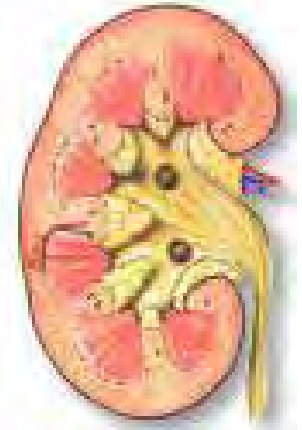


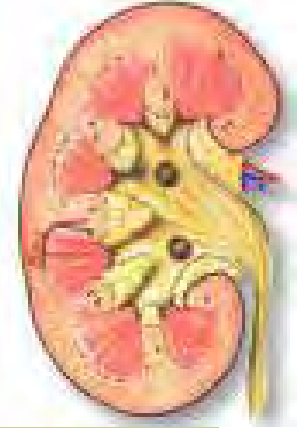
Rein et Sepsis



Octobre 2006
DESC Maladies Infectieuses

Dr D. du Cheyron
Service de Réanimation Médicale
CHU de Caen

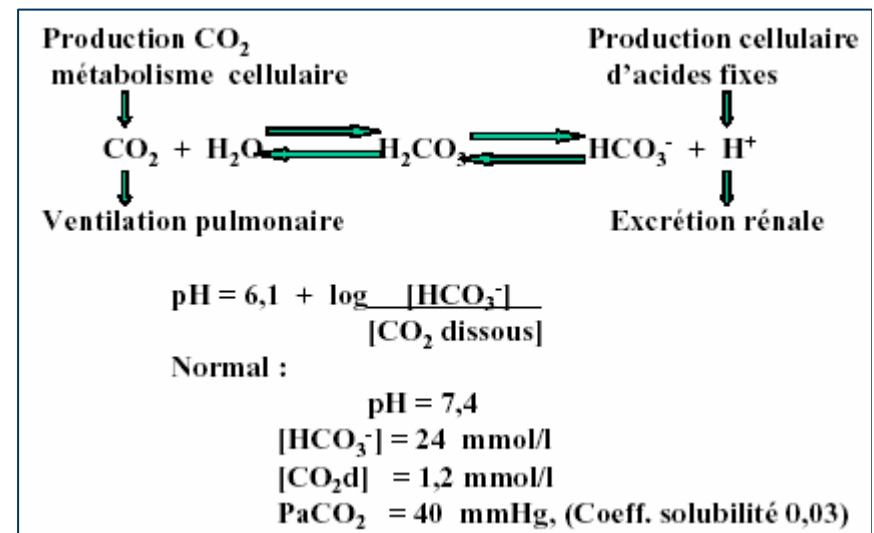
Plan



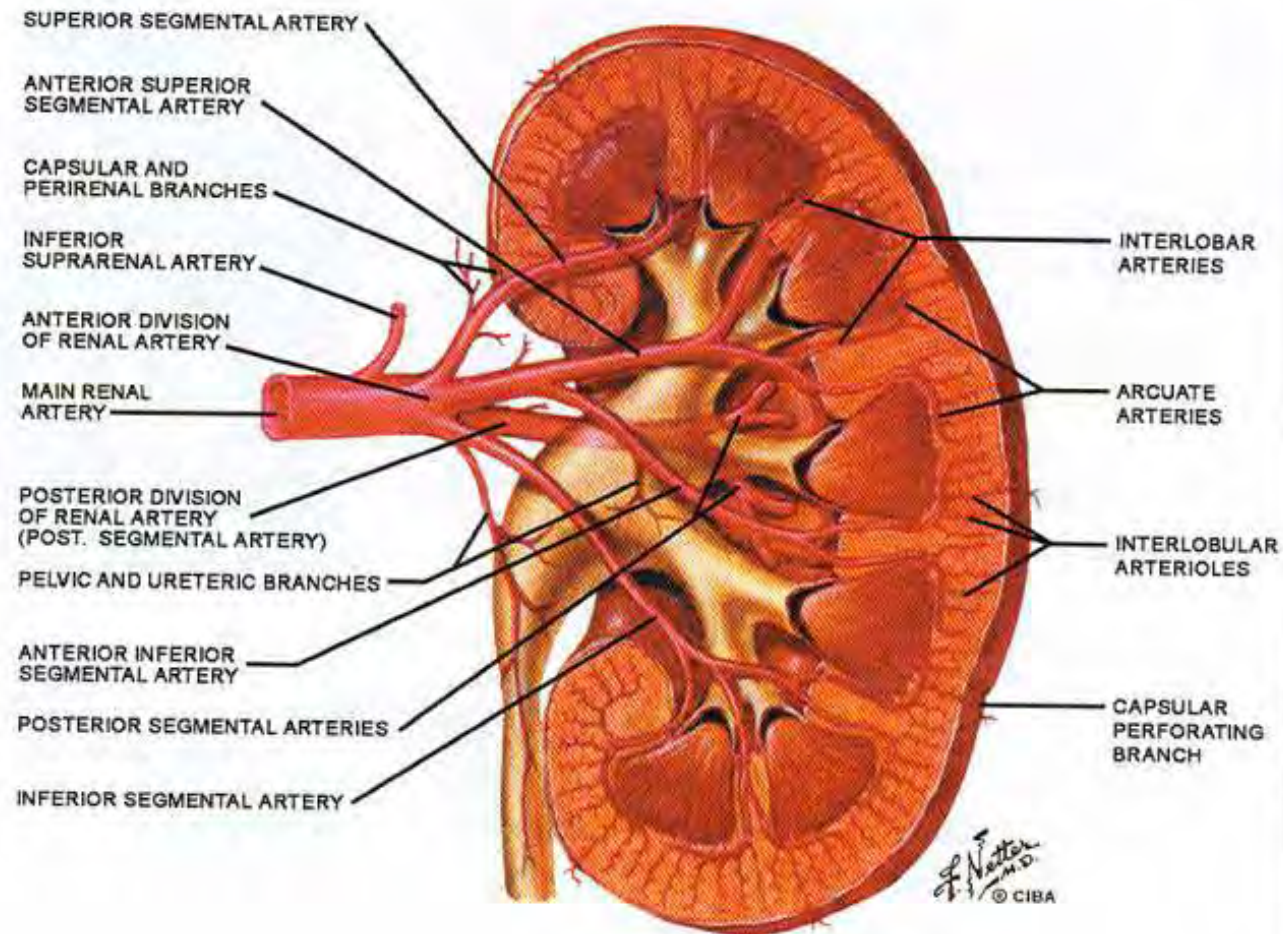
- ◆ **Physiologie rénale « normale » : Rappels**
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscès
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ **Insuffisance rénale aiguë**
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - Glomérulopathie
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ **Prévention et traitement**

Rôle physiologique du rein

- Assurer :
 - ♦ élimination des déchets azotés (urée, créatinine)
- Et assurer le maintien constant de :
 - ♦ équilibre électrolytique : K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Phosphate...
 - En fonction des entrées variables dans le milieu intérieur
 - ♦ volémie et équilibre hydrosodée
 - ♦ équilibre acide-base



Vascularisation rénale



Débit sanguin rénal

DSR : 1000 ml/min, soit 20% du débit cardiaque (10 fois supérieur au débit sanguin cérébral ou coronaire par g de tissu)

DPR : 600 ml/min, pour un hématokrite de 40%

1. Apport en excès d'oxygène et substrats nécessaires au métabolisme des cellules tubulaires (O_2 délivré 200 ml/min, O_2 consommé 20 ml/min, soit 10%)
2. Apport d'eau qui est filtrée (120 ml/min ou 180 l/24h) et réabsorbée pour plus de 99%
3. Apport de substances dissoutes (solutés) qui sont :
 - ✓ soit filtrées : créatinine
 - ✓ soit filtrées et réabsorbées : glucose, Na, HCO_3 , ...
 - ✓ soit filtrées et sécrétées (substances étrangères, médicaments)

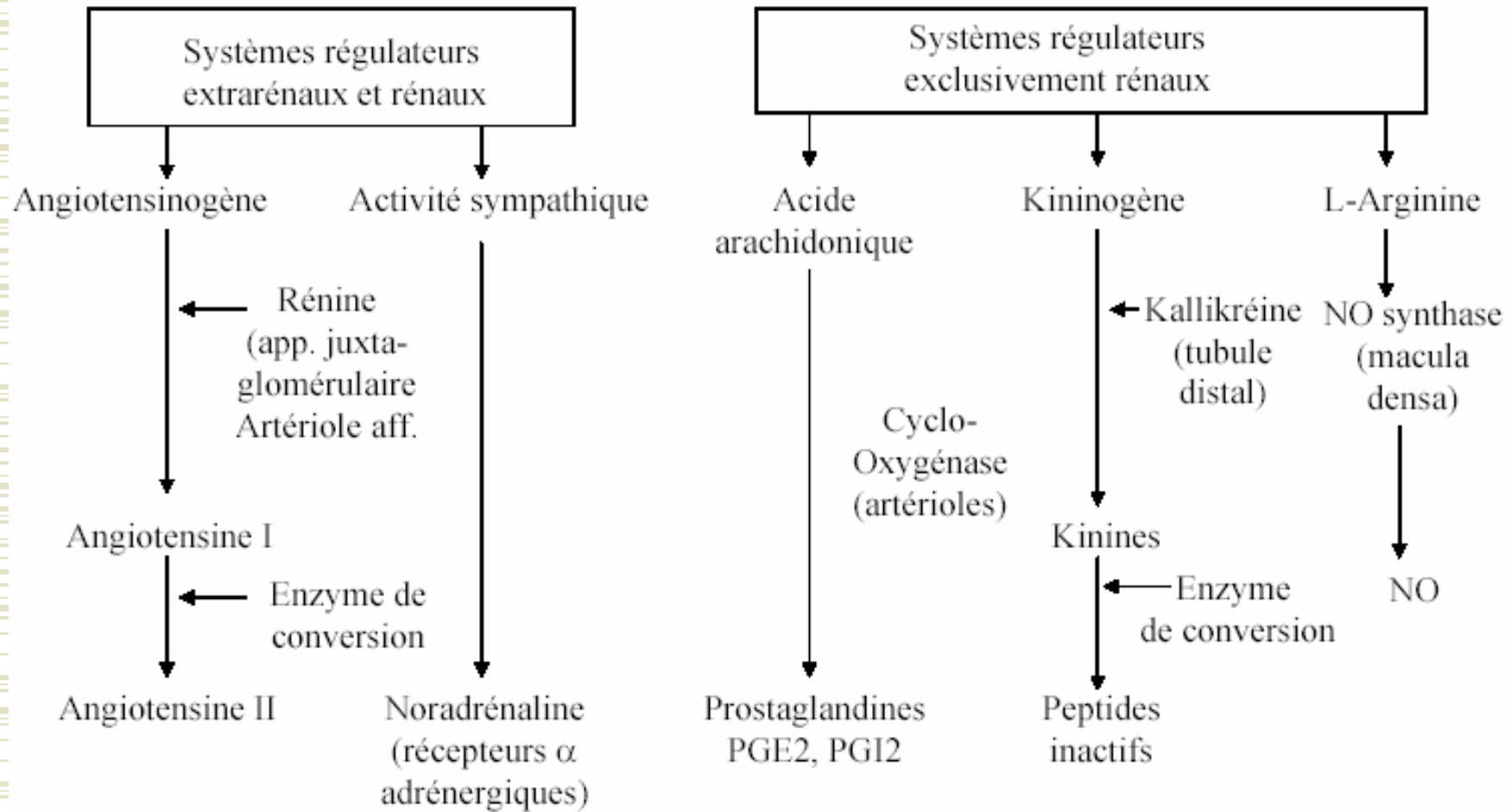
Filtration glomérulaire

- DFG : 120 ml/min

$$\text{Fraction filtrée (FF)} = \text{DFG/DPR} = 20\%$$

- Fluide glomérulaire ou « urine primitive »

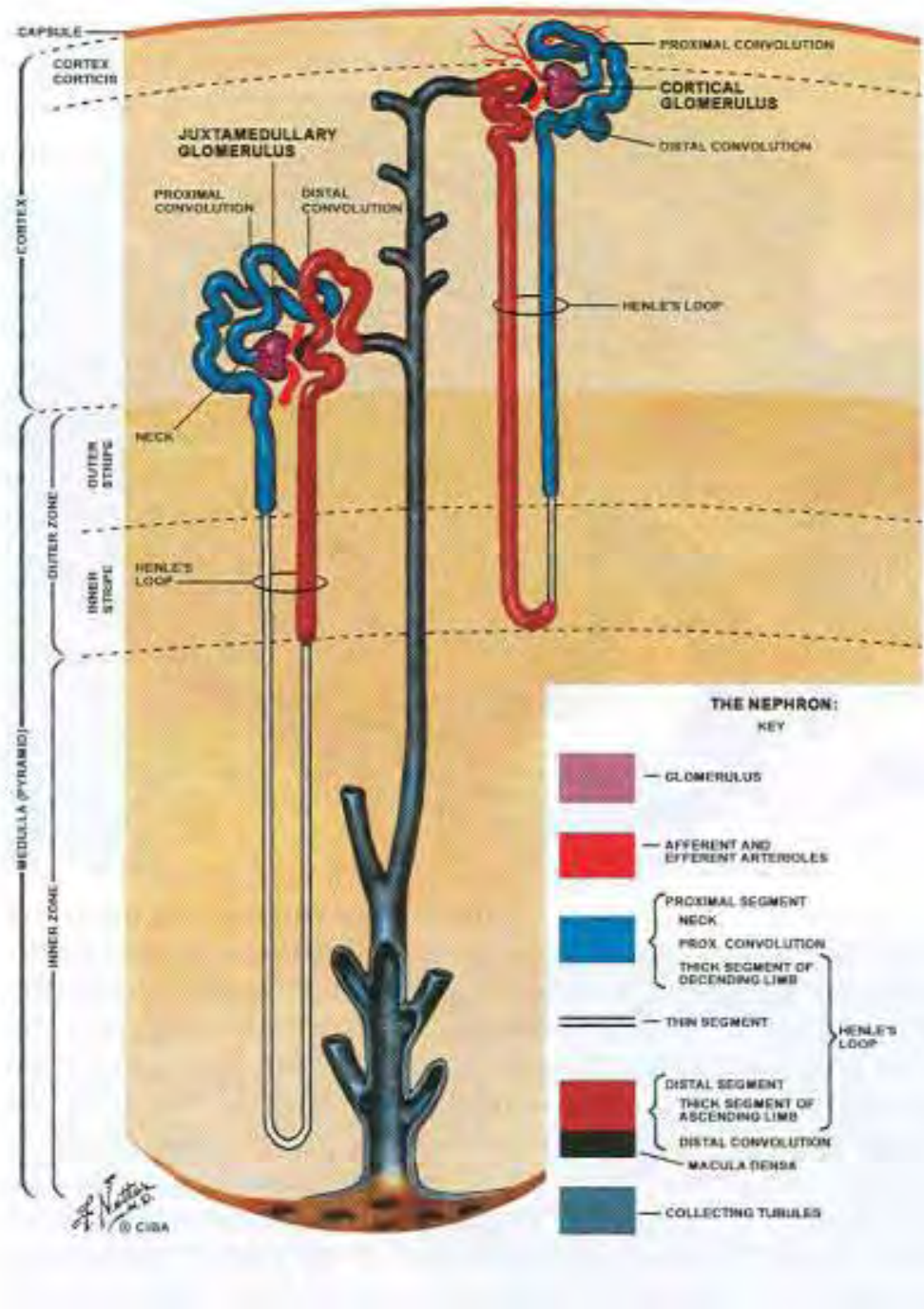
Facteurs neuro-hormonaux modulant DSR et DFG



Angiotensine II	Vasoconstriction
Noradrénaline	extra-rénale et rénale (artériole eff de manière prédominante)

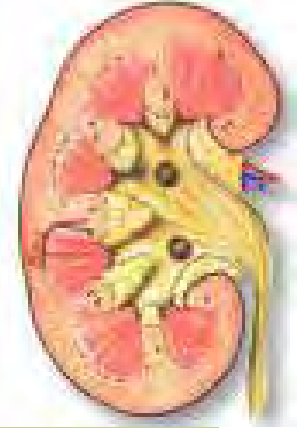
Prostaglandines	Vasodilatation
Kinines	Rénale (artériole aff. de manière prédominante)
NO (monoxyde d'azote)	

Unité fonctionnelle : le néphron. Formation de l'urine



- **Filtration glomérulaire**
 - Pression nette de filtration (PNF)
 - Débit de filtration (DBF)
 - Régulation de la filtration glomérulaire
 - **Système rénine Angiotensine**
 - **Système adrénergique**
- **Réabsorption tubulaire**
 - Réabsorption tubulaire active
 - Réabsorption tubulaire passive
- **Sécrétion tubulaire**
 - H^+ / CO_3^-
- **Régulation du volume**
 - ADH

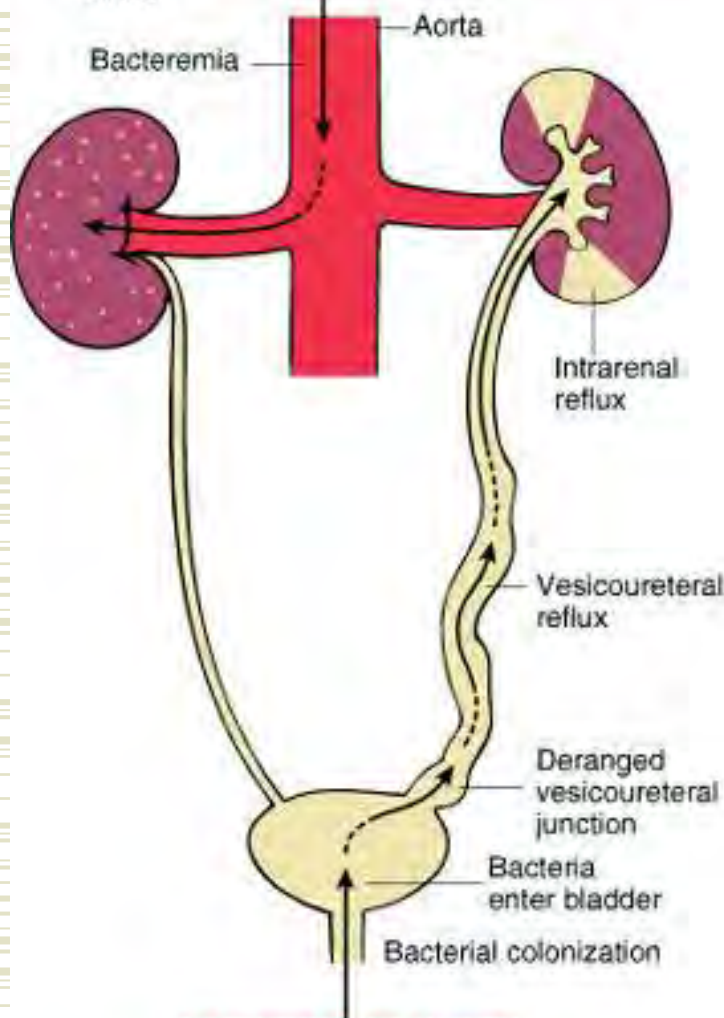
Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscess
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ Insuffisance rénale aiguë
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - Glomérulopathie
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ Prévention et traitement

