

Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?



Lara Zafrani
Médecine Intensive Réanimation
INSERM UMRS 1160
Hôpital Saint-Louis

Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?

IRA fonctionnelle versus nécrose tubulaire aiguë ?

Quelles lésions histologiques au cours du sepsis ?

Mécanismes de l'IRA septique

Quelles nouveautés thérapeutiques ?

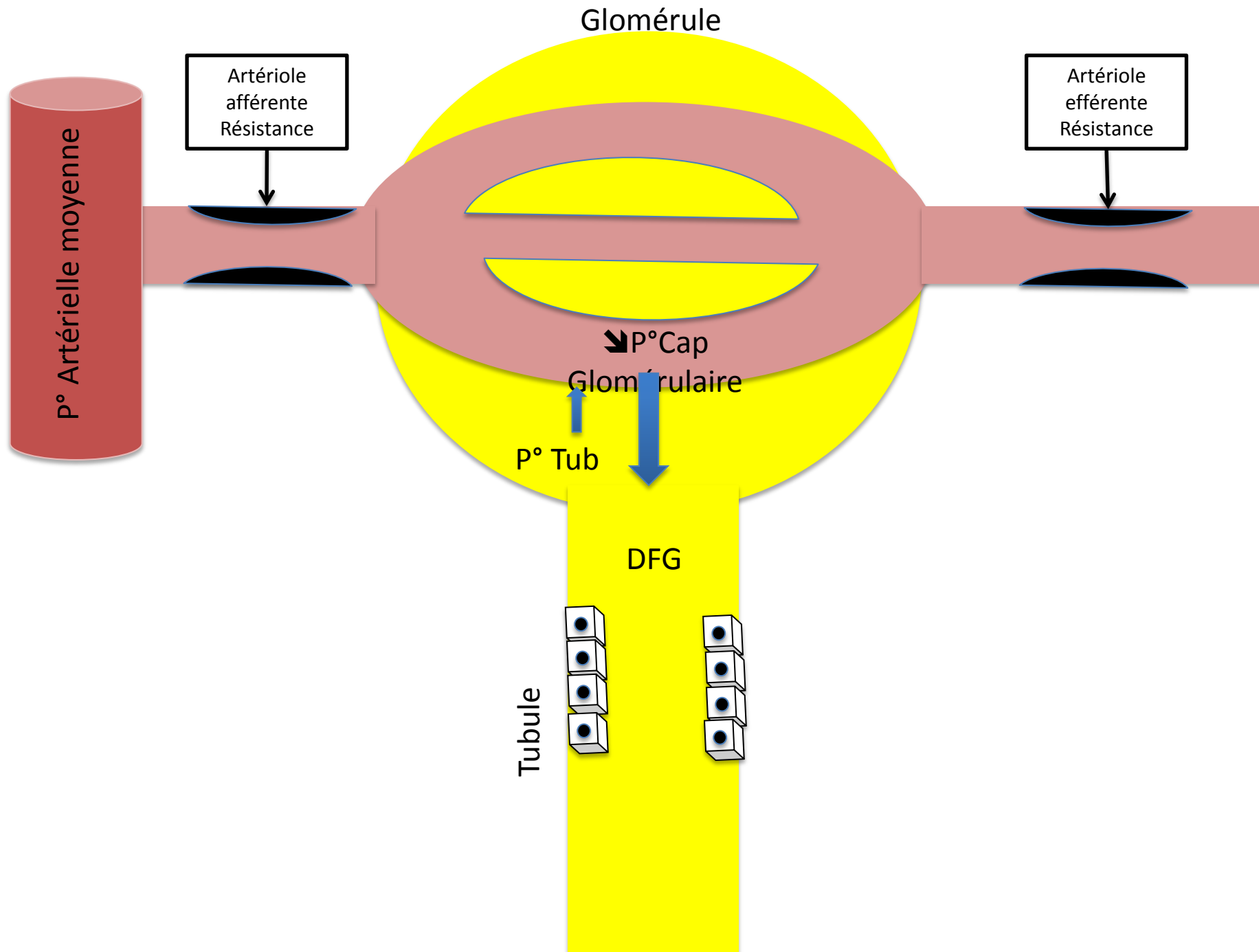
Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?

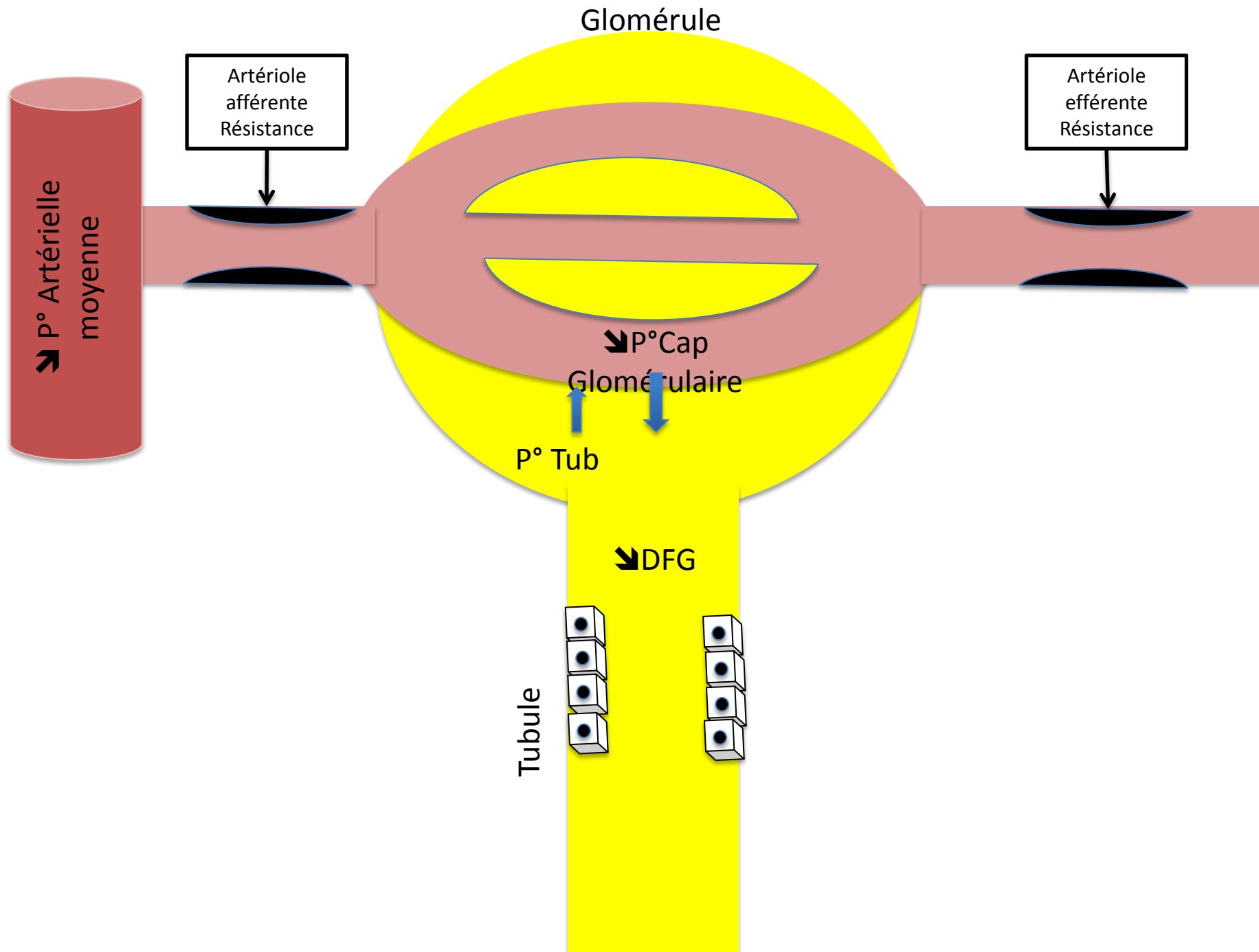
IRA fonctionnelle versus nécrose tubulaire aiguë ?

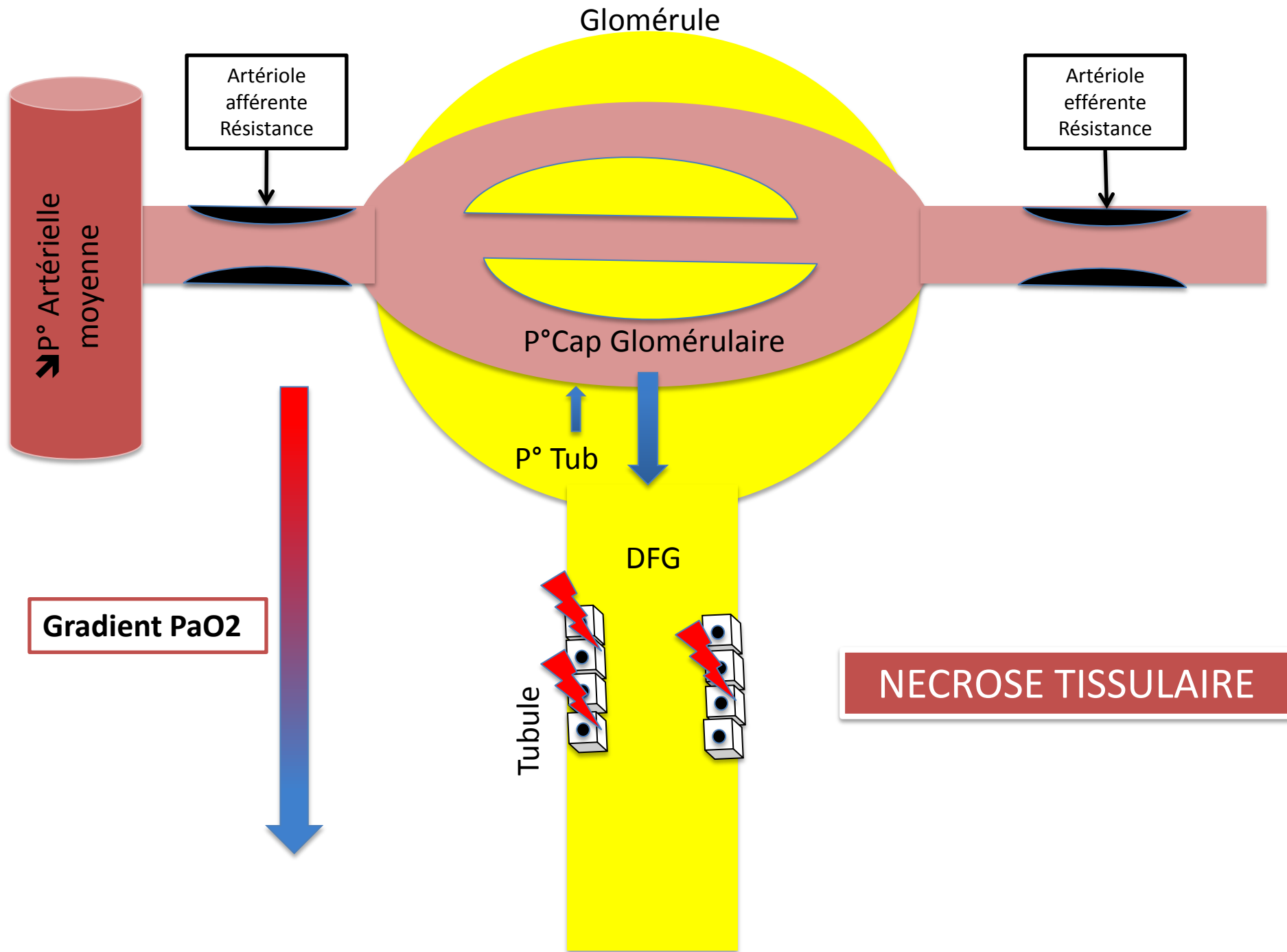
Quelle lésions histologiques au cours du sepsis ?

Mécanismes de l'IRA septique

Quelles nouveautés thérapeutiques ?







IRA fonctionnelle versus nécrose tubulaire aiguë ?

Une vision simpliste ?

