



Conférence de consensus

La protection rénale périopératoire

Perioperative acute renal failure

Recommandations du jury - Texte long

Avant-Propos

Cette conférence a été organisée sur l'initiative de la Société française d'anesthésie et de réanimation en association avec les Sociétés suivantes :

- Société de néphrologie ;
- Société de réanimation de langue française ;
- Société francophone de transplantation ;
- Société francophone de dialyse ;
- Société de chirurgie vasculaire ;
- Société de chirurgie thoracique et vasculaire ;
- Association française d'urologie ;
- Société française de radiologie ;

Cette conférence s'est déroulée selon la méthodologie recommandée par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), à laquelle les textes court et long ont été soumis pour leur enregistrement dans la banque française d'évaluation de santé.

Le niveau de preuve et la puissance des recommandations sur lesquelles s'est appuyé le jury sont présentés dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1

Niveaux de preuve en médecine factuelle

Niveau I	Étude randomisée avec un faible risque de faux positifs (ζ) et de faux négatifs ($\eta = 5 \text{ à } 10\%$)
Niveau II	Étude randomisée avec un risque ζ élevé, ou puissance faible ou non précisée
Niveau III	Étude non randomisée avec groupe de sujets témoins contemporains, grande étude de cohorte, Étude « cas-témoins »
Niveau IV	Étude non randomisée avec groupe de sujets témoins historiques
Niveau V	Études de cas. Avis d'experts

Tableau 2

Force des recommandations en médecine factuelle

A	Deux (ou plus) études de niveau I
B	Une étude de niveau I
C	Étude(s) de niveau II
D	Une étude (ou plus) de niveau III
E	Étude(s) de niveau IV ou V

Comité d'organisation

Laurent Jacob, *président (hôpital Saint-Louis, Paris)*, Jean-Marie Saïssy, *président du jury (centre européen de santé sanitaire, Lyon)*, Xavier Barral (*CHU nord, Saint-Etienne*), Gérard Benoit (*hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre*), Jacques Duranteau (*hôpital Bicêtre, Le Kremlin bincêtre*), Jean-Noël Fabiani (*HEGP, Paris*), Thierry Hannedouche (*hôpital civil, Strasbourg*), Eric Lechevallier (*hôpital salvator, Marseille*), Laurent Lemaître (*CHRU Claude-Huriez, Lille*), René Robert (*hôpital Jean-Bernard, Poitiers*), Eric Rondeau (*hôpital Tenon, Paris*).

Jury

Jean-Marie Saïssy, *président (centre européen de santé sanitaire, Lyon)*, Gérard Audibert (*hôpital central, Nancy*), Olivier Bastien (*hôpital Louis-Pradel, Lyon*), Marc-Olivier Bitker (*hôpital la pitié salpêtrière, Paris*), Didier Jacolot (*hôpital privé d'Antony, Antony*), Christian Jacquot (*HEGP, Paris*), Pierre Julia (*HEGP, Paris*), Yves Ozier (*hôpital Cochin, Paris*), Marie-Noëlle Péraaldi (*hôpital Necker, Paris*), Joseph Pollini (*centre hospitalier général, Avignon*), Lionel Rostaing (*CHU Rangueil, Toulouse*), Frédérique Schortgen (*hôpital Bichat, Paris*).

Experts

Bernard Canaud (*CHU Lapeyronie, Montpellier*), Marianne Carlier (*clinique universitaire St Luc, Bruxelles, Belgique*), Marie-Laure Cittanova (*hôpital privé d'Antony, Antony*), Pascal Colson (*CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier*), Pascal Eschwege (*hôpital Bicêtre, le Kremlin Bicêtre*), Denis Fouques (*hôpital Edouard Herriot, Lyon*), Carole Ichai (*hôpital Saint Roch, Nice*), Didier Journois (*HEGP, Paris*), Norbert Lameire (*hôpital universitaire de Pimpelaar, Gand, Belgique*), Marie-Reine Losser (*hôpital Lariboisière, Paris*), Didier Payen (*hôpital Lariboisière, Paris*).

Questions posées au jury

1. Quelle est la définition de l'insuffisance rénale aiguë périopératoire et quelles sont ses méthodes diagnostiques et son impact pronostique ?
2. Quelles sont les cibles sur lesquelles la protection rénale peut agir ?
3. Facteurs de risque liés au terrain susceptibles de favoriser une insuffisance rénale aiguë périopératoire ?
4. Quels sont les facteurs de risques peropératoires et quelles sont les particularités des situations chirurgicales à risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ?
5. Quel est le rôle de l'hyperhydratation et de l'optimisation des paramètres hémodynamiques systémiques des patients ?

6. Existe-t-il des interventions thérapeutiques et pharmaco-logiques susceptibles de protéger les reins ?

Cette conférence de consensus s'est adressée à la protection rénale périopératoire dans un contexte chirurgical et pour une durée limitée à la période périopératoire proprement dite. Ont été exclues de cette conférence, les stratégies de protection rénale au cours de situations non chirurgicales, telles que les chimiothérapies néphro-toxiques.

L'exposition aux agents de contraste iodés a été prise en compte du fait de l'indication fréquente de ces explorations à proximité d'une intervention chirurgicale.

Enfin, les problématiques des malformations urinaires des nouveau-nés n'ont pas été abordées.

Conférence de consensus

Question 1

Quelle est la définition de l'insuffisance rénale aiguë périopératoire et quelles sont ses méthodes diagnostiques et son impact pronostique ?

1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë périopératoire

Il n'existe pas dans la littérature de définition consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), qu'elle concerne ou non la période périopératoire qui, elle non plus, n'est pas clairement définie [1].

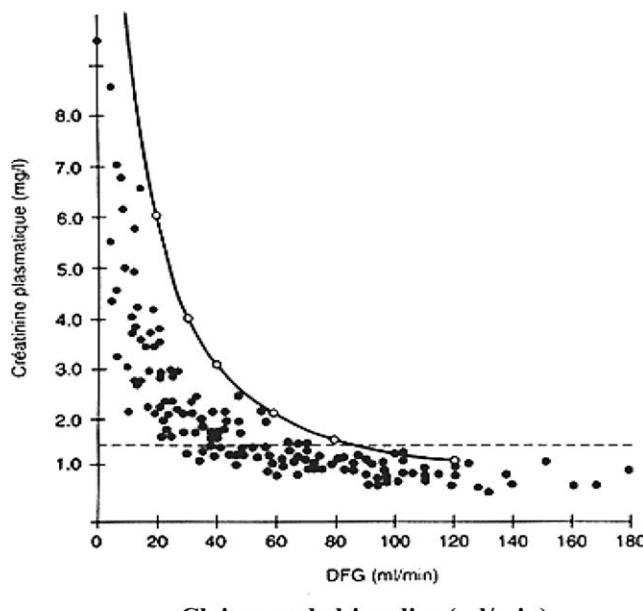
1.1. Quels marqueurs pour évaluer la fonction rénale ?

On limite la fonction rénale au débit de filtration glomérulaire (DFG) représenté par le volume de fluide filtré en une minute de la lumière du capillaire glomérulaire vers la capsule de Bowman. L'estimation du DFG la plus exacte possible est obtenue par la mesure de la clairance de l'inuline, par celle d'un radiomarqueur ou du Iohexol. Les marqueurs les plus fréquemment utilisés sont l'urée et la créatinine plasmatiques. Contrairement à la créatinine, l'urée dépend de nombreux facteurs extrarénaux comme la présence d'une hémorragie digestive, la quantité d'apports azotés et le catabolisme protidique.

La mesure de la créatininémie est sans doute le moyen le plus simple d'évaluer la fonction rénale, cependant les limites de son interprétation doivent être connues. Sa valeur ne correspond pas à une valeur unique de DFG chez tous les patients. La créatininémie doit en effet être interprétée en fonction de l'âge, du poids, du sexe et de la race du sujet. Un chiffre normal de créatininémie ne signifie pas que la fonction des reins est normale et peut correspondre à un débit de filtration compris entre 20 et 150 ml/minute (Fig. 1). Dans un contexte opératoire avec remplissage vasculaire et/ou transfusions sanguines massives, l'évolution précoce de la créatininémie ne traduit pas obligatoirement les variations du DFG. En présence d'un syndrome œdémateux augmentant le volume de distribution de la créatinine, une absence de baisse de la créatininémie traduit une baisse du DFG [2].

Le calcul de la clairance de la créatinine permet de ne pas méconnaître une altération de la fonction rénale, alors que la créatininémie est normale. Dans une cohorte de 6364

patients de chirurgie cardiaque, 12 % d'entre eux avaient une créatininémie préopératoire normale alors que leur clairance était inférieure à 60 ml/minute [3]. La clairance peut être calculée à partir du débit urinaire de créatinine, avec comme limites la nécessité d'un recueil des urines des 24 heures. En cas d'insuffisance rénale, la clairance de la créatinine surestime le DFG (Fig. 1). Cependant, l'estimation du DFG par la clairance de la créatinine n'est possible que lorsque celui-ci est à l'état stable, ce qui n'est probablement pas le cas dans la période périopératoire. Afin de s'affranchir de la mesure de la créatinine urinaire, la formule de Cockcroft et Gault peut également être utilisée mais nécessite de connaître le poids du patient [4]. Cette formule établie chez des volontaires, n'est pas validée dans



Clairance de la créatinine (ml/min)

Fig 1. Relation entre la clairance de la créatinine et la créatininémie plasmatique chez 171 patients atteints d'une glomérulopathie (d'après [34]).

La courbe correspond à la clairance de la créatinine. La ligne pointillée indique la limite supérieure de la valeur normale de la créatinine

l'IRA, et dans des conditions physiologiques extrêmes d'âge et de poids et en cas de syndrome œdémateux :

Homme : $1,23 \times [(140-\text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatinine en } \mu\text{mol/l}]$;
 Femme : $1,04 \times [(140-\text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatinine en } \mu\text{mol/l}]$.

Il est recommandé de rapporter la clairance de la créatinine à une surface corporelle de $1,73 \text{ m}^2$ (grade E).

Un groupe d'experts nord-américains fait appel à l'équation du MDRD (*modification of diet in renal disease*) pour évaluer le DFG en tenant compte de l'âge du sexe et de la race. La limite inférieure de la normale est 75 ml/minute rapportée à une surface corporelle de $1,73 \text{ m}^2$ [5].

L'utilisation isolée de la diurèse horaire comme marqueur d'insuffisance rénale expose au risque d'un diagnostic d'IRA par excès. Une oligurie peut être associée à un DFG normal dans les situations d'hypovolémie. Cependant, il est peu probable que le DFG soit normal chez un patient ayant une oligurie prolongée ($> 6\text{--}8$ heures) inférieure à 5 ml/kg par jour dès lors que les apports hydriques sont suffisants [1]. À l'opposé, la conservation d'une diurèse normale n'élimine pas la possibilité d'IRA.

Dans le cadre de protocoles de recherche clinique, l'agression rénale périopératoire a été évaluée en utilisant des marqueurs de lésions tubulaires comme l'excrétion urinaire de la *N*-acétyl- η 4glucosaminidase, de la η 2 microglobuline, de l' μ 1-microglobuline et plus récemment de la *Kidney injury molecule-1* (KIM-1) [6]. Ces marqueurs seraient utiles dans la détection précoce de lésions tubulaires rénales mais leur impact en terme de pronostic rénal n'est pas défini [7].

Le dosage sanguin de la cystatine C, en remplacement de la créatininémie comme marqueur du DFG, semble prometteur, y compris au cours des IRA [8].

1.2. Peut-on retenir une définition consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë périopératoire ?

On entend par IRA une baisse brutale de la filtration glomérulaire, mais l'intensité de cette altération de la fonction rénale n'est pas définie [1].

Le caractère significatif d'une altération de la fonction rénale pourrait donc être établi par le biais de son impact à modifier l'évolution périopératoire (aggravation du pronostic vital ou rénal, augmentation de la durée de séjour). En l'absence de définition consensuelle, on peut proposer un diagnostic de l'IRA périopératoire fondée sur la mesure de la créatininémie qui a le mérite d'être simple, facilement disponible et reproductible.

Wijeysundera et al. [9] ont montré dans une population de chirurgie cardiaque qu'une élévation de la créatininémie postopératoire avait un impact pronostique significatif sur la mortalité, la nécessité d'un traitement par dialyse et la durée de séjour. L'augmentation de la créatininémie la plus sensible et la plus spécifique était $50 \mu\text{mol/l}$. Comparée à une diminution postopératoire de 25 % de la clairance de la créatinine calculée, une telle augmentation de créatininémie avait la même sensibilité et spécificité pronostique. Rycwkaert et al. [10] ont montré une augmentation significative

de la durée de séjour chez les patients ayant une augmentation isolée de la créatininémie postopératoire de 20 %. Plus récemment Lassnigg et al. [11] retrouvent un risque de décès ajusté sur la gravité des patients deux fois plus élevé lorsque l'augmentation de la créatininémie est comprise entre 0 et $44 \mu\text{mol/l}$ dans les 48 heures postopératoires et un risque multiplié par six lorsque l'augmentation est supérieure à $44 \mu\text{mol/l}$. En cardiologie interventionnelle, une élévation modérée de la créatininémie a également été retrouvée comme indépendamment associée à la mortalité [12].

L'utilisation d'un chiffre seuil d'augmentation de la créatininémie en valeur absolue, sans tenir compte de la créatininémie pré opératoire, ne semble pas pertinente. On retrouve différentes valeurs seuil proposées dans la littérature, $177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) étant souvent utilisé. Chez un patient donné, une créatininémie postopératoire à $160 \mu\text{mol/l}$ n'aura pas la même signification en termes d'évolution périopératoire si sa créatininémie de base est normale à $80 \mu\text{mol/l}$ ou déjà élevée à $160 \mu\text{mol/l}$. En utilisant une créatininémie postopératoire supérieure à $177 \mu\text{mol/l}$ comme définition, ces deux patients seront pourtant considérés comme ayant une IRA postopératoire, alors que l'évolution de leur fonction rénale est bien évidemment très différente. L'utilisation d'un chiffre seuil postopératoire peut cependant s'avérer utile en l'absence de créatininémie préopératoire disponible.

Une classification de la défaillance rénale aiguë en trois stades de gravité fondée sur les chiffres d'urée, de créatinine et de la diurèse a récemment été proposée par des experts internationaux, mais cette définition n'a pour l'instant jamais été utilisée dans le cadre d'étude clinique [1].

Il apparaît donc qu'aucune définition consensuelle de l'IRA périopératoire ne peut être retenue. De plus, une telle définition pourrait être différente en fonction des types de patients et de chirurgie étudiés.

Malgré sa grande spécificité, l'épuration extrarénale est un critère trop grossier qui ne peut être retenu comme définition de l'IRA périopératoire. Dans certains types de chirurgie, une augmentation modérée de la créatininémie de l'ordre de 20 % a déjà un impact sur la morbidité, mais l'absence d'étude ne permet pas de retenir un tel pourcentage pour tous les types de chirurgie.

1.3. Délais permettant de retenir le caractère postopératoire d'une insuffisance rénale aiguë

L'IRA postopératoire est une dégradation de la fonction rénale constatée dans les heures ou les jours suivant une intervention chirurgicale. Ce délai dépend de la cinétique et de l'importance de la baisse de la filtration glomérulaire qui toutes deux varient d'un patient à l'autre dans la période post-opératoire [2,13].

Le délai postopératoire pris en compte pour le diagnostic d'IRA est rarement mentionné dans les études. Un patient pourra avoir une augmentation de la créatininémie de 20 % à j2, de 100 % à j5 et être dialysé à j10. Dans plusieurs études utilisant un critère sensible pour définir l'IRA, un délai de deux à trois jours a été utilisé. Lorsque la définition était la

nécessité d'une dialyse, toute la période d'hospitalisation était utilisée pour porter le diagnostic.

2. Diagnostic du mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë périopératoire

L'urgence est de reconnaître une IRA fonctionnelle ou obstructive qui nécessitera un traitement étiologique.

2.1. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

L'IRA fonctionnelle est la forme la plus fréquente d'IRA postopératoire [14]. Elle est la conséquence d'une hypoperfusion rénale : hypovolémie vraie par pertes sanguines ou hydro-sodées, vasodilatation secondaire aux agents anesthésiques, baisse du débit cardiaque, vasoconstriction ou obstacle sur les artères rénales. Dans un contexte d'hypoperfusion rénale, une augmentation rapide et importante de l'urée, et à un moindre degré de la créatinine, associée à une baisse du débit urinaire est évocatrice du caractère fonctionnel de l'IRA. Du fait de la persistance de l'intégrité tubulaire et de l'activation du système rénine–angiotensine, les urines restent concentrées et pauvres en sodium. Les différents paramètres biologiques suggérant le caractère fonctionnel d'une IRA sont résumés dans le Tableau 1. La fraction excrétée du sodium filtré (FE_{Na}) a été rapportée comme étant le critère le plus sensible et le plus spécifique (> 90 %) permettant de différencier IRA fonctionnelle et nécrose tubulaire [15] (grade C). L'utilisation de diurétiques modifie bien évidemment l'interprétation de la fraction excrétée en

Tableau 1
Principaux indices diagnostiques des insuffisances rénales aiguës

	IRA fonctionnelle	Nécrose tubulaire aiguë
U Osm (mOsm/kgH ₂ O)	> 500	< 350
U/P créatinine	> 40	< 20
U/P urée	> 3–8	< 3
U Na (mEq/l)	< 20	> 40
NaU/KU	< 1	> 1
$FE_{Na} = [(UNa/PNa)/(UCr/PCr)] \times 100$	< 1 %	> 1 %
P urée/P créatinine	> 100	< 60

Tableau 2
Mortalité de l'insuffisance rénale aiguë post-opératoire en fonction des critères de définition

	Type de chirurgie	Définition de l'IRA	Pas d'IRA	IRA	Dialyse
Godet et al. [28] (n = 475)	Anévrismes thoraco-abdominaux	Créat > 150 μmol/l	14 %	38 %	56 %
Mc Cullough et al. [12] (n = 1 826)	Cardiologie interventionnelle	=Créat > 25 %	1,1 %	7,1 %	35,7 %
Chertow et al. [21] (n = 42 773)	Chirurgie cardiaque	Dialyse	4,3 %	–	63,7 %
Mangano et al. [17] (n = 2 222)	Chirurgie cardiaque	Créat > 177 μmol/l	0,9 %	19 %	63 %
Conlon et al. [32] (n = 2 843)	Chirurgie cardiaque	=Créat > 10 mg/l	1 %	14 %	28 %
O'Brien et al. [33] (n = 49 081)	Chirurgie générale	IRA modérée : créat 15–30 mg/l IRA sévère : créat > 30 mg/l	3,1 %	Modérée : 11,4 % Sévère : 19,9 %	–

sodium, sauf lorsque celle-ci reste inférieur à 1 %. La normalisation des chiffres d'urée et de créatinine dans les 24–72 heures après restauration de la perfusion rénale confirme a posteriori le caractère fonctionnel de la dysfonction rénale. Si la perfusion rénale n'est pas corrigée l'évolution se fera vers la nécrose des tubules rénaux, aggravant alors le pronostic de l'IRA.