HEMATOGENOUS INFECTION

Common agents:
Staphylococcus
E. coli

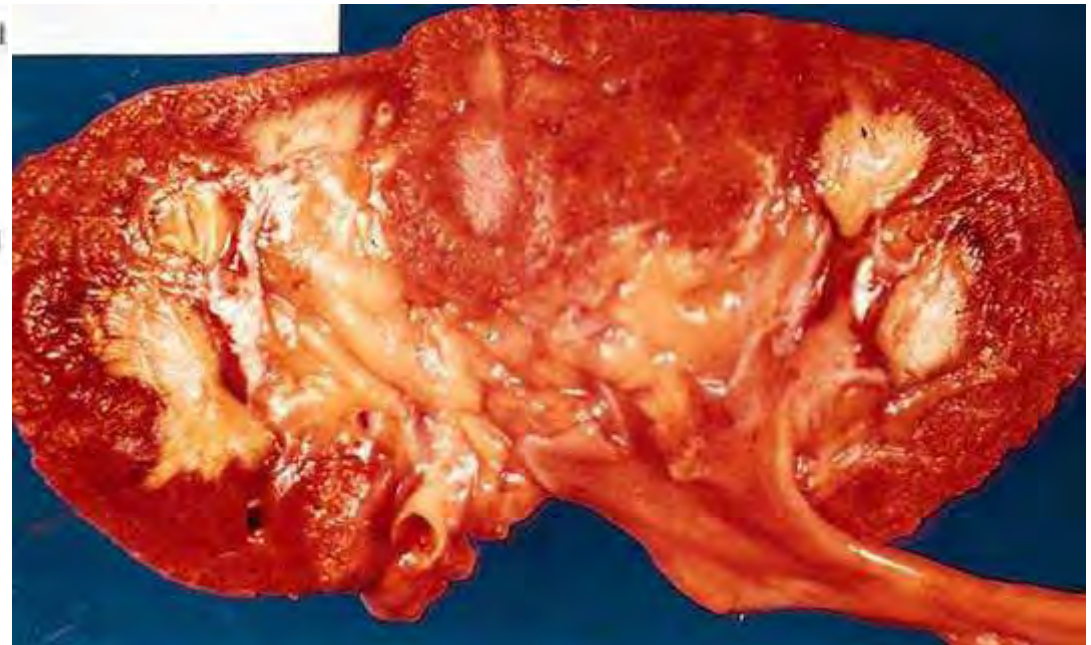


ASCENDING INFECTION

Common agents:
E. coli
Proteus
Enterobacter

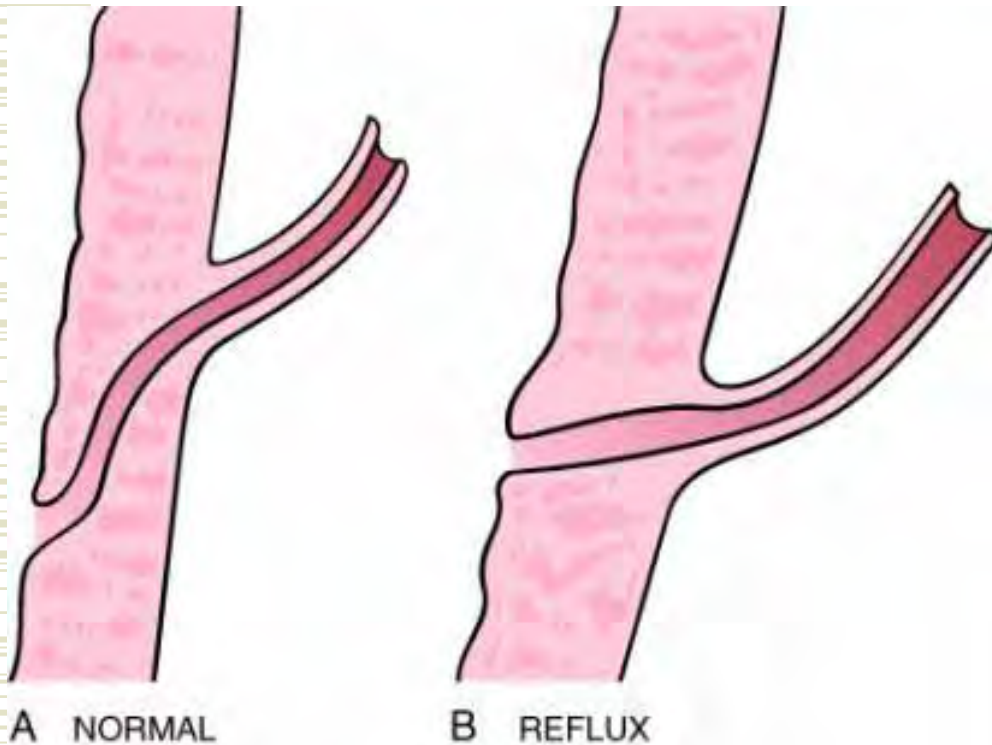
Pyélonéphrite aiguë

- Clinique : Leucocyturie, Hématurie, protéinurie < 1g/l, FeNa > 1%
- PBR : infiltrat de cellules inflammatoires, œdème interstitiel, foyers de nécrose tubulaire
- ATB de 1ère intention : C3G ou Quinolones +/- Aminosides
- Idem pour Leptospirose, Legionellose, Streptocoques



Autres infections des voies urinaires

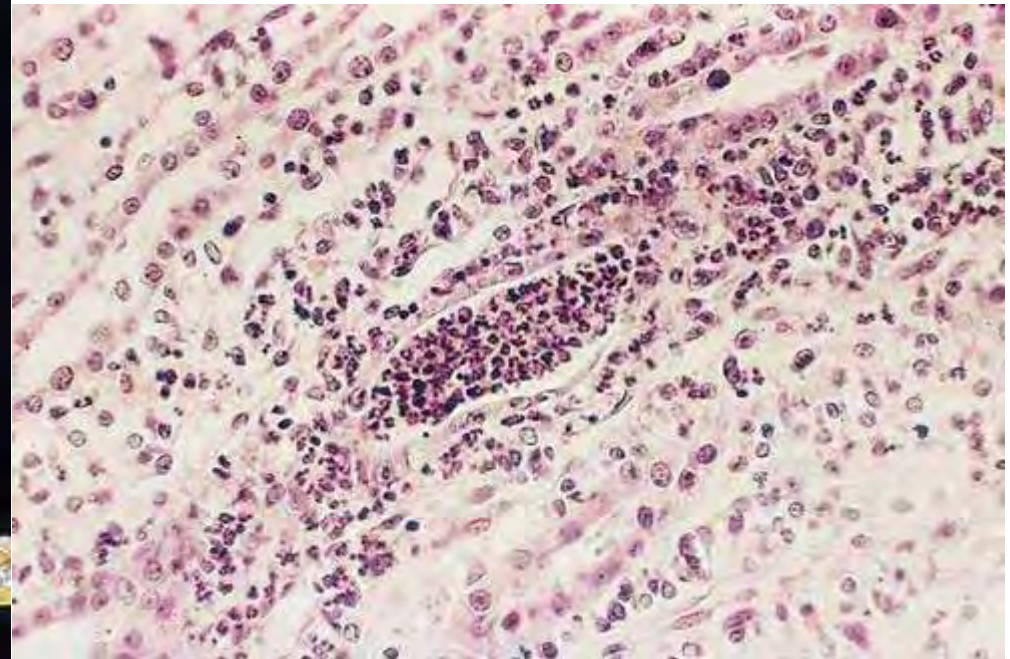
Reflux, Obstruction urinaire



Abcès

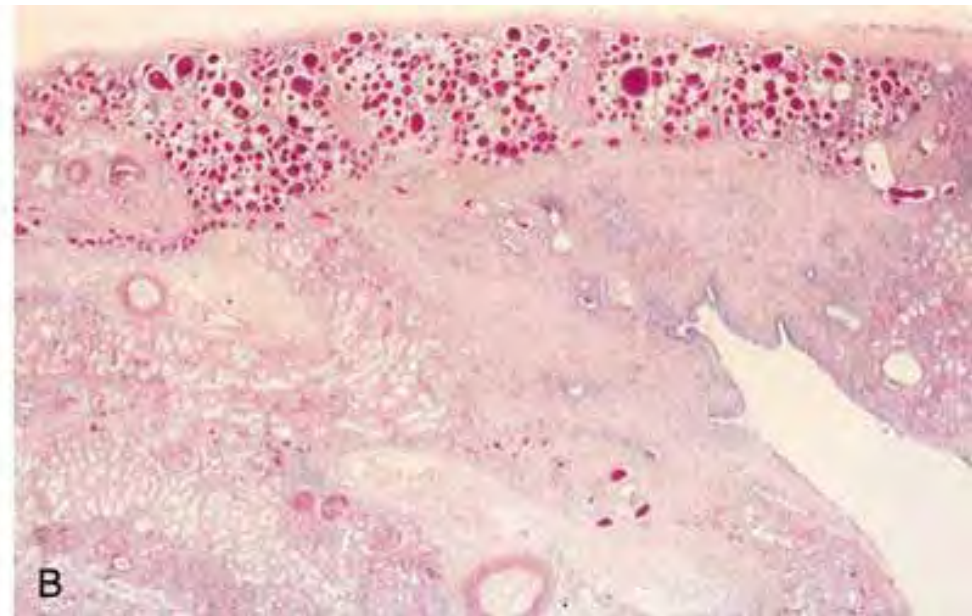
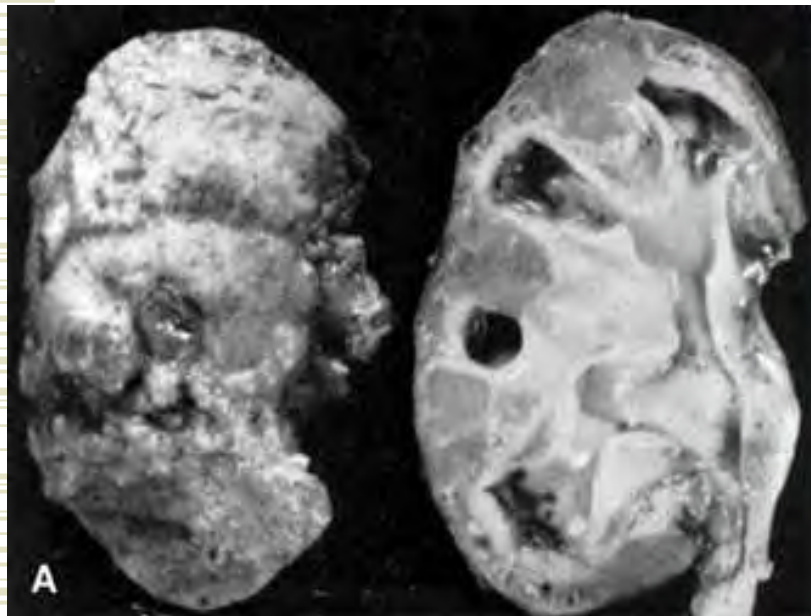


Douleur, T° +++
Leucocyturie,
Echographie rénale + TDM
Traitement chirurgical

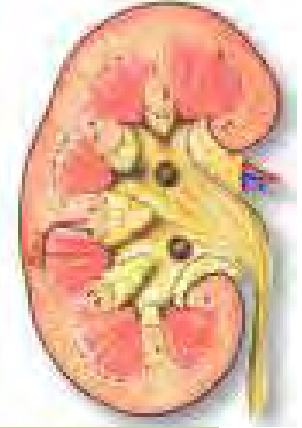


Risque : Pyélonéphrite chronique

- ◆ Infiltrat lymphoplasmocytaire
- ◆ Fibrose interstitielle
- ◆ Atrophie et collaps glomérulaire
- ◆ Destruction des tubes, cicatrice
- ◆ Insuffisance rénale chronique



Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscess
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ Insuffisance rénale aiguë
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - Glomérulopathie
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ Prévention et traitement

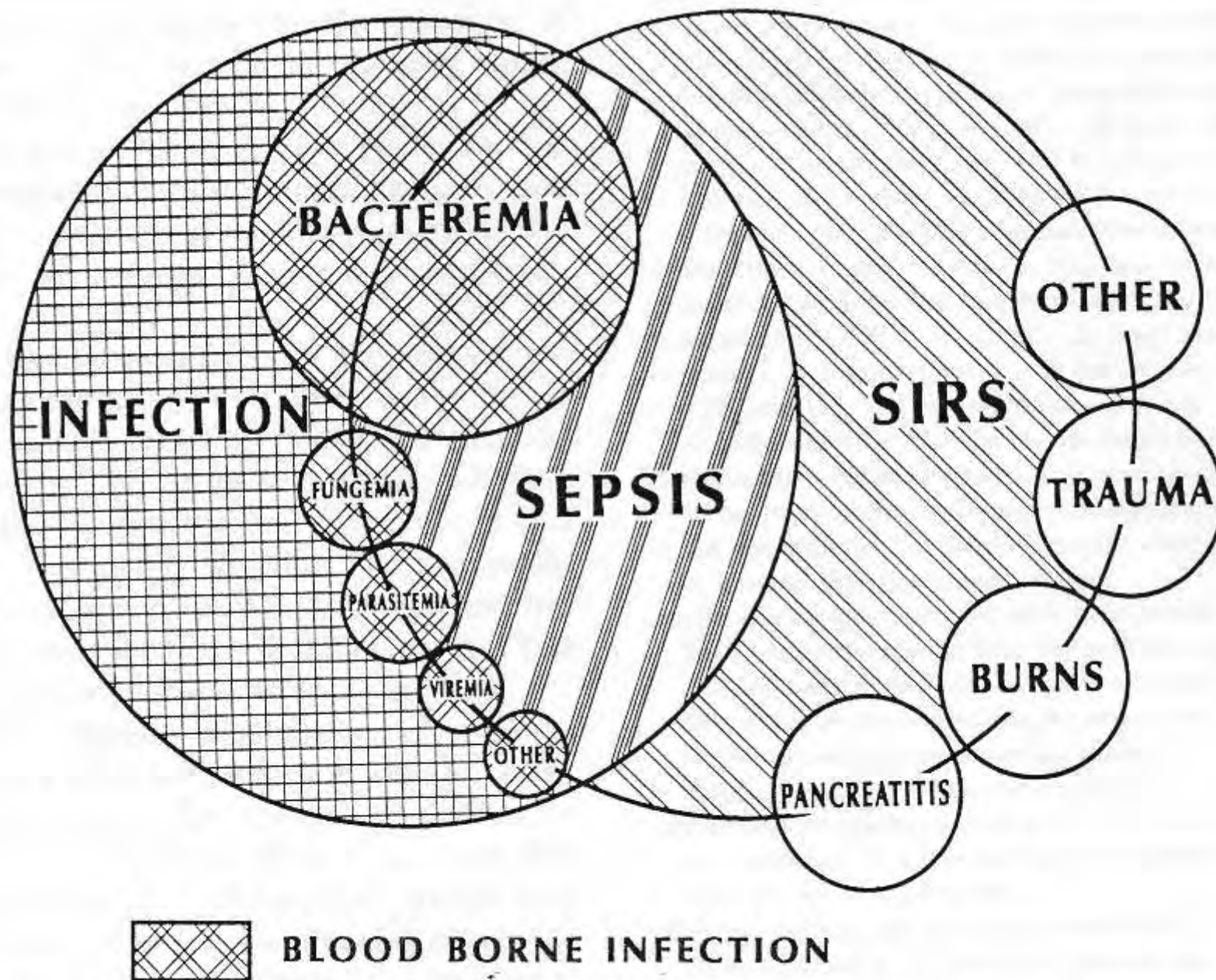
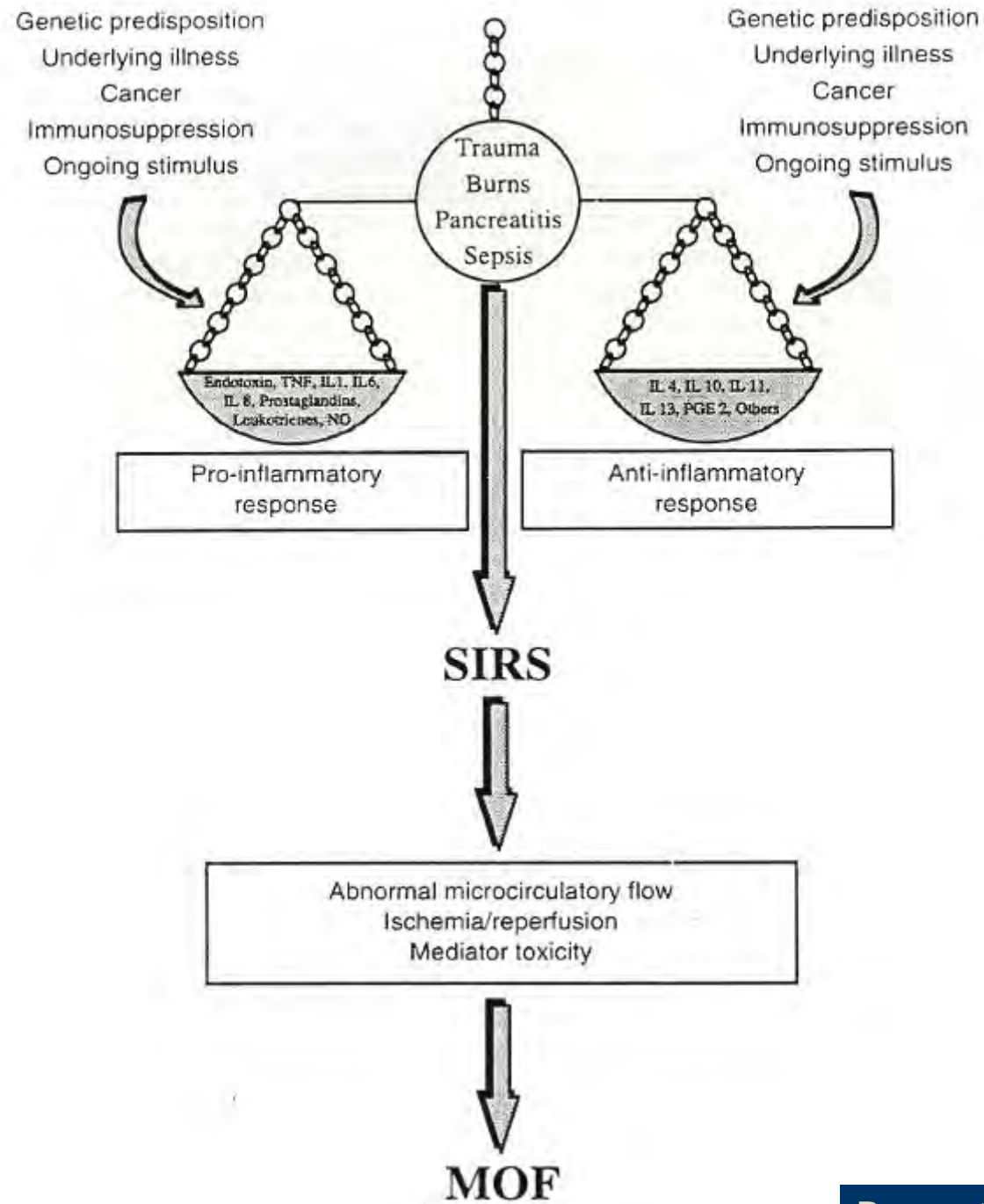
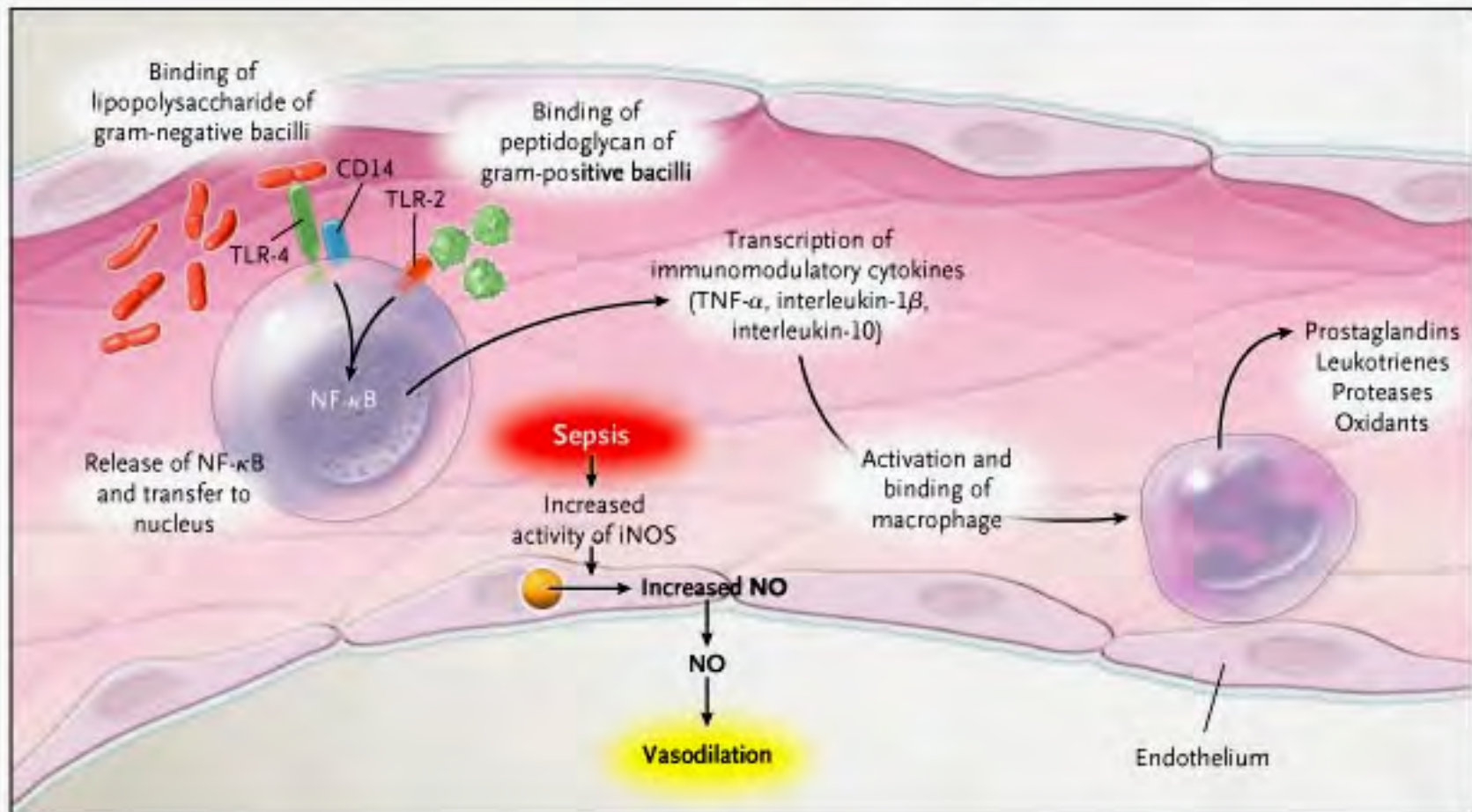