IRA fonctionnelle

- Diminution du DFG en réponse à une hypovolémie relative ou absolue
 - Vasoconstriction des artéioles glomérulaires afférentes
 - Absence de lésion tubulaire

Nécrose tubulaire aiguë

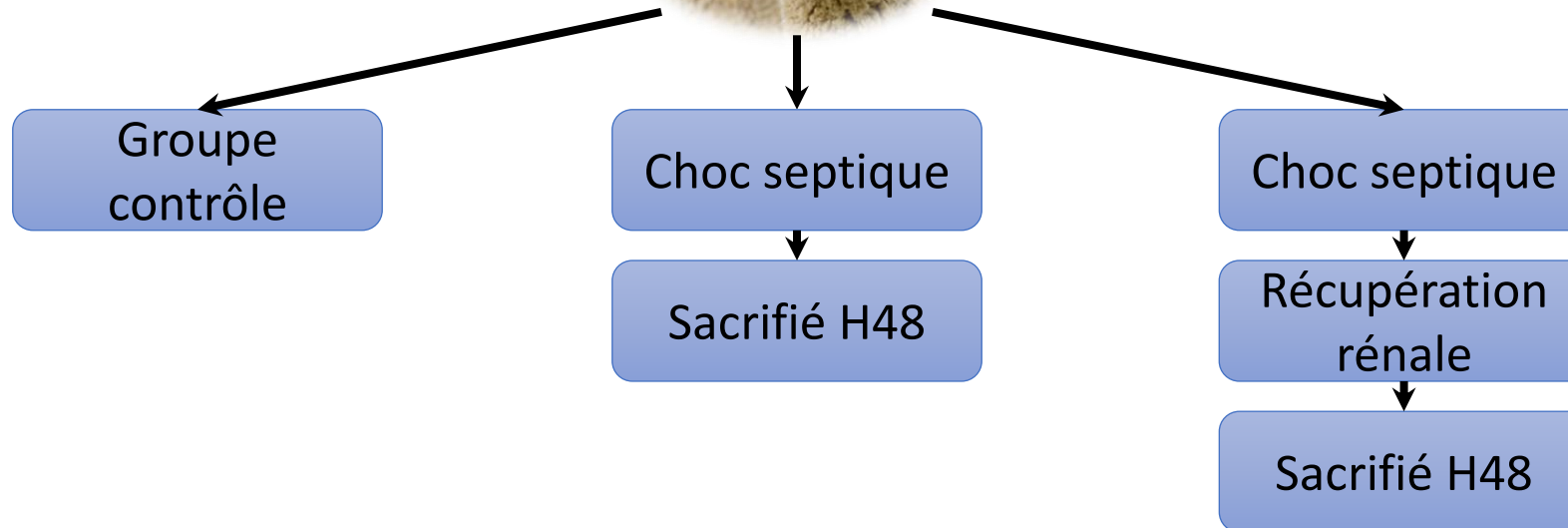
- Vasoconstriction rénale intense
 - Inflammation
 - Hypoxie rénale
- Altérations structure et fonction tubulaire
- Nécrose tubulaire et apoptose avec occlusion luminale (casts)

Continuum IRA fonctionnelle/IRA ischémique ??



SIGNALING PATHWAY	iAKI - ISCHEMIA REPERFUSION			vAKI - VOLUME DEPLETION		
	CORTEX	OSOM	ISOM	CORTEX	OSOM	ISOM
CALCIUM						
CHEMOKINE						
ERBB						
HIF						
HIPPO						
JAK/STAT						
MAPK						
NFκB						
NOD-LIKE						
P53						
PPAR						
TGF-β						
TLR						
VEGF						
WNT						

« Une vasoconstriction rénale intense » ?

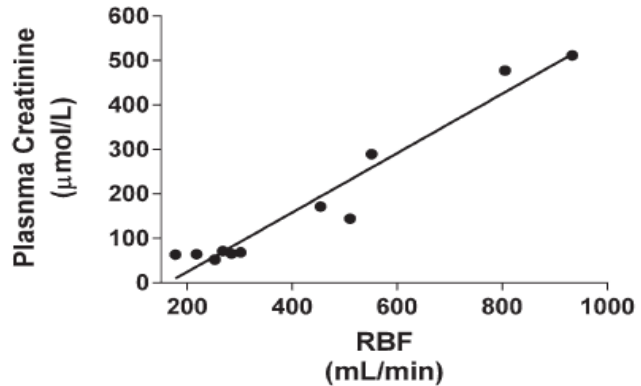


Hémodynamique

Biologie

Histologie
Immunohistochimie

❑ Fonction rénale et débit sanguin rénal



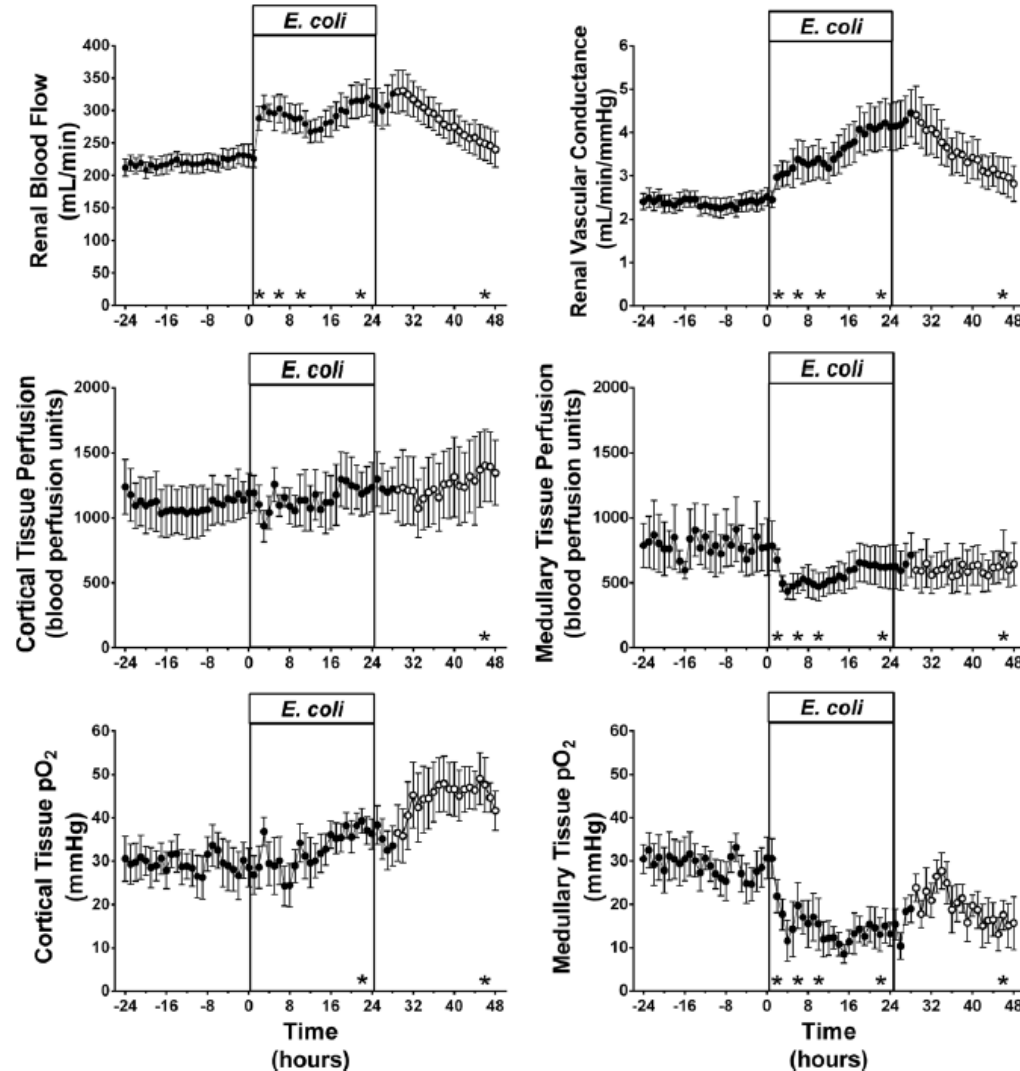
❑ Histologie

- Pas de nécrose tubulaire
- Pas d'inflammation tissulaire
- Pas d'infiltration tissulaire (neutrophiles, macrophages)
- Apoptose majorée dans le groupe « récupération rénale »



Cortical and Medullary Tissue Perfusion and Oxygenation in Experimental Septic Acute Kidney Injury

Calzavacca, Crit Care Med 2015



Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?

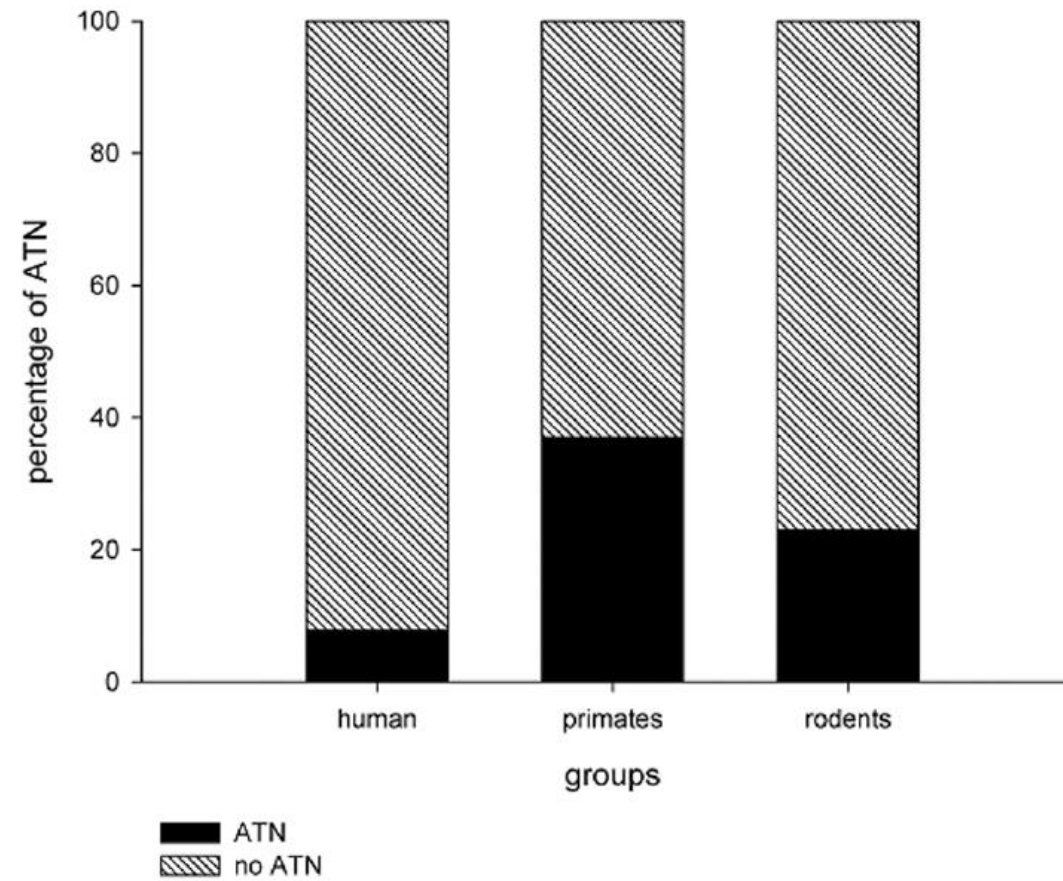
IRA fonctionnelle versus nécrose tubulaire aiguë ?

Quelle lésions histologiques au cours du sepsis ?

Mécanismes de l'IRA septique

Quelles nouveautés thérapeutiques ?

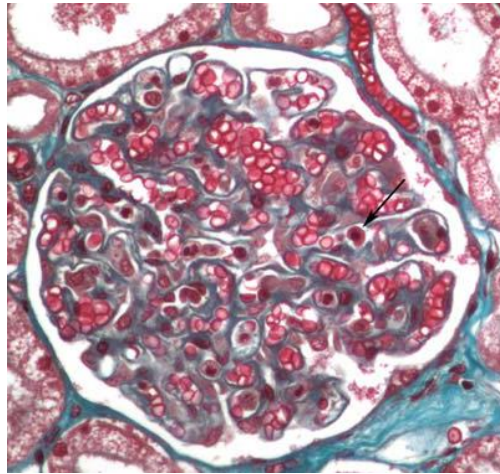
« Nécrose tubulaire et apoptose »



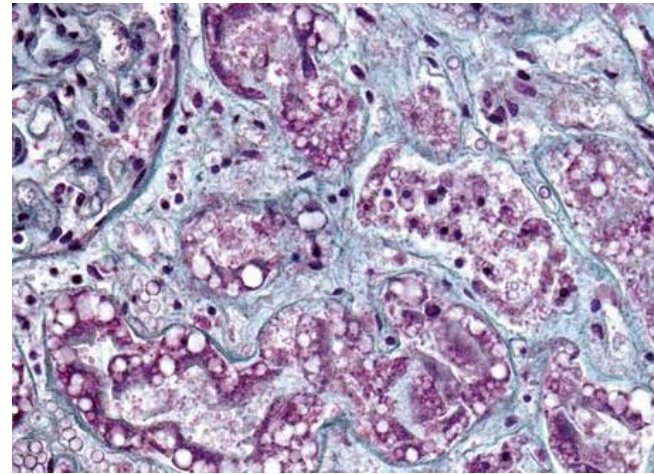
« Nécrose tubulaire et apoptose »

