


le point sur...

Collection dirigée par  
JL. Vincent et C. Martin

— Laurent Jacob

— L'insuffisance  
— rénale aiguë

 Springer

# **L'insuffisance rénale aiguë**

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

Laurent Jacob

# L'insuffisance rénale aiguë

Laurent jacob

Département d'anesthésie-réanimation

Hôpital Saint-louis

1, avenue Claude Vellefaux

75010 Paris

ISBN-13 : 978-2-287-71151-0 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2007

Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toutes représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelques procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun. La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

SPIN : 12027781

*Maquette de couverture : Nadia Ouddane*

# Liste des auteurs

Sean BAGSHAW  
Department of Intensive Care  
Austin Hospital  
Studley Rd, Heidelberg, Vic. 3084  
Australia

Rinaldo BELLOMO  
Department of Intensive Care  
Austin Hospital  
Studley Rd, Heidelberg, Vic. 3084  
Australia

Gaëlle CHEISSON  
Service d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Bicêtre  
78, avenue du Général-Leclerc  
94275 Le Kremlin-Bicêtre

Marie Laure CITTANOVA-PANSARD  
GARHPA, Hôpital Privé d'Antony  
1, rue Velpeau  
92160 Antony

Vincent DAS  
Service de réanimation médicale  
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine  
75571 Paris Cedex 12

Didier DÉROCHE  
Service de réanimation  
Département d'anesthésie-réanimation Est  
Hôpital Saint-Roch  
5, rue Pierre Dévoluy  
CHU de Nice  
06000 Nice Cedex 1

Estelle DESPORT  
Service de néphrologie et transplantation  
rénale  
Hôpital Jean-Bernard  
CHU Poitiers Cedex

Jacques DURANTEAU  
Hôpital Bicêtre  
Service d'anesthésie-réanimation  
78, avenue du Général-Leclerc  
94275 Le Kremlin-Bicêtre

Anne GODIER  
Département d'anesthésie-réanimation  
Hôpital européen George-Pompidou  
20, rue Leblanc  
75015 Paris

Bertrand GUIDET  
Service de réanimation médicale  
Hôpital Saint-Antoine  
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine  
75571 Paris Cedex 12

Anatole HARROIS  
Hôpital Bicêtre  
Service d'anesthésie-réanimation  
78, avenue du Général-Leclerc  
94275 Le Kremlin-Bicêtre

Alexandre HERTIG  
Service des urgences néphrologiques et  
transplantation rénale  
Hôpital Tenon  
4, rue de la Chine  
75020 Paris

Carole ICHAI  
Département d'anesthésie-réanimation Est  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
06000 Nice

Laurent JACOB  
Hôpital Saint-louis  
Service d'anesthésie-réanimation  
1, avenue Claude-Vellefaux  
75010 Paris

Sébastien JACQMIN  
Service d'anesthésie réanimation  
chirurgicale  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex

Didier JOURNOIS  
Département d'anesthésie-réanimation  
Hôpital européen George-Pompidou  
20, rue Leblanc  
75015 Paris

Norbert LAMEIRE  
Renal Division  
University Hospital Ghent  
De Pintelaan 185  
B-9000 Gent  
Belgium

Vincent LOOS  
Service de réanimation médicale  
Hôpital Saint-Antoine  
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine  
75571 Paris Cedex 12

Marie-Reine LOSSER  
Département d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Lariboisière  
2, rue Ambroise-Paré  
75010 Paris

Jean-Christophe ORBAN  
Département d'anesthésie-réanimation Est  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
06000 Nice

Yves OZIER  
Service d'anesthésie réanimation  
chirurgicale  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex

Didier PAYEN  
Département d'anesthésie-Réanimation  
Hôpital Lariboisière  
2, rue Ambroise Paré  
75010 Paris

Cédric PÉPION  
Département d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux  
75010 Paris

Marie-Noëlle PÉRALDI  
Service de néphrologie  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux  
75010 Paris