2.2. Insuffisance rénale aiguë par obstacle mécanique

Elle doit être évoquée devant l'apparition brutale d'une anurie. L'apparition d'un obstacle urinaire suite à un acte opératoire concerne principalement les chirurgies urologique, gynécologique et du retropéritoine, par compression, obstruction ou ligature urétérale. Un mauvais positionnement ou une obstruction de la sonde vésicale doivent être également évoqués. Le diagnostic est le plus souvent porté par l'échographie des voies urinaires. Il convient cependant de rappeler que d'authentiques cas d'IRA par obstacle, sans dilatation des voies excrétrices visible à l'échographie, ont été rapportés [16]. La dérivation des urines permet une normalisation rapide de la fonction rénale.

2.3. Insuffisance rénale aiguë organique par nécrose tubulaire aiguë

Dans un contexte périopératoire, l'IRA organique est le plus souvent liée à une hypoperfusion rénale prolongée ou moins fréquemment à une cause toxique endogène (rhabdomyolyse, hémolyse) ou exogène (médicamenteuse) responsables d'une nécrose tubulaire aiguë. Le diagnostic de nécrose tubulaire aiguë est porté après avoir éliminé une IRA fonctionnelle ou par obstacle. Les examens sanguins et urinaires évocateurs d'une nécrose tubulaire sont indiqués dans le Tableau 1.

3. Pronostic de l'insuffisance rénale aiguë périopératoire

Le pronostic de l'IRA postopératoire est influencé par le choix des critères de définition. L'IRA entraîne constamment une augmentation de mortalité dont l'importance est fonction de la sévérité des critères choisis. Le type de chirurgie influence largement les chiffres de mortalité. Dans le Tableau 2, la

mortalité des patients sans insuffisance rénale varie de 0,9 à 14 % et celle des patients dialysés de 28 à 63,7 %.

L'IRA postopératoire, même modérée et isolée, augmente la durée de séjour en réanimation [10,17].

L'IRA est-elle directement responsable d'une augmentation de mortalité ou est-elle un simple marqueur de gravité ? Les progrès réalisés dans les techniques d'épuration extrarénale suggèrent que l'IRA n'est pas une cause de mortalité par elle-même mais qu'elle se trouve le plus souvent associée à une défaillance multiviscérale cause du décès. Pour un score APACHE III identique à l'admission, la mortalité en réanimation de patients avec une insuffisance rénale chronique terminale est beaucoup plus faible que celle de patients avec IRA [18]. Dans certaines études, la mortalité est plus importante lorsque l'IRA survient en cours de séjour en réanimation (plutôt dans le cadre d'une défaillance multiviscérale) par rapport à l'IRA présente à l'admission (défaillance plutôt isolée) [19]. Ailleurs, ce facteur prédictif n'est pas indépendant [20]. Des données récentes suggèrent cependant un rôle indépendant de l'IRA. Dans une étude prospective de 42 700 patients de chirurgie cardiaque, après ajustement de l'analyse multivariée sur les comorbidités des patients et sur les complications post opératoires, l'IRA demeure un facteur indépendant de mortalité [21]. Dans une étude multicentrique prospective de 17 126 patients de réanimation, malgré un appariement sur la gravité (SAPS II) et l'âge, les patients dialysés pour une IRA avaient une mortalité significativement plus élevée (62,8%) que les patients non dialysés (38,5%) [22]. La mortalité des patients avec IRA semble liée à la fois au contexte pathologique (IRA témoin d'une gravité supérieure) mais aussi à l'IRA elle-même (IRA facteur indépendant).

Outre le pronostic vital, l'IRA engage le pronostic rénal. Parmi les 75 survivants à six mois d'une cohorte de 370 patients de réanimation avec IRA, 28 % gardaient une créatininémie > 150 µmol/l [19]. Cependant la fonction rénale préexistante à l'épisode aigu n'était pas connue chez ces patients. La même limite s'applique à une série de 99 patients survivant à un épisode d'IRA dont 49 % retrouvaient une filtration glomérulaire normale, 41 % présentaient une insuffisance rénale chronique et 10 % nécessitaient une hémodialyse définitive [23]. En chirurgie cardiaque, l'épuration extrarénale était définitive chez 10% des patients [17]. Le pronostic rénal du patient est probablement relié de manière majeure à l'état rénal antérieur à l'intervention. La prolongation de l'anurie au-delà de la quatrième semaine a été associée à une altération définitive de la fonction rénale [24]. Néanmoins, la nécessité d'une hémodialyse chronique après un épisode d'IRA est exceptionnelle chez un patient à rein antérieurement sain [24].

Parmi les facteurs qui modifient le pronostic vital du patient avec IRA, on distingue :

- *des facteurs liés au patient* : l'âge avancé altère le pronostic [19,20,22,25], alors que l'existence d'un diabète sucré, facteur favorisant la survenue d'IRA, n'influence pas la mortalité [26]. La présence d'une insuffisance ventriculaire gauche, autre facteur favorisant la surve-

nue d'une IRA, ne semble pas en accroître la mortalité alors que l'existence d'une maladie hépatique chronique a été identifiée comme un élément de pronostic péjoratif [27] ;

- *des facteurs liés au type de chirurgie* : il est difficile d'identifier une influence d'un type de chirurgie sur le pronostic vital du patient atteint IRA postopératoire. Néanmoins, l'IRA survenant au cours de la chirurgie de l'aorte sus rénale est grevée d'une mortalité particulièrement élevée [28] ;
- *des facteurs associés à l'agression rénale* : l'oligurie [19,20,29], la présence d'une hypotension artérielle [30], l'existence d'une défaillance respiratoire [22], la présence d'un sepsis [19,31] sont également des facteurs de mauvais pronostic. D'une manière générale, le pronostic s'aggrave avec le nombre de défaillances viscérales associées [20,26,27] et l'IGS 2 à l'admission [20] ;
- *des facteurs liés à la prise en charge thérapeutique du patient* : ils seront analysés dans la question 6.

Références

- [1] Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 1685–8.
- [2] Hannedouche T. Insuffisance rénale aiguë. Collection Europe, Elsevier ; 2003.
- [3] Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. *Chest* 2003 ; 124 : 1852–62.
- [4] Cockcroft D, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31–41.
- [5] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 33–7.
- [6] Han WK, Baily V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 237–44.
- [7] Dehne MG, Muhling J, Papke G, Nopens H, Kuntzsch U, Hempelmann G. Unrecognized renal damage in critically ill patients. *Ren Fail* 1999 ; 21 : 695–706.
- [8] Delanaye P, Lamberton B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 980–3.
- [9] Wijeysundera DN, Rao V, Beattie WS, Ivanov J, Karkouti K. Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004 ; 96 : 1265–73.
- [10] Ryckwaert F, Boccardo G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003 ; 30 : 1495–8.
- [11] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1597–1605.
- [12] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997 ; 103 : 368–75.
- [13] Myers BD, Moran SM. Haemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 97–105.
- [14] Mercatello A. Modifications de la fonction rénale induite par l'anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanim* 1990 ; 9 : 507–24.
- [15] Espinel CH. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976 ; 236 : 579–81.

- [16] Charasse C, Camus C, Darnault P, Guille F, le Tulzo Y, Zimbacca F, et al. Acute nondilated anuric obstructive nephropathy on echography: difficult diagnosis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17: 387–91.
- [17] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal Dysfunction after Myocardial Revascularization: Risk Factors, Adverse Outcomes, and Hospital Resource Utilization. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194–203.
- [18] Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int* 2002; 62: 986–96.
- [19] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192–8.
- [20] Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial vs delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 872–9.
- [21] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343–8.
- [22] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051–8.
- [23] Morgera S, Kraft A, Siebert G, Luft F, Neumayer H–H. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 275–9.
- [24] Spurney RF, Fulkerson WJ, Schwab SJ. Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med* 1991; 19: 8–11.
- [25] Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1022–30.
- [26] McCarthy JT. Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 117–26.
- [27] Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 179–82.
- [28] Godet G, Fleron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997; 85: 1227–32.
- [29] Rasmussen HH, Ibels LS. Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 1982; 73: 211–8.
- [30] Chew SL, Lins RL, Daelemans R, De Broe ME. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 101–7.
- [31] Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 293–9.
- [32] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158–62.
- [33] O'Brien MM, Gonzales R, Shroyer AL, Grunwald GK, Daley J, Henderson WG, et al. Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery. *Kidney Int* 2002; 62: 585–92.
- [34] Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830–8.

Conférence de consensus

Question 2

Quelles sont les cibles sur lesquelles la protection rénale peut agir ?

1. Mécanismes connus d'agression rénale

1.1. Rappel anatomique

Macroscopiquement, on distingue dans le rein deux zones concentriques : le cortex qui est la zone superficielle, et la médullaire qui est la couche la plus profonde. Cet aspect anatomique est le résultat d'une disposition différente des segments néphroniques entre ces différentes couches. Le cortex contient tous les glomérules, tubes contournés proximaux et distaux. Les tubules se trouvent dans la médullaire.

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein. Chez l'homme, il en existe environ un million. Chaque néphron comprend trois zones : le glomérule, le tubule et le système des canaux collecteurs [1]. Il existe par ailleurs un système vasculaire complexe venant irriguer chaque néphron. Les artéries efférentes naissent de ces capillaires glomérulaires, après le floculus pour former ensuite les capillaires péritubulaires, lieu d'échange des solutés, de l'oxygène et d'eau entre tubule et capillaire. L'ensemble néphrons, vaisseaux et nerfs, est entouré par du tissu interstitiel.

Le sang qui perfuse les tubules est donc postglomérulaire.

L'appareil juxtaglomérulaire est une zone histologiquement hétérogène mais d'une grande importance physiologique. Il représente la zone de contact étroit entre le tubule rénal et le pôle vasculaire glomérulaire du même néphron. L'appareil juxtaglomérulaire constitue la base anatomofonctionnelle du rétrocontrôle tubuloglomérulaire.

1.2. Circulation rénale et sa régulation

La vascularisation du rein est considérable et chaque minute les deux reins sont traversés par plus d'un litre de sang soit le quart du débit cardiaque. Mais c'est la corticale du rein, là où se situent les glomérules et les tubes contournés proximaux et distaux qui mobilise 75 % de la vascularisation rénale. La médullaire, qui est irriguée après la corticale, utilise les 25 % restant alors même qu'elle est grande consommatrice en oxygène du fait du métabolisme tubulaire. Elle est donc très sensible aux variations de perfusion rénale [2] et à l'hypoxie.

La régulation du flux sanguin rénal est sous la dépendance deux mécanismes vasomoteurs principaux.

1.2.1. *Le premier mécanisme est myogénique : l'autorégulation rénale*

Il permet de maintenir constant le débit sanguin rénal (DSR) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) face à des variations de la pression artérielle par des modifications des résistances vasculaires des artères afférentes et efférentes [3].

Une hypotension artérielle systémique va entraîner une vasodilatation de l'artère afférente et une vasoconstriction de l'artère efférente qui permet le maintien d'une pression capillaire glomérulaire constante.

1.2.2. *Le second mécanisme est le rétrocontrôle glomérulaire*

Il permet une régulation, non plus selon les variations tensionnelles mais selon les variations du débit tubulaire en chlorure de sodium. Ces modifications stimulent les cellules de la macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire. Ce phénomène induit une sécrétion de rénine par les cellules granulaires et des modifications du tonus de l'artéiole afférente.

Ainsi, une élévation de concentration tubulaire de chlorure de sodium provoque une vasoconstriction de l'artéiole afférente et donc une diminution du DFG, et inversement.

Il existe peut être une troisième forme d'autorégulation lente mise en évidence expérimentalement chez le chien [4].

Cette régulation complexe est mise en jeu par l'intermédiaire de médiateurs neurohormonaux vasodilatateurs ou vasoconstricteurs. Leurs effets isolés sont bien connus mais leur rôle global est bien plus complexe à appréhender du fait de nombreuses interactions et des réactions en chaîne qu'ils entraînent.

1.2.3. Neuromédiateurs

1.2.3.1. Vasoconstricteurs

- Le système rénine angiotensine est activé sous l'influence de trois stimuli: la chute de pression dans l'artéiole afférente, la teneur en sodium dans l'urine tubulaire et la stimulation du système sympathique. L'angiotensine a une action prédominante sur la circulation corticale, mais agit aussi sur la circulation médullaire.

- Les endothélines sont secrétées par la paroi endothéliale. L'endothélium vasculaire intervient notamment par la sécrétion de facteurs vasomoteurs [5]. L'expression de l'endothéline est augmentée lors d'une ischémie prolongée [6]. L'effet vasoconstricteur va induire une chute du DSR mais une augmentation du débit médullaire. La finalité de ces effets pourrait être de préserver la perfusion médullaire qui est très sensible à l'hypoxie.

1.2.3.2. Vasodilatateurs

- Les prostaglandines sont synthétisées au niveau du rein à partir de l'acide arachidonique par l'intermédiaire des cyclooxygénases. Leur rôle n'est pas totalement connu mais elles ont un effet vasodilatateur dominant sur l'artère afférente [7]. Elles modulent donc le DSR. L'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines par les anti-inflammatoires induit une baisse du DSR et donc du DFG. Il n'existe pas de preuve expérimentale d'une différence importante d'action rénale entre anti-cox-1 et anti-cox-2. L'expression de la cyclooxygénase de type deux pourrait être augmentée en cas d'insuffisance cardiaque, ce qui pourrait expliquer certains résultats variables des anti-cox-2 sur la toxicité rénale [8,9].
- Les kallicréines, secrétées au niveau du tube contourné distal ont une action vasodilatatrice par le biais de la libération de bradykinine. Cet effet vasodilatateur n'est cependant que transitoire.
- Le monoxyde d'azote (NO). Le précurseur en est la L-arginine qui est dégradée en NO par la NO synthase (NOS) présente dans les cellules endothéliales en particulier dans les artéries afférentes et efférentes du glomérule. Le NO est un vasodilatateur labile, largement impliqué dans la régulation de la circulation rénale [10]. Il va permettre de maintenir le DSR et le DFG [11]. Outre ses effets propres le NO intervient en s'opposant aux effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et du système nerveux sympathique [12].
- L'adénosine a des effets plus controversés. Des travaux récents ont montré que l'adénosine a des effets vasoconstricteurs mais aussi vasodilatateurs selon sa concentration et sa localisation [13].

1.3. Mécanismes d'insuffisance rénale

Il existe des mécanismes communs d'agression rénale surtout étudiés dans des modèles expérimentaux et extrapolés à l'homme. Ce sont donc des cibles sur lesquelles il est ou sera possible d'agir en thérapeutique humaine lorsque ces hypothèses seront validées.

Il existe une période de plusieurs heures ou jours pendant laquelle se constitue l'insuffisance rénale et pendant laquelle il est possible d'agir [14]. Cette période constitue la phase de constitution de lésions sublétale tubulaires avant la phase d'apoptose.

Les mécanismes de l'IRA postopératoire sont par ordre de fréquence prérenal, puis intrarénal ischémique et/ou

toxique et enfin postrénal ou obstructif débouchant sur un geste spécifique.

Un facteur commun, cible thérapeutique potentielle est l'ischémie-reperfusion, comportant elle-même trois types de phénomènes, sources de lésions : vasculaire, hypoxique et tubulaire.

Il est important de respecter les mécanismes d'adaptation :

- autorégulation, qui dépassée entraîne une filtration pression dépendante ;
- gradient entre les artères afférente/efférente glomérulaires ;
- maintien de la natrémie dans des limites physiologiques ;
- maintien d'une volémie normale ;
- oligurie qui peut être un phénomène adaptatif.

1.3.1. Insuffisance rénale fonctionnelle (prérénale)

Elle résulte d'une diminution de la perfusion rénale, entraînant une baisse de la filtration glomérulaire, mais sans lésion des cellules tubulaires. La diminution de la filtration glomérulaire traduit le dépassement des capacités d'autorégulation dont dispose le rein pour s'adapter à la réduction de sa perfusion. La nécrose tubulaire aiguë (NTA) représente l'aboutissement de l'IRA fonctionnelle ou la chute de la perfusion rénale, quel qu'en soit le mécanisme primitif, n'apporte plus l'apport minimal en oxygène et nutriments aux cellules tubulaires.

1.3.2. Insuffisance rénale organique (intrarénale)

L'insuffisance rénale intrinsèque peut être vasculaire ou toxique. L'ischémie prolongée va entraîner des lésions au niveau de l'endothélium du capillaire et de la cellule tubulaire. La reperfusion rénale va exacerber les lésions via la formation de radicaux libres oxygénés toxiques.

1.3.2.1. Au niveau capillaire

On assiste à une vasoconstriction due à une diminution de la synthèse du NO, et une fuite capillaire liée à la perte de jonction cellulaire. Ceci est la conséquence d'un relargage massif et précoce des radicaux libres. Par ailleurs, une adhérence des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium agrave l'extravasation dans le tissu interstitiel.