Sepsis

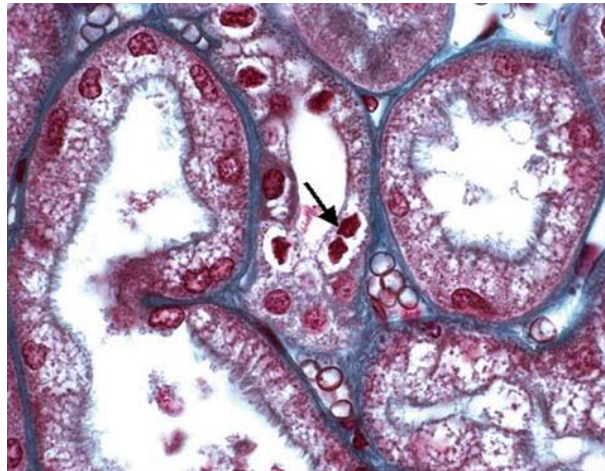
Infiltration
PNN, monocytes,
macrophages



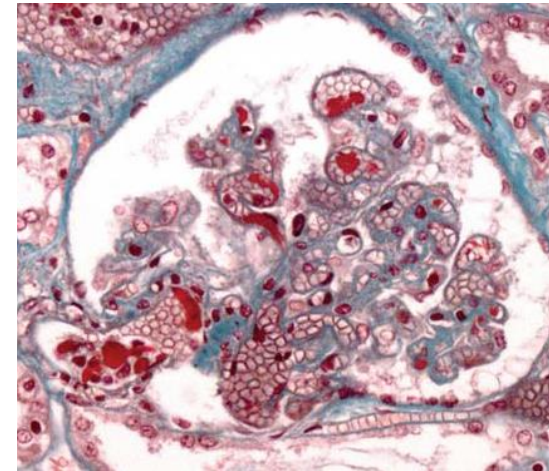
Lésions tubulaires
aiguës ⇨ nécrose



Apoptose cellulaire

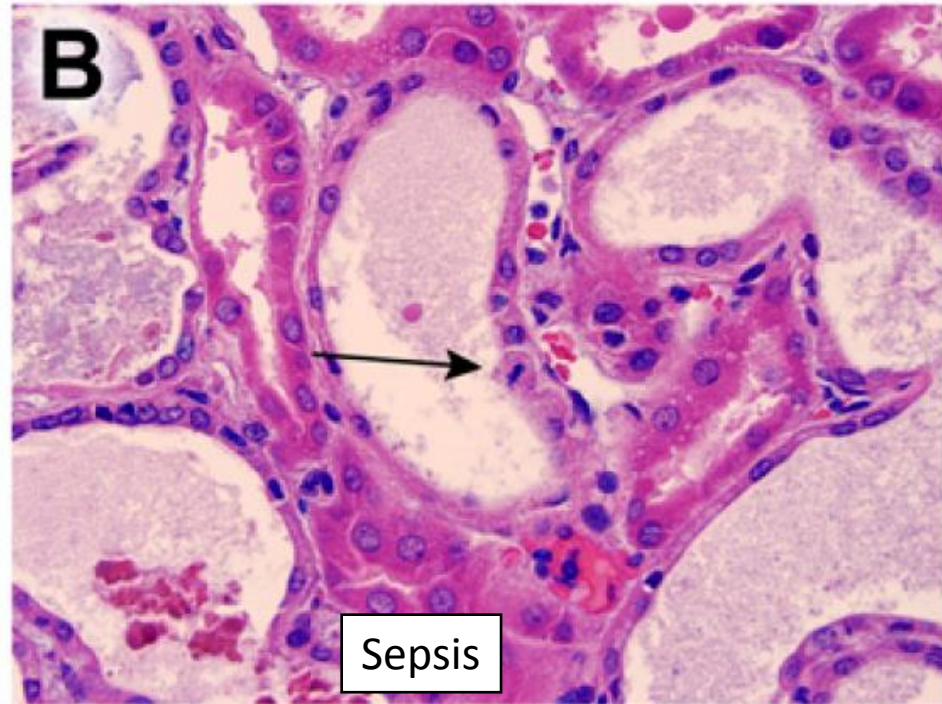
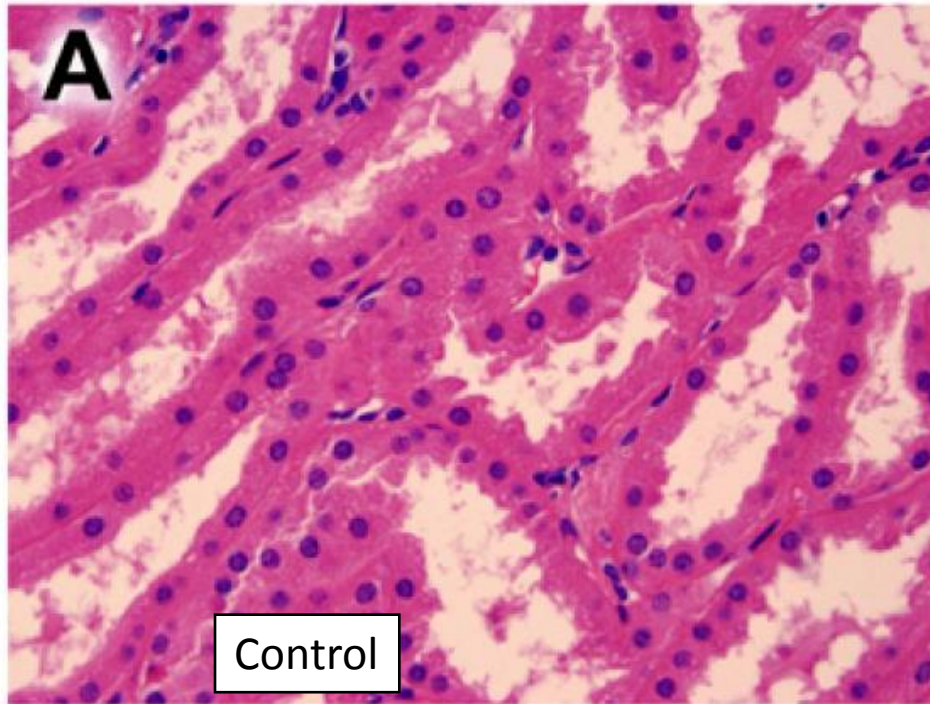


Congestion
vasculaire
± thrombi



« Nécrose tubulaire et apoptose »

Sepsis



Lésions focales +++

Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis

Findings	Controls (n=20)	Sepsis (n=39)	p
Score lésions tubulaires aiguës	0.25 ± 0.64	1.26 ± 0.82	<0.05
Vacuolisation tubulaire	3 (15%)	30 (77%)	<0.05
Calcium-Phosphate	1 (5%)	18 (46%)	<0.05
Thrombi glomérulaires	0 (0%)	1 (3%)	ns
Inflammation interstitielle	3 (15%)	30 (77%)	<0.05
% Glomérulosclerose	0.8 ± 2.7%	8.1 ± 7.8%	<0.05
Fibrose interstitielle	1 (5%)	29 (74%)	<0.05

Lésions focales +++

Il y a de la nécrose tubulaire, mais pas que...
Peu de lésions histologiques, très focales et variées

Ce n'est probablement pas l'évolution d'une insuffisance rénale fonctionnelle

Le débit sanguin rénal n'est pas diminué mais il existe des anomalies de la microcirculation intrarénale

Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?

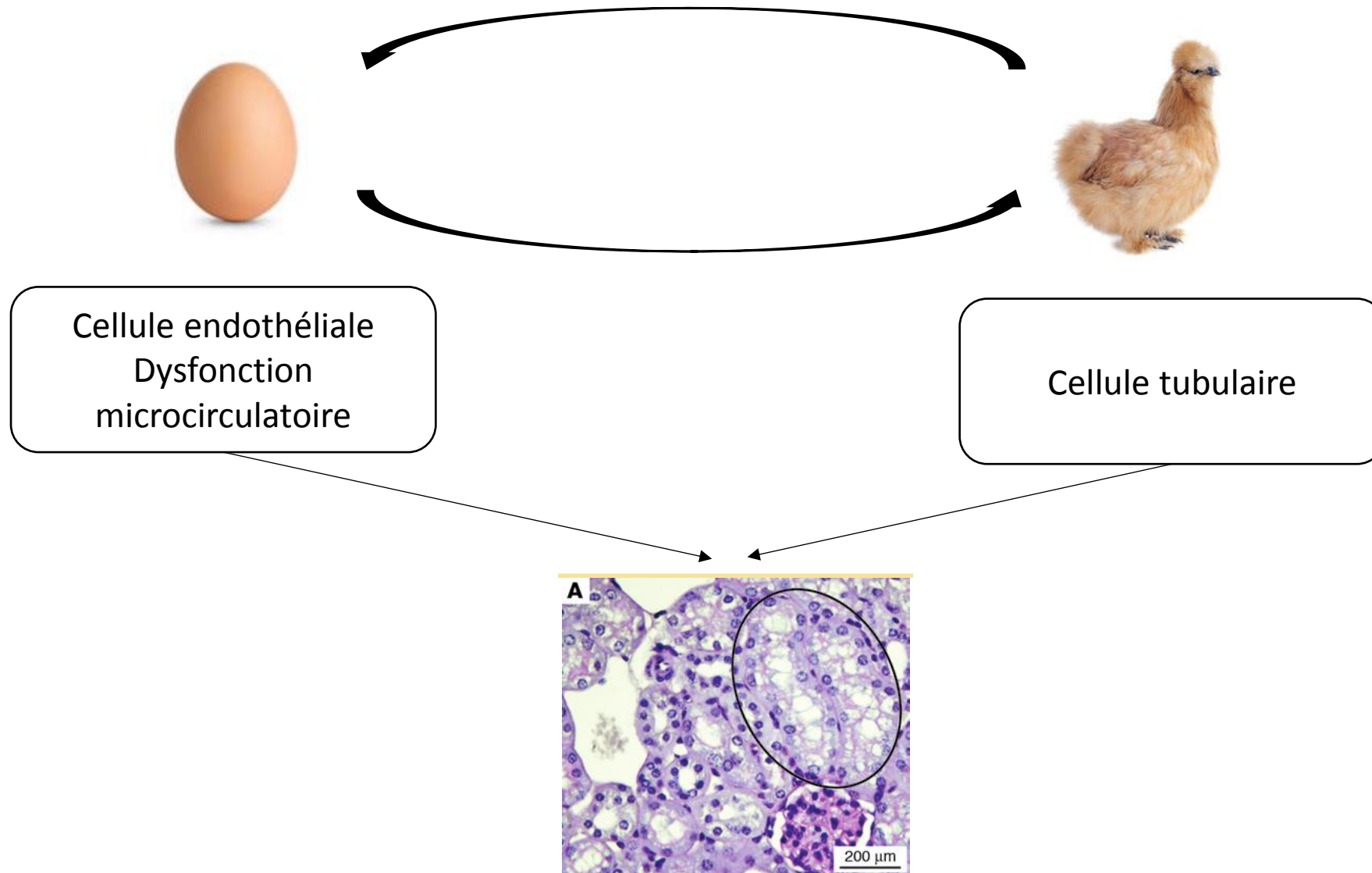
IRA fonctionnelle versus nécrose tubulaire aiguë ?

Quelle lésions histologiques au cours du sepsis ?

Mécanismes de l'IRA septique

Quelles nouveautés thérapeutiques ?