Christophe RIDEL  
Service des urgences néphrologiques et  
transplantation rénale  
Hôpital Tenon  
4, rue de la Chine  
75020 Paris

René ROBERT  
Service de réanimation médicale  
Unité Inserm EO324 ischémie-reperfusion  
en transplantation rénale  
Hôpital J. Bernard  
86021 Poitiers Cedex

Éric RONDEAU  
Service des urgences néphrologiques et  
transplantation rénale  
Hôpital Tenon  
4, rue de la Chine  
75020 Paris

Stéphanie SIBON  
Département d'anesthésie-réanimation Est  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
06000 Nice

Philippe SOGNI  
Service d'hépto-gastro-entérologie  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex

Christophe VINSONNEAU  
Service de réanimation des brûlés  
Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul  
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex 14

## Liste des abréviations

ADH :	hormone antidiurétique
AINS :	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANCA :	anti-neutrophile cytoplasmic antibody
APC :	protéine C activée
ARAII :	antirécepteurs de l'angiotensine II
ARP :	activité rénine plasmatique
AT :	antithrombine
ATP :	Adénosine tri-phosphate
CAVH :	<i>continuous arterio-venous hemofiltration</i>
CEC :	circulation extracorporelle
CIVD :	coagulation intravasculaire disséminée
CPA :	<i>coupled plasmafiltration adsorption</i>
CRF :	capacité résiduelle fonctionnelle
CTGF :	<i>connective tissue growth factor</i>
CVVHD :	hémodialyse veino-veineuse continue
CVVHDF :	<i>continuous veno-venous hemodiafiltration</i>
DFG :	débit de filtration glomérulaire
DILS :	<i>diffuse interstitial lymphocytosis syndrome</i>
DS :	degré de substitution
DSR :	débit sanguin rénal
DTPA :	acide diéthylène-triaminopenta-acétique
ECA :	enzyme de conversion de l'angiotensine
EDD :	<i>extended daily dialysis</i>
EER :	épuration extrarénale
EGF :	<i>epidermal growth factor</i>
eNOS :	NO synthase endothéliale
EPO :	érythropoïétine
ERN :	espèces réactives nitrogénées
ERO :	espèces radicalaires de l'oxygène
ET-1 :	endothéline-1
FAN :	facteur atrial natriurétique
FEVG :	fraction d'éjection du ventricule gauche
FG :	filtration glomérulaire
FSR :	flux sanguin rénal
FT :	facteur tissulaire
GLUT1 :	transporteur du glucose 1
GSH :	glutathion réduit
HAA :	hépatites aiguës alcooliques
HDFC :	hémodiafiltration continue
HDI :	hémodialyse intermittente
HEA :	hydroxyléthylamidon
HFC :	hémodiafiltration continue



HFHV :	hémofiltration à haut volume
HGF-SF :	<i>hepatocyte growth factor-scatter factor</i>
HIF :	facteur inductible à l'hypoxie
HIF :	<i>hypoxia inducible factor</i>
HTA :	hypertension artérielle
I/R :	ischémie/reperfusion
ICAM :	molécules d'adhésion
IEC :	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ILA :	infection du liquide d'ascite
iNOS :	NO synthase inductible
IRA :	insuffisance rénale aiguë
IRC :	insuffisance rénale chronique
IRIS :	syndrome de reconstitution immunitaire
LBPP :	<i>low body positive pressure</i>
LDH :	lactodéshydrogénase
LPS :	lipopolysaccharide
MAT :	microangiopathie thrombotique
MBT :	membrane basale tubulaire
MPTP :	pore de transition de perméabilité mitochondrial
NAC :	N-acétylcystéine
NIA :	néphropathie interstitielle aiguë
NIPCI :	néphropathie induite par les produits de contraste iodés
nNOS :	NO synthase neuronale
NOS :	NO synthase
NTA :	nécrose tubulaire aiguë
OAP :	œdème aigu du poumon
PAF :	<i>platelet activating factor</i>
PAM :	pression artérielle moyenne
PBR :	ponction-biopsie rénale
PC :	protéine C
PC :	préconditionnement
PCNA :	<i>proliferative cell nuclear antigen</i>
PDF :	produits de dégradation de la fibrine
PDGF :	<i>platelet derived growth factor</i>
PEEP :	pression positive télé-expiratoire
PGK :	phosphoglycérate kinase-1
PM :	poids moléculaire
PNN :	polynucléaires neutrophiles
pO <sub>2</sub> :	pression d'oxygène
PPC :	pression de perfusion cérébrale
PT :	pression intratubulaire
PTT :	purpura thrombotique thrombocytopénique
PUF :	pression d'ultrafiltration
RIFLE :	<i>Risk of renal dysfunction-Injury to the kidney-Failure of kidney fonction-Loss of kidney fonction-End-stage renal disease</i>

