéine kinase dépendante des cyclines (Cyclin-CDK4 et Cyclin-CDK2)



4. Les cellules lésées diffusent l'alarme aux cellules voisines via IGFBP7 et TIMP-2
5. Entraîne l'arrêt du cycle cellulaire G1, sans doute pour éviter la division des cellules potentiellement endommagées.

Kashani et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Critical Care 2013, 17:R25
© Ortho Clinical Diagnostics 2017

RÉFÉRENCES

- (1) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury: Summary of Recommendation Statements. *Kidney International*. 2012 March 1 2012;Suppl. 2(1):8-12.
- (2) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12
- (3) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31
- (4) 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., et al, for the AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122-133
- (5) Néphrocheck® : marqueur urinaire dans l'insuffisance rénale aiguë du choc septique. Afchain L, Violleau J, Belliard G., Schmitt F. Journées Francophones de Biologie Médicale. Bordeaux 27 – 29 septembre 2017.



Contact laboratoire du GHBS : François SCHMITT - f.schmitt@ch-bretagne-sud.fr

Ortho Clinical Diagnostics

Contact ORTHO : Florence LESCURIEUX - florence.lescurieux@orthoclinicaldiagnostics.com

- Distributeur : ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS France – 8 rue Rouget de Lisle CS60066 92442 – Issy-les-Moulineaux cedex
- Service Clients : Tél. : +33 (0)1 57 32 91 69 – Fax : +33 (0)1 57 32 35 99 - www.orthoclinical.com