Interactions endothélium/tubule au cours du sepsis



Interactions endothélium/tubule au cours du sepsis

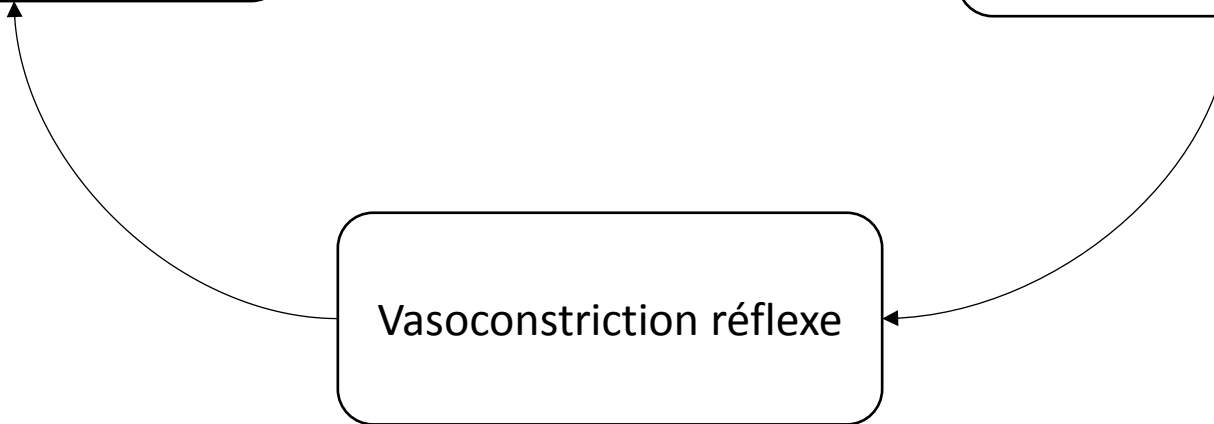


Cellule endothéliale
Dysfonction
microcirculatoire



Cellule tubulaire

Vasoconstriction réflexe



Interactions endothélium/tubule au cours du sepsis

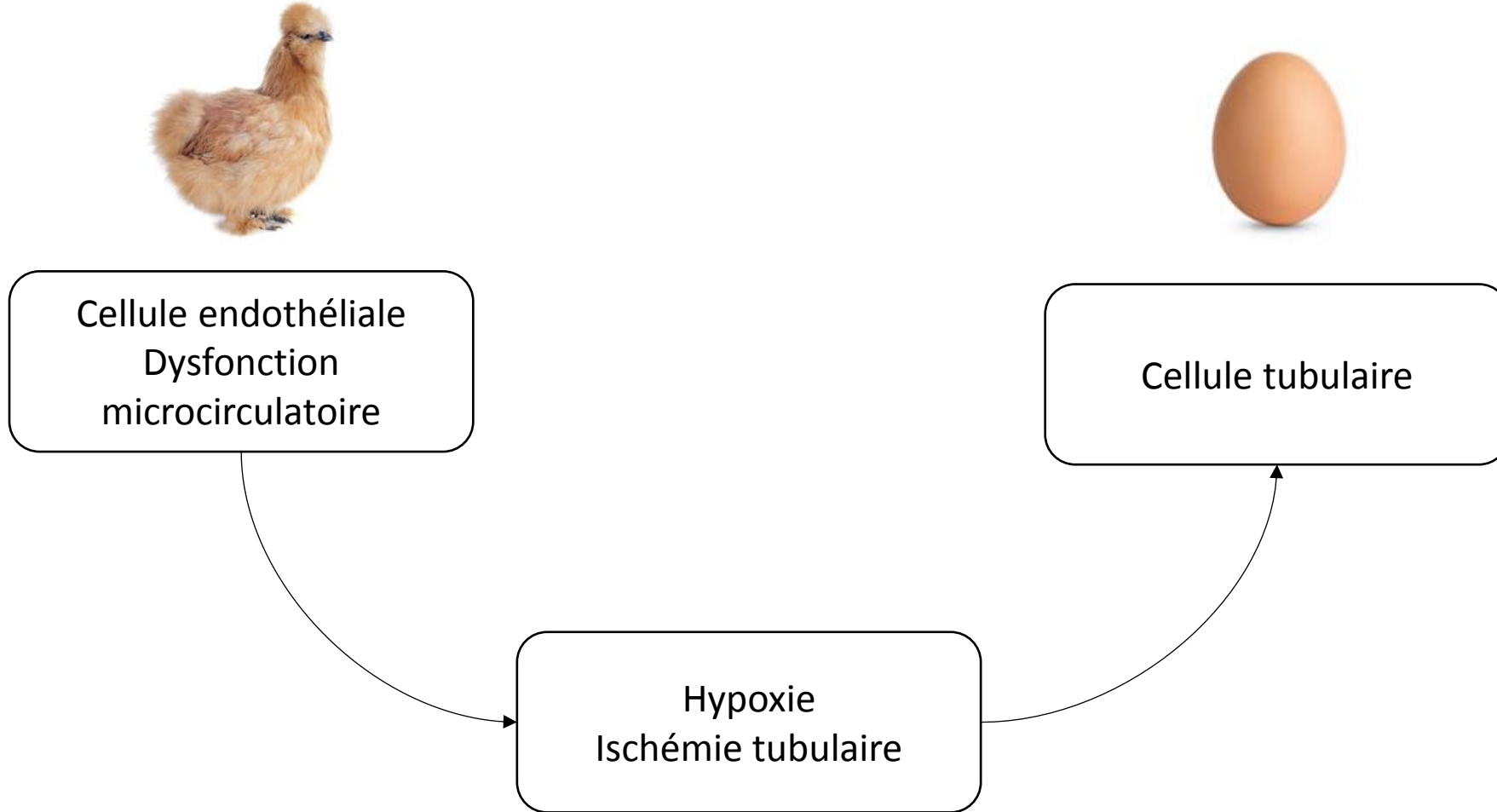


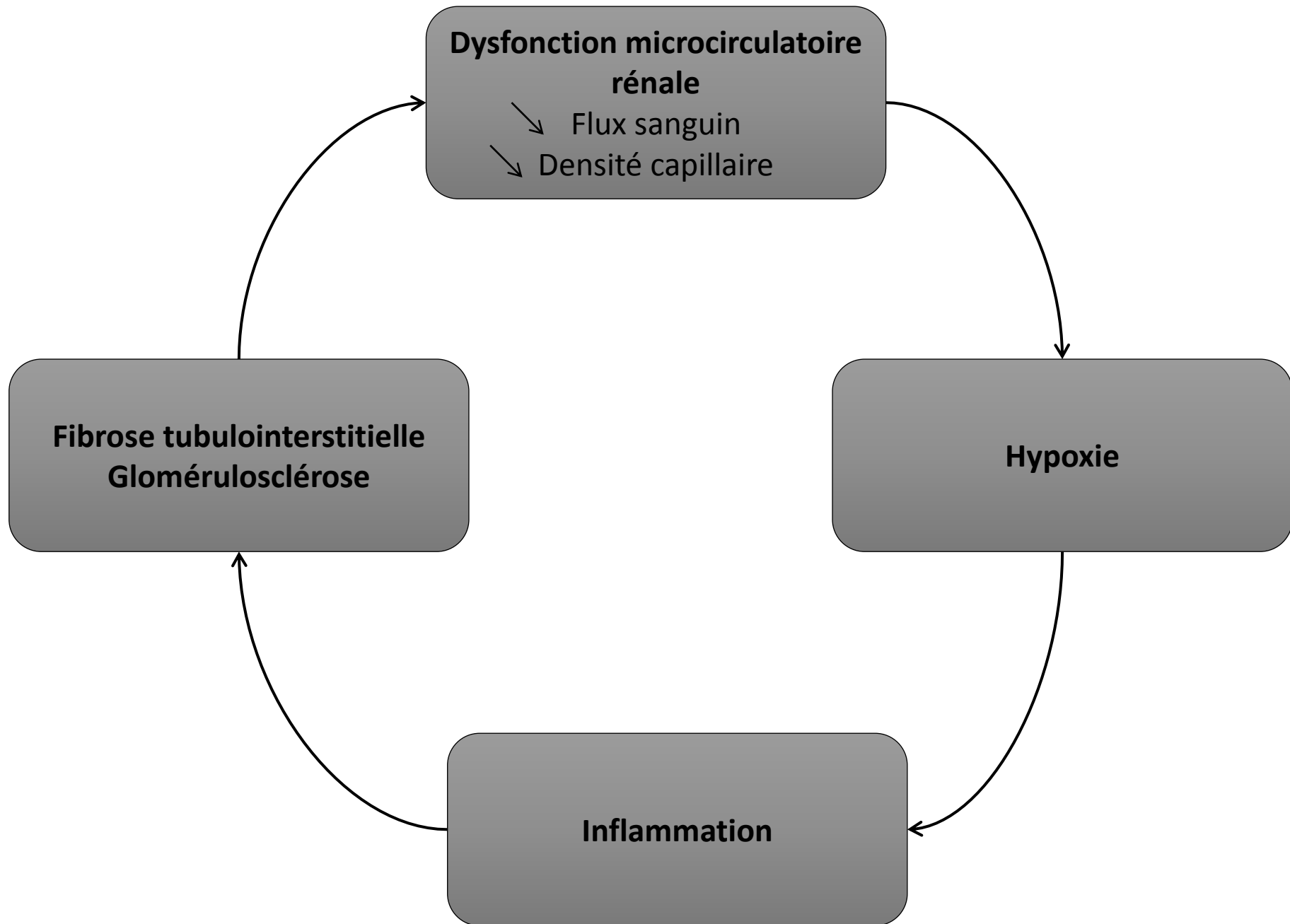
Cellule endothéliale
Dysfonction
microcirculatoire