RTG :	rétrocontrôle tubulo-glomérulaire
SCA :	syndrome du compartiment abdominal
SCD :	<i>slow continuous dialysis</i>
SCUF :	<i>slow continuous ultrafiltration</i>
SDRA :	syndrome de détresse respiratoire aiguë
SHFP :	<i>super hight flux permeability</i>
SHR :	syndrome hépato-rénal
SHU :	syndrome hémolytique et urémique
SLED :	<i>sustained low efficiency dialysis</i>
SOD :	superoxyde dismutase
TINU syndrome :	<i>tubulo-interstitial nephritis with uveitis syndrome</i>
TIPSS :	<i>transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt</i>
TNF :	<i>tumor necrosis factor</i>
UF :	ultrafiltration
VEGF :	facteur de croissance endothélial vasculaire
VEGF :	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VM :	ventilation mécanique
VPP :	ventilation en pression positive
vWF :	facteur Willebrand

# SOMMAIRE

<b>Insuffisance rénale aiguë : définition, épidémiologie et pronostic</b> <i>Sean Bagshaw, Rinaldo Bellomo</i> .....	13
<b>Acute renal failure: definition, epidemiology and prognosis</b> <i>Sean Bagshaw, Rinaldo Bellomo</i> .....	31
<b>La physiologie rénale et son implication dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë</b> <i>Norbert Lameire</i> .....	49
<b>Marqueurs de souffrance rénale – Imagerie</b> <i>Estelle Desport, René Robert</i> .....	67
<b>Ischémie/reperfusion, stress oxydant, préconditionnement et insuffisance rénale aiguë</b> <i>Jean-Christophe Orban, Stéphanie Sibon, Carole Ichai</i> .....	85
<b>Rein et sepsis</b> <i>Marie-Reine Losser</i> .....	107
<b>Privation en oxygène et rein</b> <i>Anatole Harrois, Jacques Duranteau</i> .....	127
<b>Interaction rein et poumon</b> <i>Didier Payen</i> .....	139
<b>Interaction rein et cœur</b> <i>Anne Godier, Didier Journois</i> .....	153
<b>Insuffisances rénales aiguës toxiques (dont la chimiothérapie)</b> <i>Marie-Laure Cittanova-Pansard</i> .....	177
<b>Syndrome hépato-rénal</b> <i>Sébastien Jacqmin, Yves Ozier, Philippe Sogni</i> .....	197
<b>Insuffisance rénale aiguë par atteinte rénale autre que la nécrose tubulaire aiguë</b> <i>Alexandre Hertig, Christophe Ridel, Éric Rondeau</i> .....	221
<b>Insuffisances rénales aiguës secondaires à une rhabdomyolyse ou à une hémolyse</b> <i>Vincent Das, Vincent Loos, Bertrand Guidet</i> .....	245
<b>Troubles de l'hémostase et insuffisance rénale</b> <i>Cédric Pépion</i> .....	265
<b>La régénération après insuffisance rénale aiguë : données récentes</b> <i>Marie-Noëlle Péraldi</i> .....	271
<b>Protection rénale pharmacologique</b> <i>Gaëlle Cheisson</i> .....	279
<b>Diurétiques et insuffisance rénale aiguë</b> <i>Laurent Jacob</i> .....	307
<b>Techniques de suppléance extrarénales : place et indications</b> <i>Didier Déroche, Christophe Vinsonneau, Carole Ichai</i> .....	319