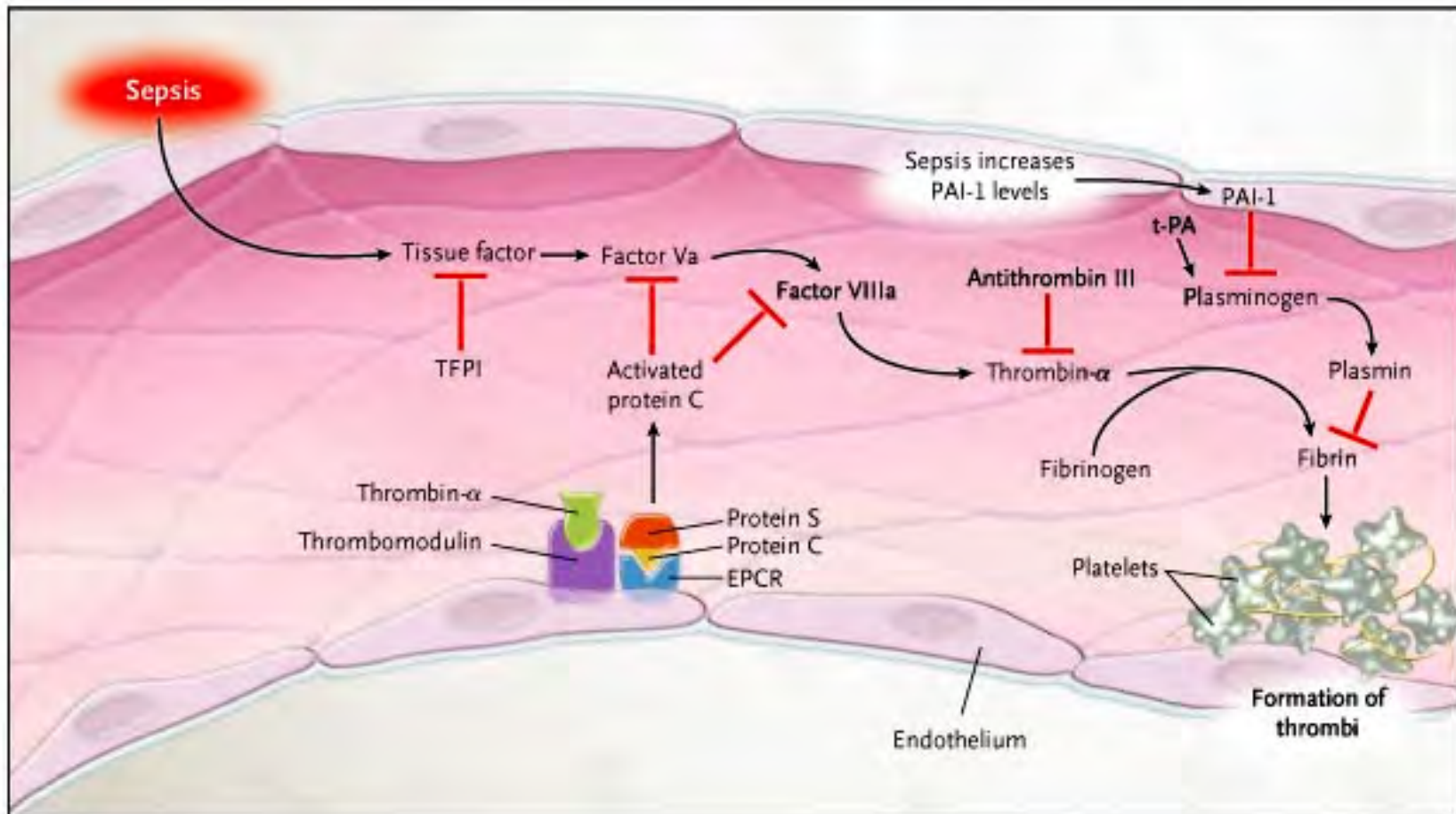
FIGURE 1. The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection.



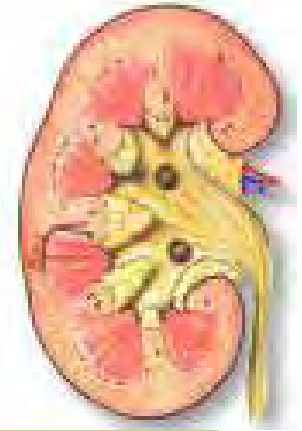
Réponse inflammatoire au sepsis



Réponse procoagulante au sepsis



Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscess
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ **Insuffisance rénale aiguë**
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - Glomérulopathie
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ Prévention et traitement

L'Insuffisance rénale aiguë

Epidémiologie:

- IRC : 0,2 % de la population adulte
- IRA :
 - 2% de la population d'un CHU
 - 15 à 35 % d'une Réanimation de CHU
- Pronostic :
 - Mortalité : 60% de décès en réa si EER (Metnitz, *CCM* 2002)
- Facteurs de mauvais pronostic :
 - Age > 75 ans
 - Délai d'apparition IRA
 - Oligo-anurie
 - Score de gravité à l'entrée
 - IRA post-chirurgicale
 - Sepsis

Epidémiologie et sepsis:

- La présence d'une défaillance rénale est retrouvée dans 19% des sepsis, 23% des sepsis graves et 51 % des chocs septiques (Rangel-Frausto, *JAMA* 1995)
- En réanimation, le sepsis est un facteur de risque indépendant d'IRA
- En réanimation, 48% des IRA sont d'origines infectieuses, **ce qui en fait la première cause d'IRA** (Brivet, *CCM* 1996)
- L'origine **septique** de l'IRA est un facteur indépendant de **mortalité** (74,5 vs 45,2%) (Metnitz, *CCM* 2002)

L'Insuffisance rénale aiguë

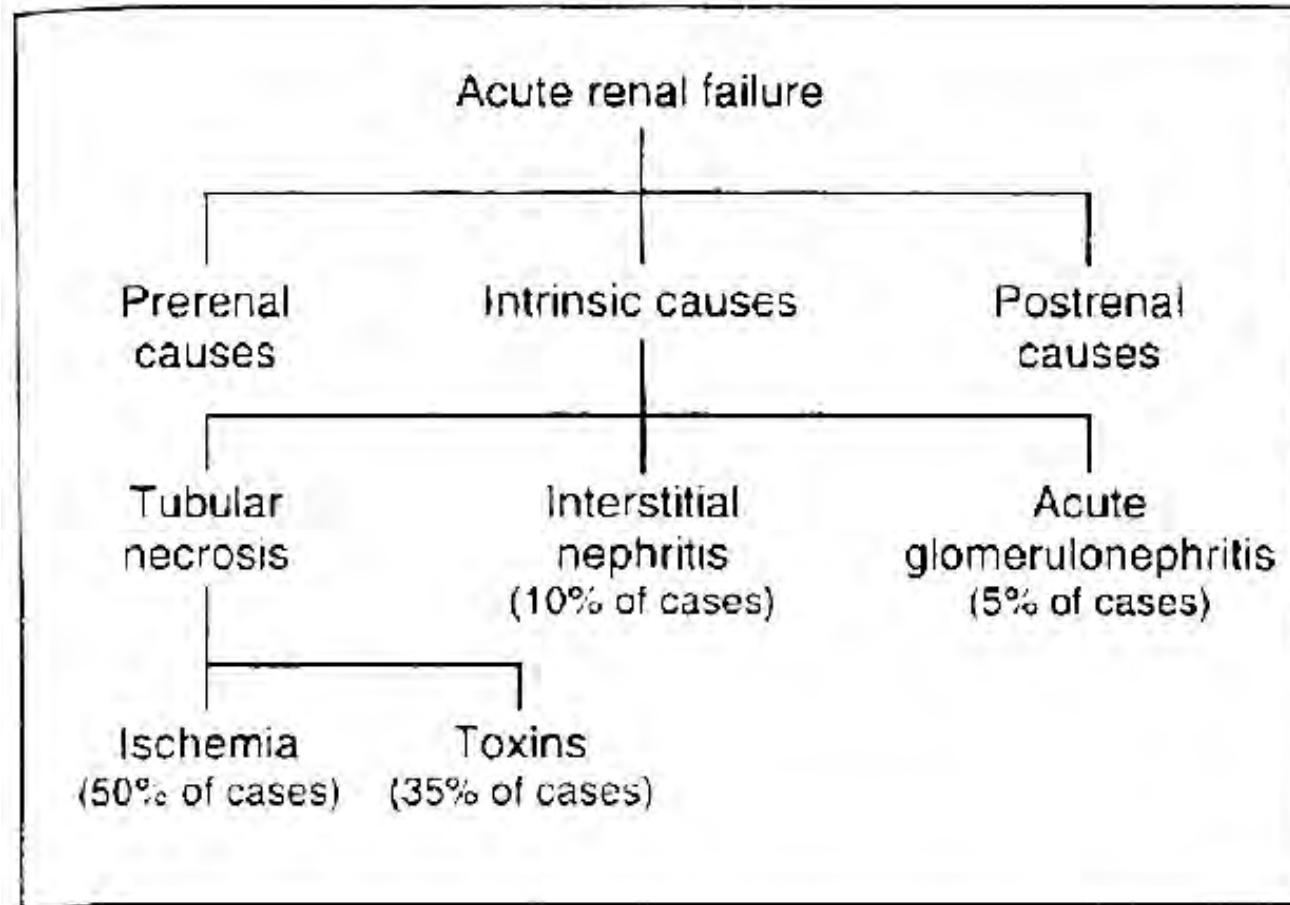


Figure 1. Main Categories of Acute Renal Failure.

Définition de l'IRA

	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	Serum creatinine increased 1.5 times	<0.5 mL kg ⁻¹ h ⁻¹ for 6 h
Injury	Serum creatinine increased 2.0 times	<0.5 mL kg ⁻¹ h ⁻¹ for 12 h
Failure	Serum creatinine increased 3.0 times or creatinine = 355 µmol/L when there was an acute rise of >44 µmol/L	<0.3 mL kg ⁻¹ h ⁻¹ for 24 h or anuria for 12 h
Loss	Persistent acute renal failure; complete loss of kidney function for longer than 4 weeks	
End-stage renal disease	End-stage renal disease for longer than 3 months	

GFR=glomerular filtration rate.

Table 1: RIFLE classification⁴



Physiopathologie

- ◆ Relativement méconnue
- ◆ Ne serait pas uniquement liée aux désordres hémodynamiques systémiques.
- ◆ De par les conséquences systémiques que les agents infectieux entraînent, l'IRA peut être secondaire à une hémolyse ou une rhabdomyolyse.
- ◆ Les médiateurs de l'inflammation jouent sûrement un rôle ainsi que l'endotoxine
- ◆ Et c'est la réaction immunitaire spécifique qui serait le plus souvent à l'origine des lésions rénales vasculaires, glomérulaires ou tubulo-interstitielles.

Tableau I.

Principaux mécanismes et agents infectieux responsables d'insuffisances rénales aiguës.

Mécanismes liés à l'état septique grave et à son traitement

Inflammation systémique

Nécrose tubulaire aiguë ischémique

CIVD

Nécrose tubulaire aiguë médicamenteuse

Néphrite interstitielle aiguë médicamenteuse

Mécanismes indirectement liés à l'agent infectieux

Hémolyse

Clostridium perfringens, mycoplasme, légionellose

EBV, CMV, VIH, VZV

Plasmodium, Babésiose

Rhabdomyolyse

Streptocoques, légionellose

Grippe, coxsackies, VIH

Mécanismes directement liés à l'agent infectieux

Glomérulonéphrites aiguës (endocapillaire/endo-
et extracapillaire/membranoproliférative)

Streptocoques, staphylocoques, fièvre Q, Entérobactéries,
Pseudomonas, *Brucella*, Mycoplasmes, syphilis

VIH

Paludisme

Néphrites interstitielles aiguës

Salmonelles, leptospirose, légionellose, *Brucella*, *Yersinia*,
mycoplasmes

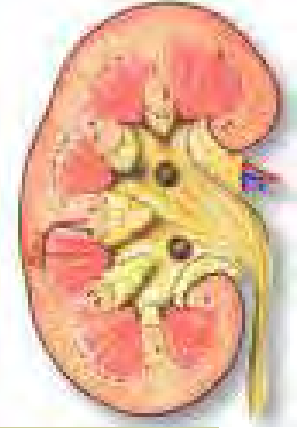
Hantavirus, EBV, CMV

Syndromes hémolytiques et urémiques

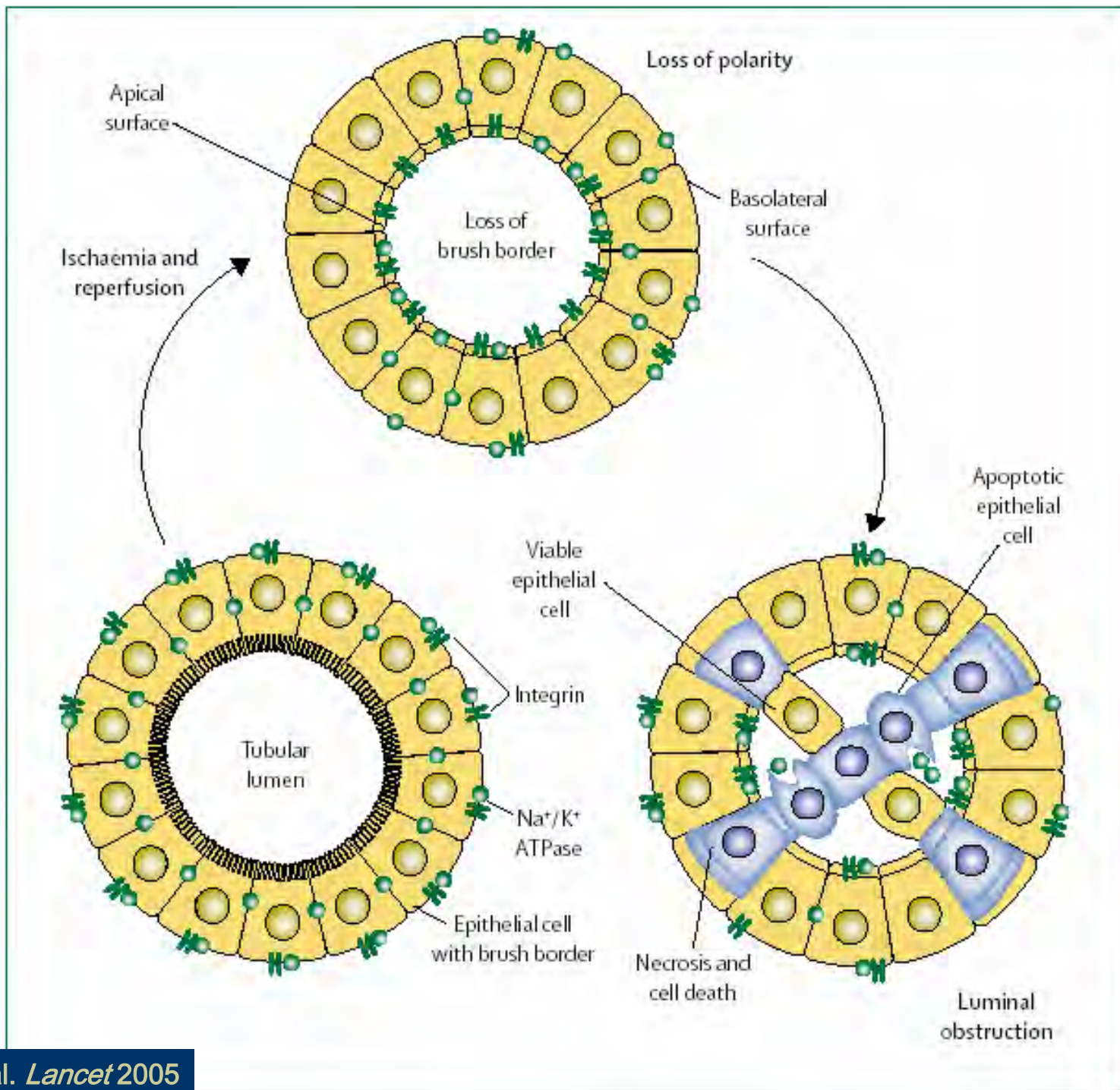
Escherichia coli, *Shigella dysenteriae*