Cellule tubulaire

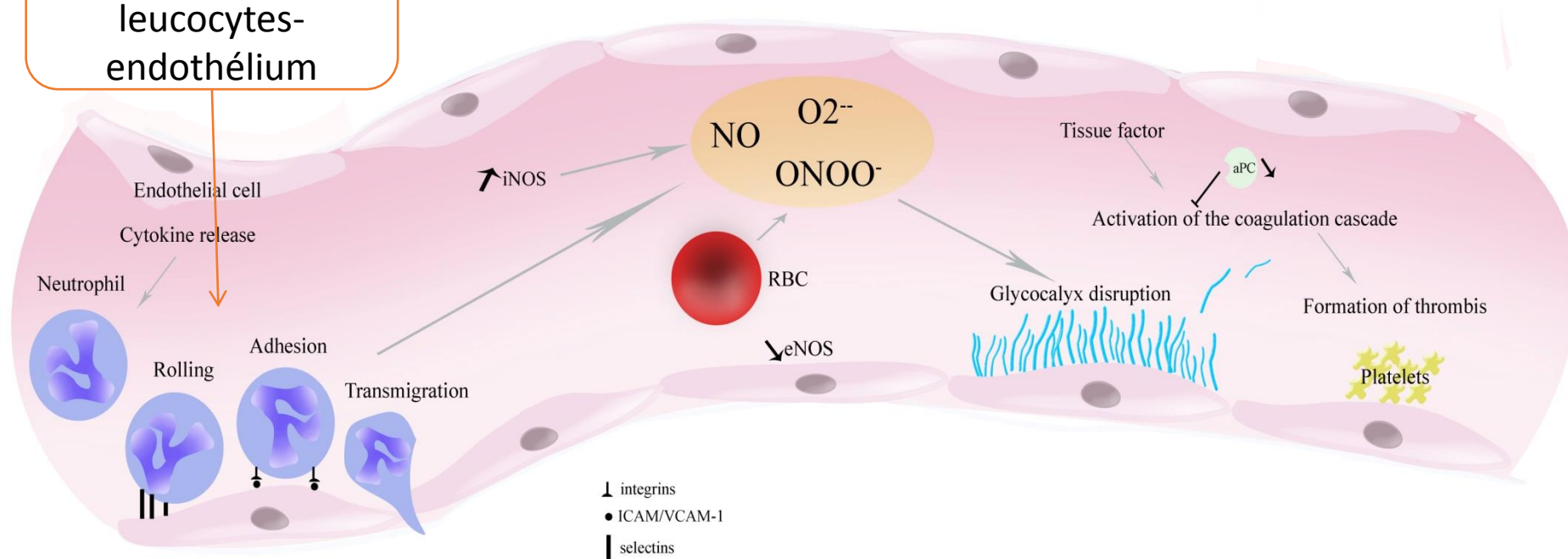
Hypoxie
Ischémie tubulaire



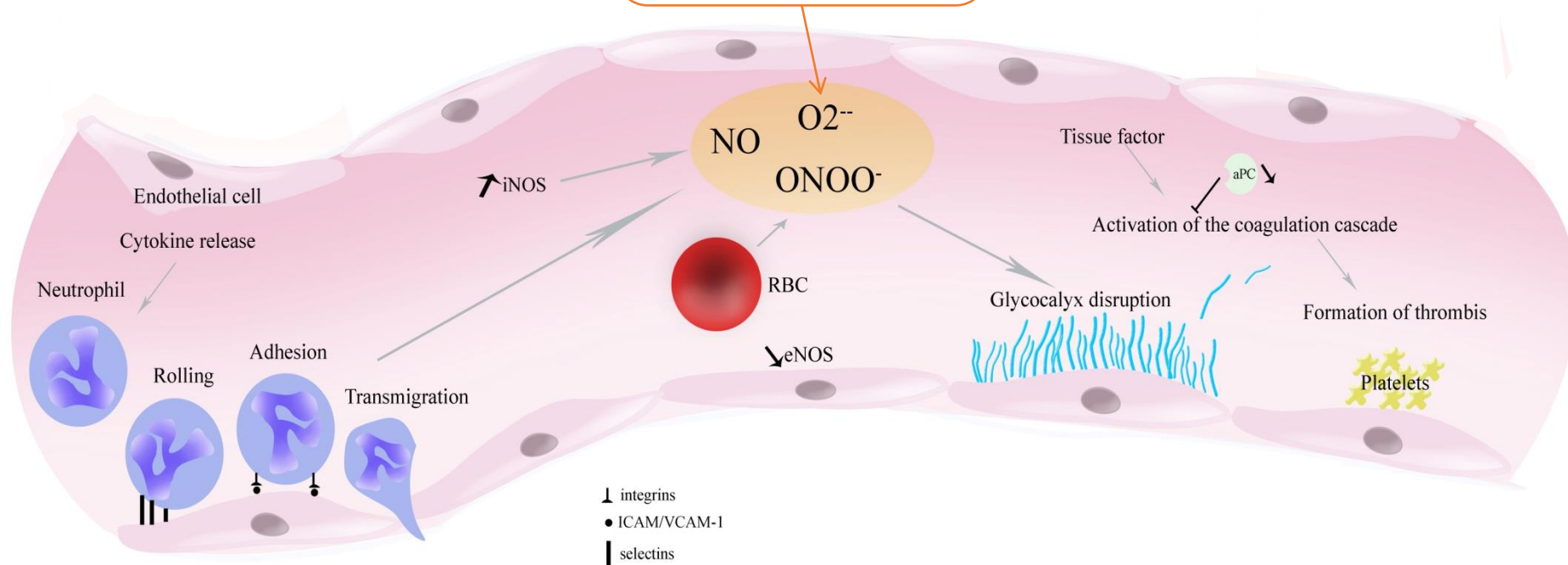


INFLAMMATION

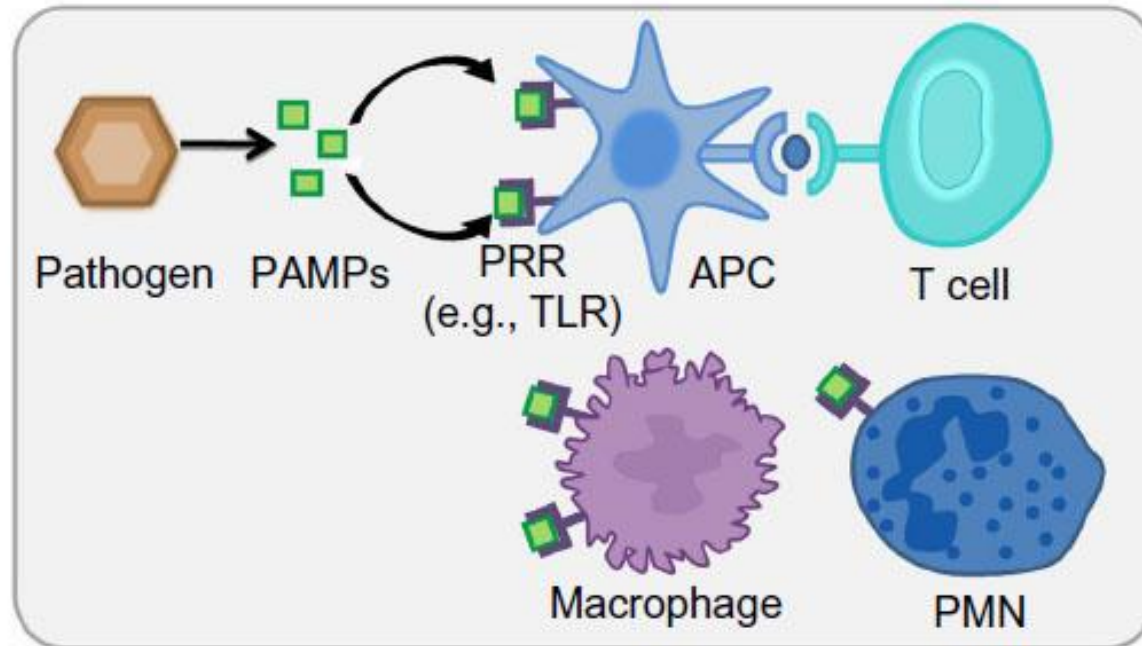
Interactions
leucocytes-
endothélium



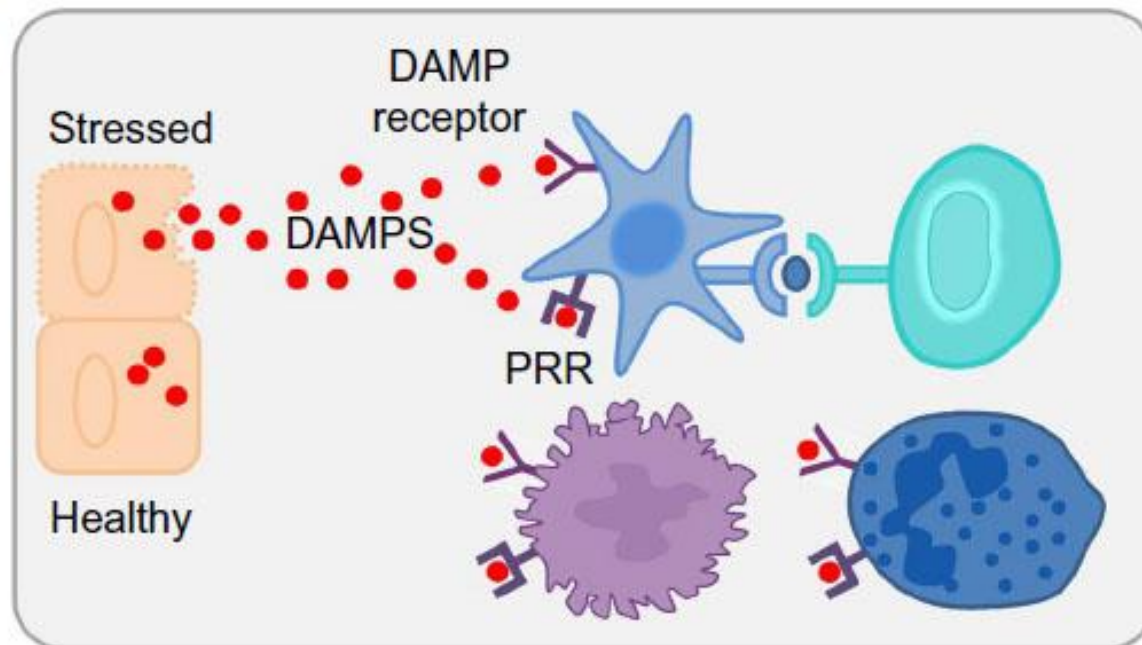
STRESS OXYDATIF- NITROSATIF



Innate immunity

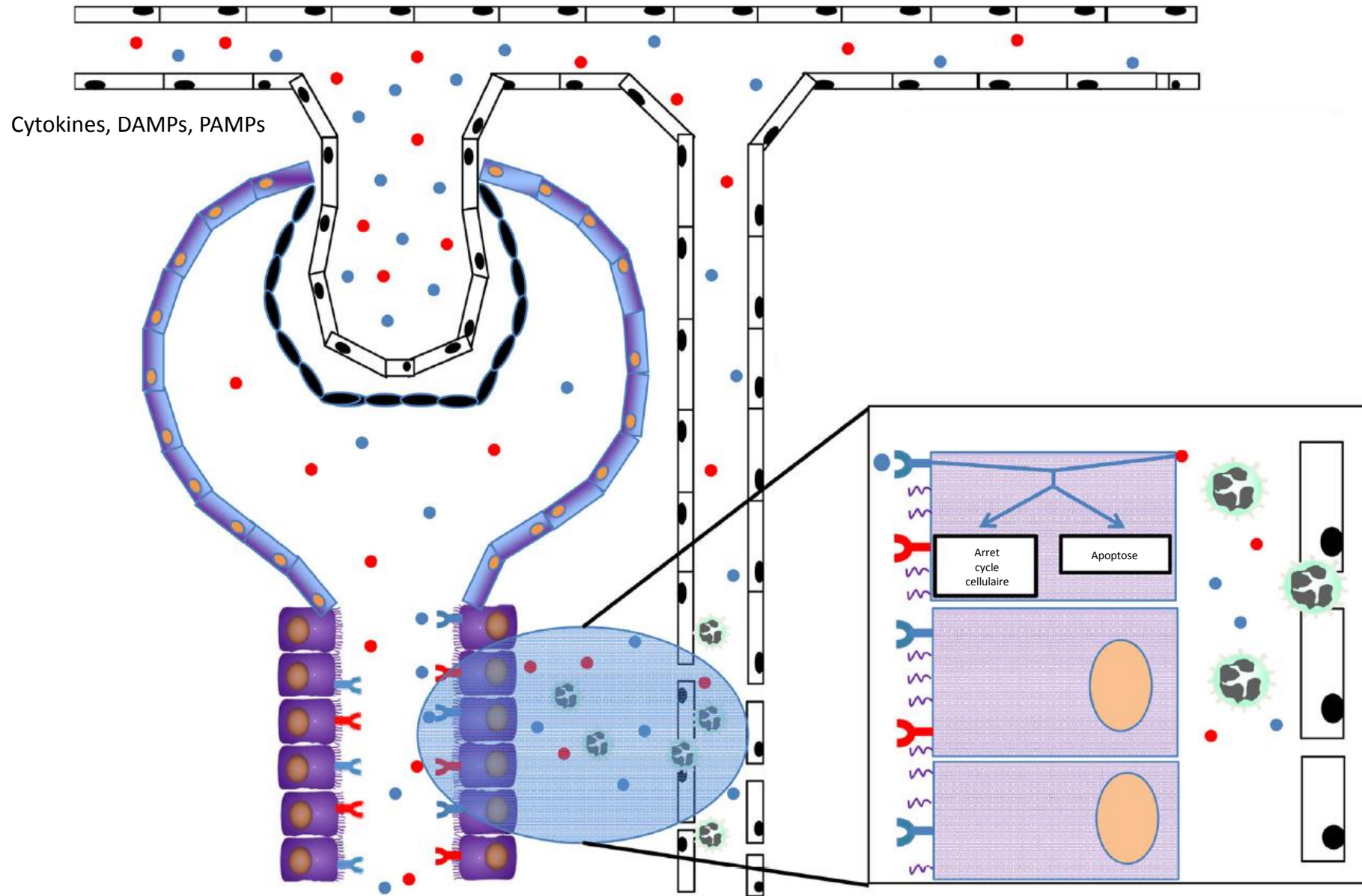


Strangers



Dangers

Cytokines/Chemokines
Recrutement
leucocytaire
Inflammation
Immunité adaptative



Le rein septique : toujours une nécrose tubulaire aiguë ?

IRA fonctionnelle versus nécrose tubulaire aiguë ?

Quelle lésions histologiques au cours du sepsis ?