1.3.2.2. Au niveau du tubule

L'augmentation très rapide du calcium intracellulaire va précéder la lésion puis la désquamation cellulaire. L'entrée massive du calcium intra cellulaire va activer une chaîne enzymatique cytotoxique. On observe d'abord une disparition des microvillosités puis une perte des jonctions cellulaires et une altération de la perméabilité cellulaire associée à une adhésion leucocytaire et une réaction inflammatoire. Progressivement les cellules tubulaires se détachent dans la lumière tubulaire. Les lésions et la mort (nécrose et apoptose) des cellules tubulaires sont le fait marquant de l'IRA et affecte les tubules de la médulla externe (branche ascendante

de l'anse de Henlé et la portion S_3 des tubes contournés proximaux). Les voies de signalisation de mort cellulaire commencent à être connues (caspases en particulier).

La conséquence en est d'une part l'arrêt de la fonction tubulaire et d'autre part une obstruction tubulaire. La pression tubulaire en conséquence va augmenter, favorisant la fuite du liquide tubulaire dans l'interstitium.

La NTA toxique est secondaire à l'agression directe des cellules tubulaires par diverses substances toxiques. Les plus fréquentes en pratique sont représentées :

- par l'exposition aux aminosides lors d'un sepsis ;
- les produits de contraste iodés qui ont un effet vasoconstricteur au niveau de la médullaire et une toxicité directe sur les cellules tubulaires ;
- l'administration d'AINS.

2. Quelles sont les cibles sur lesquelles la protection rénale peut agir ?

2.1. Première cible : maintien d'une pression de perfusion

Le maintien d'une pression de perfusion est une cible thérapeutique dans des situations de normovolémie associées à des résistances vasculaires systémiques abaissées. L'utilisation dans les cas de choc septique d'agents vasoconstricteurs dose dépendante et d'action courte (noradrénaline...) peut permettre de restaurer une filtration glomérulaire sans aggravation des lésions rénales [15,16] (niveau I). L'endothéline est le plus puissant vasoconstricteur connu. Elle diminue davantage le débit de filtration glomérulaire que l'angiotensine II, en raison d'un tonus vasoconstricteur puissant et surtout durable. Deux études expérimentales confortent l'idée de la surexpression de l'endothéline au cours de l'ischémie, mais le mécanisme de la protection obtenue par inhibition du récepteur n'est pas connu (effet hémodynamique ou cellulaire ?), mais peu d'études sont disponibles chez l'homme [17].

2.2. Deuxième cible : modification des gradients de pression ou vasodilatation des artères glomérulaires

La dopamine présente des risques potentiels en particulier endocrinien et une absence d'effet protecteur rénal démontré [18,19] (niveau I) par méta-analyse. Il n'est pas certain qu'il s'agit d'un effet de classe : il existe d'autres agents dopaminergiques plus sélectifs agissant sur les récepteurs DA1 et non DA1–DA2 (dopexamine et fenoldopam) pouvant montrer un bénéfice sur des études de faible puissance [20].

De nombreux agents vasodilatateurs ont été essayés sans bénéfice, voire peuvent se révéler néfastes en modifiant les gradients entre les artères afférentes et efférentes glomérulaires ou en cas de sténose significative d'une artère rénale. Seuls les calciums bloquants pourraient présenter une action protectrice avec un niveau de preuve faible en dehors de certaine situation de néphrotoxicité [21] (ciclosporine par exemple).

Le NO a des effets hémodynamiques vasodilatateurs qui semblent bénéfiques à la vascularisation tubulaire [22] et influe sur la natriurèse, mais aussi des effets cellulaires, moins bénéfiques ceux-là, en augmentant la production de peroxy-nitrites, qui aggravent les lésions induites par l'ischémie rénale. L'inhibition sélective de la iNOS (modèle de knock-out) montre que ce prétraitement diminue voire supprime l'insuffisance rénale aiguë, et prévient les lésions de nécrose tubulaire [23], mais ce modèle interfère avec l'augmentation de l'expression de la *Heat Shock Protein* (HSP 72). L'inhibition non sélective des NOS (par le L-NAME) produit des résultats ininterprétables [24], parce que les trois isoformes de la NOS ont in vivo des fonctions très différentes et une localisation différente [25] (eNOS constitutive, exprimée par l'épithélium tubulaire et par l'endothélium — NOS neuronale, exprimée par la macula densa, les cellules épithéliales de la capsule de Bowmann — et iNOS, exprimée par le tube proximal, le glomérule, l'anse large ascendante de Henle, et le canal collecteur de la médullaire interne). Le NO et plus particulièrement son métabolite, le peroxynitrite (ONOO⁻) ont probablement un rôle délétère au cours de l'ischémie rénale.

2.3. Troisième cible : les facteurs natriurétiques

Le rétrocontrôle tubuloglomérulaire est un facteur puissant d'adaptation.

Le facteur atrial natriurétique (ANF) pourrait être bénéfique au cours de la nécrose tubulaire aiguë, puisque théoriquement il augmente la filtration glomérulaire, s'oppose aux effets vasoconstricteurs de l'endothéline, et pourrait permettre de maintenir une natriurèse efficace en inhibant la réabsorption distale de sodium. Il est possible d'administrer des analogues de l'ANF (Anaritide) ou d'empêcher la dégradation de l'ANF par des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre.

2.4. Quatrième cible : prévention des lésions d'ischémie et de reperfusion

L'augmentation du DFG en augmentant les phénomènes actifs au niveau tubulaire pourrait aggraver le besoin métabolique et donc l'ischémie tubulaire.

Dans cette hypothèse, l'utilisation de furosémide qui aurait pu diminuer le déséquilibre VO_2/DO_2 tubulaire, n'a pas montré chez l'homme d'effet bénéfique sur le pronostic rénal [26,27] (niveau I).

Les radicaux libres proviennent entre autres des leucocytes adhérents aux parois endothéliales. Ces leucocytes libèrent également des enzymes protéolytiques qui endommagent les tissus et accélèrent la réaction inflammatoire.

Il y a en théorie trois moyens pour lutter contre ces radicaux libres : apporter localement de la superoxyde dismutase qui aboutit à former de peroxyde d'hydrogène, apporter une catalase ou chélateur le fer qui catalyse la réaction. La protection des lésions dues aux radicaux libres par des antioxydants reste à démontrer [28].

Le NO est un médiateur impliqué dans les phénomènes d'ischémie/reperfusion rénale. Les inhibiteurs de la L-argi-

nine proposés dans le sepsis ont probablement un rôle déléter [29].

Certaines cytokines proinflammatoires ont un poids moléculaire leur permettant une filtration glomérulaire et donc une action inflammatoire tubulaire. Leurs modulations non plasmatiques mais urinaires seraient donc envisageables.

À la frontière de l'ischémie rénale, le préconditionnement a été montré expérimentalement efficace dans la prévention de l'IRA de reperfusion, chez le rat [30]. L'administration de courts cycles d'ischémie avant une ischémie plus prolongée procure une protection rénale. En montrant que cet effet du préconditionnement pouvait être reproduit par l'injection intraveineuse d'adénosine en prétraitement d'une ischémie, par la stimulation des récepteurs A₁ [31]. Les effets de l'adénosine sont médiés par une activation des canaux potassiques. Le préconditionnement pourrait être une cible thérapeutique [32], si la période ischémique est déterminée comme en chirurgie aortique. La définition de la fenêtre précoce ou tardive n'est pas connue.

2.5. Cinquième cible : régénération

Les facteurs de croissance (*epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, erythropoïtine*) ne sont pas à proprement parler protecteurs, mais réparateurs et permettent une régénération plus rapide des cellules tubulaires [33]. Dans un modèle d'IRA toxique [34] et dans un modèle d'IRA ischémique [35], l'érythropoïtine accélère la régénération tubulaire.

Les mesures visant à améliorer l'hémodynamique rénale ne se conçoivent que dans une approche préventive et non curative. Tout doit être fait pour empêcher ou atténuer la souffrance tubulaire induite par l'ischémie, par des mesures simples mais capitales : détecter et corriger une diminution de la perfusion rénale, et si possible interrompre tous les agents pharmaceutiques compromettant la vascularisation et l'oxygénation tubulaire.

Des arguments expérimentaux laissent suggérer que des agents n'ayant pas d'effet hémodynamique mais des effets cellulaires anti-inflammatoires et/ou antiapoptotiques, pourraient apporter une protection rénale majeure. Ainsi des agents inhibiteurs des caspases, de l'adhésion des leucocytes (ICAM), des inducteurs des *heat shock protein* ou de la réplétion en guanosine sont peut-être les cibles thérapeutiques du futur.

Références

- [1] Grünfeld JP. Circulation rénale. In: P Meyer, editor. Physiologie humaine. Paris : Flammarion Médecine-Sciences; 1995. p 508–17.
- [2] Brezis M, Heyman SN, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. II. Hemodynamic effects. Am J Physiol 1994; 267: F1059–62.
- [3] Wronski T, Seeliger E, Persson PB, Forner C, Fichtner C, Scheller J, et al. The step response: a method to characterize mechanisms of renal blood flow autoregulation. Am J Physiol Renal Fluid Electrolytes Physiol 2003; 285: F758–564.
- [4] Just A, Arendshorst WJ. Dynamics and contribution of mechanisms mediating renal blood flow autoregulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 285: R619–31.
- [5] Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27–36.
- [6] Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV, Stowe NT, Schulak JA. Endothelin up-regulation and localization following renal ischemia and reperfusion. Kidney Int 1999; 55: 1011–8.
- [7] Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implication for disease. N Engl J Med 1995; 332: 647–55.
- [8] Rodriguez F, Llinas MT, Gonzalez JD, Salazar FJ. Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. Hypertension 2000; 36: 276–81.
- [9] Llinas MT, Rodriguez F, Moreno C, Salazar FJ. Role of cyclooxygenase-2 derived metabolites and nitric oxide in regulating renal function. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279: R1641–646.
- [10] Luscher TF, Bock HA, Yang Z, Diederich D. Endothelium derived relaxing and contracting factors: perspectives in nephrology. Kidney Int 1991; 39: 575–90.
- [11] Hercule HC, Oyekan AO. Role of NO and cytochrome P-450-derived eicosanoids in ET-1-induced changes in intrarenal hemodynamics in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279: R2132–1341.
- [12] Baylis C, Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics. Kidney Int 1995; 49: 1227–31.
- [13] Osswald H, Mühlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerula feedback response: an element of metabolic control of kidney function. Kidney Int 1991; 39: S128–31.
- [14] Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. Am J Physiol Renal Physiol 2003; 285: F191–98.
- [15] Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. Crit Care Med 1990; 18: 282–5.
- [16] Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. Intensive Care Med 1993; 19: 151–4.
- [17] Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. Kidney Int 2000; 57: 1675–80.
- [18] Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml J, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 97–104.
- [19] Kellum JA, Decker M. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. Crit Care Med 2001; 29: 1526–31.
- [20] Chu VL, Cheng JW. Fenoldopam in the prevention of contrast media-induced acute renal failure. Ann Pharmacother 2001; 35: 1278–82.
- [21] Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH. Prevention of posttransplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. Am J Nephrol 1987; 7: 287–91.
- [22] Lahera V, Salom MG, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero JC. Effects of NG-nitro-L-arginine methylester on renal function and blood pressure. Am J Physiol 1991; 261: F1033–7.
- [23] Lien YH, Lai LW, Silva AL. Pathogenesis of renal ischemia/reperfusion injury: lessons from knockout mice. Life Sci 2003; 74: 543–52.
- [24] Zatz R, De Nucci G. Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. Am J Physiol 1991; 261: F360–F3.
- [25] Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. Am J Kidney Dis 1994; 24: 112–29.
- [26] Mehta RL, Chertow GM. Diuretics in critically ill patients with acute renal failure. JAMA 2003; 289: 1379–81.
- [27] Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2592–6.
- [28] Schneeberger H, Illner WD, Abendroth D, Bulkley G, Rutili F, Williams M, et al. First clinical experiences with superoxide dismutase in kidney transplantation—results of a double-blind randomized study. Transplant Proc 1989; 21: 1245–6.

- [29] Cases A, Haas J, Burnett JC, Romero JC. Hemodynamic and renal effects of acute and progressive nitric oxide synthesis inhibition in anesthetised dogs. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 2001; 280: R143–R8.
- [30] Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU Int* 1999; 84: 489–4.
- [31] Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A(1) and A(3) receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F380–F7.
- [32] Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, Harken AH, Burke TJ, Cairns CB, et al. Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail* 1999; 21: 135–45.
- [33] Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB. Insulin-like growth factor 1 preserves renal function postoperatively in patients at risk to develop acute renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: F257–F9.
- [34] Vaziri ND, Zhou XJ, Liao SY. Erythropoietin enhances recovery from Cis-platin-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1994; 266: F360–F6.
- [35] Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Erythropoietin protects against ischemic ARF. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 348–55.

Conférence de consensus

Question 3

Facteurs de risque liés au terrain susceptibles de favoriser une insuffisance rénale aiguë périopératoire

1. Facteurs de risque liés au terrain

1.1. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est le principal facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) périopératoire

L'IRC est souvent méconnue et sa prévalence sous-estimée. Or, en France, cinq cent mille à un million de personnes auraient une altération de la fonction rénale. À partir de 40 ans, les fonctions rénales s'altèrent et il est de coutume d'accepter une perte annuelle de 1 ml/minute de débit de filtration glomérulaire (DFG). On parle de « maladie rénale chronique avec DFG Ø60 ml/minute par 1,73 m² » lorsque le débit de filtration glomérulaire est compris entre 60 et 89 ml/minute par 1,73 m², et qu'il existe des marqueurs d'atteinte rénale depuis trois mois : protéinurie > 300 mg/j, hématurie > 10 000/ml, leucocyturie > 10 000/ml, anomalies morphologiques à l'échographie rénale, ou, chez les diabétiques de type I, microalbuminurie > 30 mg/j [1]. L'Anaes a publié un rapport en 2002 précisant les différents stades de néphropathie et d'insuffisance rénale (Tableau 1). L'IRC est définie par un DFG < 60 ml/min par 1,73 m² [1]. Elle signifie la perte de plus de 50 % des néphrons.

La fonction rénale est appréciée par le DFG. En routine le DFG est estimé indirectement par la créatininémie. Pour le praticien, cette pratique se heurte à la mauvaise correspondance

Tableau 1

Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique

Stades	Définitions	DEG (ml/minute par 1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique ^a avec DFG Ø60	Ø60
2	Insuffisance rénale modérée	30–59
3	Insuffisance rénale sévère	15–29
4	Insuffisance rénale terminale ^b	< 15

^a Anomalies rénales biologiques et/ou morphologiques

^b Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/minute par 1,73m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

* Risque de dialyse en période postopératoire immédiate.

entre la créatininémie et le DFG. Pour améliorer la corrélation entre créatininémie et le DFG, l'Anaes [1] recommande l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault,

Mais la formule de Cockcroft n'a pas été validée chez le sujet âgé de plus de 75 ans et chez l'obèse (IMC > 30 kg/m²). Chez le sujet âgé, la formule de Cockcroft sous-estime le DFG. La formule MDRD en permet une appréciation plus exacte dans cette tranche d'âge [2]. Elle est d'emploi et de mémorisation plus délicats, même dans sa forme abrégée : DFG = $\exp[(5228 - 1154\ln(P \text{ créatinine mg/dl}) - 0,203\ln(\text{âge}) - (0,299\text{sexe féminin}) + (0,192 \text{ sirace noire})]$

Par ailleurs la formule de Cockcroft surestime dangereusement le DFG des patients oedémateux et/ou ascitiques dont les masses musculaires sont de plus habituellement réduites.

Il n'y a donc pas réellement de créatininémie « normale ». En effet, une patiente de 75 ans pesant 52 kg avec une créatininémie normale de 100 µmol/l a une clairance de la créatinine de 35 ml/minute soit une insuffisance rénale modérée.

La créatininémie a une valeur prédictive d'insuffisance rénale périopératoire lorsqu'elle est élevée. En effet, une étude récente réalisée sur plus de 6000 observations de chirurgie cardiaque a montré que lorsque la créatininémie est « normale », la formule de Cockcroft permettait de prédire la survenue d'une dysfonction rénale postopératoire (Fig. 1) ce que ne permet pas la simple mesure de la créatininémie [3]. Il a été montré récemment sur une série de plus de 2000 patients que la baisse du DFG mesuré par la formule de Cockcroft est associée à la nécessité de dialyse postopératoire, de décès et d'hospitalisation de longue durée [4]. Enfin, dans une étude de validation d'un algorithme permettant de prévoir la survenue d'une insuffisance rénale aiguë après chirurgie coronaire chez 9500 patients, un DFG inférieur à 60 ml/minute par la formule de Cockcroft est fortement corrélé à la nécessité de dialyse postopératoire [5].

L'âge apparaît dans de nombreuses études comme un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë périopératoire [5–7]. Sur ce terrain, de nombreux états pathologiques peuvent induire une néphropathie (Fig. 1). La consultation préanesthésique devra les mettre en évidence et dépister une atteinte rénale préopératoire.

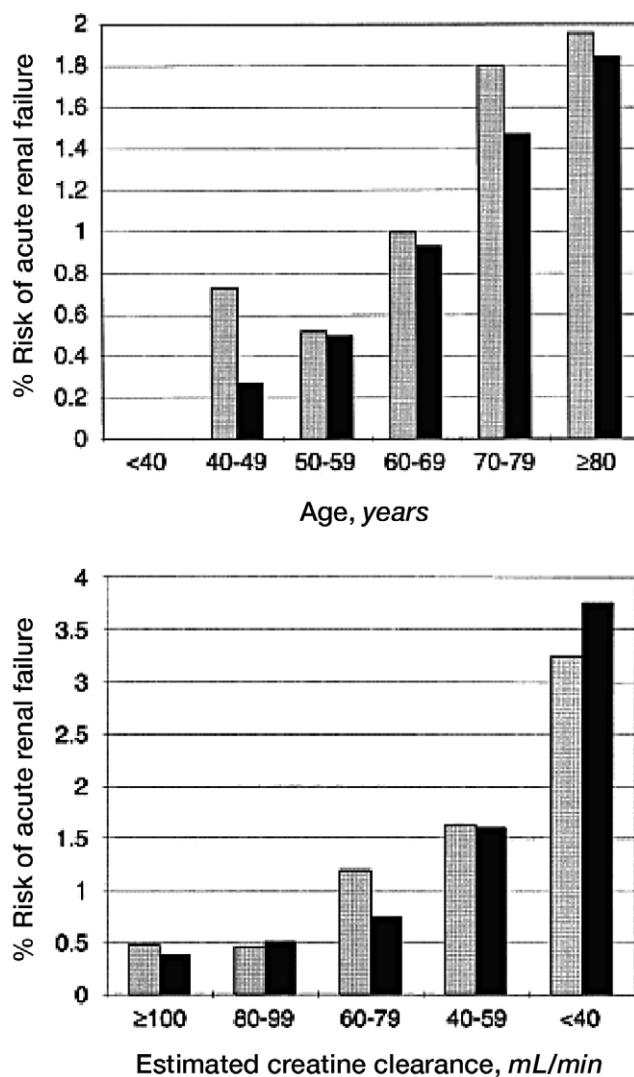


Fig. 1. Risque de dysfonction rénale post-chirurgie cardiaque selon l'âge et la fonction rénale estimée par la formule de Cockcroft dans deux cohortes nord-américaines indépendantes en gris (CICSP) et noir (QMMI1), (d'après Fortescue et al. [5], avec la permission de Kidney International).