# Insuffisance rénale aiguë : définition, épidémiologie et pronostic<sup>1</sup>

S.M. Bagshaw et R. Bellomo

## Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) reste l'un des enjeux thérapeutiques majeurs pour les réanimateurs et les néphrologues. Ce terme désigne un syndrome caractérisé par une diminution rapide (en heure ou en jour) des capacités du rein à éliminer les déchets, à réguler le volume extracellulaire et à maintenir l'homéostasie acido-basique et électrolytique. Cette perte des capacités d'épuration rénale se manifeste cliniquement par l'accumulation des produits finaux du catabolisme azoté (c'est-à-dire : urée et créatinine) qui sont facilement mesurés en pratique courante chez les patients de réanimation. Les autres manifestations cliniques classiques de l'IRA comprennent une baisse de la diurèse (pouvant cependant faire défaut), l'accumulation d'acides non volatils et l'augmentation de la kaliémie.

En fonction des critères utilisés pour définir l'IRA, que ce soient les variations de la créatinine plasmatique, celles de la diurèse ou la nécessité d'une dialyse, ce syndrome est fréquent et associé de façon indépendante à une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts de santé.

Selon la définition retenue, on retrouve une IRA chez environ 5 à 8 % des patients hospitalisés et chez 15 à 25 % des patients dont la gravité nécessite une prise en charge en réanimation.

Chez les patients de réanimation, la majorité des IRA ne surviennent pas seulement comme une défaillance rénale isolée, mais plutôt dans le cadre d'un syndrome de défaillance multi-viscérale. Bien que l'on ait récemment beaucoup

---

1. Titre original : Acute renal failure: definition, epidemiology and prognosis, S.M. Bagshaw et R. Bellomo.

progressé dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'IRA et dans les techniques d'épuration extracorporelle, la mortalité imputable à l'IRA reste élevée et a peu diminué au cours des dernières décennies. Cependant, l'évaluation et la recherche dans le domaine de l'épidémiologie, du traitement et du pronostic de l'IRA sont vraisemblablement limitées du fait principalement de l'absence de définition standardisée, validée et reconnue par tous de ce qu'est exactement le syndrome communément appelé « insuffisance rénale aiguë ». De même, il existe peu de preuves montrant qu'un autre terme fréquemment employé, celui de nécrose tubulaire aiguë (NTA), ait une pertinence clinique ou des implications thérapeutiques, puisqu'il fait seulement référence à une définition histopathologique et n'a aucune traduction pratique dans la prise en charge des patients. Ce terme de NTA provient de modèles animaux et de données biopsiques anciennes, et ne reflète donc qu'imparfaitement les situations cliniques. Et même dans les cas où on trouve ces lésions de NTA, cette « nécrose » est souvent distribuée de façon hétérogène et limitée à la seule branche ascendante large de l'anse de Henlé, ne reflétant pas bien la fonction rénale globale.

De plus, les cellules retrouvées dans les « rouleaux » et « cylindres » tubulaires des sédiments urinaires sont le plus souvent viables en cultures, ce qui rend inadéquat le terme de « nécrose ».

Récemment, une définition consensuelle de l'IRA a été définie et publiée, ce qui devrait améliorer les recherches futures dans le domaine de cette pathologie. En attendant, l'IRA reste un problème majeur pour les patients de réanimation. L'article qui suit s'intéresse aux questions de la définition de l'IRA, de son épidémiologie, que ce soit en termes d'incidence ou de facteur de risque associé, de la survie et de la récupération rénale après une IRA compliquant une pathologie aiguë de réanimation à partir des données disponibles de la littérature courante.