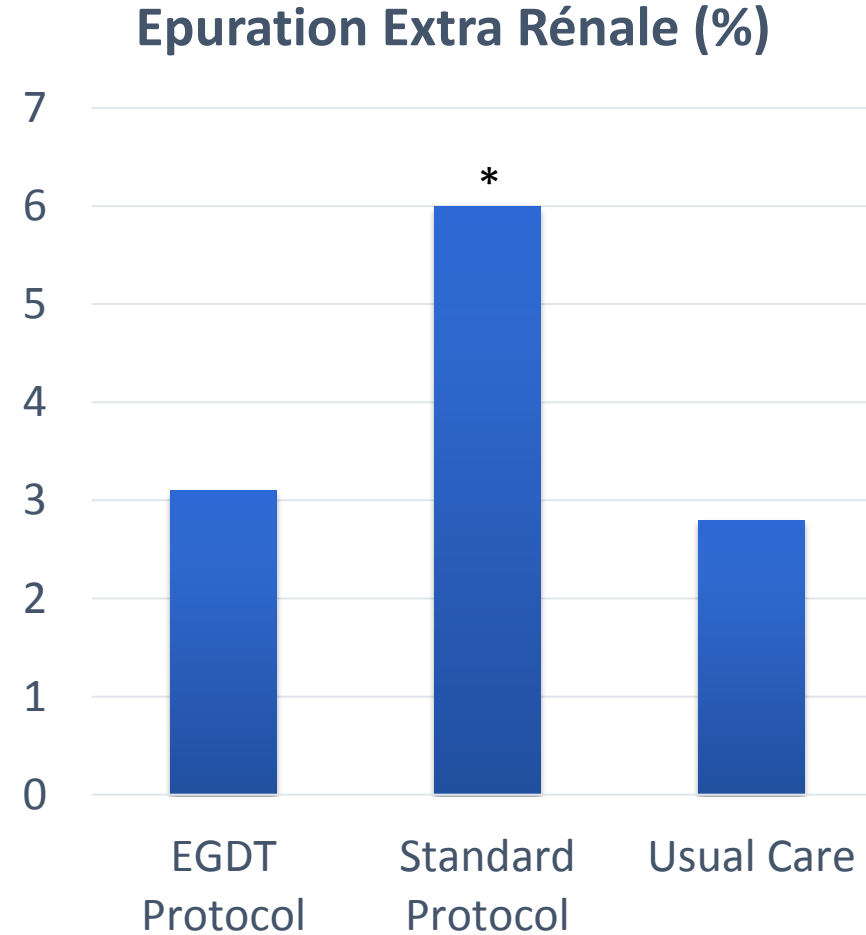
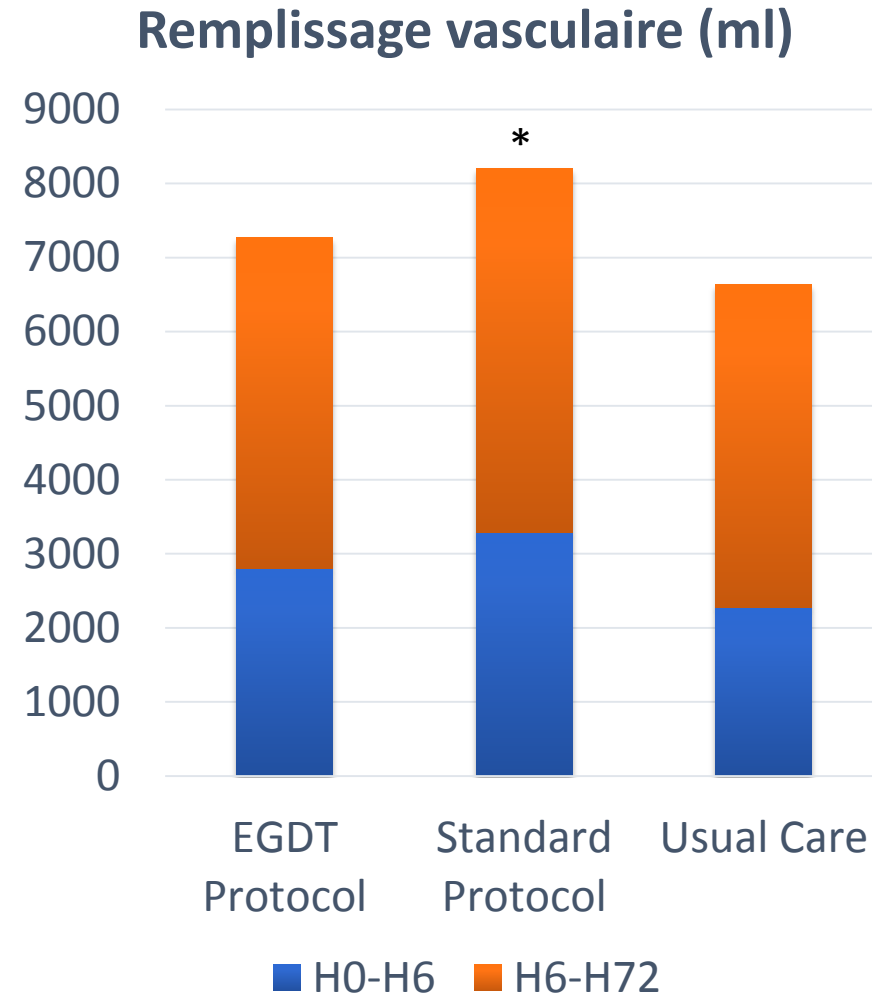
Mécanismes de l'IRA septique

Quelles nouveautés thérapeutiques ?

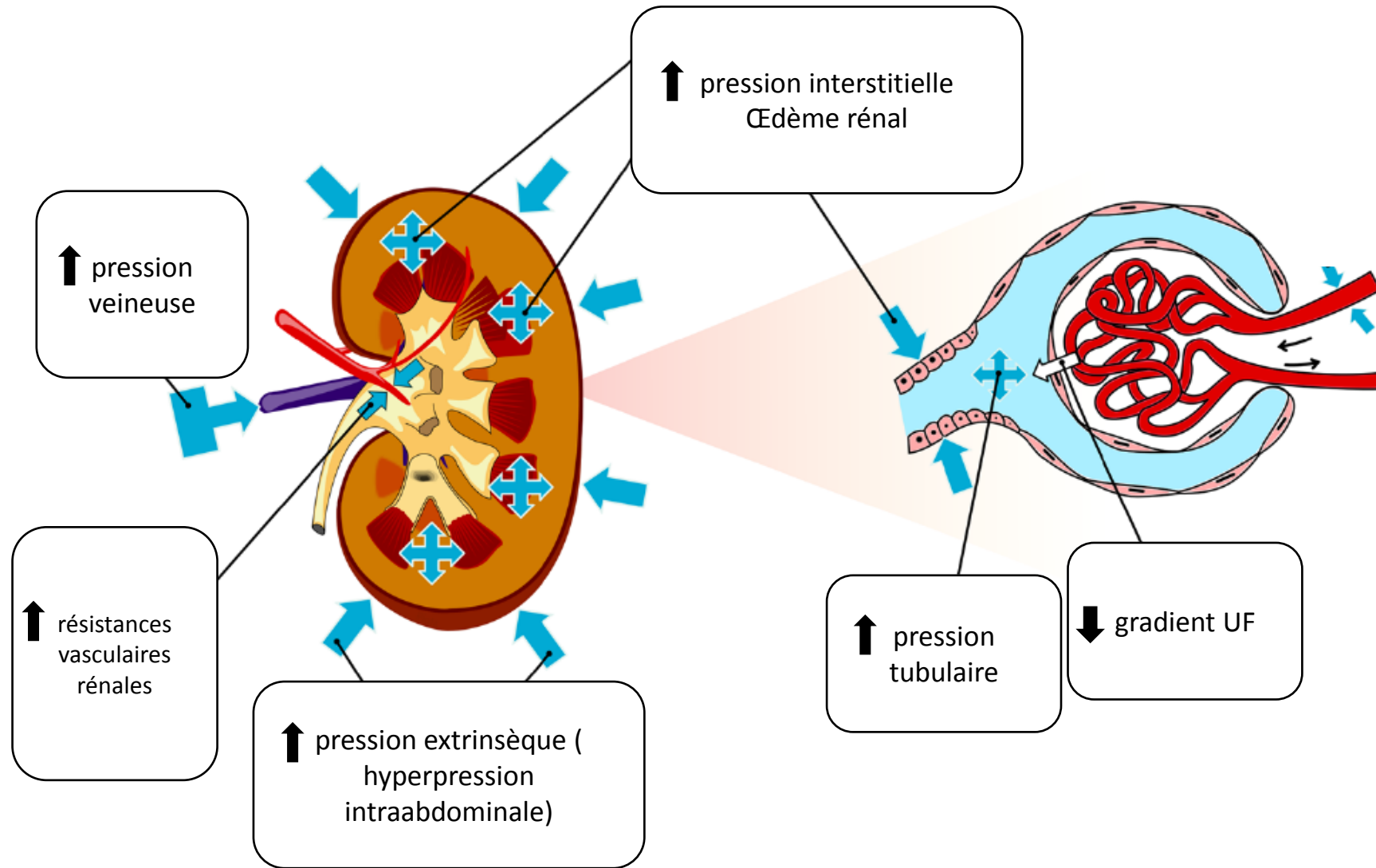
A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock

The ProCESS Investigators*

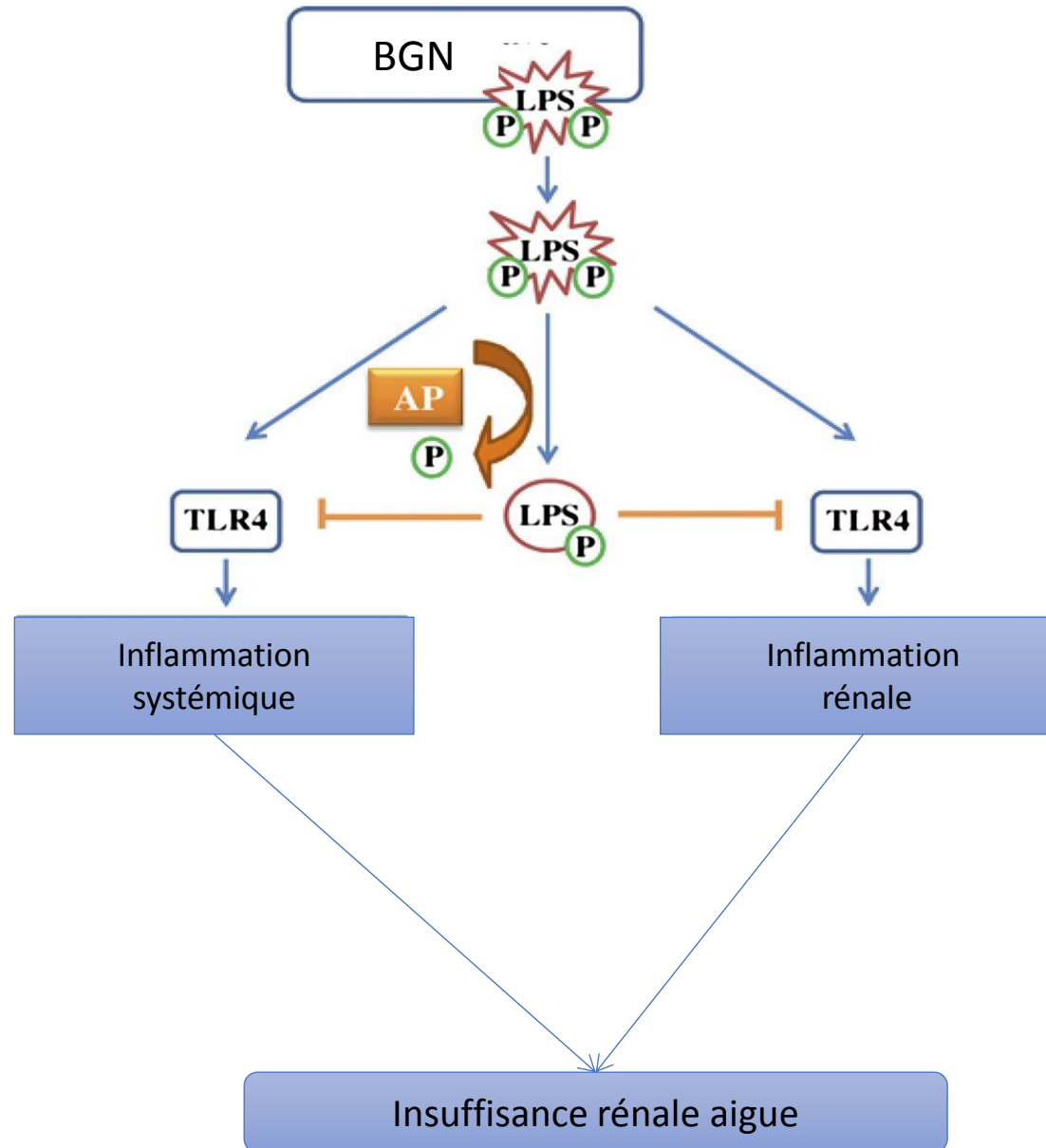
2014



Remplissage vasculaire et AKI : délétère ?