VIH

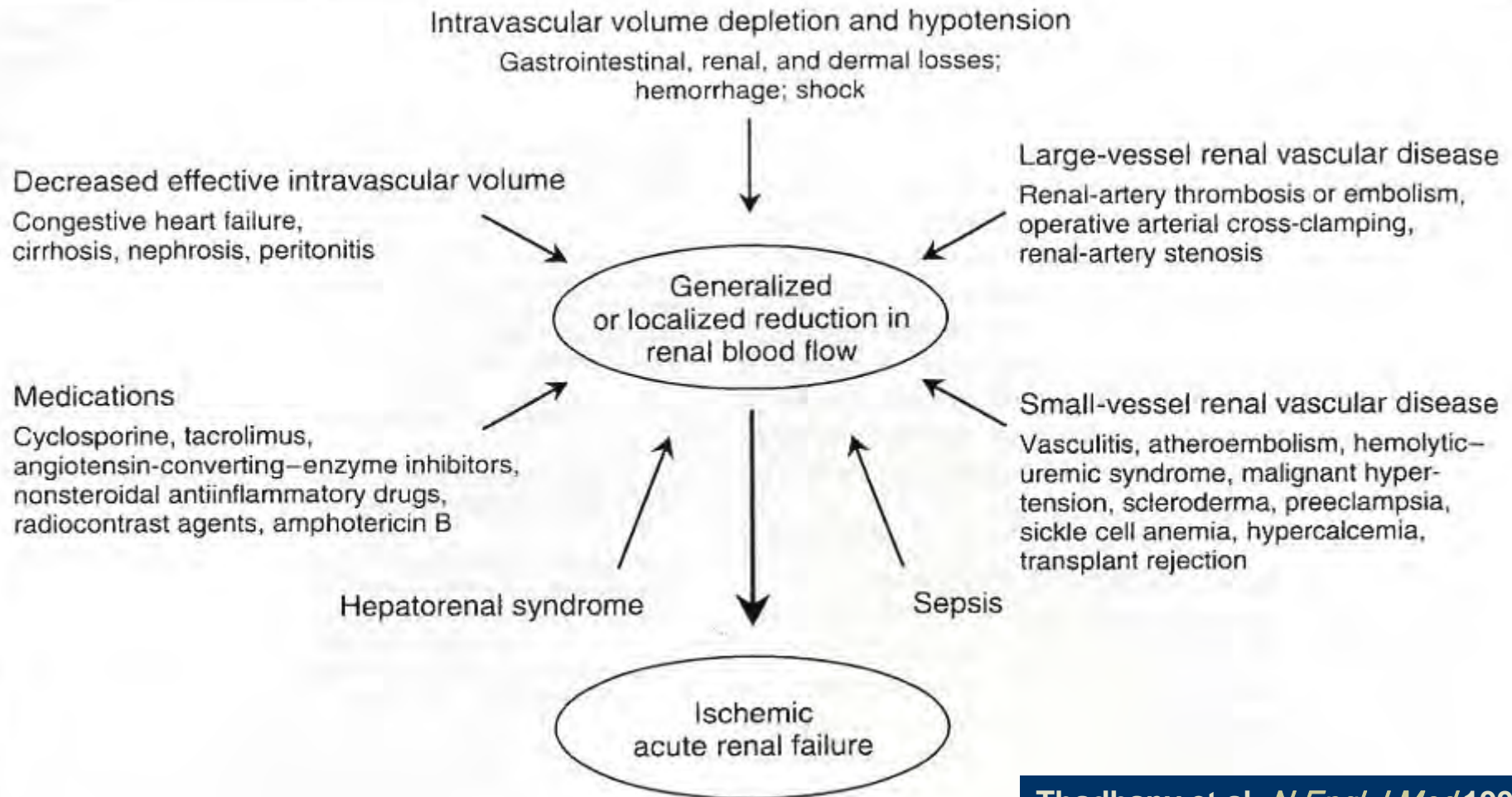
Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscès
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ **Insuffisance rénale aiguë**
 - **IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)**
 - Glomérulopathie
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ Prévention et traitement

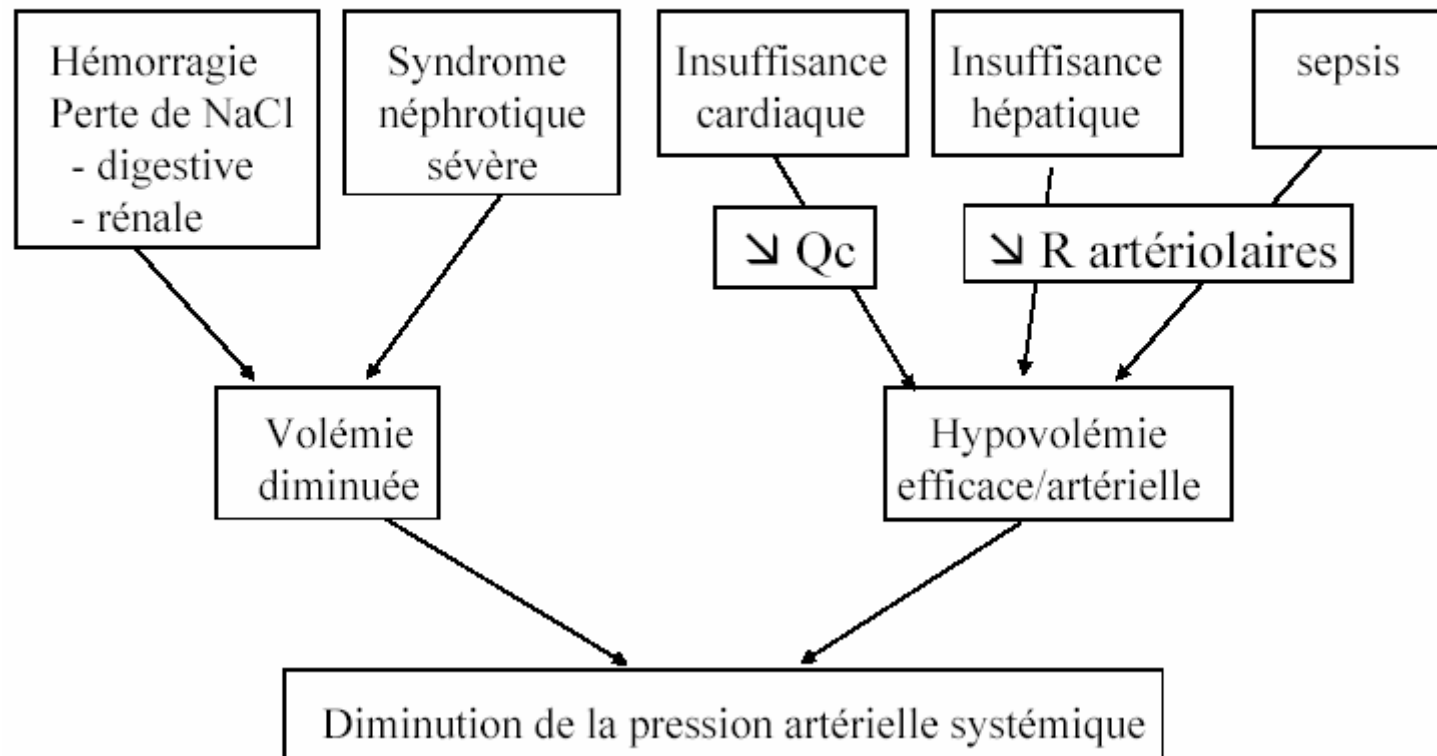


Facteurs de risques d'une IRA ischémique (1)



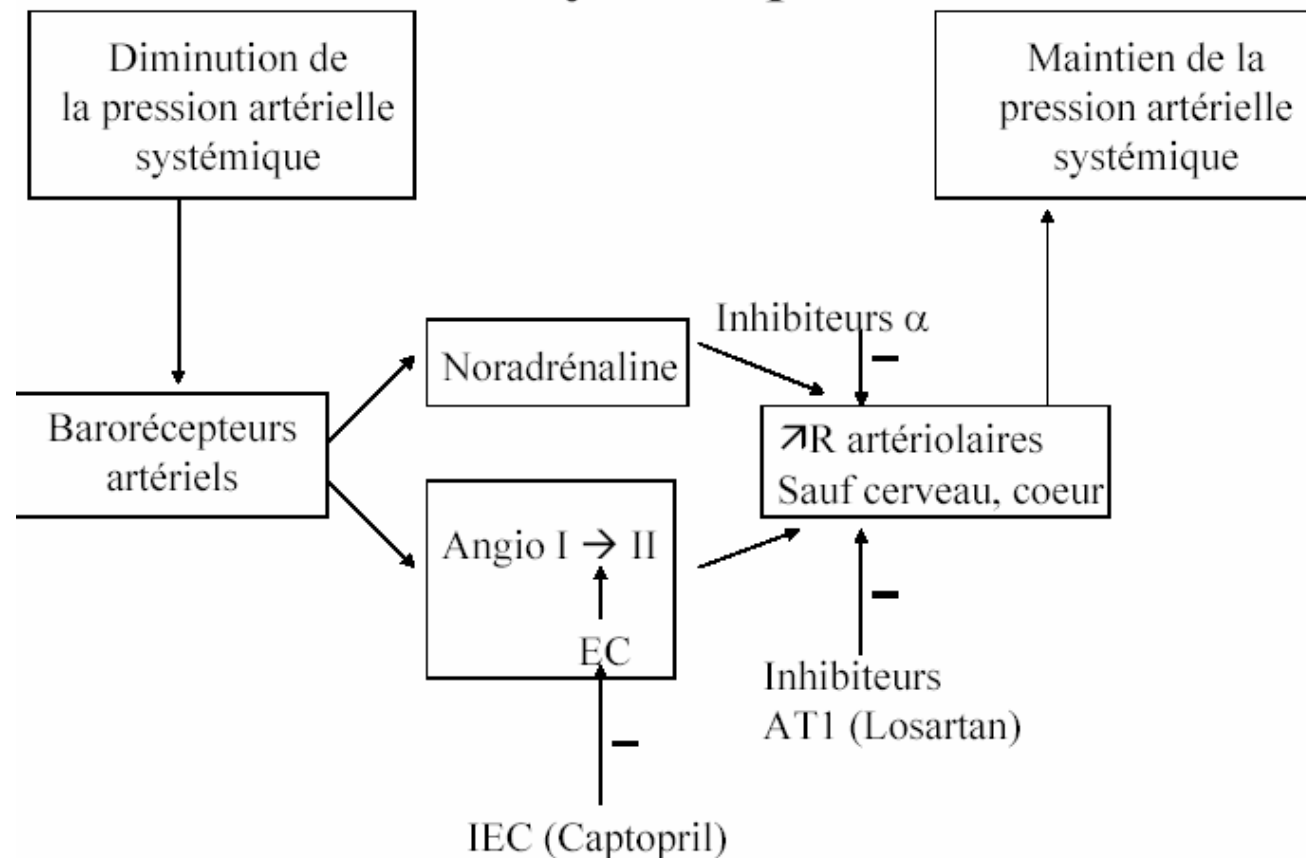
(a) Effet de la variation de la volémie

Hypovolémie/hypovolémie efficace

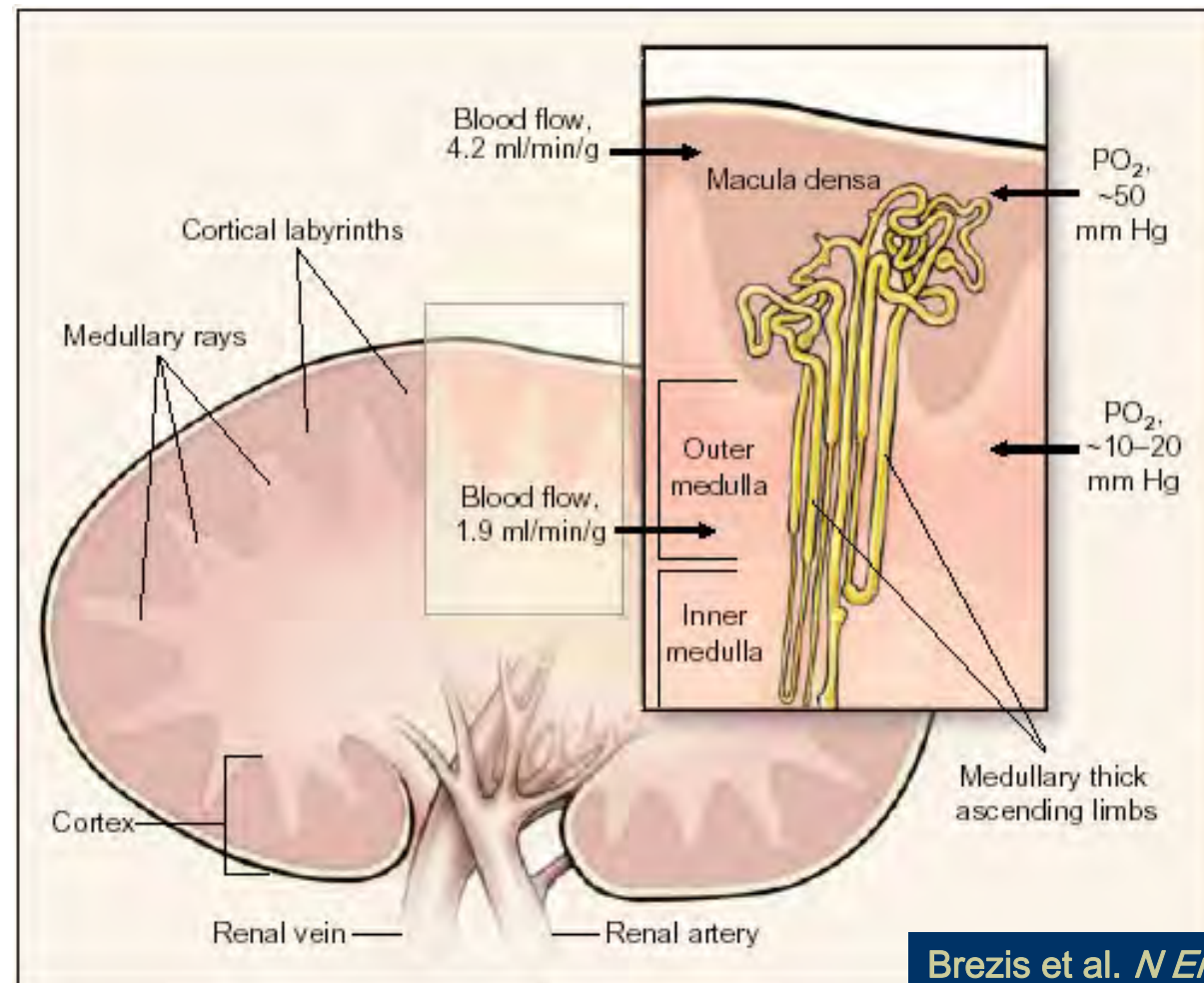


(a) Effet de la variation de la volémie

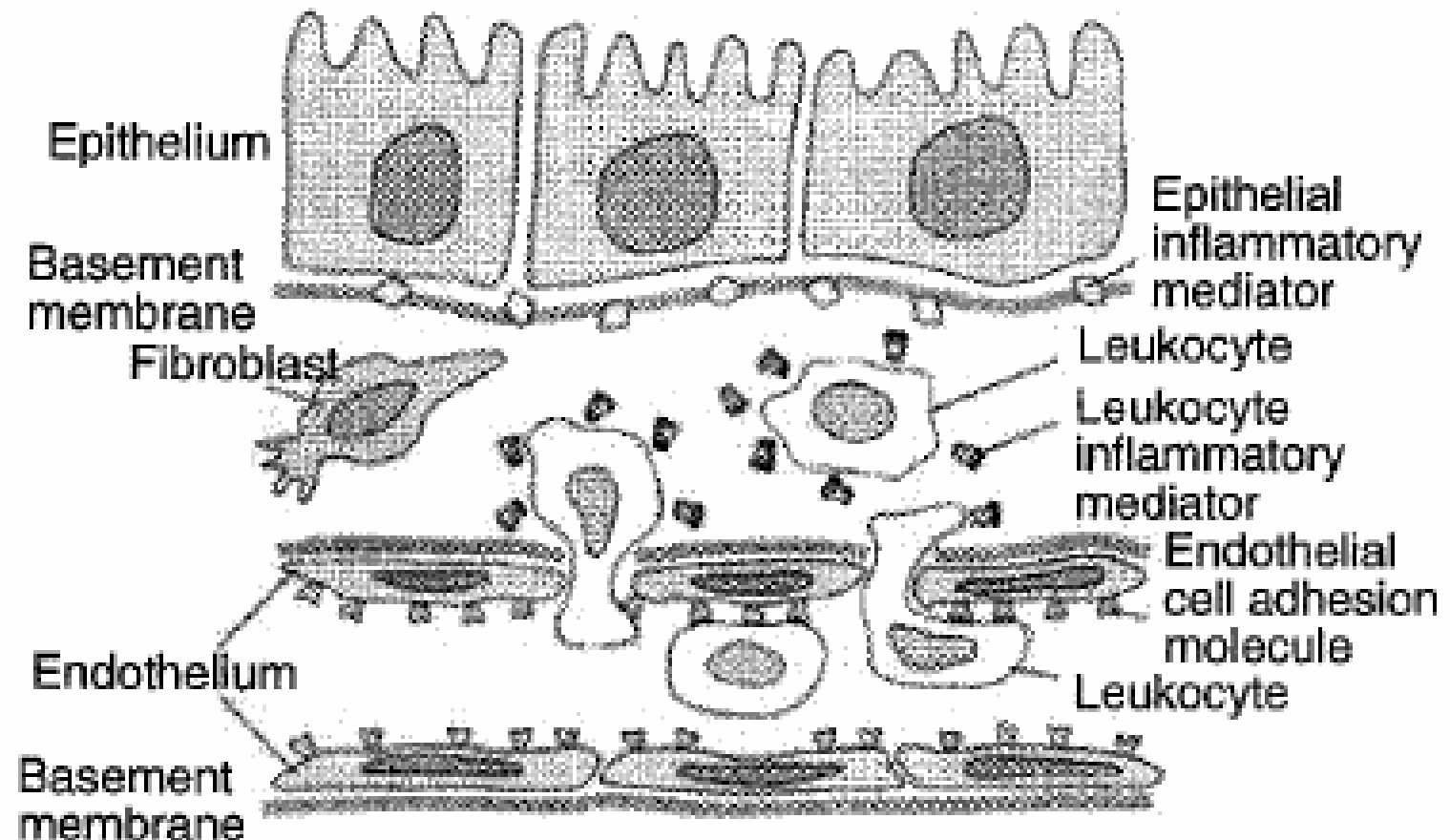
Hypovolémie. Maintien de la pression artérielle systémique