1.2. Les néphropathies pauci- ou asymptomatiques sont facteurs de risque d'IRA postopératoire

L'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie la plus fréquemment responsable de lésions rénales. L'insuffisance des traitements et leur inobservance fréquente favorisent l'apparition de lésions de néphroangiosclérose responsables d'une insuffisance rénale et parfois d'une protéinurie de type glomérulaire modérée. La relative modestie de ses symptômes n'alerte pas les praticiens, et les consultations de néphrologie sont rares dans cette indication. Une hypertension artérielle sévère devra faire évoquer notamment une sténose de l'artère rénale athéromateuse dès 60 ans (ou plus tôt s'il existe une athéromatose diffuse ou une dyslipidémie sévère) ou à tout âge, une néphropathie glomérulaire. Chez le patient âgé hypertendu et athéroscléreux, l'insuffisance rénale est due à l'association fréquente d'une néphroangiosclérose,

d'une sténose des artères rénales et d'embolies rénales de cristaux de cholestérol [8]. Ces situations doivent faire l'objet d'une enquête préopératoire s'il n'y a pas d'urgence chirurgicale. La néphropathie secondaire à l'HTA entraîne avant tout une susceptibilité accrue à l'insuffisance rénale fonctionnelle lorsque les patients reçoivent des diurétiques, et/ou des antihypertenseurs de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antirécepteurs de l'angiotensine II (ARAII). Par prudence, les diurétiques seront réduits ou arrêtés quelques jours en cas d'intervention à risque rénal.

Le diabète est un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire [7]. Sa relative discréption pendant de nombreuses années le fait passer inaperçu et sous-estime la gravité des lésions asymptomatiques qu'il peut entraîner. Celles-ci sont souvent majorées par une hypertension artérielle associée. Ainsi, de nombreux patients âgés de 70 ans et plus sont porteurs de lésions vasculaires rénales et de glomérulosclérose avec une microalbuminurie puis une protéinurie associée à une insuffisance rénale. Trente à 40 % des diabétiques non insulinodépendants ont une atteinte rénale. L'absence de rétinopathie n'exclut pas l'atteinte rénale du diabète non insulinodépendant. Un certain nombre d'accidents hypoglycémiques ou d'acidose lactique surviennent au décours d'anesthésie chez des patients diabétiques recevant des antidiabétiques oraux et souffrant d'insuffisance rénale aiguë postopératoire.

Le tabagisme est facteur de risque d'IRC. Le risque est multiplié par trois lorsque le tabagisme dépasse 20 cigarettes/jour [9].

1.3. La déplétion sodée chronique est facteur de risque d'IRA postopératoire

Elle est responsable d'une hypovolémie chronique. L'hypoperfusion rénale qui en résulte est compensée par, entre autres, une activation du système rénine-angiotensine et le DFG préservé par une augmentation de synthèse locale de prostacycline. Elle est très rarement secondaire à une néphropathie avec perte de sel (par tubulopathie) mais résulte le plus souvent d'un régime sans sel trop strict, en particulier en cours d'hospitalisation, associé à un traitement diurétique chronique, même à doses modérées. Elle se décompense volontiers au cours des fortes chaleurs estivales ou à l'occasion de troubles digestifs, ou de fièvre élevée. Il existe une perte de poids qui doit être mesurée quotidiennement chez les patients à risque. Les signes cliniques peuvent échapper à un examen rapide : asthénie inhabituelle, hypotension orthostatique pas toujours symptomatique qui doit être dépistée systématiquement, veines plates ou invisibles, oligurie. Chez l'hypertendu, une pression artérielle bien contrôlée, voire basse peut traduire une déplétion hydrosodée. Les analyses urinaires mettent en évidence, si la déplétion sodée n'est pas d'origine rénale, une natriurèse basse (< 20 mmol/l) voire nulle, une inversion du rapport Na/K qui devient < 1 et une osmolarité urinaire élevée. La consigne est donc d'arrêter les diurétiques quelques jours avant

l'intervention, et éventuellement de perfuser du sérum salé isotonique la veille de l'intervention (500 ml à 1000 ml sur 12 à 24 heures) (grade E).

Un jeûne préopératoire prolongé peut générer une déshydratation. Si l'heure de l'intervention est retardée, situation fréquente en période préopératoire, il est conseillé de perfuser le patient sur la base de 20 à 30 ml/kg/24 heures, par un soluté de remplissage salé, sauf chez le patient diabétique chez qui l'on préfèrera une solution glucosée et salée (grade E). Il faut rappeler que les solutés glucosés sans sel, trop souvent employés, ne sont pas des solutés de remplissage et peuvent entraîner des hyponatrémies de dilution.

Il existe également des situations sans déplétion sodée ou avec inflation hydrosodée, qui engendrent une hypoperfusion rénale avec risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire. Parmi elles, on insistera sur l'insuffisance cardiaque [7,10] et l'insuffisance hépatique sévère. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives sont également un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque [11].

1.4. *Les emboles rénaux de cristaux de cholestérol*

Les emboles rénaux de cristaux de cholestérol sont déclenchés par un cathétérisme rétrograde de l'aorte au cours du bilan préopératoire, un clampage de l'aorte, une circulation extracorporelle ou une contrepulsion aortique et entretenue par un traitement anticoagulant [12,13]. L'incidence des emboles de cholestérol augmente régulièrement. L'incidence est de 1,4 à 4 % après cathétérisme rétrograde de l'aorte à comparer aux 7 % de néphrotoxicité liée au produit de contraste [14,15] faisant de cette pathologie la deuxième complication des artériographies. Les symptômes surviennent au cours de l'examen (rarement) et/ou de l'intervention ou plus généralement dans les quatre à huit semaines suivantes. Le diagnostic de maladie des embolies de cholestérol doit être impérativement porté avant une éventuelle intervention cardiaque ou artérielle qu'elle doit, sauf cas très particulier, faire annuler.

1.5. *Autres facteurs*

Un sepsis préexistant peut avoir entraîné une infection parenchymateuse rénale, un rein de choc par hypovolémie aiguë ou une tubulopathie toxique due aux antibiotiques requis pour traiter le sepsis.

Une insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 ml/minute) touche 16,5 % des patients trois ans après une transplantation d'organe (rein exclu) [16]. Ces patients sont susceptibles d'être opérés. La préservation de leur fonction rénale périopératoire est délicate et nécessite la collaboration des anesthésistes réanimateurs avec l'équipe de transplantation tout particulièrement pour l'adaptation de la posologie des anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus).

Le myélome avec protéinurie de Bence Jones peut être responsable d'insuffisance rénale aiguë par administration

de produit de contraste iodé ou lors d'épisodes d'hypoperfusion rénale (chirurgie orthopédique).

Les interventions chirurgicales chez des patients atteints d'amylose rénale peuvent déclencher des insuffisances rénales aiguës irréversibles dont le mécanisme n'est pas élucidé.

2. Facteurs de risque toxiques et pharmacologiques

L'utilisation périopératoire de médicaments néphrotoxiques est un facteur important de risque rénal. Le mécanisme de la néphrotoxicité est variable : vasoconstriction et ischémie rénale, toxicité directe dose-dépendante sur les cellules tubulaires rénales ou effet de nature immunologique. Les classes médicamenteuses les plus concernées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, certains hydroxy-éthyl-amidons, ainsi que, de façon indirecte, les IEC et les ARAII. Les diurétiques de l'anse et la dopamine peuvent, par le biais d'une déplétion sodée, contribuer à une insuffisance rénale et ne seront pas envisagés ici.

2.1. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Fréquemment utilisés à des fins antalgiques en postopératoire, les AINS inhibent la cyclo-oxygénase et la synthèse intrarénale de prostaglandines vasodilatrices, mécanisme protecteur mis en jeu pour maintenir la pression transcapillaire et la filtration glomérulaire lorsque celle-ci est menacée. Les AINS peuvent donc altérer les capacités d'adaptation du rein à la baisse du débit sanguin rénal, et pourraient donc convertir l'hypoperfusion rénale fréquente en période périopératoire en insuffisance rénale aiguë. La toxicité rénale des AINS a surtout été étudiée lors d'administration chronique dans les maladies rhumatologiques. Il n'existe pas d'évidence que les anti-cox2 aient moins d'effets néphrotoxiques, en cas d'utilisation en rhumatologie. L'administration périopératoire d'AINS ne semble pas exposer à un risque rénal notable en l'absence de cofacteurs de risque [17]. Un risque d'insuffisance rénale aiguë existe en cas d'hypovolémie durable, d'insuffisance rénale chronique, cardiaque ou hépatique préexistante. Il est recommandé de ne pas utiliser ces agents en cas d'intervention chirurgicale à risque d'insuffisance rénale chez les sujets ayant une réduction néphronique évaluée par la formule de Cockcroft (grade E).

2.2. *Aminosides*

Les antibiotiques du groupe des aminosides induisent une insuffisance rénale liée à une cytotoxicité tubulaire proximale directe. Celle-ci augmente avec les concentrations sériques résiduelles et la durée du traitement. Plusieurs méta-analyses regroupant des études (non effectuées dans un environnement postopératoire) ont montré que l'utilisation d'une monodose quotidienne chez les sujets n'ayant pas d'insuffisance rénale préexistante permet de réduire la toxicité rénale tout en conservant une efficacité bactériologique et clinique équivalente

[18,19]. La prescription périopératoire d'aminosides doit être guidée par la surveillance des concentrations sériques résiduelles. Le respect des recommandations posologiques ne met pas toujours à l'abri d'une insuffisance rénale dans les traitements prolongés. La prescription périopératoire d'aminosides chez un malade insuffisant rénal comporte un risque de dégradation de la fonction rénale plus élevé que chez le sujet normal. La dose à recommander chez l'insuffisant rénal n'est pas à ce jour codifiée. L'existence de facteurs de risque liés au terrain ou à la pathologie impose la surveillance étroite de la fonction rénale en estimant la filtration glomérulaire par la mesure de la clairance de la créatinine.

2.3. Produits de contraste iodés (PCI)

Une exploration radiologique périopératoire utilisant des PCI expose au risque d'insuffisance rénale. Les mécanismes sont incomplètement élucidés (toxicité directe sur les cellules tubulaires et/ou modifications hémodynamiques intrarénales). Sont particulièrement exposés les malades présentant une altération préexistante de la fonction rénale, un diabète (même en l'absence d'insuffisance rénale patente), une hypovolémie. Ces facteurs de risque doivent être recherchés avant de poser l'indication d'une exploration radiologique avec PCI. Le myélome avec protéinurie de Bence-Jones est une contre-indication à l'administration de PCI. Il est recommandé d'encadrer l'administration de PCI chez les malades à risque par des apports hydrosodés (*sérum salé à 0,9 % ou bicarbonate*) qui ont fait la preuve de leur efficacité à réduire la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale [20,21] (grade A). Chez les sujets ayant une insuffisance rénale, l'intérêt des effets protecteurs sur la fonction rénale de l'administration de *N*-acétylcystéine employée toujours en association aux apports hydrosodés est controversé [22–24].

2.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)

Bien que la prise au long cours d'IEC exerce une action néphroprotectrice dans certaines circonstances, notamment en cas de diabète [25], elle s'accompagne d'une fréquence plus élevée d'hypotensions artérielles profondes sous anesthésie [26]. Elle est associée à une fréquence plus élevée de dégradation périopératoire de la fonction rénale dans une étude en chirurgie vasculaire majeure [27]. On peut supposer qu'en inhibant la capacité de vasoconstriction de l'artériole efférente en réponse à une diminution de la pression hydrostatique dans l'artériole afférente, ces agents peuvent favoriser la diminution de la pression et du débit de filtration glomérulaire en cas d'hypotension artérielle. Ils exposent donc à une dégradation de la fonction rénale au cours d'interventions chirurgicales s'accompagnant d'épisodes d'hypotension artérielle. Il en est vraisemblablement de même avec les ARAII. L'interruption transitoire de ces traitements est recommandée avant une intervention chirurgicale à risque de variations importantes de l'état circulatoire (grade E). D'une manière générale, un délai préopératoire de

48 heures est conseillé pour l'interruption, en sachant qu'une persistance partielle de l'effet est toutefois possible.

2.5. Solutés d'expansion volémique du type hydroxy-éthyl-amidon (HEA)

Des lésions rénales à type de « pseudonéphrose osmotique » ont été documentées chez les malades ayant reçu un soluté de la catégorie des hydroxy-éthyl-amidons (6 % HES200/0.62/10 ou Elohes®). Une dysfonction initiale du greffon rénal a été observée plus fréquemment lorsque l'expansion volémique chez le donneur était effectuée avec ce soluté que quand elle était effectuée avec une gélantine [28]. Chez des malades en sepsis sévère, il a été montré que ce soluté était un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale [29]. Il n'existe pas d'évidence que les HEA de dernière génération puissent contribuer à une détérioration de la fonction rénale, mais leur innocuité chez les malades présentant un risque rénal n'a pas été affirmée par des études menées selon une méthode appropriée. La décision d'utiliser ces agents chez les malades à risque d'insuffisance rénale aiguë doit intégrer cette incertitude, les bénéfices attendus et les alternatives thérapeutiques.

2.6. Sévoflurane

L'utilisation du sévoflurane peut conduire à la production de deux substances ayant un potentiel néphrotoxique, l'ion fluorure issu de son métabolisme et le composé A issu de son interaction avec la chaux sodée en circuit fermé. Aucune altération cliniquement pertinente de la fonction rénale n'a été mise en évidence après anesthésie au sévoflurane, notamment chez les malades ayant une dysfonction rénale préopératoire [30,31]. Certaines études ont montré que l'administration prolongée tend à induire des altérations mineures du pouvoir de concentration des urines [32]. La décision d'utiliser cet agent chez les malades à risque rénal doit intégrer une incertitude sur son innocuité rénale en administration prolongée, les bénéfices attendus et les alternatives thérapeutiques disponibles.

Références

- [1] Anaes. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte : recommandations pour la pratique clinique. Septembre 2002 – <http://www.anaes.fr>
- [2] Levey AS, Bosch JP, Lewis LB, Green T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modified of diet in renal diseases study group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–70.
- [3] Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. Chest 2003; 124: 1852–62.
- [4] Wijeysundera DN, Rao V, Beattie WS, Ivanov J, Karlouti K. Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. Anesth Analg 2003; 96: 1265–73.
- [5] Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. Kidney Int 2000; 57: 2594–602.

- [6] Provenchère S, Plantefève G, Hufnagel GEA. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effects on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003; 96: 1258–64.
- [7] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158–62.
- [8] Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal diseases: new insights into old entities. *Kidney Int* 1998; 54: 2–13.
- [9] Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479–87.
- [10] Mangano CM, Diamondstone LJ, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risks factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194–203.
- [11] Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878–84.
- [12] Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 840–8.
- [13] Scilaro F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, et al. Cholesterol crystal embolism. A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1089–109.
- [14] Alasmartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 426–31.
- [15] Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 211–6.
- [16] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman B, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of nonrenal organ. *N Engl J Med* 2004; 349: 931–40.
- [17] Jaquenod M, Ronnved C, Cousins MJ, Eckstein RP, Jordan V, Mather LE, et al. Factors influencing ketorolac-associated perioperative renal dysfunction. *Anesth Analg* 1998; 86: 1090–7.
- [18] Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717–25.
- [19] Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338–44.
- [20] Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–20.
- [21] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–34.
- [22] Tepel M, Van der Giet M, Schwarfeld C, Laufer U, Lierman D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–4.
- [23] Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnüller P, Van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.
- [24] Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407–10.
- [25] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The collaborative study group: the effect of angiotensin-converting-enzyme on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
- [26] Coriat P, Richer C, Douraki T, Gomez C, Hendricks K, Giudicelli JF, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81: 299–307.
- [27] Cittanova ML, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, et al. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg* 2001; 93: 1111–5.
- [28] Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620–2.
- [29] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911–6.
- [30] Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, et al. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology* 2002; 97: 578–84.
- [31] Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. *Anesth Analg* 2001; 92: 650–5.
- [32] Higuchi H, Sumikura H, Sumita S, Arimura S, Takamatsu F, Kanno M, et al. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 449–58.

Conférence de consensus

Question 4**Quels sont les facteurs de risque peropératoires et quelles sont les particularités des situations chirurgicales à risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ?**

Plusieurs situations chirurgicales du fait de certaines particularités techniques et/ou hémodynamiques font courir le risque au patient de développer une insuffisance rénale aiguë (IRA) postopératoire. Parmi les situations chirurgicales les plus critiques se trouvent la chirurgie cardiaque, la chirurgie de l'aorte thoracoabdominale et abdominale, la greffe hépatique, et la chirurgie sur rein unique. Il existe d'autres situations à risque, cependant plus rares. Les interventions chirurgicales dans le cadre d'un sepsis ne seront pas abordées ici.