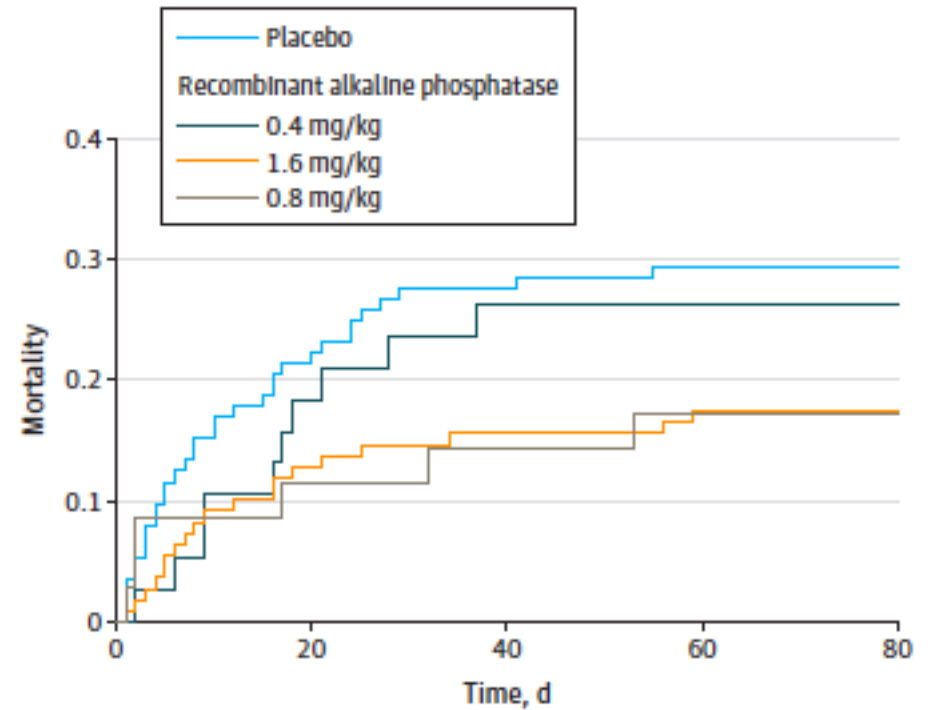
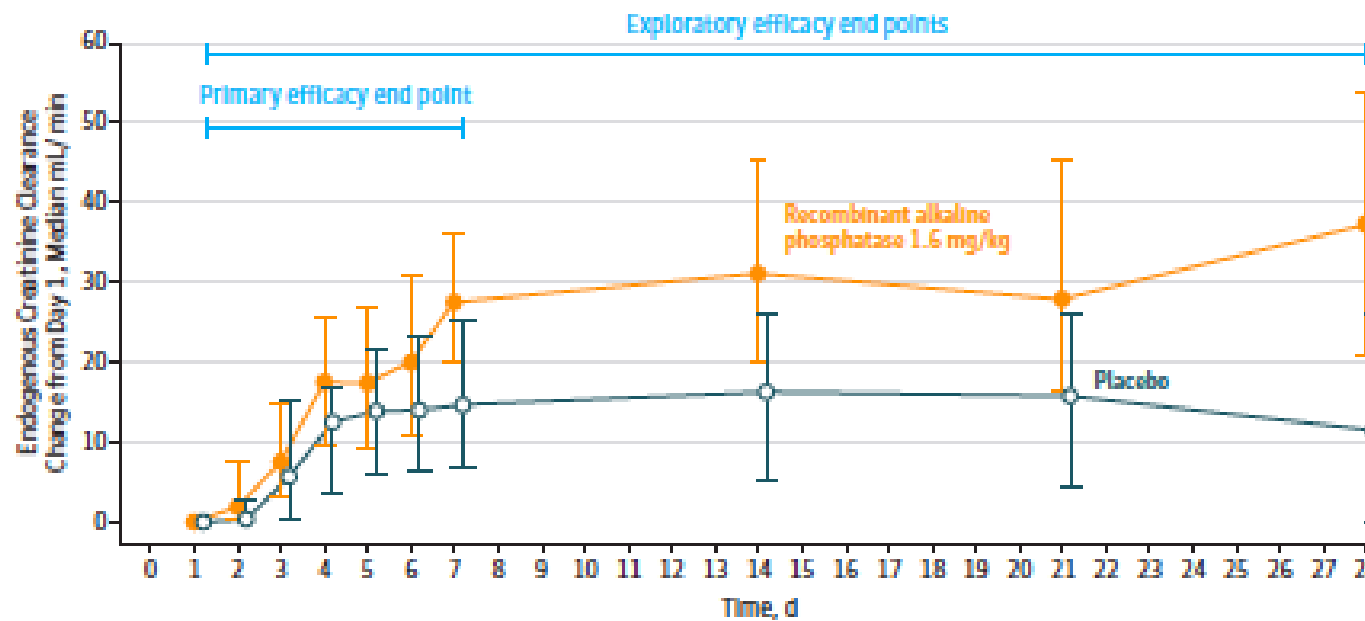
Thérapeutiques anti-inflammatoires ?



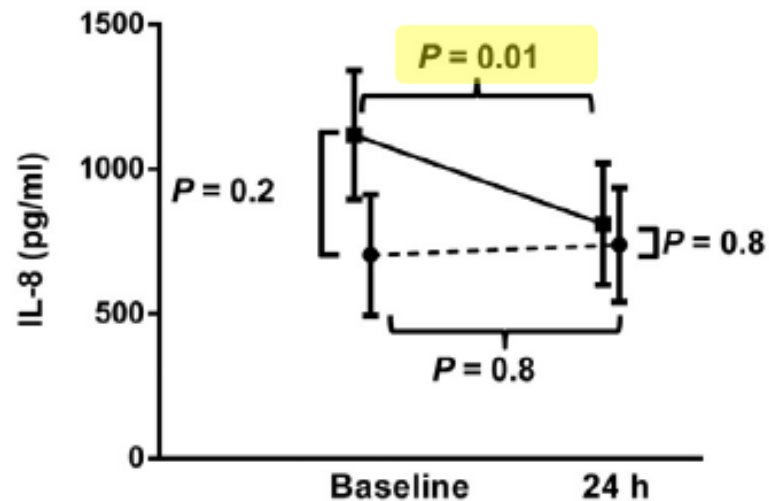
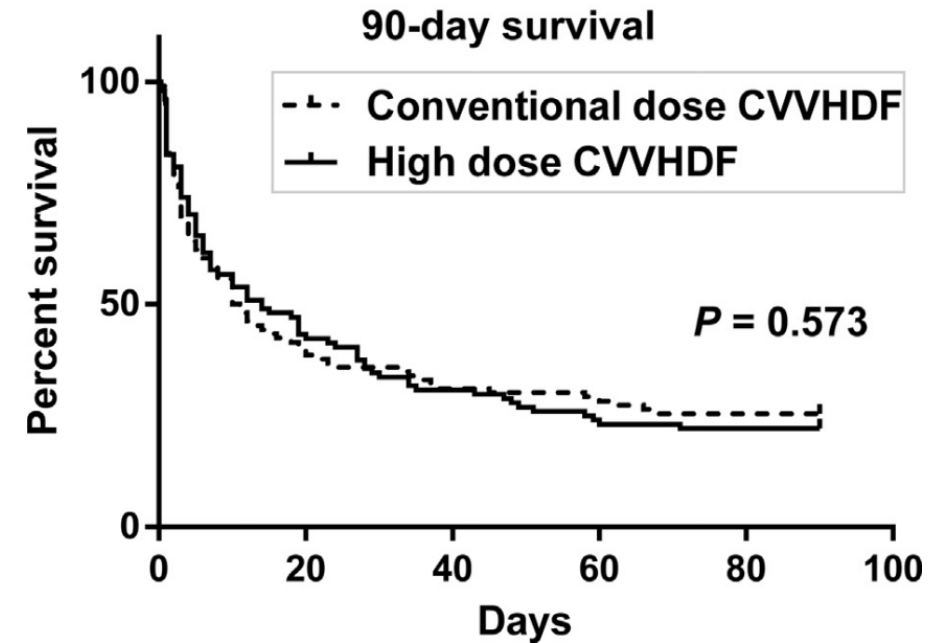
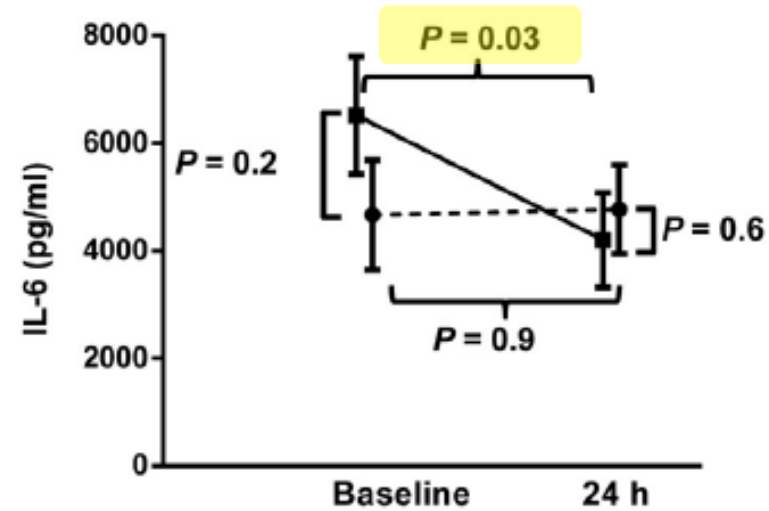
Effect of Human Recombinant Alkaline Phosphatase on 7-Day Creatinine Clearance in Patients With Sepsis-Associated Acute Kidney Injury

A Randomized Clinical Trial

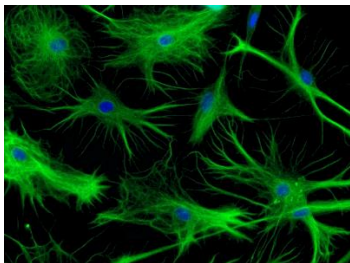
A Change in median ECC



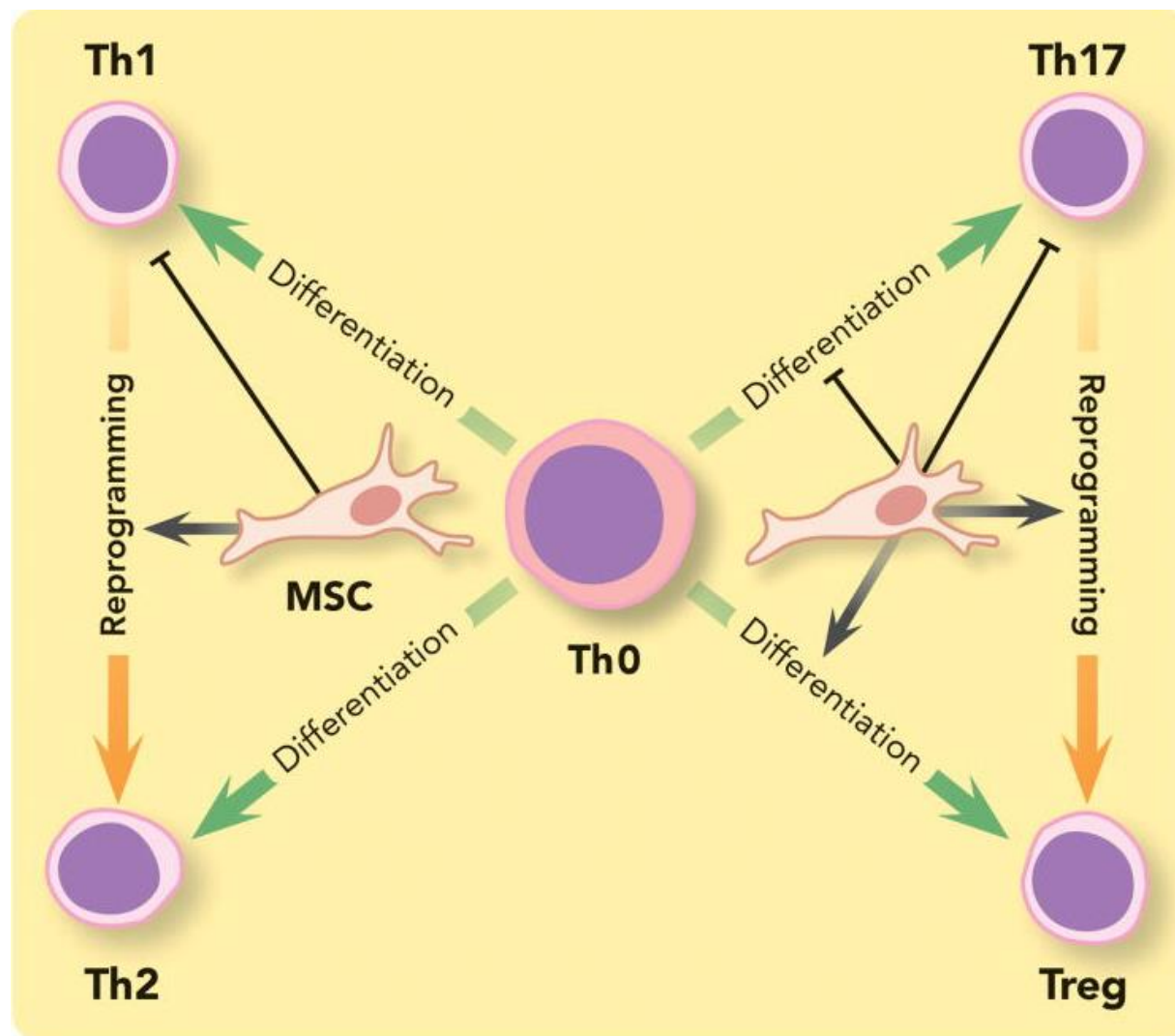
Epurer les cytokines pro-inflammatoires ??