(b) Effet de la variation du transport d'oxygène



(c) Effet des médiateurs de l'inflammation



Contribution des polynucléaires neutrophiles

- ◆ Adhésion à endothélium vasculaire
 - Extravasation vers tissus interstitiel
- ◆ Chemotaxie liée à activation de la cascade du complément (C5a)
- ◆ Relargage de radicaux libres et enzymes
 - lésions tissulaires
- ◆ Co-action avec leucotriènes B₄ et PAF
 - Perméabilité vasculaire
 - surexpression de molécules d'adhésion (ICAM-1)
- ◆ Interaction ICAM-1 et ligand CD11b/CD18
- ◆ Exacerbation des lésions rénales



Contribution du Platelet Activated Factor (PAF) dans le sepsis

- Augmentation du PAF circulant
- Activation des neutrophiles et autres cellules
- Augmentation locale de synthèse et de sécrétion de PAF
- Nombreuses études expérimentales montrent une implication de PAF dans la gravité du sepsis
- PAFra inhibent choc et ARF induits par endotoxine

- Mariano et al, *NDT*, 1999, 14: 1150-57
 - 12 patients avec sepsis
 - Mesure PAF dans sang et urines
 - Sepsis induit PAF
 - Augmentation des concentrations de PAF corrélée avec gravité du choc et de ARF (MODS)

Effet de PAFra chez des patients avec sepsis sévère due à une infection à BGN [Dhainaut et al, *Crit Care Med*, 1998, 26:1963-1971]

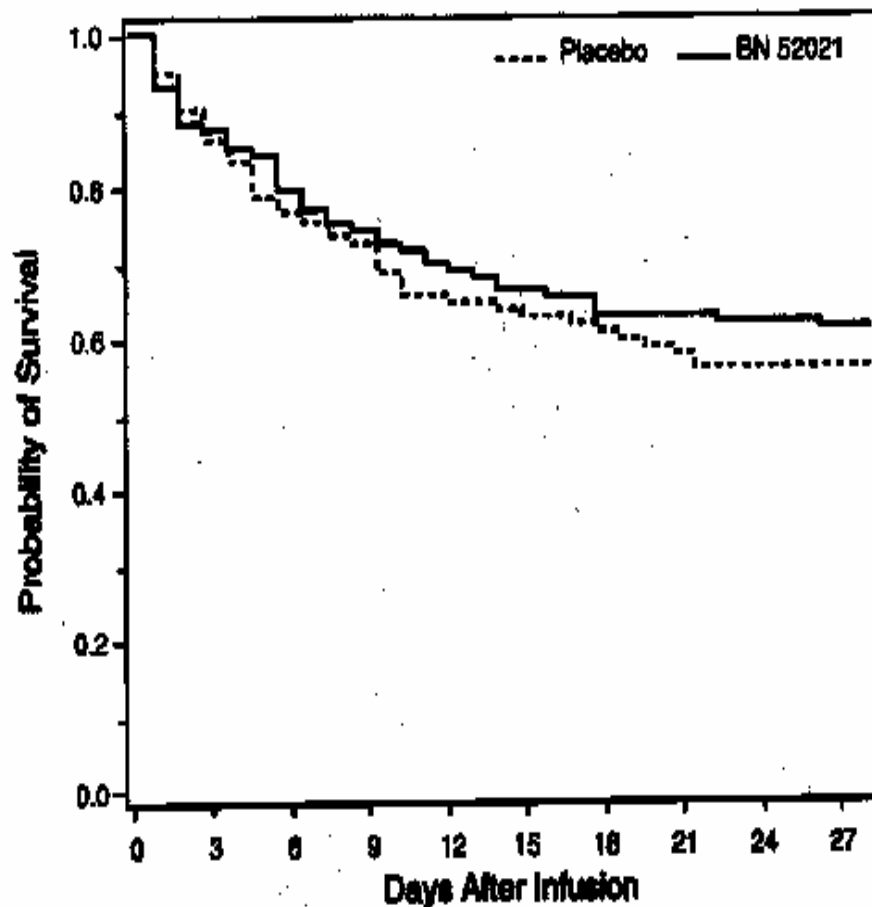


Figure 1. Twenty-eight day survival curves for 609 septic patients receiving either placebo or platelet-activating factor receptor antagonist (BN 52021), showing a nonsignificant reduction in mortality rate with platelet-activating factor receptor antagonist treatment.

- ◆ Essai phase III, double aveugle, randomisé, multicentrique
- ◆ 609 patients avec sepsis sévère à BGN
- ◆ PAFra ou placebo
 - 120 mg IV/12h pendant 4 jours
- ◆ Mortalité à 28j: 47% vs 49%
- ◆ Pas de réduction de la mortalité
 - Tendance vers une efficacité sur la dysfonction hépatique
 - Pas de différence pour les dysfonctions d'organe

L'IRA dans le choc endotoxinique est directement liée à l'action du TNF sur les récepteurs de type 1 du TNF dans le rein

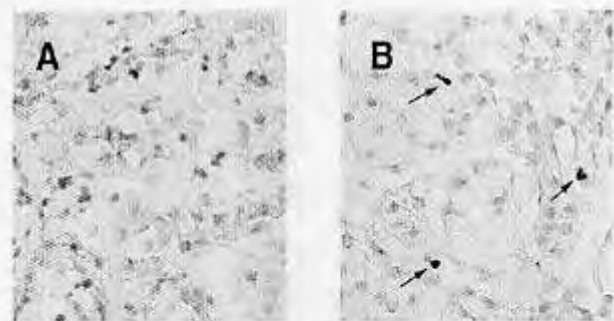


FIGURE 1. Apoptosis occurs in the kidney after LPS administration. *A*, TUNEL-stained apoptotic nuclei are rare in normal mouse kidney. *B*, At time points ranging from 3 to 48 h after LPS administration, darkly staining apoptotic nuclei were visible at an increased frequency (arrows). Apoptotic nuclei were predominantly observed in the tubules. Kidney harvested 8 h after LPS injection is shown. Methyl green counterstain; magnification, $\times 400$.

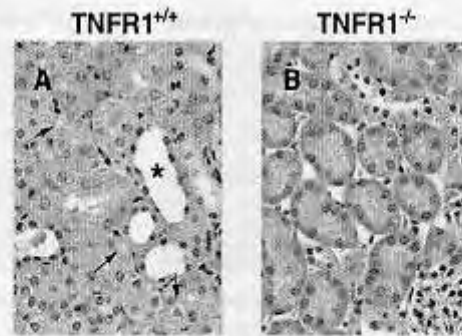


FIGURE 4. Renal histology in LPS-induced ARF. *A*, $TNFR1^{+/+}$ mice developed a modest extent of tubular injury, including tubular dilatation and flattening (*) and vacuolization of renal tubular cells (arrows). *B*, In contrast, there was significantly less tubular damage in $TNFR1^{-/-}$ mice. The sections shown were harvested 48 h after injection of 0.15 mg LPS and stained with H&E. Magnification, $\times 400$.

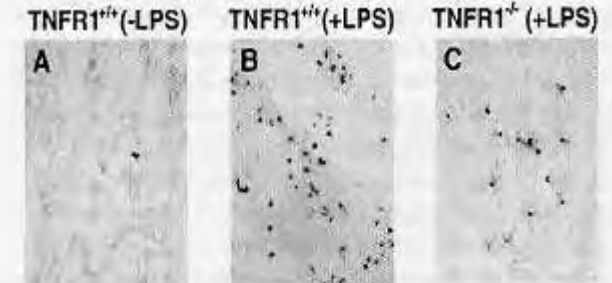


FIGURE 6. Neutrophil accumulation in the kidney 48 h after LPS injection. *A*, Few neutrophils are present in $TNFR1^{+/+}$ kidney at baseline. *B*, Following injection of LPS, marked neutrophil accumulation was found in the kidneys of $TNFR1^{+/+}$ mice, primarily in the renal cortex, which is shown. *C*, Although $TNFR1^{-/-}$ mice had an increase in neutrophil accumulation in the kidney after injection of LPS, it was significantly less than that in $TNFR1^{+/+}$ mice. Magnification, $\times 200$.

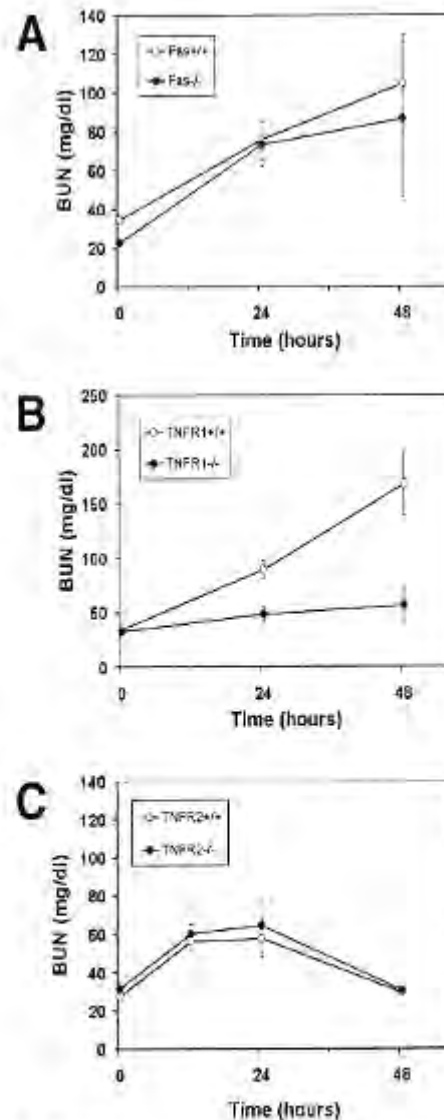


FIGURE 3. TNFR1^{-/-} mice are resistant to LPS-induced ARF. Renal function, as measured by BUN, is shown at 24 and 48 h following LPS injection. *A*, Both Fas^{-/-} and Fas^{+/+} mice developed ARF following injection of 0.15 mg LPS ($n = 10$ in each group). *B*, TNFR1^{-/-} mice did not develop ARF following LPS administration, in marked contrast to TNFR1^{+/+} control mice ($n = 8$ in each group; $p = 0.005$). *C*, Both TNFR2^{-/-} and TNFR2^{+/+} mice developed ARF after injection of 0.075 mg LPS ($n = 8$ in each group).

Rôle de TNFR1 dans l'IRA du sepsis

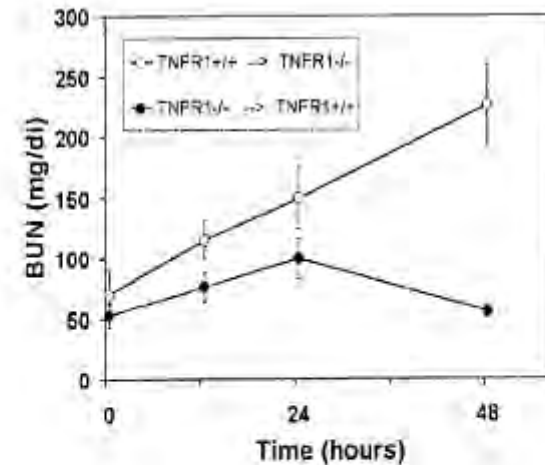


FIGURE 8. TNF acts directly on the kidney to cause ARF after LPS injection. BUN values are shown as indicators of renal function at various times following LPS injection. TNFR1^{+/+} kidneys in TNFR1^{-/-} mice (TNFR1^{+/+} → TNFR1^{-/-}; $n = 4$) developed marked ARF after injection of LPS. In contrast, TNFR1^{-/-} kidneys in TNFR1^{+/+} mice (TNFR1^{-/-} → TNFR1^{+/+}; $n = 4$) were protected from ARF after LPS administration. $p = 0.029$ comparing the two groups.

Effet des anti-TNF chez des patients avec sepsis sévère ou choc septique

- Fisher et al, *Crit Care Med* 1993
- Anticorps monoclonal antiTNF
- Phase II, multicentrique
- Pas d'effet sur la mortalité

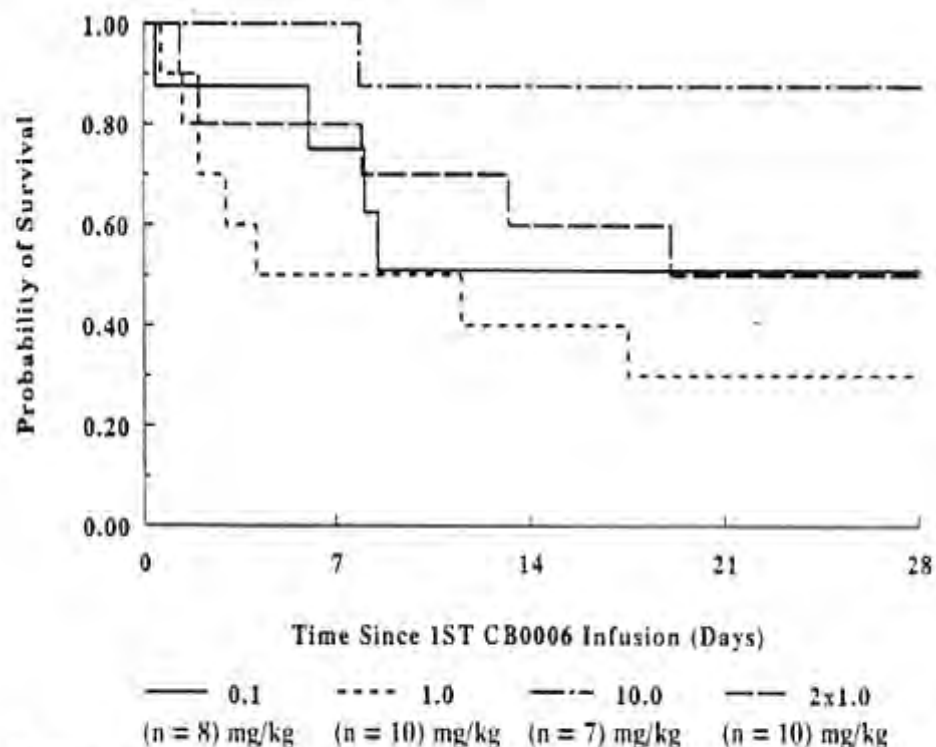
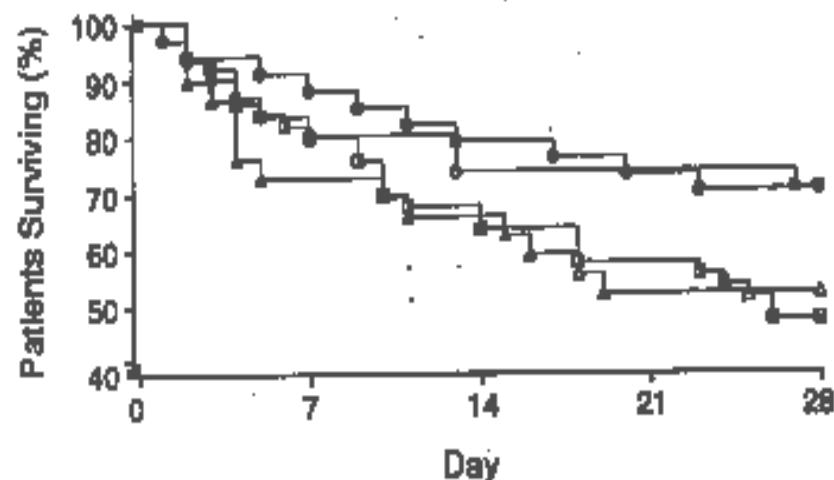


Figure 7. Kaplan-Meier survival estimates of patients with increased (>50 pg/mL) tumor necrosis factor (TNF) levels at study entry (n = 35).

- Fisher et al, *N Engl J Med* 1996
- Phase III, multicentrique, randomisé, double aveugle
- 141 patients: TNFR:Fc vs placebo
 - 0.15, 0.45, 1.5mg/kg IV
- Pas d'effet sur la mortalité à J28



STUDY GROUP	NO. OF PATIENTS	NO. OF DEATHS
Placebo (■)	33	10
0.15 mg/kg (○)	30	9
0.45 mg/kg (△)	29	14
1.5 mg/kg (◇)	40	20

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of Survival in Patients with Sepsis Receiving Placebo or One of Three Doses of TNFR:Fc. An intention-to-treat analysis of mortality from all causes at 28 days by the Cochran-Mantel-Haenszel test showed a dose-response relation between treatment with TNFR:Fc and mortality ($P=0.02$). Mortality did not differ significantly between the placebo group and the three treatment groups combined ($P=0.13$).