1. Chirurgie Cardiaque

La chirurgie cardiaque s'accompagne d'une incidence d'insuffisance rénale sévère requérant la dialyse chez 1 à 5 % des patients alors qu'une dysfonction rénale peut survenir dans 30 % des cas [1]. Chertow et al. [2] (niveau II) ont montré sur une cohorte de plus de 43 000 patients que les principaux facteurs de risque indépendants de l'IRA étaient : la chirurgie valvulaire comparée à la chirurgie de pontages coronariens, l'altération de la fonction rénale préopératoire, la mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique et d'autres signes de défaillance ventriculaire (fraction d'éjection < 35 %), et l'association à une pathologie vasculaire périphérique. La mortalité dans le groupe dialysé était de 63,7 % contre 4,3 % dans le groupe des patients n'ayant pas eu besoin de dialyse postopératoire. Ces facteurs de risque ont été confirmés dans l'étude de Eriksen et al. [3] (niveau III) portant sur 2073 opérations de chirurgie cardiaque en Norvège. Grayson et al. [4] (niveau III) ont plus récemment confirmé l'augmentation du risque d'IRA postopératoire lors de la chirurgie valvulaire dans une étude rétrospective de 5132 patients. Dans ce travail l'incidence d'IRA était de 1,9 % pour la chirurgie coronaire, de 4,4 % pour la chirurgie valvulaire isolée et de 7,5 % pour la chirurgie combinée. Mangano et al [5] (niveau III) ont étudié sur plus de 2000 patients opérés de pontages coronariens les facteurs de risque d'IRA. L'incidence d'IRA postopératoire a été de 7,7 % et d'IRA dialysée de 1,4 %. Cinq facteurs pré-

opératoires indépendants d'IRA étaient retrouvés : l'âge supérieur à 80 ans, l'existence d'une insuffisance cardiaque, une chirurgie coronaire itérative, un diabète de type 1 et une insuffisance rénale préopératoire. Les facteurs périopératoires indépendants suivants ont été établis : une durée de circulation extracorporelle (CEC) supérieure à trois heures et la défaillance ventriculaire gauche postopératoire. Dans cette étude également la survenue d'une IRA nécessitant la dialyse était un événement extrêmement péjoratif puisque la mortalité augmentait de 0,9 à 63 %. Conlon et al. [1] (niveau III) ont retrouvé, dans une étude portant sur 2843 patients, des facteurs de risque similaires ; il s'y ajoutait la présence d'un souffle carotidien traduisant une atteinte vasculaire périphérique. La CEC elle-même avait un effet délétère sur la fonction rénale postopératoire par des mécanismes encore mal élucidés. La CEC provoquait une baisse du flux sanguin rénal indépendamment du type de flux (pulsé ou non) et de la température du circuit. Stallwood et al. [6] (niveau III) ont montré sur 2199 patients une réduction de l'incidence d'IRA de 2,9 à 1,4 % selon l'emploi ou non d'une CEC pour des pontages coronaires. La CEC était retrouvée dans cette étude comme un facteur indépendant de risque de la survenue d'une IRA. Des résultats similaires ont été publiés par Mack et al. [7] (niveau III) qui ont rapporté l'expérience de quatre centres sur plus de 17 400 patients. Il a été retrouvé une diminution de l'incidence de l'IRA passant de 5,2 à 2,6 % quand les pontages coronariens étaient réalisés sans CEC. Ascione et al. [8] (niveau II) ont démontré chez 253 patients insuffisants rénaux non dialysés le bénéfice d'une chirurgie coronarienne sans CEC se traduisant par une réduction significative du risque d'IRA postopératoire.

2. Chirurgie de l'aorte thoracoabdominale

Lors de cette chirurgie, l'incidence de l'IRA atteint selon les séries 4 à 40 % des patients et est associée à une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. Safi et al. [9] (niveau III) ont retrouvé dans une série de 234 patients

une incidence d'IRA nécessitant une dialyse dans 15 % des cas. La mortalité dans le groupe des patients avec IRA atteignait 49 %. Chez les survivants, l'IRA a été transitoire chez 86 % des patients. L'analyse multivariée a identifié comme facteurs de risque indépendants de la survenue d'une IRA une créatininémie préopératoire supérieure à 254 µmol/l et la nécessité de réimplanter l'artère rénale gauche. Godet et al. [10] (niveau III) sur une série de 475 patients ont retrouvé une incidence d'IRA de 25 %, dont 8 % nécessitant une dialyse. Dans cette série, l'analyse multivariée a retrouvé comme facteurs de risque indépendants l'âge supérieur à 50 ans, une créatininémie préopératoire supérieure à 120 µmol/l, une durée d'ischémie du rein gauche supérieure à 30 minutes, ainsi que le volume des transfusions de concentrés érythrocytaires homologues et autologues. Plus récemment, Hassoun et al [11] (niveau IV) ont comparé deux groupes de patients selon le mode de perfusion viscérale au sang : chaude ou froide. Ils n'ont pas montré de différence sur l'incidence de l'IRA postopératoire entre les deux groupes et l'incidence globale a été de 23 %. Dans une étude randomisée de trente patients, Köksoy et al. [12] (niveau II) ont montré une supériorité de la perfusion rénale continue à l'aide d'un liquide cristalloïde plutôt qu'avec du sang chaud. Au cours de cette chirurgie très lourde l'apparition d'une IRA était corrélée à une augmentation significative de la mortalité, et l'IRA était le plus souvent transitoire. Ainsi, l'IRA serait plus le témoin d'une atteinte multiorganes que la conséquence isolée d'une insuffisance de protection rénale.

3. Chirurgie de l'aorte abdominale

L'insuffisance rénale aiguë reste une complication non rare puisqu'elle survient chez 5 à 10 % des patients opérés de façon élective et jusqu'à 60 % des patients opérés en urgence pour rupture. Olsen et al. [13] (niveau III) ont étudié rétrospectivement 656 patients opérés d'un anévrisme de l'aorte abdominale. L'incidence de l'IRA postopératoire globale a été de 12 %, mais uniquement de 4 % pour la chirurgie programmée et de 26 % pour la chirurgie en urgence. L'IRA était plus fréquente chez les patients ayant présenté une hypotension prolongée et/ou une anurie préopératoire. Ces situations étaient rencontrées surtout en cas de rupture. Dans ces cas-là, le clampage aortique survient sur des reins déjà fragilisés par l'hypovolémie préopératoire et l'ischémie rénale qu'il provoque est d'autant moins bien tolérée. Au contraire, dans la chirurgie programmée, même si le clampage de l'aorte abdominale au ras des artères rénales provoque une hypoperfusion rénale transitoire, les temps de clampage sont généralement courts et la reperfusion s'effectue sur des reins protégés par une expansion volémique correcte (niveau V). Dans cette pathologie également, il faut souligner la gravité de l'insuffisance rénale postopératoire indépendamment de la rupture. Ainsi, Braams et al. [14] (niveau III) ont étudié la survie de 42 patients ayant présenté une IRA dans ce contexte : 21 avec rupture et 21 sans rupture. La mortalité globale était de 69 %, chiffre retrouvé en cas (71 %) ou en

l'absence (66 %) de rupture. La localisation para- ou juxta-rénale du collet anévrismal, de même que l'association à des lésions des artères rénales nécessitant un geste de réparation simultanée, sont des facteurs aggravants pour la survenue d'une IRA. Ainsi, il a été rapporté chez 257 patients une mortalité de 5,8 % et une durée d'ischémie rénale moyenne de $31,6 \pm 21,6$ minutes [15] (niveau III). Une altération de la fonction rénale survenait chez 40,5 % des patients et une dialyse définitive a été nécessaire chez 4,3 % d'entre-eux. Les facteurs de risque de perte de la fonction rénale étaient l'existence d'une altération préopératoire de la fonction rénale et la durée de l'ischémie rénale peropératoire. En revanche, le type de l'anévrisme, le niveau précis de clampage et le type de reconstruction artérielle rénale n'étaient pas des facteurs prédictifs.

4. Greffe hépatique

Certains patients arrivent à la transplantation hépatique (TH) porteurs d'un syndrome hépatorénal de type II le plus souvent. Ce dernier est, en principe, réversible après la greffe. Plusieurs études ont analysé les facteurs prédictifs de l'IRA après TH. Elles sont toutes rétrospectives. Ainsi, Bilbao et al. [16] (niveau III) ont retrouvé une IRA chez 51,1 % des 158 patients de leur cohorte, elle était sévère chez 30 patients (créatinine supérieure à 273 µmol/l avec nécessité de recourir à l'hémodialyse). En analyse multivariée seuls deux facteurs étaient prédictifs de l'IRA : la créatininémie prégreffe (supérieure à 136 µmol/l) et la dysfonction aiguë du greffon hépatique. Contreras et al. [17] (niveau III) ont étudié 335 patients transplantés hépatiques : 11 % ont eu une IRA avec nécessité de dialyse. Les facteurs prédictifs d'IRA étaient la créatininémie préopératoire et le débit urinaire peropératoire. L'hémodialyse postopératoire était un facteur de surmortalité. Lima et al. [18] (niveau III) ont retrouvé chez 92 transplantés hépatiques une prévalence d'IRA (créatininémie supérieure à 182 µmol/l) chez 56 patients (61 %) et ayant nécessité l'hémodialyse en post-greffe dans 10 cas. Les facteurs prédictifs d'IRA étaient la créatininémie pré-greffe (supérieure à 91 µmol/l), le nombre de concentrés érythrocytaires transfusés en per-transplantation (supérieur à cinq) et l'hypotension en période per- et postopératoire. Paramesch et al. [19] (niveau III) ont rapporté leur expérience chez 1602 transplantés hépatiques. L'IRA était définie comme la nécessité d'au moins une séance de dialyse en post-greffe. Trois cent cinquante patients (21,8%) ont eu une IRA. Quarante et un (soit 11,7 %) avaient déjà une insuffisance rénale prégreffe et 35 % des patients ayant eu une IRA sont décédés dans l'année qui a suivi la greffe. Enfin, une étude très récente, Velidedeoglu et al. [20] (niveau III) ont analysé le taux d'IRA postgreffe hépatique chez 132 patients : une créatininémie supérieure à 182 µmol/l était observée durant la première semaine chez 39,2 % des patients et chez 57 % de ceux ayant un diabète pré-TH.

L'élévation de la pression intra-abdominale (PIA) après TH peut contribuer à la survenue d'une IRA. Ainsi, Bianco-

fiore et al. [21] (niveau III) ont mesuré la PIA chez 106 transplantés hépatiques toutes les huit heures pendant les 72 premières heures. L'IRA était définie par une créatininémie postopératoire supérieur à 130 µmol/l ou par une augmentation de la créatininémie de plus de 100 µmol/l durant les trois premiers jours. Dans un modèle de régression logistique les facteurs prédictifs indépendants d'IRA étaient la valeur de la PIA et le nombre de concentrés érythrocytaires peropératoires. Ainsi, en post-TH la PIA moyenne sur les trois jours était de $18,6 \pm 5,2$ mmHg dans le groupe sans IRA contre 28 ± 10 mmHg dans le groupe avec IRA.

5. Néphrectomie partielle

Dans une étude rétrospective effectuée chez 76 patients à rein unique ayant subi une néphrectomie partielle pour cancer, il a été retrouvé une prévalence d'IRA de 12,7 % [22] (niveau III). Cependant, un seul patient a eu besoin de dialyse postopératoire. Une étude prospective randomisée a évalué l'effet de l'administration de la dopamine en période peropératoire sur la survenue d'IRA postopératoire chez des patients subissant une néphrectomie partielle sur rein unique [23] (niveau II). Il n'a pas été démontré d'effet protecteur rénal de la dopamine dans cette situation.

6. Laparoscopie et rhabdomyolyse

Il a été rapporté des cas de rhabdomyolyse avec IRA chez des patients ayant subi une chirurgie rénale ou une chirurgie abdominale par laparoscopie. Dans une étude rétrospective de 1651 patients ayant eu une chirurgie urologique par voie laparoscopique, il est rapporté huit cas (0,5 %) de rhabdomyolyse clinique [24] (niveau III). Dans tous les cas le patient était en décubitus latéral durant l'intervention. Cette rhabdomyolyse survenait chez des patients chez qui la durée d'anesthésie était longue (379 ± 129 minute) et qui étaient en surpoids.

7. Syndrome du compartiment abdominal

Plusieurs observations ont rapporté qu'une augmentation importante et brutale de la PIA pouvait provoquer une oligurie et une IRA [25,26] (niveau V). Cette augmentation de la PIA a pu être observée au décours d'une greffe hépatique ou d'une chirurgie pour rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, ou d'un traumatisme abdominal avec saignement important, ou d'une laparoscopie abdominale, ou d'une péritonite. Le mécanisme de l'IRA est surtout en rapport avec une hyperpression dans les veines rénales. La diminution de la PIA (chirurgie en urgence, curarisation) permet le plus souvent la restauration de la diurèse et de la fonction rénale.

8. Apport de l'expérience de l'IRA après greffe rénale

La transplantation rénale (TR) est un modèle d'ischémie-reperfusion rénale. De nombreuses études, tant expérimenta-

les que cliniques, ont évalué l'effet des anticalciques dans cette situation. Chez l'homme, Oppenheimer et al. [27] (niveau II) ont rapporté les résultats d'une étude prospective randomisée ($n = 53$) où les donneurs cadavériques recevaient ou non du diltiazem (20 mg/l) lors de la perfusion artérielle de l'organe avec la solution Euro-Collins. Les receveurs recevaient ensuite le diltiazem en iv en perfusion et durant les 72 premières heures (0,12 mg/kg/h), puis à partir de j3 per-os à 120 mg/j pendant 6 mois. Le taux d'IRA post-greffe était de 31 % sans diltiazem et de 16,6 % avec diltiazem ; $p = ns$). Ladefoged et al. [28] (niveau II) rapportent des résultats similaires dans une étude prospective randomisée incluant 39 transplantés rénaux (IRA 70 % sous diltiazem et 66 % sous placebo). Le délai moyen entre la greffe rénale et la première dialyse était de 6,6 jours sous diltiazem et de 7,1 jours sous placebo. Récemment, Dönmez et al. [29] (niveau II) ont rapporté les résultats d'une étude prospective randomisée effectuée chez 60 TR. Les patients recevaient dès l'anastomose artérielle et pendant les 48 premières heures post-greffe soit de la dopamine (2 µg/kg par minute) soit du diltiazem (1 µg/kg par minute) soit rien. L'évaluation à j7 (débit urinaire, natrémie, kaliémie, créatininémie, scintigraphie rénale de perfusion et d'excrétion) était similaire dans les trois groupes. Ces études ne permettent pas préconiser d'anti-calciques ou de dopamine pour prévenir l'IRA post-greffe rénale.

Lors des lésions précoces d'ischémie-reperfusion il existe une up-régulation de la molécule ICAM1 sur les cellules tubulaires rénales dont le ligand est la molécule LFA1 (CD11a). Efalizumab (anticorps monoclonal anti-CD11a) a efficace dans la prévention du rejet aigu [30] a été utilisé en greffe rénale dans une étude prospective randomisée chez des patients à haut risque d'IRA post-TR. Il ne permet pas de diminuer le taux d'IRA post-TR comme l'avaient laisser supposer des résultats préliminaires [31]. Enfin, récemment dans un modèle expérimental d'ischémie reperfusion rénale chez le rat, il a été rapporté l'influence d'un traitement par N-acétyl-cystéine (NAC) [32] (niveau II). Le donneur rénal recevait 15 minutes avant le prélèvement NAC (1 g/kg) ou du sérum salé ou du mannitol (1 g/kg). Après 24 heures d'ischémie froide le rein était transplanté chez des rats binéphrectomisés. La créatininémie en postgreffe était similaire dans les trois groupes mais les rats prétraités par NAC avaient moins de lésions tubulaires en histologie. Aucune étude de ce type n'a été rapportée chez l'homme.

Références

- [1] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158–62.
- [2] Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878–84.
- [3] Eriksen BO, Hoff KR, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 77–81.

- [4] Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829–35.
- [5] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194–203.
- [6] Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968–72.
- [7] Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 167–73.
- [8] Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020–5.
- [9] Safi HJ, Harlin SA, Miller CC, Iliopoulos DC, Joshi A, Mohasci TG, et al. Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 1996; 24: 338–44.
- [10] Godet G, Fleron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997; 85: 1227–32.
- [11] Hassoun HT, Miller 3rd CC, Huynh TT, Estrera AL, Smith JJ, Safi HJ. Cold visceral perfusion improves early survival in patients with acute renal failure after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004; 39: 506–12.
- [12] Koksoy C, LeMaire SA, Curling PE, Raskin S, Schmittling ZC, Conklin LD, et al. Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 730–8.
- [13] Olsen PS, Schroeder T, Perko M, Roder OC, Agerskov K, Sorensen S, et al. Renal failure after operation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1990; 4: 580–3.
- [14] Braams R, Vossen V, Lisman BA, Eikelboom BC. Outcome in patients requiring renal replacement therapy after surgery for ruptured and non-ruptured aneurysm of the abdominal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 323–7.
- [15] Jean-Claude JM, Reilly LM, Stoney RJ, Messina LM. Pararenal aortic aneurysms: the future of open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999; 29: 902–12.
- [16] Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopard L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 123–9.
- [17] Contreras G, Garces G, Quartin AA, Cely C, LaGatta MA, Barreto GA, et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1228–33.
- [18] Lima E, Zanetta D, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail* 2003; 25: 553–60.
- [19] aramesh A, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, et al. Postliver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18: 94–9.
- [20] Velidedeoglu E, Bloom R, Crawford M, Desai NM, Campos L, Abt PL, et al. Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease. *Transplantation* 2004; 77: 553–6.
- [21] Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Bisa M, Boldrini A, Consani G, et al. Postoperative intra-abdominal pressure and renal function after liver transplantation. *Arch Surg* 2003; 138: 703–6.
- [22] Ghavamian R, Cheville J, Lohse C, Weaver Al, Zincke H, Blute ML. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002; 168: 454–9.
- [23] O'Hara J, Hsu T, Sprung J, Cywinski J, Rolin H, Novik A. The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery. *J Urol* 2002; 167: 24–8.
- [24] Wolf J, Marcovitch R, Gill I, Sung GT, Kavoussi LR, Clayman RV, et al. Survey of neuromuscular injuries to the patient and surgeon during urologic laparoscopic surgery. *Urology* 2000; 55: 831–6.
- [25] Berger P, Nijsten MW, Paling JC, Zwaveling JH. The abdominal compartment syndrome: a complication with many faces. *Neth J Med* 2001; 58: 197–203.
- [26] DeCleva R, PinheirodaSilva F, Zilberstein B, Machado D. Acute renal failure due to abdominal compartment syndrome: report on four cases and literature review. *Rev Hosp Clin Fac Med S.Paulo* 2001; 56: 123–30.
- [27] Oppenheimer F, Alcaraz A, Manalich M, Ricart MJ, Villardell J, Campistol JM, et al. Influence of the calcium blocker diltiazem on the prevention of acute renal failure after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 50–1.
- [28] Ladefoged S, Pedersen E, Hammer M, Rasmussen K, Hansen F, Andersen C. Influence of diltiazem on renal function and rejection in renal allograft recipients receiving triple drug immunosuppression: a randomized, double blind placebo controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 543–7.
- [29] Dönmez A, Karaaslan D, Sekerci S, Akpek E, Karakayali H, Arslan G. The effects of diltiazem and dopamine on early graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1999; 31: 3305–6.
- [30] Hourmant M, LeMauff B, LeMeur Y, Dantal J, Cantarovich D, Giral M, et al. Administration of an anti-CD11a monoclonal antibody in recipients of kidney transplantation. A pilot study. *Transplantation* 1994; 58: 377–80.
- [31] Dedrick R, Walicke P, Garovoy M. Antiadhesion antibodies Efalizumab, a humanized anti CD-11a monoclonal antibody. *Transplant Immunol* 2002; 9: 181–6.
- [32] Fuller T, Serkova N, Niemann C, Freise C. Influence of donor pre-treatment with *N*-acetylcysteine on ischemia/reperfusion injury in rat kidney graft. *J Urol* 2004; 171: 1296–300.