## **Définition de l'insuffisance rénale aiguë**

Une façon logique d'aborder une « défaillance » d'organe est de définir quelle est la fonction de cet organe. Concernant le rein, la liste est longue. Pourtant beaucoup des fonctions des reins sont partagées avec d'autres organes (régulation de l'équilibre acido-basique avec le poumon) ou font appel à des interactions neuro-hormonales complexes impliquant également d'autres organes (l'axe rénine-angiotensine-aldostérone). Les autres fonctions ne font pas l'objet de mesure en pratique courante (excrétion de peptide de faible poids moléculaire, métabolisme tubulaire, production hormonale).

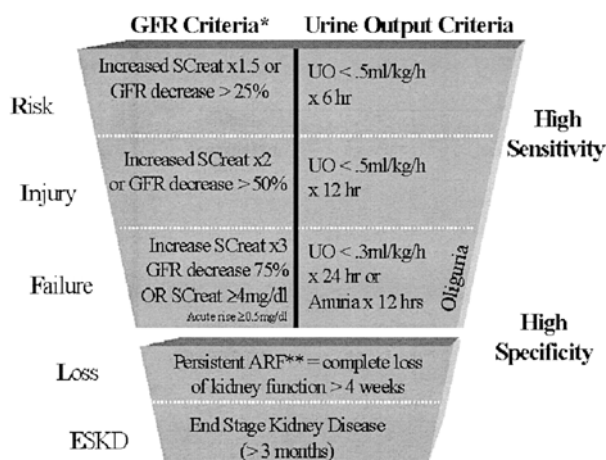
Seules deux fonctions rénales sont spécifiques au rein et facilement accessibles en pratique clinique courante : l'excrétion des déchets du métabolisme azoté, et la production d'urine.

C'est pourquoi les cliniciens se sont limités à ces deux aspects de la fonction rénale pour définir l'existence de ce que l'on appelle le syndrome d'IRA.

Parmi les déchets azotés mesurés en pratique courante, l'urée est celui qui est le plus dépendant de facteurs extrarénaux (hémorragie digestive, modification

de l'apport azoté, variation du catabolisme protéique), et qui varie le plus vite. La créatinine est un marqueur plus fiable du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui est plus souvent utilisé pour caractériser la présence ou l'absence d'IRA. Cependant, les variations de la créatinine plasmatique ne reflètent pas de façon proportionnelle la diminution de la masse néphronique et ne sont donc pas corrélées exactement aux variations du DFG. Néanmoins, l'utilisation de l'urée et de la créatinine semble cependant l'approche la plus raisonnable et la plus pratique pour définir biologiquement l'IRA. Le problème reste que nous disposons maintenant, dans la littérature, de trop de critères biochimiques dont les valeurs seuil ont été arbitrairement définies pour caractériser l'IRA. C'est ce qui a été récemment montré par un article regroupant 28 études sur l'IRA postopératoire, aucune n'ayant la même définition de l'IRA (1). Cette absence d'accord sur une définition performante de l'IRA a limité la recherche dans ce domaine, notamment la conception et la réalisation de grandes études épidémiologiques et d'essais thérapeutiques contrôlés et randomisés. Plus récemment et grâce au travail de l'« Acute Dialysis Quality Initiative » (<http://www.ADQI.net>), une définition consensuelle de l'IRA a été mise au point et publiée. Cette définition devrait conduire à plus de cohérence, de reproductibilité et de généralisation dans les futures études épidémiologiques et expérimentales sur l'IRA (2).