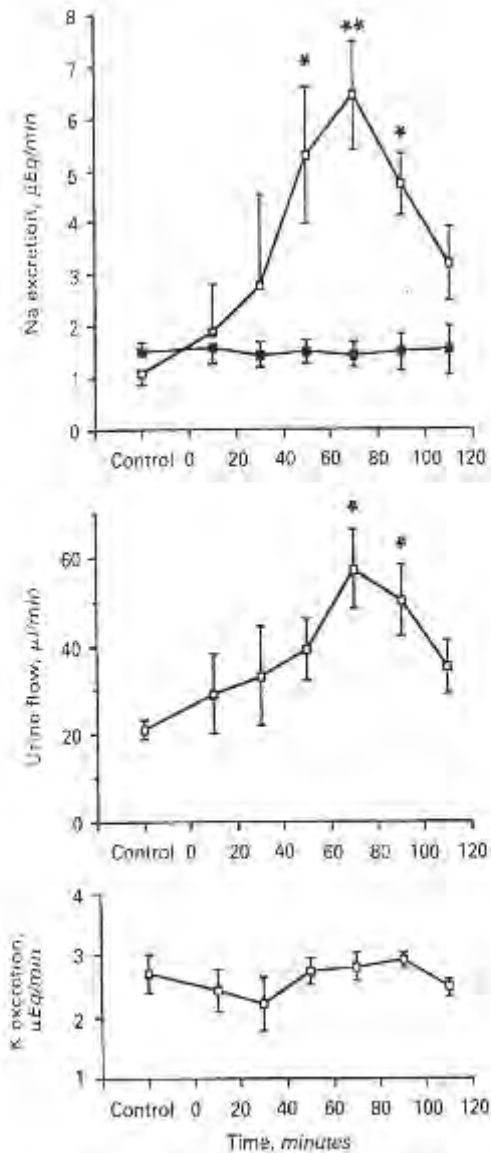


Fig. 1. Effect of 1 µg hrIL-1-β on sodium excretion, potassium excretion and urine flow. Bolus injection of hrIL-1 (N = 6) or vehicle (0.25 ml saline, N = 6) were given at time = 0. Values shown are mean ± SE. *P < 0.05, **P < 0.01, different from pre-injection values.

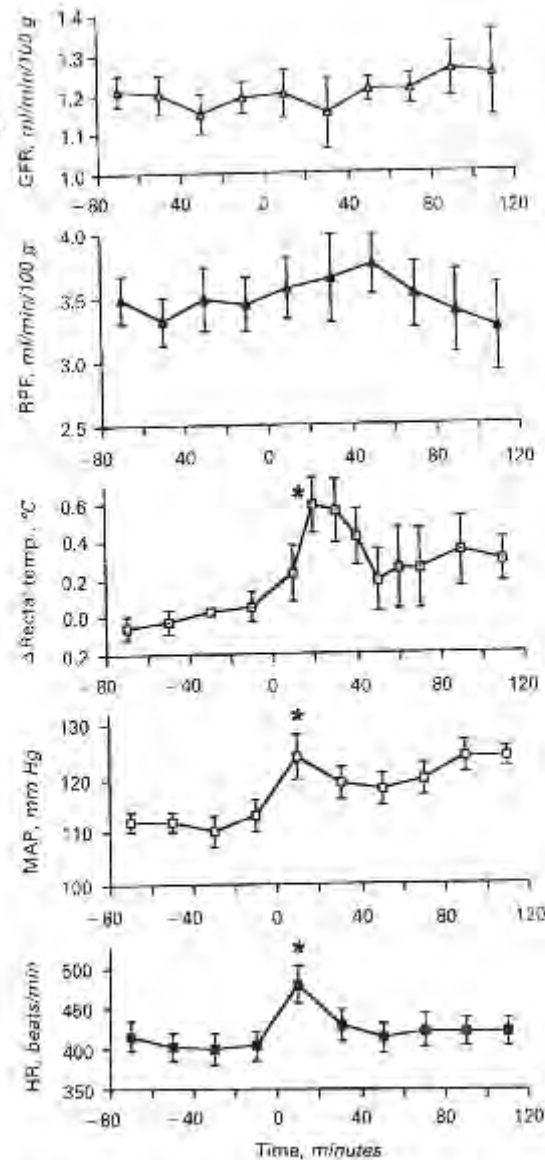


Fig. 2. Rectal temperature, renal and systemic hemodynamics associated with the natriuretic response to 3 µg hrIL-1 (Fig. 1). Rectal temperature was calculated as the difference between the experimental value and average pre-injection value which was $37.6 \pm 0.2^\circ\text{C}$. *P < 0.05, significantly different from pre-injection values.

Rôle de l'IL-1 dans l'IRA du sepsis

L'Interleukine-1 a un effet natriurétique

Rôle des PGE dans la natriurèse induite par IL-1

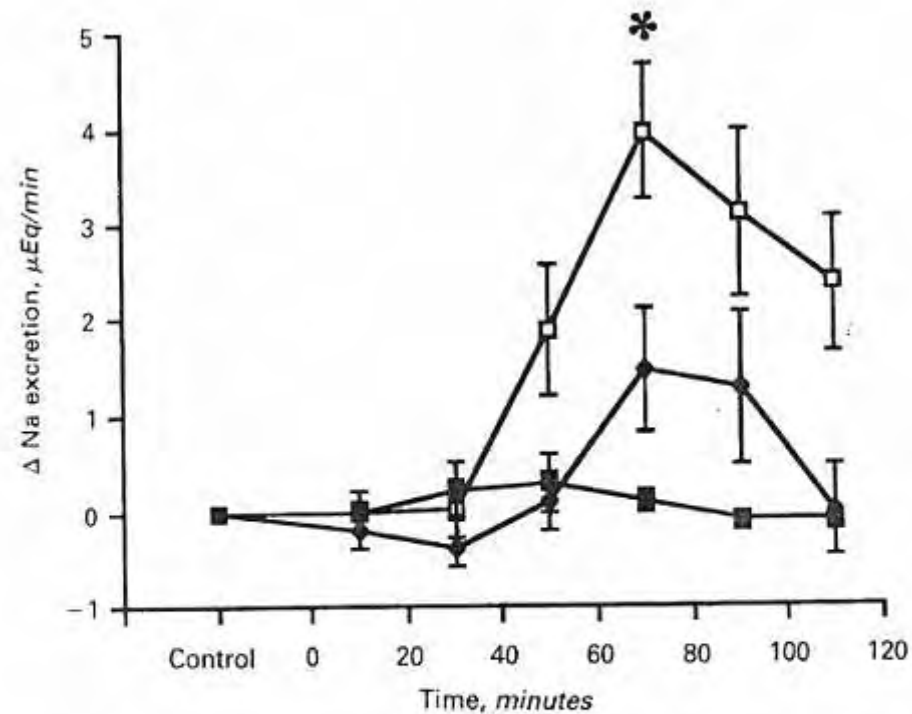


Fig. 6. Effect of cyclooxygenase inhibition on the natriuretic response to 3 µg hr IL-1. The natriuresis was attenuated in rats pretreated with ibuprofen and eliminated with indomethacin pretreatment. Sodium excretion was calculated as the difference from the average control values, which were: 0.8 ± 0.2 µEq/min (-□-, 3 µg hr IL-1), 1.6 ± 0.3 µEq/min (-◆-, + ibuprofen) and 0.6 ± 0.1 µEq/min (-■-, + indomethacin).

Effet de rhIL-1ra chez des patients avec sepsis sévère

Fisher et al, *JAMA* 1994

- Phase III, multicentrique, randomisé, double aveugle
- 893 patients
- rhIL-1ra vs placebo (100mg bolus puis 1 ou 2 mg/kg/h 72h)
- Pas d'effet sur la mortalité à J28

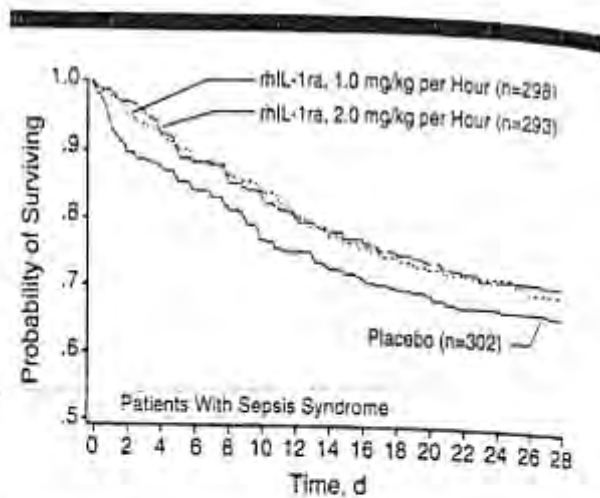


Fig 1.—Cumulative survival estimates over 28 days for patients with sepsis syndrome (n=893) who received placebo or recombinant human interleukin 1 receptor antagonist (rhIL-1ra), 1.0 or 2.0 mg/kg per hour. Compared with placebo, mortality was reduced by 9% and 15%, respectively, with the rhIL-1ra dosage regimens of 1.0 and 2.0 mg/kg per hour, although this reduction was not significant (generalized Wilcoxon statistic, $P=.22$).

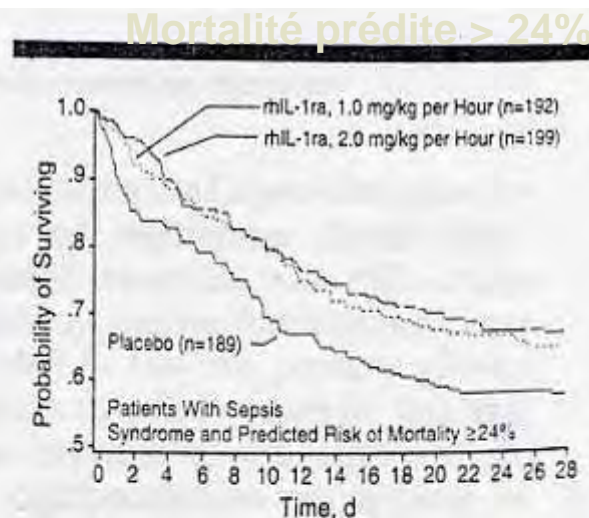


Fig 3.—Cumulative survival estimates over 28 days for patients with sepsis syndrome and a predicted risk of mortality of 24% or greater (n=580) who received placebo or recombinant human interleukin 1 receptor antagonist (rhIL-1ra), 1.0 or 2.0 mg/kg per hour. Compared with placebo, mortality was reduced by 16% and 22%, respectively, with the rhIL-1ra dosage regimens of 1.0 and 2.0 mg/kg per hour (linear dose-response, $P=.005$).

Effet de Ibuprofen chez des patients avec sepsis sévère

Bernard et al, *N Engl J Med* 1997

- Phase III, multicentrique, randomisé, double aveugle
- 455 patients; Ibuprofen vs placebo (10mg/kg/6h 8fois)
- Pas d'effet sur la mortalité à J28

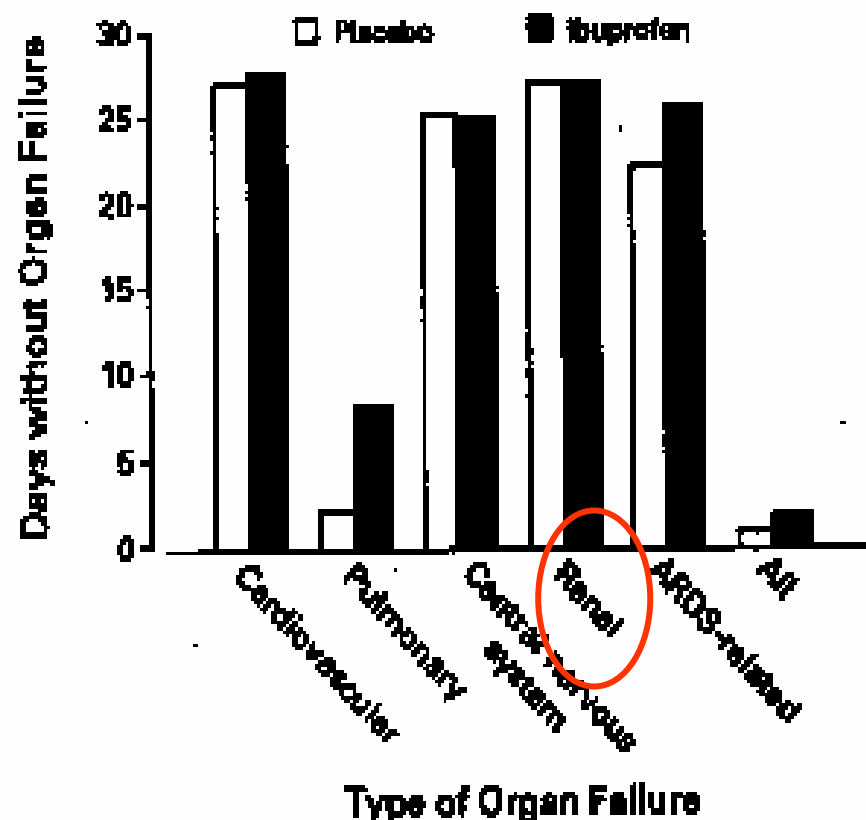


Figure 2. Median Time without Organ Failure during the Study. Bars indicate the median number of days surviving patients were free of each type of organ failure studied and free of all organ failure. Definitions of organ-system dysfunction (organ failure) are given in the Methods section. There were no statistically significant differences between the groups.

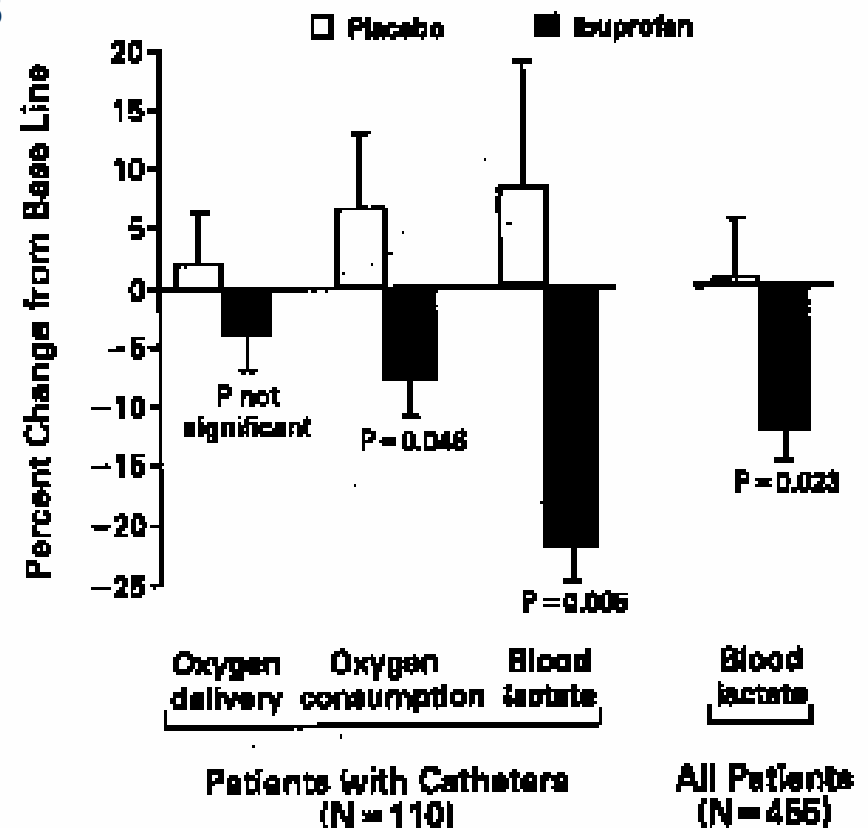


Figure 3. Mean (\pm SE) Percent Changes from Base Line to 20 Hours after Base Line in Oxygen Delivery, Oxygen Consumption, and Blood Lactate Levels among Patients with Pulmonary-Artery Catheters for Whom Data Were Available.

The subgroup of patients with pulmonary-artery catheters included 59 patients in the Ibuprofen group and 51 patients in the placebo group.

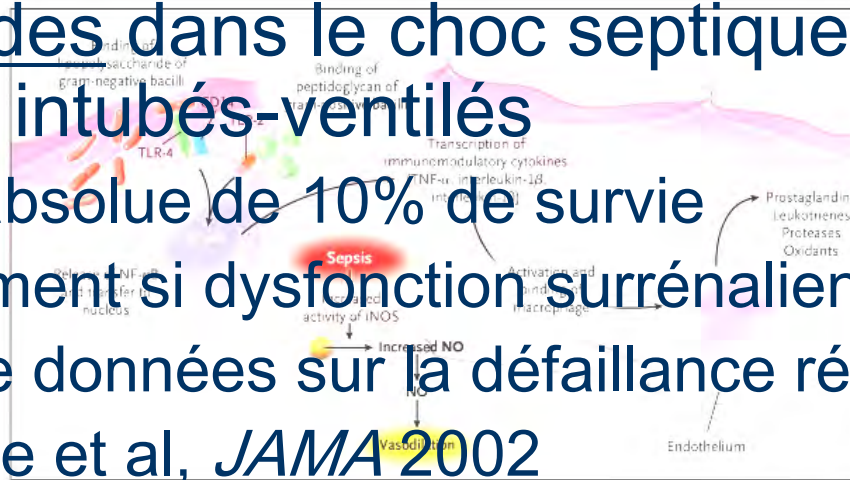
Rôle du Monoxyde d'Azote

- ◆ nNOS et eNOS :
Effet renoprotecteur par augmentation de l'O₂ medullaire, et augmentation de la réabsorption sodée et vasoconstriction.
- ◆ iNOS (macrophages, macula densa, mTAL, S3 proximal, tube collecteur)
- ◆ Effet délétère par:
 - Production de peroxynitrite
 - Synthèse IL-1, IL-6, TNF
 - Vasodilatation
 - Perméabilité capillaire
- ◆ Effet protecteur par:
 - Neutralisation radicaux libres
- ◆ Aucune étude concluante sur l'effet bénéfique des bloqueurs du NO sur la mortalité ou la fonction rénale au cours du sepsis
- ◆ Weingartner et al, *Braz J Med Biol Res* 1999, 32:1505-513
 - Bleu de méthylène (4 mg/kg) vs placebo
 - 10 patients
 - Mortalité idem
 - Effet sur Lactates, PAM et fonction myocardique
 - Effet délétère sur oxygénation
 - Pas de données sur la fonction rénale

Echec de la SAGA des anti-médiateurs de l'inflammation, ... sauf ...