Conférence de consensus

Question 5**Quel est le rôle de l'hyperhydratation
et de l'optimisation des paramètres hémodynamiques
systémiques des patients ?**

Le rein est souvent décrit comme un spectateur innocent lésé au cours d'événements systémiques. En situation physiologique, il possède des moyens de régulation intrinsèque de son flux sanguin. Le contrôle de la circulation rénale repose sur l'hypothèse myogénique, indépendante par définition du système nerveux autonome, associée à l'équilibre subtil de médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs.

L'optimisation de la pression de perfusion rénale est le seul objectif thérapeutique qui a fait ses preuves chez l'homme pour prévenir l'insuffisance rénale aiguë (IRA) postopératoire. Néanmoins, aucune étude prospective n'a déterminé quel était le niveau de pression de perfusion optimal qui reste compris entre 60 et 80 mmHg.

En situation périopératoire, plusieurs facteurs peuvent modifier le débit sanguin rénal :

- l'anesthésie, qu'elle soit générale ou rachidienne, induit toujours un certain degré d'hypovolémie relative par vasodilatation du système capacitif. Les médicaments de l'anesthésie altèrent plus ou moins la contractilité du myocarde. On parle d'hypovolémie efficace [1,2] (niveau V) ;
- la ventilation mécanique diminue le débit sanguin rénal [2,3] (niveau V) ;
- le jeûne préopératoire est également un facteur à prendre en compte, de même que les vomissements des syndromes occlusifs ou les saignements.
- une hypotension artérielle peropératoire inférieure à 20 mmHg en dessous des valeurs préopératoires pendant plus de 60 minutes induit dans 15 % des cas une dysfonction rénale [4] (niveau IV).

Les facteurs prédictifs d'IRA postopératoire le plus souvent admis sont :

- l'âge élevé (> 75 ans), le tabagisme ;
- l'insuffisance cardiaque congestive et la dysfonction ventriculaire gauche ;
- le diabète et l'hypertension artérielle ;
- l'insuffisance rénale préexistante ;
- l'ictère ;

- le sepsis ;
- la maladie athéromateuse diffuse ;
- les patients transplantés quel que soit l'organe.

Les chirurgies à risque sont :

- la chirurgie aortique (surtout thoracique, 25 % de dysfonction rénale postopératoire) ;
- la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle ;
- la chirurgie cœlioscopique ;
- la chirurgie hépatobiliaire, en particulier la transplantation hépatique ;
- la transplantation rénale qui est une situation tout à fait particulière.

L'IRA d'origine prérénale est réversible si le débit sanguin rénal est rapidement restauré. Il est capital, face à des situations périopératoires délétères pour la perfusion rénale, d'initier une stratégie préventive.

L'hydratation optimale et le concept d'hyperhydratation font partie de cette stratégie.

1. Comment définir la « normohydratation » ?

Il s'agit en fait de l'hydratation optimale, indépendante de la compensation des pertes lymphatiques et sanguines. Il est impossible de la standardiser [5] (niveau V).

Campbell en 1990 quantifie ces apports peropératoires adaptés sur la base de 10 à 15 ml/kg par heure [6] (niveau IV).

Charlson en 1989 précise que le maintien de la pression artérielle (PA) aux valeurs préopératoires et l'administration peropératoire d'apports liquidiens supérieurs à 300 ml/h de cristalloïdes prévient la survenue de la dysfonction rénale [4] (niveau IV).

Pour la majorité des patients, des apports de ce type pour une chirurgie sans risque pour la fonction rénale sont suffisants. Concernant la population des patients à risque d'IRA postopératoire et celle des patients qui bénéficient d'un acte chirurgical potentiellement agressif pour le rein il convient de discuter un monitorage de la volémie afin d'adapter au mieux les paramètres hémodynamiques.

2. Quel bénéfice peut-on attendre de l'hyperhydratation extracellulaire ?

Il s'agit d'administrer de grands volumes de solutés, essentiellement des cristalloïdes dont on sait qu'ils se distribuent rapidement dans l'ensemble du secteur extravasculaire, afin d'induire une diurèse importante.

Ce concept d'hyperhydratation a été essentiellement appliqué à la transplantation rénale mais aussi lors de la prise en charge des rhabdomyolyses.

Luciani et al. [7] en 1979 et Carlier et al. [8] en 1982 ont montré dans le cadre de la transplantation rénale lors d'études rétrospectives de niveau III, en prenant pour objectifs des paramètres hémodynamiques statiques comme la pression artérielle pulmonaire moyenne (respectivement $\varnothing 25$ mmHg et $\varnothing 20$ mmHg), que l'administration de volumes importants de sérum physiologique et d'albumine (respectivement 2,5 à 3 litres et 500 ml) permettait d'obtenir une diurèse immédiate chez 95 % des patients. Dawidson et al. [9,10] (niveau III) démontrent que c'est l'effet expansion volémique qui joue un rôle majeur.

Pour d'autres auteurs, il n'existe pas d'avantage à une hyperhydratation, mais il ne s'agit plus d'études portant exclusivement sur la transplantation rénale. Dans une étude prospective concernant une chirurgie de revascularisation de l'aorte abdominale, Alpert et al. [11] (niveau III) concluent qu'il n'y a pas de corrélation significative entre la diurèse peropératoire et les niveaux d'urée et de créatininémie postopératoire. Le volume de la diurèse n'a pas permis de prévoir la fonction rénale postopératoire. Dans une étude prospective randomisée conduite sur neuf mois chez 14 receveurs de rein de donneur vivant, Hatch et al. [12] (niveau II) concluent à la 48^e heure postopératoire que les paramètres — débit de filtration glomérulaire, bilan entrées/sorties, natrémie, natriurèse, osmolarités sanguines et urinaires, créatininémie — étaient non significativement différents, que le patient ait bénéficié d'une hyperhydratation postopératoire très importante ($15\ 998 \pm 7510$ ml sur les 48 heures) versus une hyperhydratation moins généreuse ($6\ 588 \pm 196$ ml sur les 48 heures). Priano et al. [13] (niveau II), dans une étude, concernant 24 patients ayant une fonction rénale normale, subissant une chirurgie cervicale, et randomisés pour recevoir en peropératoire une expansion volémique « réduite » (426 ± 23 ml/h) ou « généreuse » (1018 ± 58 ml/h), concluent que l'oligurie peropératoire liée à une restriction des apports n'était pas délétère pour le rein.

Enfin pour d'autres auteurs, l'hyperhydratation induit une morbidité. Prien et al. [14] (niveau II) en 1990, dans une étude prospective randomisée dont le but était d'établir la relation entre l'excès d'expansion volémique, la pression oncotique et le développement d'un œdème intestinal, conclut au rôle délétère sur l'intestin de la baisse de la pression oncotique en rapport avec une hyperhydratation par les cristalloïdes.

Patel et al. [15] (niveau III) en 1992, dans une étude rétrospective conduite sur cinq ans incluant 197 patients de

chirurgie pulmonaire (pneumonectomie), conclut que l'hyperhydratation postopératoire (> 3000 ml/jour) et la survenue d'un œdème pulmonaire postopératoire sont des facteurs de risque de mortalité à l'hôpital.

Polanczyk et al. [16] (niveau III) en 2001, dans une étude prospective de cohorte chez 4059 patients devant bénéficier d'une chirurgie majeure non cardiaque, montre que les patients qui avaient bénéficié d'un cathétérisme droit peropératoire avaient reçu une expansion volémique significativement plus importante (3,2 versus deux litres) et qu'ils avaient plus de complications cardiaques majeures. Lobo et al. [17] (niveau II) en 2002, dans une étude prospective randomisée chez 20 patients subissant une chirurgie rectale, conclut que l'hyperhydratation postopératoire ($\varnothing 3000$ ml/j) versus une hydratation restreinte (2000 ml/j) augmente la durée de l'iléus postopératoire (6,5 contre 4 jours) et elle est associée à un allongement de la durée d'hospitalisation.

On peut donc écrire, qu'en dehors du cas très particulier de la transplantation rénale où l'hyperhydratation monitorée per- et postopératoire perdure sur des arguments de reprise précoce de la diurèse et du faible nombre de patients dialysés au cinquième jour, l'hyperhydratation per- et postopératoire est sans bénéfice voire délétère (grade C).

3. Optimisation des paramètres hémodynamiques systémiques

L'autorégulation maintient des valeurs relativement constantes de débit sanguin rénal et de débit de filtration glomérulaire pour une pression artérielle moyenne (PAM) comprise entre 85 et 180 mmHg.

- Les signes cliniques (pression artérielle, fréquence cardiaque, diurèse), en dehors des situations évidentes, manquent de sensibilité comme de spécificité, que ce soit pour le diagnostic d'hypovolémie ou pour la conduite d'un traitement visant à modifier la volémie [18] (niveau V).
- Les plus classiques sont obtenus par l'évaluation hémodynamique invasive :
 - PA sanglante : elle est indispensable chez les sujets à risque d'IRA subissant une chirurgie à risque. Elle permet de distinguer la pression artérielle systolique (PAS), la pression artérielle diastolique (PAD), la PAM et la pression artérielle pulsée (PP = PAS – PAD). Une PAD basse témoigne d'une diminution du tonus vasculaire. Une PP basse traduit une diminution du volume d'éjection systolique soit par défaut d'inotropisme soit par hypovolémie. La PAM est la pression de perfusion des tissus et l'objectif tensionnel doit se fonder sur sa mesure. Les recommandations standards préconisent de garder la PAM à des valeurs d'au moins 60 mmHg, mais chez les patients à risque (sujet âgé, HTA, diabète, athérome diffus) cette valeur est jugée trop basse et il vaut mieux viser des valeurs supérieures ou égales à 70 mmHg [19] (grade C) ;

- La pression veineuse centrale (PVC) et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) sont des indices statiques de faible pertinence. La PVC et la PAPO n'ont d'intérêt que basses. De nombreux travaux et mises au point dans la littérature ont souligné le manque de fiabilité de ces deux paramètres pour estimer correctement la précharge ventriculaire et prédire la réponse à l'expansion volémique [20,21] (niveau II).
- L'exploration hémodynamique non invasive s'est tournée vers l'échographie cardiaque transœsophagienne (ETO). Il a été proposé de mesurer la surface télédias-tolique du ventricule gauche (STDVG) en incidence transgastrique. Plusieurs travaux récents ont montré que la valeur de la STDVG ne prédisait pas de façon fiable la réponse du débit cardiaque à l'expansion volémique [20] (niveau II).
- On se tourne actuellement vers des indices dynamiques détectant la réserve de précharge à partir de la mesure de la PA sanglante. Chez un patient anesthésié, ventilé, en rythme sinusal on peut quantifier la variabilité respiratoire de la pression pulsée (delta PP). Une valeur supérieure à 13 % rend probable une augmentation de plus de 15 % du débit cardiaque lors de l'expansion volémique. La diminution expiratoire de la PAS (delta down) de 5 mmHg après réalisation d'une pause expiratoire est également prédictive de la réponse à l'expansion volémique.
- Depuis la controverse sur l'utilisation du cathéter de Swan-Ganz l'évaluation hémodynamique s'effectue de plus en plus de manière non invasive [16,22] (niveau III). Le Doppler aortique transœsophagien (DATO) est actuellement la technique la plus usuelle. Les études les plus pertinentes dans ce domaine sont celles de Sinclair et al. [23] en 1997 et Gan et al. [24] en 2002 qui montrent une diminution de la mortalité et de la durée de séjour à l'hôpital quand le débit cardiaque est optimisé (niveau II). Le DATO fournit les renseignements suivants [25] (niveau IV) :
 - le débit aortique descendant : le débit cardiaque est extrapolé en admettant que le débit aortique descendant représente 70 % du débit cardiaque ;
 - le temps d'éjection représente la durée pendant laquelle la vitesse est positive. Lorsqu'il est indexé à la fréquence cardiaque selon Weissler ou corrigé selon Bazett, il est corrélé à la précharge ;
 - l'inotropisme est également accessible par le DATO à l'aide de deux indices, le pic de vitesse et l'accélération maximale du flux aortique.

Pour caractériser un état hémodynamique il faut une pression et un débit.

On peut recommander pour optimiser la volémie et donc la perfusion rénale l'utilisation des paramètres suivants (grade C) :

- une PAM Ø70 mmHg ;
- si on dispose d'une PA sanglante la mesure de la variabilité respiratoire de la PAS et/ou de la PP ;

- le DATO et ses paramètres dérivés.

Rappelons la nécessité de l'évaluation préopératoire de la réserve myocardique des patients à risque d'IRA en vue d'une éventuelle expansion volémique.

Une insuffisance rénale préexistante augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire et invite à optimiser la volémie périopératoire.

L'hydratation périopératoire optimisée a essentiellement pour but de diminuer la toxicité des substances néphrotoxiques utilisées chez le patient. En période peropératoire, elle permet malgré les variations hémodynamiques de conserver un débit sanguin artériel rénal permettant le maintien d'une filtration glomérulaire normale.

Références

- [1] Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J. Surg* 2003; 73: 144–53.
- [2] Sladen RN. Renal physiology. In: Miller RD editor, *Anesthesia*, New York: Churchill Livingston; 1994. p. 663–88.
- [3] Byrck RJ, Rose DK. Pathophysiology and prevention of acute renal failure: the role of the anaesthetist. *Can J Anaesth* 1990; 37: 457–67.
- [4] Charlson ME, MacKenzie R, Gold JP, Ales KL, Shires GT. Postoperative renal dysfunction can be predicted. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 304–9.
- [5] Tang JY, Murray PT. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? *Best. Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 91–111.
- [6] Campbell IT, Baxter JN, Tweedie IE, Taylor GT, Keens SJ. IV fluids during surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 726–9.
- [7] Luciani J, Frantz P, Thibault P, Ghesquierre F, Conseiller C, Cousin MT, et al. Early anuria prevention in human kidney transplantation. Advantage of fluid load under pulmonary arterial pressure monitoring during surgical period. *Transplantation* 1979; 28: 308–12.
- [8] Carlier M, Squifflet JP, Pirson Y, Gribomont B, Alexandre GP. Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. *Transplantation* 1982; 34: 201–4.
- [9] Dawidson I, Berglin E, Brynger H, Reisch J. Intravascular volumes and colloid dynamics in relation to fluid management in living related kidney donors and recipients. *Crit Care Med* 1987; 15: 631–6.
- [10] Dawidson I, Sandor ZF, Coopender L, Palmer B, Peters P, Lu C, et al. Intraoperative albumin administration affects the outcome of cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 774–82.
- [11] Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, Stoney RJ, Ehrenfeld WK, Poller SM, et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984; 95: 707–11.
- [12] Hatch DA, Barry JM, Norman DJ. A randomized study of intravenous fluid replacements following living donor renal transplantation. *Transplantation* 1985; 40: 648–51.
- [13] Priano LL, Smith JD, Cohen JI, Everts EE. Intravenous fluid administration and urine output during radical neck surgery. *Head Neck* 1993; 15: 208–15.
- [14] Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pircher W, Bunte H, Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2: 317–23.
- [15] Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 84–8.
- [16] Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Rohde LE, Orav J, Mangione CM, et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *JAMA* 2001; 286: 309–14.

- [17] Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Allison SP, Rowlands BJ. Perioperative fluid and electrolyte management: a survey of consultant surgeons in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 156–60.
- [18] Recommandations pour la pratique du remplissage vasculaire. *Réanim Urg* 1997; 6:347–60.
- [19] Remplissage vasculaire au cours des hypovolémie relatives ou absolues. *Réanim Urg* 1997; 6: 333–41.
- [20] Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313–21.
- [21] Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. and Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14.
- [22] Pulmonary Artery catheter consensus conference: Consensus statement. *Crit Care Med* 1997; 25: 910–25.
- [23] Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 909–12.
- [24] Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 820–6.
- [25] Descamps-Declère A. L'écho-doppler aortique transoesophagien. *MAPAR* 2002. p. 357–66.

Conférence de consensus

Question 6

Existe-t-il des interventions thérapeutiques et pharmacologiques susceptibles de protéger les reins ?

1. Intervention thérapeutiques à visée néphroprotectrice

Les agents susceptibles de protéger les reins agissent sur les différents paramètres impliqués dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). De façon schématique, il y a, en dehors de la toxicité directe de certains agents, cinq grands mécanismes physiopathologiques sur lesquels une intervention thérapeutique est théoriquement possible [1].