Cette définition propose un nouveau système de classification de la défaillance rénale aiguë en plusieurs stades, appelé RIFLE : *Risk of renal dysfunction* (risque de dysfonction rénale), *injury to the kidney* (atteinte rénale), *Failure of kidney fonction* (défaillance de la fonction rénale), *Loss of kidney fonction* (perte de la fonction rénale), *End-stage renal disease* (insuffisance rénale terminale) (fig. 1). Ce système de classification permet ainsi d'intégrer trois stades dans la dysfonction rénale aiguë et deux conséquences cliniques importantes ;



**Fig. 1** – Classification RIFLE pour l'insuffisance rénale aiguë (modifiée d'après Bellomo *et al.* (2)).

la « perte » de la fonction rénale et le « stade terminal » de l'atteinte rénale. La « perte » de la fonction rénale peut être définie plus précisément, comme une IRA persistante nécessitant une dialyse pendant plus de 4 semaines. Il est important de distinguer la maladie rénale terminale, définie comme le besoin de dialyse pendant plus de 3 mois, puisqu'elle suppose probablement la présence d'adaptations rénales chroniques, voire permanentes et qui peuvent influencer de façon indépendante et à long terme le pronostic.

Il y a, bien sûr, de nombreux cas où les patients présentent une IRA, sans que l'on n'ait d'informations sur leur fonction rénale de base ou antérieure, ce qui rend encore plus difficile l'interprétation d'un chiffre donné de créatinine sérique et en conséquence la classification de ce patient. Une option est alors de calculer une valeur théorique de base de créatinine sérique pour chaque patient, en supposant un DFG normal à  $95 \pm 20$  mL/min pour une femme et à  $120 \pm 25$  mL/min chez un homme. Le DFG normal, de l'ordre approximativement de 75-100 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> peut être estimé en rapportant le DFG à la surface corporelle, ce qui permet de mettre en évidence une variation par rapport aux valeurs de bases chez un patient donné. La formule simplifiée « modification of diet in renal disease » (MDRD) permet une estimation fiable du DFG en fonction des taux de créatinine sérique, en intégrant l'âge, la race et le sexe (3).

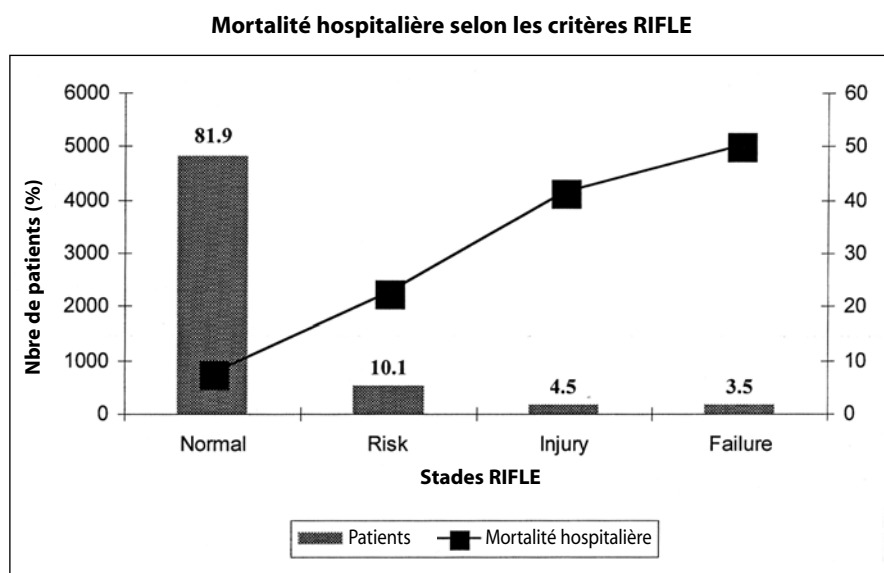
On pourrait ensuite utiliser cette valeur estimée pour calculer les variations relatives du DFG chez un patient donné. L'utilisation de la formule MDRD pour estimer une créatinine de base ne nécessite qu'une table de chiffre intégrant l'âge, la race et le sexe. Le tableau I montre l'application de cette formule en prenant les valeurs basses d'un DFG normal (75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Remarquons cependant que cette formule n'est utile que lorsque l'on ne connaît pas les valeurs de bases de la créatinine. Par exemple, selon le tableau I, une femme noire de 50 ans devrait avoir une créatinine sérique de base de 88 µmol/L (1,0 mg/dL).