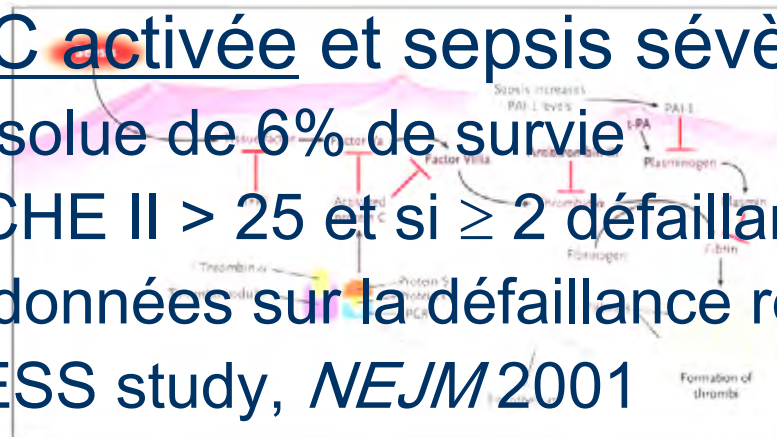
◆ Corticoides dans le choc septique chez des patients intubés-ventilés

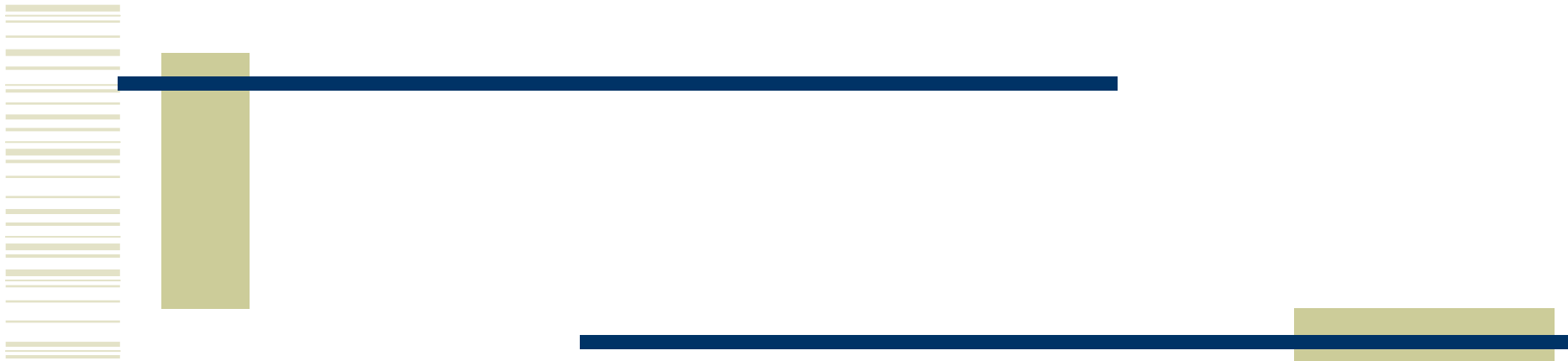
- Gain absolue de 10% de survie
- Seulement si dysfonction surrénalienne relative
- Pas de données sur la défaillance rénale
- Annane et al, *JAMA* 2002



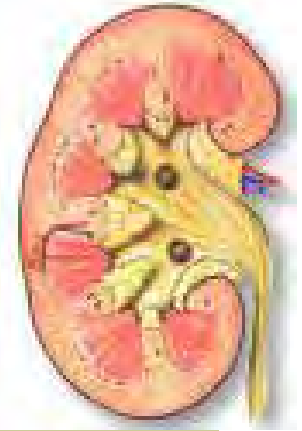
◆ Protéine C activée et sepsis sévère

- Gain absolue de 6% de survie
- Si APACHE II > 25 et si ≥ 2 défaillances d'organe
- Pas de données sur la défaillance rénale
- PROWESS study, *NEJM* 2001



- 
- ◆ L'IRA ischémique est d'origine « multifactorielle »
 - ◆ Aucun traitement « anti-inflammatoire » n'a montré de bénéfice direct sur la fonction rénale au cours du sepsis sévère

Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscès
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ **Insuffisance rénale aiguë**
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - **Glomérulopathie**
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ Prévention et traitement

GLOMERULONEPHRITE AIGUES

- ◆ 1,1/10⁶ habitants en Italie en 1993
- ◆ principal diagnostic différentiel est une poussée de GN chronique à IgA liée à un épisode infectieux
- ◆ GN post-streptococcique
 - Registre Italien (87-93): 4,6% des IRA ayant nécessité une PBR (Schena. *NDT* 1997)
 - Streptocoques hémolytiques du groupe A
 - Syndrome Néphritique Aigu
 - Physiopathologie: Ag affine pour les structures glomérulaires qui se déposeraient pendant la phase initiale, secondairement la réponse immunitaire induirait des complexes immuns.
 - CH50 et C3 abaissés, la recherche d'Ac anti-streptocoque n'a aucune valeur diagnostic.
 - La PBR doit confirmer le diagnostic:
 - **GN endocapillaire** avec prolifération mésangiale diffuse et infiltration par des cellules inflammatoires. En IF: dépôt d'IgG et de C3. Les dépôts immuns sous-épithéliaux (HUMPS) sont surtout visible en ME.
 - Les formes les plus graves peuvent être des GN extracapillaires avec mise en évidence de croissants

GLOMERULONEPHRITE AIGUES

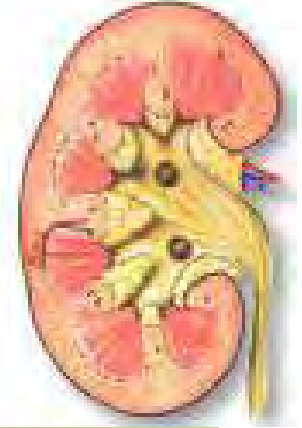
◆ GN Infectieuses

- ◆ Etiologie : multiples pathogènes et foyers infectieux mais surtout les endocardites
- ◆ Actuellement: Staphylocoque et BGN (Moroni. *NDT*2002)
- ◆ 6% des patient admis en néphrologie pour IRA
- ◆ Terrain favorisant et/ou négligence dans le traitement d'un foyer infectieux
- ◆ Clinique: SNA, IRA non constante
- ◆ Pathogénèse : Complexes immuns circulants
- ◆ PBR: **GN endocapillaire** la plus fréquente, mais aussi GN endo-extracapillaire (1/3), et GN membranoproliférative
 - ◆ IF: dépôt quasi constant de CI +/- IgG
 - ◆ **la présence d'une infiltration inflammatoire interstitielle ou fibrosante doit être recherchée**

GLOMERULONEPHRITE AIGUES

- ◆ Néphrite de shunt
 - ◆ GNA compliquant une infection de dérivation Ventriculaire. Staphylocoque coagulase négative = 75%
 - ◆ Diagnostic difficile
 - ◆ PBR : GN membranoproliférative = 50%
- ◆ PRONOSTIC des GNAI:
 - ◆ mortalité 10%
 - ◆ persistance d'IRC: 10 à 30%
 - ◆ EER chronique: 10%

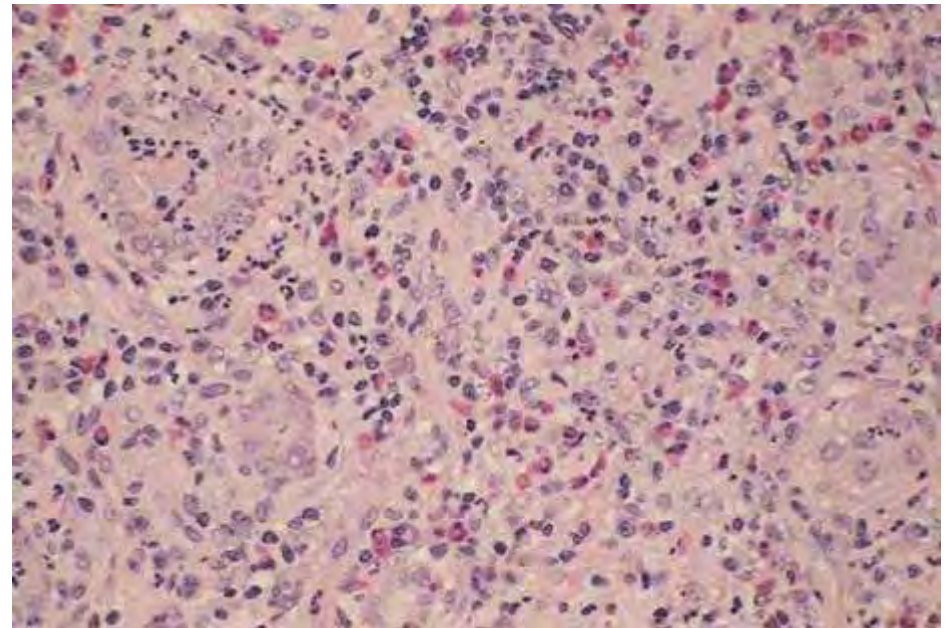
Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscès
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ **Insuffisance rénale aiguë**
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - Glomérulopathie
 - **Néphropathie tubulo-interstitielle**
- ◆ Prévention et traitement

Immuno-allergique : Médicaments & Virus

- ◆ Inflammation non suppurative
 - Pas de PNN
 - Lymphocytes et plasmocytes dans l'interstice
- ◆ Pathogénèse :
 - Haptène du médicaments (ATB; AINS...) déclenche une réaction immune contre la membrane basale des cellules épithéliales tubulaires
 - Parfois réaction de type IV retard avec lymphocytes, plasmocytes +/- formation de granulomes
- ◆ Clinique :
 - 5-7 jours après la prise du médicament
 - T°, Hématurie, Protéinurie, IRA
 - Parfois eosinophilie/urie



A part : IRA et infections virales

- ♦ Les virus sont responsables de la majorité des infections
- ♦ Mais les néphropathies sont rares comparées au nombre d'Infections virales.
- ♦ Fièvres hémorragiques avec syndrome rénal
 - ♦ Agent: Hantavirus.
 - ♦ **probablement la 1° cause d'IRA d'origine infectieuse au monde** (Faulde et al. *NDT* 2000)
 - ♦ 2 sérotypes pathogènes en Europe dont Puumala en France.
 - ♦ Signes hémorragiques le plus souvent discrets; protéinurie, hématurie micro et oligurie.
 - ♦ Hormis l'hémorragie médullaire: lésions rénales non spécifiques. Gros rein hyperéchogène à l'écho
 - ♦ Histologie : infiltrat + œdème mais GN endocapillaire possible
 - ♦ Pronostic rénal bon
- ♦ Autres virus
 - ♦ Hépatites, EBV

A part : IRA et infections virales

♦ IRA et VIH

- ♦ 5 à 10% des séropositifs
- ♦ pathogénie variée: HIVAN (GN) est la plus spécifique
- ♦ NTA ischémique ou toxique, SHU, les obstructions tubulaires par précipitation médicamenteuse...
- ♦ La multiplicité des formes d'IRA, la diversité des étiologies et leur possible association doivent rendre les **Indications de PBR larges**.
- ♦ HIVAN: GN se traduisant par une protéinurie explosive associée à 1 IRA ou GNA rapidement progressive.
- ♦ Se rencontre à tous les stades de la maladie mais semble plus élevée chez les patients avec un taux de CD4 de 50 à 100/mm³
- ♦ L'histologie révèle des lésions touchant simultanément **glomérules (HSF maligne), tubules et l'interstitium**. (Szczech, *CID* 2001)
- ♦ Le mécanisme de l'atteinte reste discuté.
- ♦ 3^e cause d'IR terminale chez le noir américains de 20 à 64 ans, 1% des IRC au USA.
- ♦ RR de mortalité: 5,74 par rapport aux autres dialysés chroniques

A part : IRA et infections parasitaires

◆ Paludisme

◆ NTA à *Plasmodium falciparum*

- ◆ 1 à 4% des accès palustres, 60 à 80% des accès pernicioeux

- ◆ Mécanismes: altération de la microcirculation par déshydratation, vasodilatation et CIVD

- ◆ La fièvre bilieuse hémoglobinurique se complique à 70% d'IRA

◆ GNA à *P. falciparum*

- ◆ Rare. GN endocapillaire avec dépôts granuleux d'IgM et C3

- ◆ Mécanismes: probablement CIC ou leur formation in situ

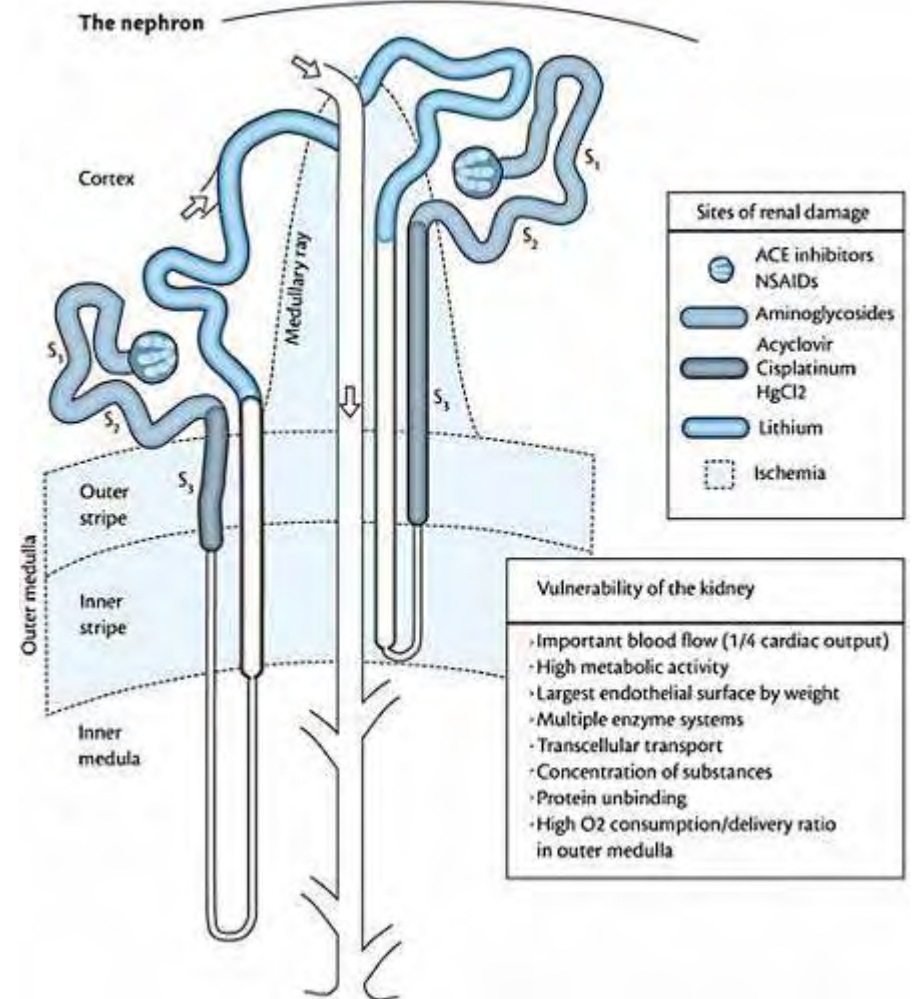
◆ Autres parasitoses

- ◆ La babésiose (hémolyse),

- ◆ *Schistosoma mansoni* (GN extracapillaire).

A part : IRA toxique : Médicaments

- ◆ AINS
- ◆ IEC
- ◆ Antibiotiques/Antifongiques
 - β -lactamines
 - Association Glycopeptides-Aminosides > Aminosides seuls > Glycopeptides seuls
 - Amphotéricine B
 - Acyclovir
 - Effet dose et durée d'exposition
- ◆ Produits de contraste iodés
 - Myelome
 - Diabète
 - IRC
 - Déshydratation, hypovolémie
 - Médicaments néphrotoxiques
- ◆ Analgésiques
- ◆ Antitumoraux
- ◆ Lithium...



Invasive Aspergillosis : Severe Adverse Events Potentially Related to Initial Randomized Therapy : Voriconazole vs Ampho B

TABLE 4. SEVERE ADVERSE EVENTS POTENTIALLY RELATED TO INITIAL RANDOMIZED THERAPY.*

TYPE OF EVENT	VORICONAZOLE GROUP	AMPHOTERICIN B GROUP	P VALUE†
	(N=194)	(N=185)	
	no. of patients		
Renal impairment	2	19	<0.001
Hypokalemia	0	6	0.01
Other metabolic event (hypoglycemia, hypoalbuminemia, worsening of adrenal insufficiency, or metabolic acidosis)	4	2	0.69
Hepatic abnormalities	7	4	0.54
Systemic event (fever, chills, anaphylaxis, asthenia, or myalgia)	1	7	0.03
Dyspnea	0	4	0.06
Digestive tract event (nausea, vomiting, dysgeusia, abdominal pain, or pancreatitis)	4	1	0.37
Hypotension	1	0	
Hematologic event (thrombocytopenia, eosinophilia, or exacerbation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)	2	1	
Rash	1	0	
Neurologic event (progressive encephalopathy, hallucinations, or Guillain-Barré syndrome)	2	1	
Visual events	2	0	

*The 12 patients (3 in the voriconazole group and 9 in the amphotericin B group) who did not receive any treatment were excluded from the analysis.

†P values are given for events for which there was sufficient frequency to permit a comparison between groups.

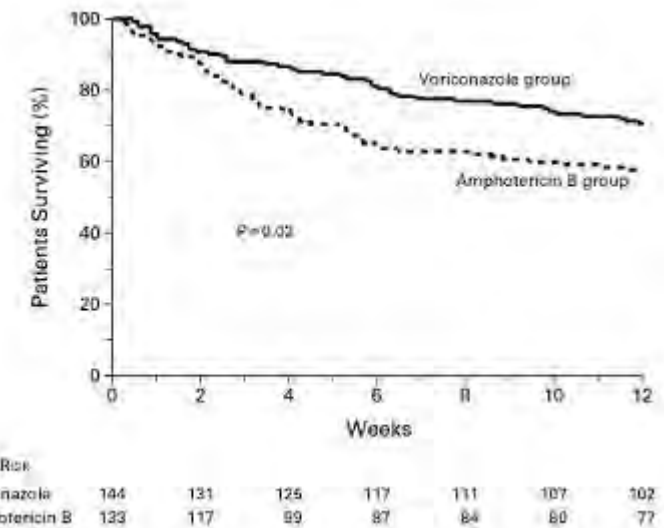


TABLE 5. INFUSION-RELATED REACTIONS AND LABORATORY ABNORMALITIES IN PATIENTS TREATED WITH VORICONAZOLE OR LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B.

Response	VORICONAZOLE (N=415)	LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (N=422)	P Value*
	no./total no. (%)		
Infusion-related reactions†			
Abnormal vision	91 (21.9)	3 (0.7)	<0.001
Chest pain	1 (0.2)	17 (4.0)	<0.001
Abdominal pain	1 (0.2)	12 (2.8)	0.002
Back pain	0	14 (3.3)	<0.001
Flank pain	1 (0.2)	8 (1.9)	0.038
Dyspnea	2 (0.7)	27 (8.8)	<0.001
Anaphylactoid reaction	0	7 (1.7)	0.02
Flushing	14 (3.4)	46 (10.9)	<0.001
Sweating	3 (0.7)	9 (2.1)	
Urticaria	1 (0.2)	3 (0.7)	
Cyanosis	0	2 (0.5)	
Chills	57 (13.7)	126 (29.9)	<0.001
Cardiac arrest	1 (0.2)	0	
Nausea	39 (9.4)	53 (12.6)	
Laboratory abnormalities			
Serum creatinine during therapy			
>1.5× base line	43 (10.4)	80 (19.0)	<0.001
>2.0× base line	29 (7.0)	32 (7.6)	
Nephrotoxicity with concomitant nephrotoxic drugs‡			
0 or 1 drug	42/372 (11.3)	37/381 (9.7)	
≥2 drugs	6/42 (14.3)	16/241 (39.0)	0.01
≥3 drugs	2/4 (50.0)	3/5 (60.0)	
Hypokalemia			
Potassium <3.0 mmol/liter	68 (16.4)	131 (31.0)	<0.001
Potassium <2.5 mmol/liter	10 (2.4)	21 (5.0)	<0.05
Hypomagnesemia§			
Magnesium <0.75 mg/dl	161 (62.9)	275 (65.2)	
Magnesium <0.60 mg/dl	65 (15.7)	72 (17.1)	
Serum alkaline phosphatase			
>3× the base-line value¶	0	2 (0.5)	
>5× the base-line value¶	12 (2.9)	18 (4.3)	
Serum aspartate aminotransferase			
>3× the base-line value¶	0	0	
>5× the base-line value¶	37 (8.9)	27 (6.4)	
Serum alanine aminotransferase			
>3× the base-line value¶	1 (0.2)	0	
>5× the base-line value¶	29 (7.0)	34 (8.1)	
Serum bilirubin during therapy			
>1.5× base line	73 (17.6)	97 (23.0)	0.05
>3.0× base line	40 (9.6)	46 (10.9)	

*P values indicating significant differences are shown.