- La réduction du débit sanguin rénal observée au cours de l'IRA, réduction qui est secondaire à la vasoconstriction de l'artéiole afférente [2]. La conséquence immédiate est une souffrance de la médullaire externe.
- L'obstacle à l'écoulement du flux tubulaire, de nombreux tubules étant obstrués par des débris cellulaires [3].
- Le déséquilibre de synthèse entre molécules vasodilatrices (NO, facteurs natriurétiques, inhibiteurs calciques), molécules vasoconstrictrices (endothéline) ou molécules à effets mixtes (adénosine).
- Les médiateurs de l'ischémie, de l'inflammation et des lésions de reperfusion (adhésion des polynucléaires à l'endothélium, activation du complément, libération de PAF, production de radicaux libres de l'oxygène...).
- Enfin les hormones (hormones thyroïdiennes) et facteurs de croissance (EGF, IGF-1, HGF...) qui interviennent à la phase de régénération tubulaire.

De nombreux agents pharmacologiques interférant avec ces cinq grands mécanismes ont été testés, mais peu d'entre eux ont fait preuve d'une grande efficacité chez l'homme. Seuls ceux qui ont déjà été utilisés chez l'homme sont cités ici.

1.1. Catécholamines et autres hormones vasopressives

1.1.1. Noradrénaline

Cette molécule exerce une vasoconstriction puissante et est capable d'augmenter la pression artérielle systémique. Cet effet vasoconstricteur est retrouvé chez le sujet normal et il semble donc paradoxal de discuter l'utilisation de cette molécule dans le traitement de l'IRA [4]. En fait, dans les modèles expérimentaux d'IRA secondaire au choc septique

chez le chien, la noradrénaline entraîne une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du débit sanguin rénal [5]. Deux études cliniques [6,7] (niveaux II et IV) ont montré que la noradrénaline améliorait la fonction rénale des patients en choc septique et insistent sur la nécessité d'un volume extracellulaire normal.

En revanche, il n'y a pas de données dans l'IRA périopératoire en dehors des chocs à résistances systémiques basses.

1.1.2. Dobutamine

La dobutamine agit principalement au niveau du cœur, où elle stimule les récepteurs β_1 , et au niveau des vaisseaux, où elle entraîne une vasodilatation via les récepteurs β_2 . Il n'y a pas d'effet spécifiquement rénal, et le seul bénéfice possible à l'utilisation de cette molécule est limité aux situations où le débit cardiaque est diminué. Une seule étude a comparé les effets de faibles doses de dobutamine ou de dopamine chez des sujets à haut risque de développer une IRA [8] (niveau II). Les effets hémodynamiques obtenus étaient identiques dans les deux groupes. On ne peut donc, sur cette seule étude, recommander l'utilisation de la dobutamine dans le traitement préventif ou curatif de l'IRA.

1.1.3. Dopamine

Chez le sujet normal, la dopamine, à un très faible débit de perfusion (0,5–1 μ g/kg par minute), entraîne une vasodilatation par stimulation des récepteurs α des cellules musculaires lisses vasculaires. À débit un peu plus élevé (2–3 μ g/kg par minute), elle stimule en plus les récepteurs cardiaques β_1 . À doses plus élevées, elle stimule les récepteurs ζ des cellules musculaires lisses vasculaires et entraîne une vasoconstriction. En fait, les effets sur les différents récepteurs ne sont pas liés à la dose de façon aussi caricaturale, et il existe une grande variabilité inter-individuelle [9]. Des études expérimentales ou des petites séries non randomisées ont montré que la dopamine à faibles doses entraînait une augmentation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire, du débit urinaire, et de la natriurèse [9]. La part d'une aug-

mentation même faible du débit cardiaque dans ces effets est mal documentée.

Les études les plus récentes ne mettent pas en évidence de bénéfices à l'utilisation de la dopamine à faibles doses (2–4 µg/kg par minute), que ce soit dans la prévention ou dans le traitement de l'IRA. L'étude prospective randomisée en double insu contre placebo, réalisée par les sociétés de réanimation australienne et néo-zélandaise montre que les deux groupes, traités ou non par dopamine, se comportaient de façon identique en termes de dégradation de fonction rénale, nécessité de dialyse, durée de séjour et mortalité [10] (niveau I). De même, une méta-analyse récente a repris 24 études, dont 17 études randomisées, étudiant les effets de la Dopamine dans la prévention ou le traitement de l'IRA. Cette méta-analyse ne retrouve aucun effet bénéfique de la dopamine (absence d'effet préventif sur la survenue de l'IRA et absence d'effets sur sa durée, sur la nécessité de dialyse, ou sur la mortalité) [11]. Par ailleurs, même à faibles doses, le traitement par Dopamine n'est pas anodin et peut entraîner des complications : arythmies, ischémie myocardique, ischémie intestinale [9]. L'utilisation de la dopamine à faibles doses n'est pas recommandé dans l'IRA périopératoire (grade A).

1.1.4. Analogues et agonistes de la dopamine

1.1.4.1. Dopexamine

Cet analogue synthétique de la dopamine entraîne une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques. Deux études randomisées récentes réalisées chez des patients après chirurgie abdominale et chez des patients de réanimation ayant une défaillance multiviscérale, n'ont pas montré de bénéfice rénal à l'utilisation de cette molécule [12,13] (niveau II). On ne peut donc pas recommander à ce jour l'utilisation de cette molécule pour prévenir ou traiter l'IRA périopératoire.

1.1.4.2. Fenoldopam

Cet agoniste très sélectif des récepteurs DA1 de la dopamine a un effet vasodilatateur dans les territoires splanchnique et rénaux et peut entraîner une hypotension artérielle. Deux études, respectivement de niveau II (incluant 160 patients avec créatininémie > 15 mg/dl avant chirurgie cardiaque) [14] et de niveau III (incluant 58 patients opérés d'un anévrysme de l'aorte) [15] ont montré un effet bénéfique du fenoldopam en termes de fonction rénale, nécessité de dialyse, durée d'hospitalisation et mortalité. Une troisième étude de niveau II suggère un effet néphroprotecteur du fenoldopam dans la chirurgie avec clampage de l'aorte sous-rénale [16]. Malgré ces résultats encourageants, cette molécule n'est pas encore disponible. De nouvelles études sont nécessaires.

1.1.5. Vasopressine

La vasopressine augmente les résistances vasculaires périphériques par activation des récepteurs V1a présents au niveau des cellules musculaires lisses. Deux études (respec-

tivement de niveaux II et V) ont montré un effet bénéfique de la vasopressine sur la pression artérielle, la fonction rénale et la diurèse chez des patients en choc septique ne répondant pas aux catécholamines [17,18]. Le niveau de recommandation actuel ne dépasse donc pas le niveau C dans le seul contexte du choc septique.

1.2. Diurétiques

1.2.1. Diurétiques de l'anse

Il existe des arguments théoriques et expérimentaux pour utiliser les diurétiques de l'anse au cours des IRA : meilleur pronostic chez l'animal des IRA à diurèse conservée par rapport aux IRA oliguriques, « wash-out » par le furosémide des débris tubulaires obstructifs qui contribuent au maintien de l'IRA, « mise au repos » de l'anse de Henle et protection de cette zone du néphron particulièrement soumise à l'ischémie [19].

Malgré ces données, il y a peu d'arguments cliniques en faveur de l'utilisation des diurétiques de l'anse chez l'homme. Au cours des vingt dernières années, des études randomisées bien conduites de niveau I [20–22] ne montrent pas d'avantages à l'utilisation des diurétiques de l'anse en termes de durée de l'IRA, de besoins en dialyse et de survie des patients. Le danger de l'utilisation des diurétiques de l'anse est la déshydratation extracellulaire mais aussi le retard à demander l'avis du néphrologue et à la mise en route des séances d'épuration extrarénale [23]. Le seul avantage des diurétiques de l'anse lorsqu'ils entraînent une diurèse supérieure à un litre par 24 heures est la « gestion » plus aisée des volumes de perfusion quotidiens nécessaires et le confort du patient.

L'utilisation des diurétiques de l'anse ne doit pas être systématique au cours de l'IRA, dont elle ne modifie pas l'évolution (grade A).

Lorsqu'ils sont utilisés, il paraît utile d'insister sur les points suivants :

- les diurétiques de l'anse ne peuvent être utilisés qu'après avoir éliminé un état de déshydratation. L'évaluation du degré d'hydratation doit être quotidienne ;
- ils peuvent en effet majorer l'insuffisance rénale s'ils sont utilisés alors qu'il existe une hypovolémie ;
- en cas d'inefficacité, il est inutile de renouveler la prescription.

1.2.2. Mannitol

Il existe de nombreuses études portant sur l'effet du mannitol en prévention de l'IRA postopératoire. Après chirurgie cardiovasculaire ou hépatobiliaire, le mannitol, comme les diurétiques de l'anse, augmente le débit urinaire, mais ne réduit ni l'incidence ni la durée de l'IRA [24]. Il est utilisé au cours des rhabdomyolyses post-traumatiques mais son utilisation reste discutée [4]. Après transplantation rénale, une seule étude (niveau II) met en évidence une incidence moins élevée d'IRA dans le groupe traité par mannitol [25]. Enfin,

l'utilisation du mannitol n'est pas dénuée de risques [26]. Du fait de l'existence d'une seule étude montrant un effet préventif, et du fait des complications potentielles (notamment insuffisance rénale aiguë), le mannitol ne doit pas être recommandé dans l'IRA périopératoire (grade E).

1.3. Molécules impliquées dans la balance vasodilatation–vasoconstriction

1.3.1. Facteur atrial natriurétique (anaritide)

L'anaritide est une petite molécule de 28 acides-aminés dont la demi-vie est très courte. Chez l'animal, elle entraîne une augmentation nette du débit de filtration glomérulaire, une diminution de la réabsorption du sodium et une vasodilatation [27]. Trois études randomisées ont été réalisées chez l'homme, dont les résultats sont globalement décevants [28–30] (niveau I). Dans la première étude, il est noté une diminution des besoins en dialyse, dans la deuxième, le seul bénéfice est attribué au sous-groupe de patients oliguriques et dans la troisième étude, la durée de l'IRA et le taux de mortalité sont identiques avec aniritide ou placebo. L'anaritide a de plus un effet hypotenseur net et peut se compliquer de déshydratation extracellulaire. Du fait de l'absence d'efficacité dans des études bien conduites, et du fait des risques observés, il n'y a pas à ce jour de niveau de preuve suffisant pour recommander cette molécule au cours de l'IRA.

1.3.2. Bloqueurs du thromboxane

Le thromboxane induit une vasoconstriction rénale. Un inhibiteur sélectif de la thromboxane-synthétase, le CGS 13 080, a été utilisé chez l'homme uniquement après transplantation rénale. Les résultats de deux études sont discordants sur la fonction rénale : effet bénéfique en aigu, mais disparition de l'effet après prise prolongée [31,32]. Du fait de données insuffisantes, les inhibiteurs du thromboxane n'ont pas de place à ce jour dans la prévention et le traitement de l'IRA périopératoire.

1.3.3. Antagonistes de l'adénosine

Cette molécule a des effets variables, difficiles à interpréter, sur le lit vasculaire [33]. Chez l'homme, une étude pilote de niveau V [34] et une étude de niveau II [35] ont testé l'efficacité des antagonistes de l'adénosine (théophylline et aminophylline) dans la prévention de l'IRA postopératoire. Aucun effet préventif n'a été démontré. La modulation de la voie de l'adénosine reste donc un domaine de recherche, sans application clinique dans l'IRA à ce jour.

1.3.4. Antagonistes des endothélines

Les endothélines sont synthétisées par le rein où elles exercent de multiples effets : une vasoconstriction, une diminution du débit de filtration glomérulaire et de l'excrétion urinaire de sodium, ainsi qu'une modulation de la synthèse de rénine et de NO. Au cours de la nécrose tubulaire chez l'homme, les taux d'endothéline circulants sont très élevés [36]. La seule étude réalisée chez l'homme avec un antago-

niste des récepteurs de l'endothéline a mis en relief un effet délétère et son inefficacité sur la prévention de la toxicité des produits de contraste iodés [37]. Il n'y a aucune donnée dans l'IRA périopératoire. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ne peuvent donc pas à ce jour être recommandés dans l'IRA.

1.3.5. Inhibiteurs calciques

Il existe de nombreux arguments expérimentaux pour utiliser cette classe de molécule dans l'IRA [38]. Les effets bénéfiques de ces agents *in vitro* ou chez l'animal n'ont été retrouvés chez l'homme que dans le cadre de la transplantation rénale [39,40]. En dehors de la greffe, une seule étude randomisée a été menée chez 18 patients avec IRA postinfectieuse [41] (niveau II), le gallopamil étant injecté directement dans les artères rénales. Aucun patient du groupe traité n'a eu besoin de dialyse. Du fait de la pauvreté des données, cette classe de molécules ne peut être recommandée dans l'IRA périopératoire.

1.4. Médiateurs de l'ischémie, de l'inflammation et des lésions de reperfusion

1.4.1. Antagonistes du facteur d'activation plaquettaire (PAF)

Le PAF a pour principaux effets une activation plaquettaire, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une sur-expression des molécules d'adhésion endothéliale [42]. Une seule étude randomisée (niveau I) a testé l'effet d'un antagoniste du PAF (le BN52021) après transplantation rénale : aucun patient du groupe traité n'a eu besoin de dialyse, tandis que le recours à la dialyse était nécessaire chez 1/3 des patients du groupe placebo [43].

Malgré ces résultats prometteurs, il est prématuré de recommander ce type de molécules dans l'IRA périopératoire.

1.4.2. Capteurs ou « scavengers » des radicaux libres de l'oxygène

Les radicaux libres de l'oxygène exercent une toxicité directe sur les cellules tubulaires rénales [44]. Les molécules qui captent les radicaux libres (supéroxyde dismutase, glutathion, vitamine E) ou qui inhibent leur production (desferroxamine, allopurinol) exercent un effet protecteur *in vitro* et chez l'animal. L'allopurinol est un des composants de la solution de conservation d'organes dite UW (University of Wisconsin). Cette solution semble supérieure à d'autres, comme la solution de Collins [45]. En dehors de la préservation du rein, une seule étude randomisée a utilisé, sans succès, la supéroxyde dismutase recombinante pour prévenir la nécrose tubulaire aiguë postgreffe [46] (niveau II).

Il n'y a donc pas de données permettant de recommander ce type de molécules dans l'IRA périopératoire.

1.4.3. N-acétyl-cystéine (NAC)

La NAC est dotée d'une activité anti-oxydante et vasculaire (elle prévient la vasoconstriction médullaire) [47].

Cette molécule a surtout été étudiée dans la prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés (PCI). Si l'on considère les études les plus récentes et de niveau I, il existe :

- deux études ne montrant pas d'avantages à la NAC par rapport à la simple perfusion de sérum salé en termes de prévention de l'IRA [48,49] ;
- trois études montrant un bénéfice à l'utilisation de la NAC [50–52].

Deux méta-analyses récentes ont conclu à l'efficacité de la NAC dans la prévention de la néphropathie induite par les PCI chez les patients à haut risque, c'est à dire présentant une insuffisance rénale chronique [53,54]. Au vu de ces études, le niveau de recommandation pour l'emploi de la NAC est en principe de grade A.

Notons toutefois :

- qu'une troisième méta-analyse met en doute les résultats précédents [55] ;
- et que la plupart de ces études ont utilisé la créatininémie comme marqueur de la fonction rénale. Or une étude récente montre que lorsque l'on utilise un autre marqueur de la fonction rénale tel que la cystatine, le bénéfice de protection rénale disparaît. La NAC pourrait ainsi intervenir simplement sur la sécrétion tubulaire de créatinine, sans modifier le débit de filtration glomérulaire [56].

Enfin, il n'y a pas de données dans la littérature qui testent l'efficacité de la NAC dans des situations autres que la néphropathie induite par les PCI.

Il n'y a donc pas à ce jour de niveau de preuves suffisant, dans l'IRA périopératoire, pour recommander l'utilisation de la NAC.

1.5. Hormones et facteurs de croissance

1.5.1. Thyroxine

Dans certains modèles expérimentaux l'administration de thyroxine a permis de raccourcir la durée de l'IRA. Sur ces bases, une unique étude randomisée a été conduite chez l'homme [57] (niveau II). Non seulement l'administration de thyroxine n'a aucun effet sur la durée de l'IRA, mais la mortalité est nettement plus élevée dans le groupe traité par thyroxine.

À ce jour, il n'y a pas lieu de recommander la thyroxine au cours de l'IRA périopératoire.

1.5.2. Facteurs de croissance

L'expression de nombreux facteurs de croissance comme l'*Epidermal Growth Factor* (EGF), l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF) ou l'*Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1) est augmentée après création d'une IRA chez l'animal [58]. Seul l'IGF1 a été étudié chez l'homme. Dans l'unique étude publiée (niveau II), l'IGF-1 n'a pas permis de raccourcir la durée de l'IRA et n'a modifié ni le besoin en dialyse ni la mortalité [59].

Cette molécule ne peut donc être actuellement recommandée dans l'IRA.

1.5.3. Contrôle de la glycémie

Une étude récente a montré, chez des patients admis en réanimation, que l'utilisation de l'insuline pour normaliser la glycémie entraîne une diminution de la mortalité. Par ailleurs l'incidence de l'IRA était significativement plus faible dans le groupe avec le meilleur contrôle glycémique [60] (niveau I).

2. Stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë

En l'absence d'intervention pharmacologique efficace, le traitement de l'IRA reste essentiellement symptomatique. L'épuration extrarénale (EER) au cours de l'IRA ne répond pas aux mêmes exigences qu'au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Il existe aujourd'hui plusieurs modalités différentes d'EER au cours de l'IRA. Malgré un demi-siècle d'expérience dans la prise en charge de l'IRA, de nombreuses questions restent sans réponse claire :

- quand faut-il commencer l'EER ?
- quelle est la technique d'épuration la plus appropriée et comment évaluer l'efficacité de la dialyse (notion de dose de dialyse) ?

2.1. Quand faut-il commencer l'EER ?

Certaines indications à débuter l'EER en urgence ne se discutent pas : hyperkaliémie persistante, acidose métabolique sévère, surcharge hydrosodée, et autres complications du syndrome d'urémie aiguë. Mais il est aussi impératif de débuter la dialyse avant l'apparition de ces complications.