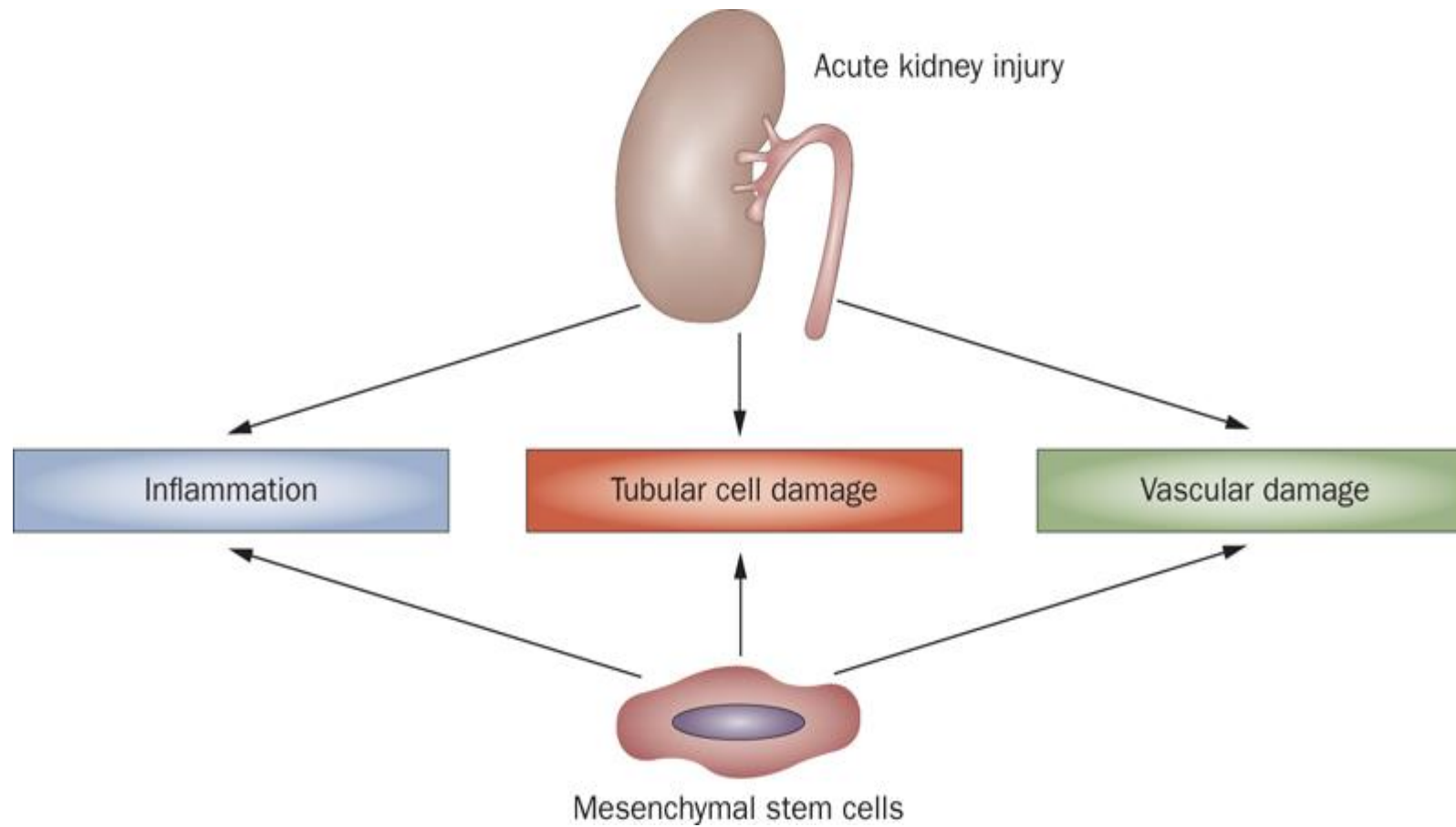
	HR (95% CI)	P
Kidney survival		
28-d	0.96 (0.48-1.93)	0.9
90-d	0.94 (0.46-1.90)	0.9

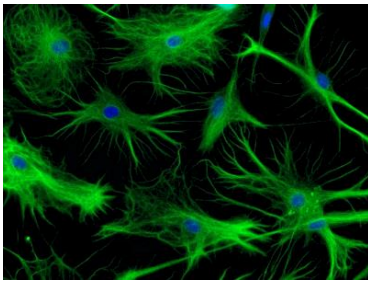


Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation

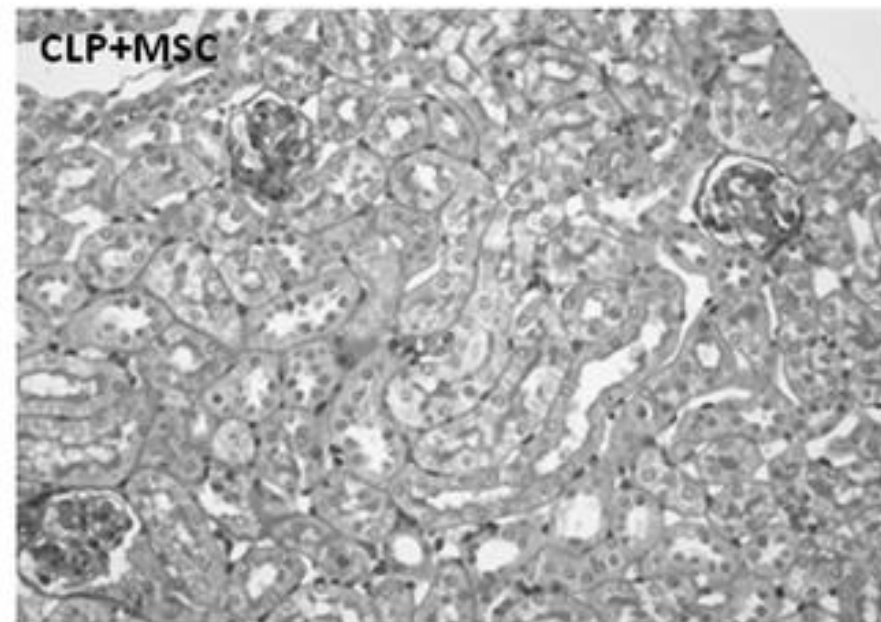
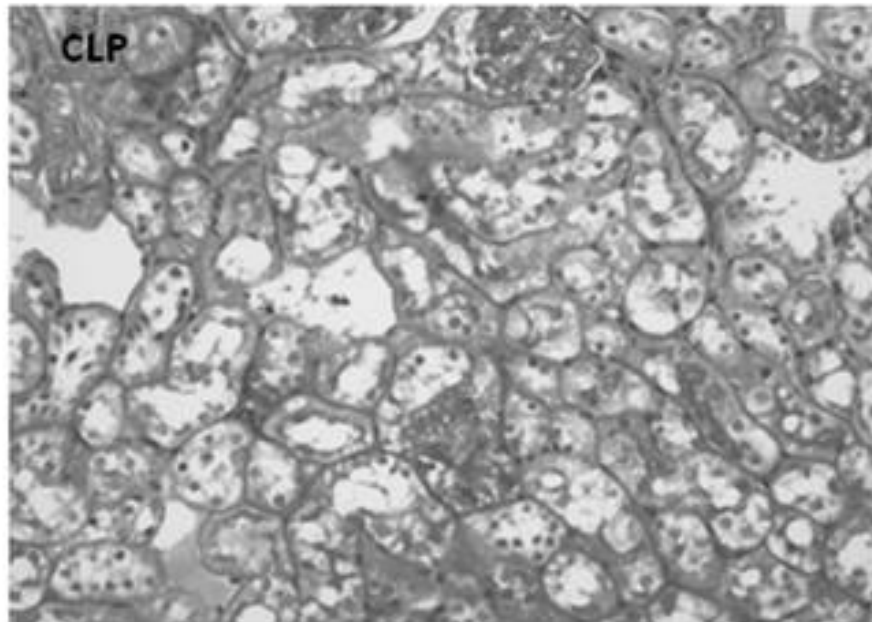
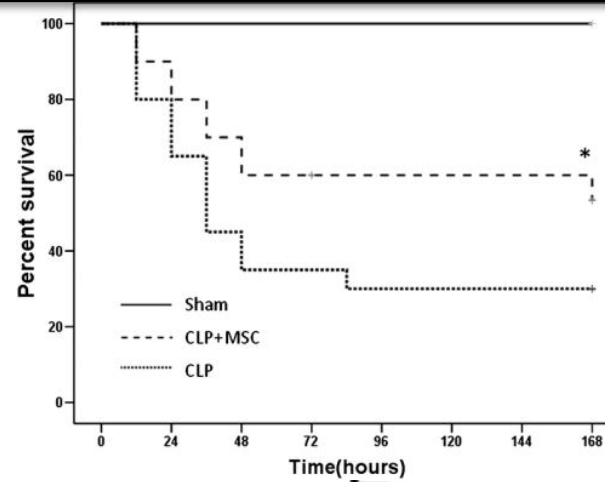


Cellules souches mésenchymateuses



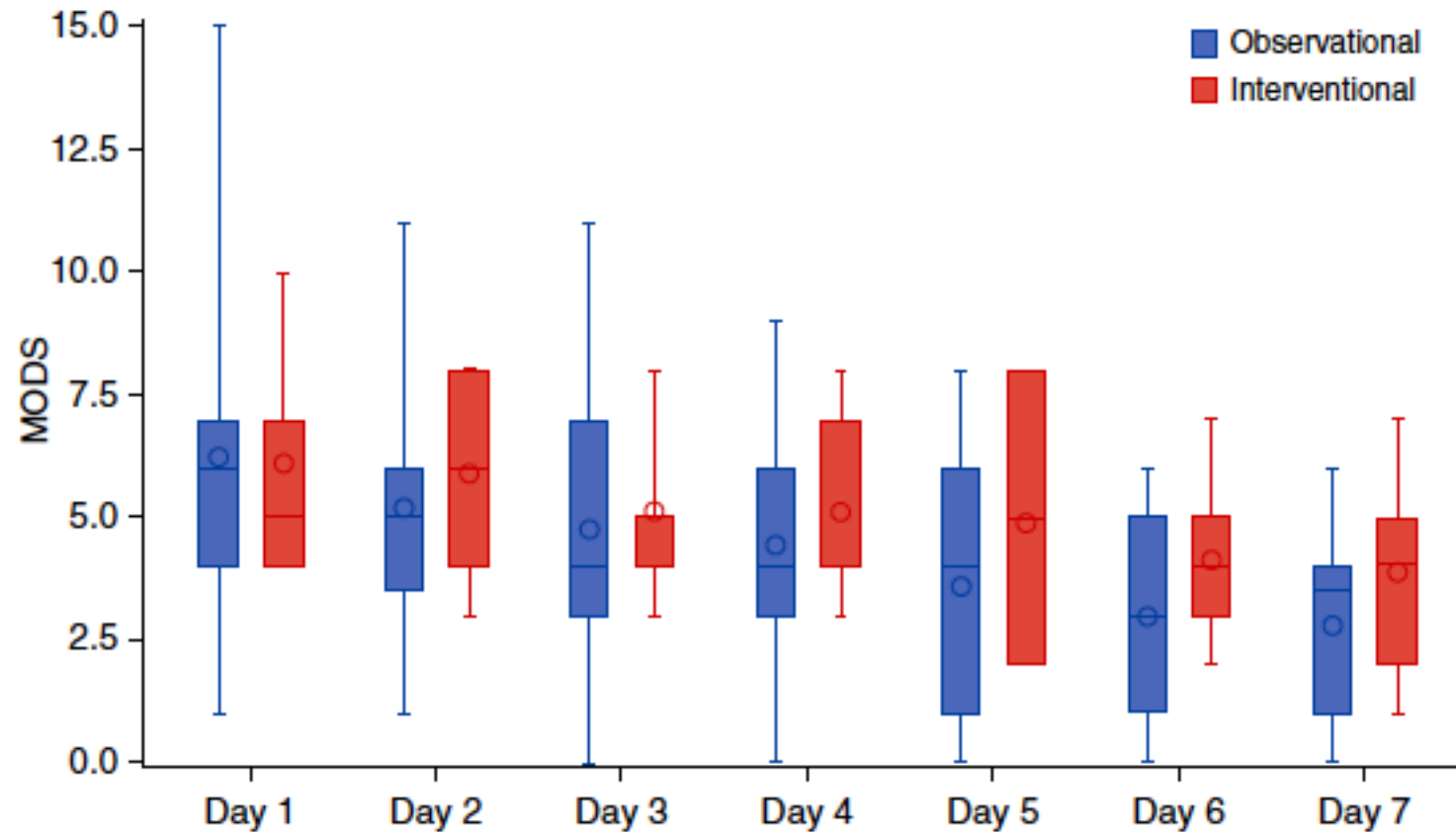
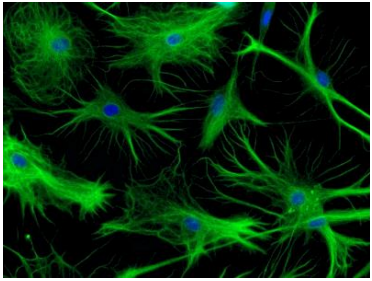


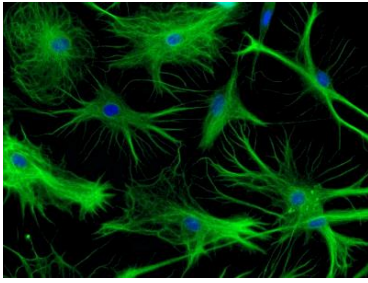
Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation



ORIGINAL ARTICLE

Cellular Immunotherapy for Septic Shock A Phase I Clinical Trial





Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation

Effects of Administration of Mesenchymal Stem Cells on Organ Failure During Septic Shock (CSM choc)

2021...

Conclusion

La nécrose tubulaire aigue au cours du sepsis existe mais n'est pas isolée et n'explique pas à elle seule l'IRA

Ce n'est pas une IRA fonctionnelle → pas de remplissage vasculaire excessif

Rôle de l'immunomodulation dans le rein septique ?