†A total of 10,398 infusions were prospectively monitored: 6053 in the voriconazole group and 4345 in the liposomal amphotericin B group.

‡Nephrotoxic drugs were aminoglycosides, cyclosporine, and foscarnet.

§To convert the values for magnesium to millimoles per liter, multiply by 0.5.

¶Figures are for patients with base-line values 2 to 5 times the upper limit of normal.

||Figures are for patients with base-line values <2 times the upper limit of normal.

Neutropenia and Persistent fever : Infusion-Related Reactions and Laboratory Abnormalities in Patients Treated with Voriconazole or Liposomal Amphotericin B

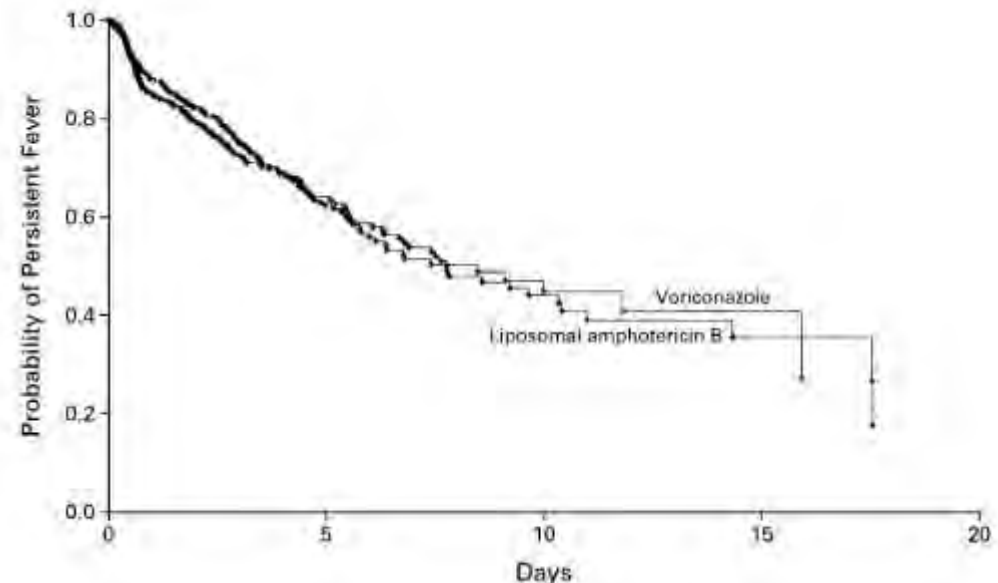


Table 3. Results of the Safety Analyses.

Variable	Caspofungin (N=564)	Liposomal Amphotericin B (N=547)	Difference (95% CI)*	P Value
	percent of patients		percentage points	
Nephrotoxicity†	2.6	11.5	-8.9 (-12.0 to -5.9)	<0.001
Infusion-related event‡	35.1	51.6	-16.4 (-22.2 to -0.7)	<0.001
Discontinuation of study therapy because of a drug-related adverse event	5.0	8.0	-3.1 (-6.0 to -0.02)	0.04
Any drug-related adverse event§	54.4	69.3	-14.9 (-20.5 to -9.2)	<0.001
Most commonly reported drug-related adverse events¶				
Clinical (any)	47.0	59.6	-12.6 (-18.4 to -6.8)	<0.001
Fever	17.0	19.4	-2.4 (-6.9 to 2.2)	
Chills	13.8	24.7	-10.9 (-15.5 to -6.2)	
Rash	6.2	5.3	0.9 (-1.8 to 3.6)	
Headache	4.3	5.7	-1.4 (-4.0 to 1.1)	
Hypokalemia	3.7	4.2	-0.5 (-2.8 to 1.8)	
Nausea	3.5	11.3	-7.8 (-10.9 to -4.7)	
Vomiting	3.5	8.6	-5.0 (-7.8 to -2.2)	
Dyspnea	2.0	4.2	-2.3 (-4.3 to -0.2)	
Flushing	1.8	4.2	-2.4 (-4.4 to -0.4)	
Laboratory (any)	22.5	32.0	-9.5 (-14.7 to -4.3)	<0.001
Increase in alanine aminotransferase	8.7	8.9	-0.1 (-3.5 to 3.2)	
Increase in aspartate aminotransferase	7.0	7.6	-0.6 (-3.7 to 2.4)	
Increase in alkaline phosphatase	7.0	12.0	-5.1 (-8.5 to -1.6)	
Decrease in potassium	7.3	11.8	-4.5 (-7.9 to -1.0)	
Increase in total bilirubin	3.0	5.2	-2.1 (-4.5 to 0.2)	
Increase in direct bilirubin	2.6	5.2	-2.6 (-5.3 to 0.2)	
Decrease in magnesium	2.3	2.6	-0.3 (-2.2 to 1.6)	
Increase in blood urea nitrogen	1.9	3.1	-1.2 (-3.9 to 1.5)	
Increase in creatinine	1.2	5.5	-4.3 (-6.4 to -2.1)	

* CI denotes confidence interval. Negative values indicate a smaller proportion of patients in the caspofungin group.

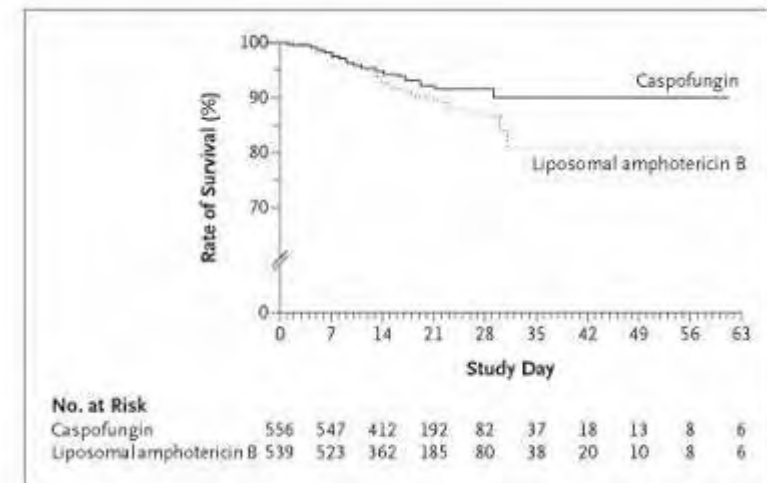
† Nephrotoxicity (defined as a doubling of the serum creatinine level or, if the creatinine level was elevated at enrollment, an increase of at least 1 mg per deciliter [88 μmol per liter]) was assessed in 547 patients in the caspofungin group and 522 in the liposomal amphotericin B group who had a creatinine clearance above 30 ml per minute.

‡ The most frequently reported infusion-related events were fever, chills, headache, nausea, and vomiting.

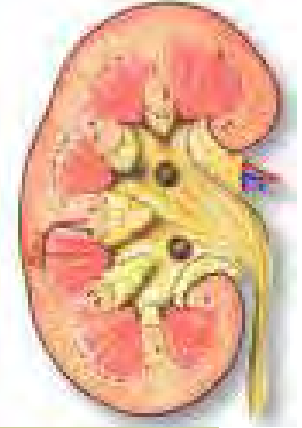
§ Events categorized as possibly, probably, or definitely related to study therapy were considered drug-related.

¶ The events listed are those with an incidence of at least 2 percent in at least one treatment group. For laboratory drug-related adverse events, only the results of tests performed on more than 100 patients are shown.

Persistent Fever and Neutropenia : Results of the Safety Analyses



Plan



- ◆ Physiologie rénale « normale » : Rappels
- ◆ « Agression rénale » au cours du sepsis
 - Infection des voies urinaires
 - Pyélonéphrite, Infections urinaires basses, Abscès
 - Infection systémique
 - Syndrome de défaillance multiviscérale
- ◆ Insuffisance rénale aiguë
 - IRA ischémique (Nécrose tubulaire aiguë)
 - Glomérulopathie
 - Néphropathie tubulo-interstitielle
- ◆ **Prévention et traitement**

Prévention de l'IRA au cours du sepsis

- ◆ **Combattre l'HYPOPERFUSION**
 - Hypovolémies vraies
 - Hypovolémies (« relatives »)sepsis
 - Diminution de perfusion rénale (chocs)
 - Facteurs médicamenteux diminuant la perfusion rénale (IEC , AINS)
- ◆ **Monitorer les médicaments néphrotoxiques**
 - Aminoglycosides+++
- ◆ **Eviter les erreurs thérapeutiques**
 - Furosémide et Rhabdomyolyse
 - ◆ *VanHolder. JASN 2000; 11:1553-61*
 - la déshydratation et les produits de contraste
 - ◆ N-Acétyl-cystéine, Bicarbonate, Serum physiologique, Hémodiafiltration...

Prévention de l'IRA

Les mauvais réflexes à éviter...

- ◆ Les diurétiques ne préviennent pas l'IRA. Ils transforment certaines IRA oliguriques en IRA à diurèse conservée. A fortes doses, ils augmentent la mortalité et la durée d'IRA.

Mehta et al. *JAMA* 2002; 288: 2547-53

- ◆ Le mannitol aggrave souvent l'ischémie rénale
- ◆ Le peptide atrial natriurétique n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Allgren et al. *N Engl J Med* 1997; 336 : 828-34

Lewis et al. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 : 767-74

- ◆ La dopamine doit être proscrite

Kellum et al. *Crit Care Med* 2001; 29 : 1526-31

- NB (1) : La Noradrénaline ne diminue pas le DSR et augmente la diurèse chez les patients en choc septique
- NB (2) : Aucune drogue capable d'optimiser la PAM et le débit cardiaque n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport à une autre en terme de préservation de la circulation et de la fonction rénale

Prévention de l'IRA

- ◆ Il n'y a aucun traitement spécifique de la prévention de l'insuffisance rénale aiguë.
- ◆ Traiter la cause+++
- ◆ Le maintien de la PERFUSION RENALE est la seule attitude thérapeutique ayant fait la preuve de son efficacité.
- ◆ Il faut savoir réagir tôt au stade de l'insuffisance rénale fonctionnelle pour éviter la nécrose tubulaire.
- ◆ Les médicaments sont dans l'immense majorité des cas inutiles voire dangereux.
 - ◆ Thadhani *et al.* *NEJM* 1996; 334:1448-60
 - ◆ Esson *et al.* *Ann Intern Med* 2002; 137:744-52
 - ◆ Singri *et al.* *JAMA* 2003; 289:747-51
 - ◆ Schrier *et al.* *NEJM* 2004; 351:159-69
 - ◆ Lameire *et al.* *Lancet* 2005; 365:417-430

Traitement de l'hypovolémie : Colloïdes et IRA

Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study

Schortgen et al, *Lancet* 2001

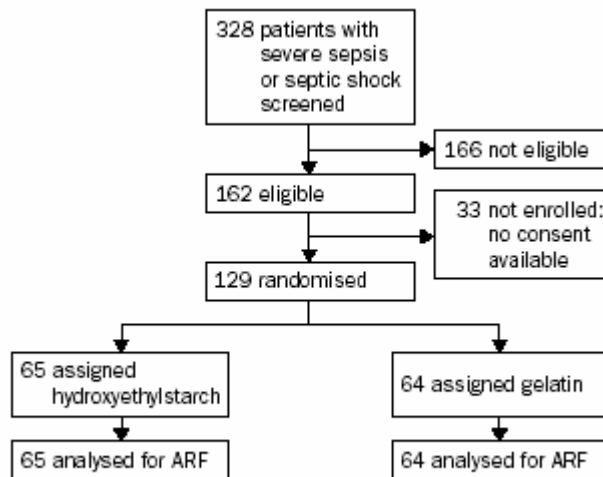
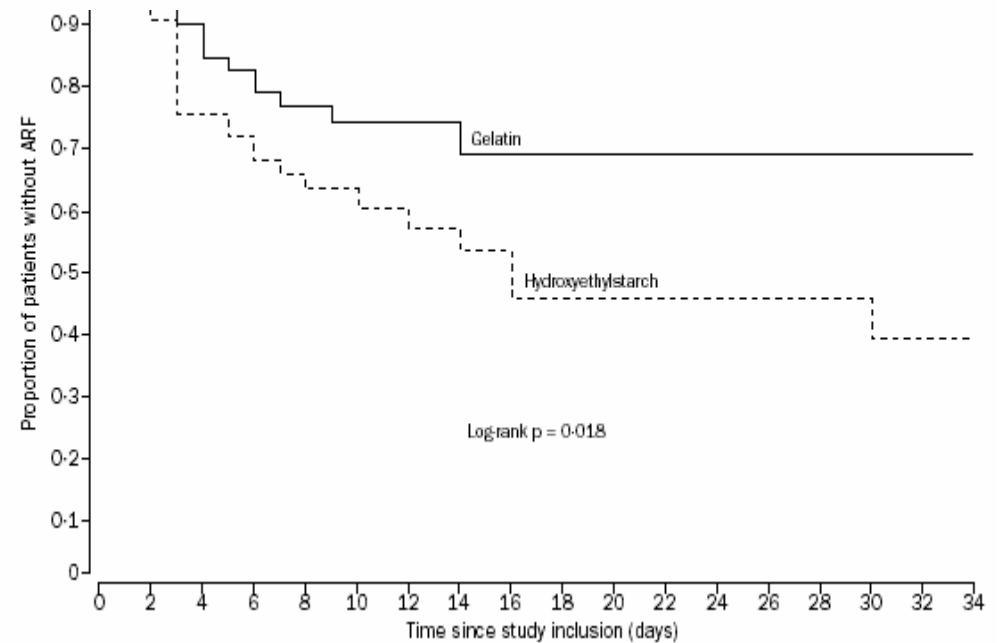


Figure 1: Trial profile



Risk factor	Adjusted odds ratio (95% CI)	p
Fluid loading before inclusion	0.33 (0.14–0.77)	0.011
Mechanical ventilation at inclusion	4.02 (1.37–11.8)	0.013
Hydroxyethylstarch	2.57 (1.13–5.83)	0.026

Table 2: Multivariate analysis of risk factors for ARF

Traitement de l'IRA : Epuration Extra-Rénale

Quelle technique ?

- ◆ Filtration ou convection
 - ◆ Eau + NaCl + molécules de PM < 30-40000 dalton
- ◆ Dialyse ou diffusion
 - ◆ Electrolytes et molécules de PM < 300 dalton

Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial

Vinsonneau et al, *Lancet* 2006

Interpretation These data suggest that, provided strict guidelines to improve tolerance and metabolic control are used, almost all patients with acute renal failure as part of multiple-organ dysfunction syndrome can be treated with intermittent haemodialysis.

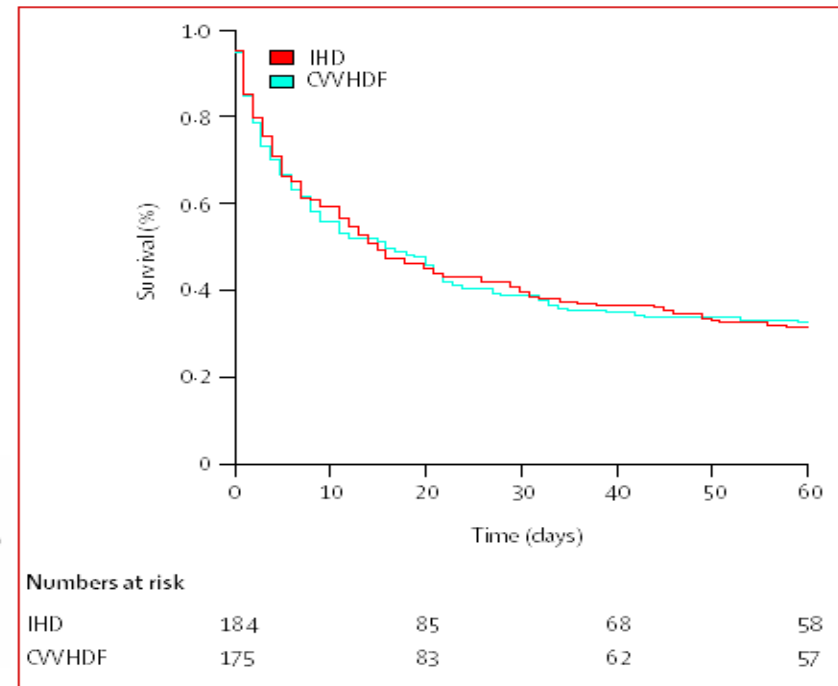
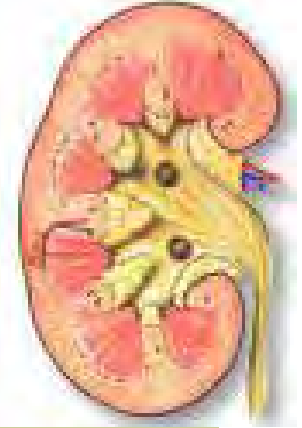


Figure 2: Estimation of survival rate according to treatment group
IHD=intermittent haemodialysis, CVVHDF=continuous venovenous haemodiafiltration.

CONCLUSIONS



Savoir évoquer une atteinte rénale d'origine infectieuse?

- ♦ **Il existe une faible concordance entre le diagnostic clinico-biologique et le diagnostic histologique**
- ♦ La certitude d'une relation directe entre le pathogène et l'atteinte rénale est difficile à apporter si le pathogène n'est pas mis en évidence dans le parenchyme rénal et s'il existe des facteurs confondants.
- ♦ Evoquer une IRA non liée à une NTA ischémique devant, en théorie:
 - ♦ l'absence de désordre hémodynamique
 - ♦ une dysfonction rénale apparue progressivement
 - ♦ une anomalie du sédiment urinaire (BU précoce)
 - ♦ l'existence de signes extra-rénaux
- ♦ La réalisation d'une PBR est nécessaire pour caractériser les lésions rénales
- ♦ Le « traitement » de la NTA ischémique est essentiellement préventif, lié au traitement de la cause et à la limitation de la iatrogénie