Une étude récente rétrospective signale une meilleure survie chez les patients traités par dialyse continue débutée avant que le taux d'urée sanguine n'atteigne 25 mmol/l [61] (niveau IV). De même, une autre étude, qui avait pour objectif de comparer deux « doses » différentes d'hémofiltration veino-veineuse continue, signale que le taux d'urée lors de la mise en route du traitement était significativement plus bas chez les patients qui ont survécu [62] (niveau I).

En l'absence d'études prospectives portant précisément sur le moment d'initiation de l'EER, il n'est pas possible de donner des recommandations précises quant au moment optimal où la dialyse doit être débutée. En pratique courante, il est habituel de commencer le traitement par EER le plus précocement possible, dès que le diagnostic d'IRA organique est retenu.

2.2. Quelle est la technique d'épuration la plus appropriée ?

Dans notre pays la dialyse péritonale (DP), dans le contexte de l'IRA, n'est plus utilisée. Une étude récente (niveau I) a comparé l'hémofiltration continue veino-veineuse (CVVH) à la DP chez 70 patients avec IRA d'origine septique [63]. Dans cette étude la mortalité est de 47 % dans le groupe DP vs 15 % dans le groupe CVVH. Du fait de ces

résultats et du nombre très limité d'études chez l'adulte, cette technique ne peut avoir que des indications très marginales dans l'IRA périopératoire.

La principale difficulté est donc le choix entre techniques intermittentes, techniques continues et techniques « intermédiaires ».

2.2.1. Hémodialyse intermittente

Cette technique est probablement la plus utilisée dans le monde au cours de l'IRA. Trois points sont importants à discuter : la dose de dialyse, le rythme des séances de dialyse et le choix de la membrane de dialyse.

2.2.1.1. La dose de dialyse

Il existe de très abondantes données sur la dose de dialyse optimale au cours de l'insuffisance rénale chronique, la plupart font encore appel à la mesure de l'index K_t/V de l'urée où K correspond à la clearance de l'urée du dialyseur, t à la durée de la séance et V au volume de distribution de l'urée (équivalant au volume de l'eau totale, soit 55 à 60 % du poids du patient). Cette mesure renseigne donc sur la quantité d'urée extraite au cours de la dialyse, rapportée à son volume de diffusion dans l'organisme. Il existe plusieurs formules permettant de calculer K_t/V à partir des dosages de l'urée avant et après la dialyse ou pendant la séance de traitement : certaines se réfèrent à une abaque, d'autres font appel à une simple calculette manuelle (capable de donner les logarithmes), d'autres enfin sont plus complexes. Préisions également que certains appareils utilisés aujourd'hui pour la dialyse sont dotés d'un mode de calcul de cet index et permettent de l'obtenir automatiquement au cours de la séance. En hémodialyse chronique, une valeur de K_t/V au moins égale à 1,2 témoigne d'une épuration correcte. La mesure répétée de cet indice suppose un état catabolique à l'équilibre et un volume de distribution de l'urée à peu près stable. Or, au cours de l'IRA, il existe un hypercatabolisme et des modifications des flux sanguins et des volumes de distribution de l'urée [64]. Ce paramètre n'est peut-être pas le plus adapté pour apprécier l'efficacité de la dialyse dans l'IRA. Une étude récente (niveau V) fait état d'une meilleure survie chez des patients ayant un score de gravité intermédiaire lorsque le K_t/V de l'urée à chaque séance est supérieur à un. Mais ce bénéfice n'est pas retrouvé chez les patients ayant des scores de gravité extrêmes [65]. Une étude récente [66] ne teste pas spécifiquement la comparaison de deux doses de dialyse, mais fait apparaître que la dose de dialyse a un impact sur la mortalité et la morbidité observée au cours de l'IRA.

Il n'y a cependant pas à ce jour de niveau de preuve suffisant pour émettre des recommandations strictes quant à la dose optimale de dialyse nécessaire au cours de l'IRA.

2.2.1.2. Le rythme des séances de dialyse

Le schéma habituel est de programmer une séance de dialyse trois fois par semaine. L'étude prospective récente déjà citée [65] conclut à une réduction importante de la mortalité, de 46 %, lorsque les patients sont dialysés toutes les

48 heures, à 28 % lorsque les patients sont dialysés tous les jours. Il faut souligner que, dans cette étude, les patients ne sont pas randomisés mais inclus de façon alternée. De plus, les patients les plus graves (qui vont bénéficier d'une technique continue) sont exclus. Enfin, la dose de dialyse réellement donnée est faible, en particulier dans le groupe avec dialyse toutes les 48 heures. La « sous-dialyse » dans ce groupe explique peut-être les résultats.

Sur ce point également, de nouvelles études sont nécessaires pour émettre des recommandations quant à la périodicité optimale des dialyses.

2.2.1.3. Le choix de la membrane de dialyse

Il existe de manière schématique trois degrés de biocompatibilité parmi les membranes : les membranes « bio-incompatibles » (cuprophane) qui ne sont plus utilisées (mais ont été très étudiées dans la littérature), les membranes « à biocompatibilité intermédiaire » (acétate, diacétate ou triacétate de cellulose, hémophane) et les membranes les plus biocompatibles (polysulfone, polyacrylonitrile). Plusieurs études randomisées contrôlées et une méta-analyse comparant différentes membranes ont été réalisées chez l'homme et ont donné des résultats contradictoires [67,68]. La cuprophane, qui n'est pratiquement plus utilisée en France est associée à une moins bonne survie [69]. Dans une méta-analyse récente, les membranes synthétiques sont associées à une meilleure survie des patients par rapport aux membranes de cuprophane [68]. Une autre revue générale souligne qu'il n'apparaît pas de différences significative au niveau de l'évolution des malades en IRA, entre ceux dialysés avec des membranes biocompatibles et ceux traités avec des membranes bio-incompatibles [70]. Cependant, dans ce même article, on note que la plupart des patients en IRA hospitalisés en réanimation sont traités avec des filtres constitués de membranes dites biocompatibles ou à biocompatibilité intermédiaire (ces dernières incluant, dans les séries rapportées, les membranes de cuprophane).

Le choix de la membrane de dialyse reste donc sujet à controverse. Il paraît raisonnable d'attendre d'autres études avant d'émettre des recommandations strictes quant au choix entre les membranes synthétiques et les membranes cellulaires modifiées à « biocompatibilité intermédiaire ». En revanche, les membranes en cuprophane ne doivent plus être utilisées (niveau II).

2.2.2. Techniques continues

Il existe plusieurs techniques continues artérioveineuses (AV) ou veinoveineuses (VV) :

- hémodialyse continue : CAVH et CVVH ;
- hémodialyse continue : CAVHD et CVVHD ;
- hémodiafiltration continue : CAVHDF et CVVHDF.

Il n'y a pas de consensus clair quant à l'indication de chacune de ces techniques [71]. En fait, le choix de la technique dépend encore aujourd'hui de la structure d'accueil du patient. La principale indication des techniques continues est l'instabilité hémodynamique, car ces techniques limitent

les variations volumiques brutales et sont mieux tolérées (grade E).

Concernant ces différentes techniques, il y a peu d'études portant sur la dose de dialyse. Une étude récente contrôlée de niveau I [62] utilisant la technique de CVVH montre que la survie est corrélée au débit de filtration : au débit de 20 ml/kg par heure correspond une survie de 41 %, survie qui augmente à 58 % lorsque le débit est au moins égal à 35 ml/kg par heure.

Il convient aussi de souligner la meilleure tolérance hémodynamique et les bons résultats observés chez les malades admis dans les unités de réanimation traités par des séances d'hémofiltration quotidiennes de type CVVH [72].

Il n'y a cependant pas à ce jour de consensus permettant d'émettre des recommandations dans ce domaine.

2.2.3. Dialyse lente prolongée quotidienne (*sustained low-efficiency daily dialysis = SLEDD*)

Il s'agit d'hémodialyse mais le débit sanguin et le débit de dialysat sont faibles et les séances sont prolongées (huit heures ou plus).

Avec cette technique, la dose de dialyse obtenue est satisfaisante. Trois publications (études non contrôlées de niveau V) font état de son utilisation dans le contexte de l'IRA et donnent des résultats intéressants [73–75].

Une variante de cette technique utilise un appareillage comportant un dialysat en circuit fermé [75]. Son intérêt pour le traitement des IRA associées à une défaillance multiviscérale a été souligné récemment [76].

Toutefois, les données de la littérature concernant cette technique étant encore très limitées, aucune recommandation ne peut être donnée.

Malgré les résultats rapportés, le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour recommander ces techniques dans l'IRA.

2.3. Comparaisons des différentes techniques

Il n'existe aucune étude comparant la SLEDD aux autres techniques.

Les comparaisons entre techniques intermittentes et techniques continues sont difficiles à établir (peu d'études randomisées, gravité hétérogène des patients). Trois publications récentes méritent d'être citées :

- une étude randomisée monocentrique (niveau II), incluant 349 patients atteints d'IRA a comparé CVVH et hémodialyse intermittente [77]. Cette étude ne met pas en évidence de différence de mortalité entre les deux techniques ;
- une étude randomisée prospective multicentrique a comparé hémodiafiltration continue et hémodialyse intermittente chez 166 patients [78] (niveau I). La mortalité à 28 jours est de 59,5 % dans le groupe traité par technique continue et est significativement plus faible (41,5 %) dans le groupe traité par hémodialyse intermittente. Mais ces résultats sont possiblement expli-

qués par un déséquilibre de randomisation. En effet, les patients traités par techniques continues ont des scores APACHE III significativement plus élevés et ont plus souvent une insuffisance hépatocellulaire ;

- Enfin, une méta-analyse reprenant 13 études sur le sujet a été récemment publiée [79]. Trois études seulement étaient prospectives et randomisées et six seulement comparaient des patients de même gravité. Il n'est pas observé de différence de mortalité entre les techniques continues et l'hémodialyse intermittente. Mais après ajustement sur le niveau de preuve de l'étude et sur la gravité des patients, le risque relatif de décès apparaît plus faible en utilisant les techniques continues. Les auteurs concluent sur la possibilité d'une supériorité des techniques continues.

En conclusion, il n'y a pas de niveau de preuves suffisant pour préférer les techniques continues aux techniques intermittentes dans l'IRA. Il y a cependant un consensus pour affirmer que les techniques continues ou prolongées (SLEDD) sont mieux supportées par les patients dont l'hémodynamique est instable (grade E).

Références

- [1] Deman A, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Paris: Flammarion; 2004 p. 224–54.
- [2] Reubi FC. The pathogenesis of anuria following shock. Kidney Int 1974; 5: 106–10.
- [3] Lameire N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. J Am Soc Neph 2001; 12: S20–S32.
- [4] Richer M, Robert S, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. Crit Care Med 1996; 24: 1150–6.
- [5] Anderson WP, Korner PI, Selig SE. Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. J Physiol 1981; 321: 21–30.
- [6] Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fordos A, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. Intensive Care Med 1993; 19: 151–4.
- [7] Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effects of norepinephrine on the outcome of septic shock. Crit Care Med 2000; 28: 2758–65.
- [8] Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? Crit Care Med 1994; 22: 1919–25.
- [9] Denton MD, Chertow GM, Brady HR. “Renal dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996; 50: 4–14.
- [10] Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Lancet 2000; 356: 2139–43.
- [11] Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis? Crit Care Med 2001; 29: 1526–31.
- [12] Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J, Hulstaert P, Sramek V. Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomised, controlled multicenter study. Crit Care Med 2000; 28: 3417–23.
- [13] Ralph CJ, Tanser SJ, Macnaughton PD, Sinclair DG. A randomised controlled trial investigating the effects of dopexamine on gastro-intestinal function and organ dysfunction in the critically ill. Intensive Care Med 2002; 28: 884–90.

- [14] Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, Fiume C, Guani S, Bernardi M, et al. Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 491–4.
- [15] Sheinbaum R, Craig I, Hazim J, Estrera A. Contemporary strategies to preserve renal function during cardiac and vascular surgery. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: S21–8.
- [16] Halpenny M, Rushe C, Breen P, Cunningham AJ, Boucher-Hayes D, Shorten GD. The effects of Fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 32–9.
- [17] Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 487–93.
- [18] Patel BM, Chittock DR, Russel JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96: 576–82.
- [19] Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML. Loop diuretics reduce hypoxic damage in isolated perfused rat kidneys. *Kidney Int* 1994; 45: 981–5.
- [20] Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzales-Duque LA, Fermanian J. Furosemide in acute oliguric renal failure: A controlled trial. *Nephron* 1976; 17: 51–8.
- [21] Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose Furosemide in acute renal failure: A controlled trial. *Clin Nephrol* 1981; 15: 90–6.
- [22] Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A prospective, double-blind, placebo-controlled randomised study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2592–6.
- [23] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality and non-recovery of renal function in acute renal failure *JAMA* 2002; 288: 2547–53.
- [24] Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int* 1998; 66: S67–70.
- [25] Van Valenberg PLJ, Hoitsma A, Tiggeler RW, Berden JH, van Lier HJ, Koene RA. Mannitol as an indispensable constituent of an intravenous hydration protocol for the prevention of acute renal failure after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 784–8.
- [26] Dorman HR, Sondheimer JH, Chadnapaphomhai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine* 1990; 69: 153–9.
- [27] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
- [28] Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 1731–8.
- [29] Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 828–34.
- [30] Lewis J, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 767–74.
- [31] Smith SR, Creech EA, Schaffer AV, Bennett WM. Effects of thromboxane synthase inhibition with CGS 13080 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1992; 41: 199–205.
- [32] Smith SR, Kubacki VB, Rakhit A, Martin LL, Schaffer AV, Jasani MK, et al. Chronic thromboxane synthase inhibition with CGS 12970 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1993; 56: 1422–6.
- [33] Okusa MD, Linden J, Huang Leal A. A 2A-adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F809–18.
- [34] Parker MR, Williats SM. A pilot study to investigate the effects of an infusion of aminophylline on renal function following major abdominal surgery. *Anesthesia* 2001; 56: 670–5.
- [35] Kramer BK, Preuner J, Ebenburger A, Kaiser M, Bergner U, Eilles C, Kammerl MC, et al. Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 910–5.
- [36] Tomita K, Ujiie K, Nakanishi T, Tomura S, Matsuda O, Ando K, et al. Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure [letter]. *N Engl J Med* 1983; 302: 1127.
- [37] Wang A, Holclaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675–80.
- [38] Edelstein CL, Alkhunaizi AA, Schrier RW. The role of calcium in the pathogenesis of acute renal failure. *Ren Fail* 1997; 19: 199–207.
- [39] Duggan KA, Mac Donald GJ, Charlesworth JA, Pussel BA. Verapamil prevents post-transplant oliguric renal failure. *Clin Nephrol* 1985; 24: 289–91.
- [40] Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH. Prevention of post-transplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol* 1987; 7: 287–91.
- [41] Lumlertgul D, Wongmekiat O, Sirivanichai C, Hundagoon P, Keoplung M, Conger JD, et al. Intrarenal infusion of gallopamil in acute renal failure. A preliminary report. *Drugs* 1991; 42 (Suppl 1): 44–50.
- [42] Lopez-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 53: 1672–82.
- [43] Grinyo JM and the BN5201 Study Group in Renal Transplantation. A platelet-activating-factor antagonist for preventing post-transplant renal failure: A double-blind randomised study. *Ann Int Med* 1994; 121: 345–7.
- [44] Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 427–34.
- [45] Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PT, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet* 1992; 340: 129–37.
- [46] Schneeberger H, Illner WD, Abendroth D, Bulkley G, Rutili F, Williams M, et al. First clinical experiences with superoxide dismutase in kidney transplantation. Results of a double-blind randomised study. *Transplant Proc* 1989; 21: 1245–6.
- [47] Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, Salom MG. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol* 2001; 28: R730–7.
- [48] Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298–303.
- [49] Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Kelitz J, et al. A randomised controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202–7.
- [50] Tepel M, van der Giet M, Schwarfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–4.
- [51] Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356–8.
- [52] Hackam D, Anand SS. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: A randomised controlled trial. *Vasc Med* 2002; 7: 337–8.
- [53] Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.
- [54] Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. A Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1–9.
- [55] Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systemic review of the impact of N-Acetylcysteine on radiocontrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366–74.

- [56] Hoffmann U, Fischeder, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of *N*-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Neph* 2004; 15: 407–10.
- [57] Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 293–8.
- [58] Hammermann MR. Potential roles of growth factors in the prophylaxis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 64: S19–22.
- [59] Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, Benjamin E, Minei J, Albertson T, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 2423–32.
- [60] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 356–66.
- [61] Gettings LG, Reynolds HN. Outcome in post–traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early versus late. *Intensive Care Med* 1999; 25: 805–13.
- [62] Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes in acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26–30.
- [63] Phu NH, Hien TT, Mai NTH, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection–associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002; 347: 895–902.
- [64] Himmelfarb J, Ikizler TA. Quantitating urea removal in patients with acute renal failure: lost art or forgotten science? *Semin Dial* 2000; 13: 147–9.
- [65] Paganini EP, Tapoloyai M, Goormastic M, Halstenberg WK, Koslowski L. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: S81–99.
- [66] Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305–10.
- [67] Karsou SA, Jaber BL, Pereira BJG. Impact of intermittent hemodialysis variables on clinical outcomes in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 980–91.
- [68] Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: A meta-analysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1819–23.
- [69] Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 331: 1338–42.
- [70] Modi GK, Brian BJG, Jaber BL. Hemodialysis in acute renal failure: does the membrane matter? *Seminar in Dialysis* 2001; 14: 318–21.
- [71] Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky PM, Ronco C. The first International Consensus Conference on Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1855–63.
- [72] Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 294–300.
- [73] Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chattoth DK. Sustained low efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 777–85.
- [74] Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chattoth DK. Urea kinetics during sustained low–efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 556–70.
- [75] Fassbinder W. Renaissance of the batch method? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3010–2.
- [76] Lonnemann G, Floege J, Kliem V, Brunkhorst R, Koch KM. Extended daily venovenous high-flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path patch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1189–93.
- [77] Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 424–32.
- [78] Mehta RL, Mc Donald B, Gabbai FB, et al. A randomised clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154–63.
- [79] Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous vs intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29–37.