**Tableau I** – Estimation de la créatinine de base quand la fonction rénale préalable n'est pas connue (modifiée d'après Levey *et al.* (3)).

Âge (ans)	Hommes noirs (mg/dL – µmol/L)	Hommes caucasiens (mg/dL – µmol/L)	Femmes noires (mg/dL – µmol/L)	Femmes caucasiennes (mg/dL – µmol/L)
20-24	1,5 – 133	1,3 – 115	1,2 – 106	1,0 – 88
25-29	1,5 – 133	1,2 – 106	1,1 – 97	1,0 – 88
30-39	1,4 – 124	1,2 – 106	1,1 – 97	0,9 – 80
40-54	1,3 – 115	1,1 – 97	1,0 – 88	0,9 – 80
55-65	1,3 – 115	1,1 – 97	1,0 – 88	0,8 – 71
> 65	1,2 – 106	1,0 – 88	0,9 – 80	0,8 – 71

SCr = créatinine sérique  
DFG estimé =  $75 \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ femme}) \times (1,210 \text{ si Afro-américains}) = \exp (5,228 - 1,154 \times \ln(\text{SCr}) - 0,203 \times \ln(\text{âge}) - (0,299 \text{ femme}) + (0,192 \text{ Afro-américain}))$ .

Récemment, les critères de classification RIFLE ont été appliqués à une grande cohorte de patients hétérogènes hospitalisés afin d'évaluer leur capacité de prédire un taux de mortalité hospitalier (4). Près de 20 % des patients hospitalisés pendant l'étude remplissait au moins un des critères RIFLE (10,1 % au stade de risque, 4,5 % au stade de lésion rénale et 3,5 % au stade de défaillance rénale et étaient considérés comme ayant eu une IRA). Il est intéressant de remarquer qu'il y avait une corrélation évidente entre la mortalité hospitalière et l'aggravation de la fonction rénale, décrite dans les critères de la classification RIFLE (fig. 2). Cette étude suggère que les critères RIFLE sont des critères valides, capables de détecter des variations aiguës de la fonction rénale corrélées au pronostic hospitalier.



**Fig. 2** – Répartition et mortalité hospitalière selon les différentes classes des critères RIFLE (modifiée d'après Uchino *et al.* (4)).

## Évaluation de la fonction rénale

Comme on l'a montré plus haut, pour parler d'IRA il faut pouvoir mesurer la fonction rénale et montrer qu'elle est altérée ou disposer de marqueurs biologiques spécifiques témoignant d'une atteinte rénale. On a déjà mentionné l'extrême complexité de la fonction rénale. Les reins contrôlent l'excrétion des déchets azotés, l'équilibre acido-basique, la balance hydrique, l'homéostasie du calcium et du phosphore, l'érythropoïèse, la pression artérielle, l'équilibre électrolytique et ont, dans une certaine mesure, une fonction immune du fait de leur rôle dans la



dégradation et l'excrétion de peptides ayant un rôle immunologique. Cependant, toutes ces fonctions sont partagées avec d'autres organes et aucune n'est suffisamment spécifique ou sensible pour détecter une dysfonction rénale. C'est pourquoi, en pratique clinique, l'évaluation de la fonction rénale est réduite à l'estimation indirecte du DFG par la mesure de la créatinine et de l'urée dans le sang. Ces déchets ne sont pas des marqueurs sensibles du DFG et varient fortement en fonction de l'âge, du sexe, de l'alimentation, de la prise de corticoïdes, de la présence de saignements digestifs ou de lésions musculaires. De plus, ces marqueurs ne deviennent anormaux qu'au-delà d'une réduction d'au moins 50 % du DFG ; ils ne reflètent pas les modifications dynamiques du DFG en temps réel et peuvent être modifiés grossièrement par un remplissage vasculaire important. L'utilisation de la clairance de la créatinine (avec le recueil des urines sur 2 ou 4 heures) ou du calcul de la clairance de la créatinine à partir de la formule intégrant l'âge, le poids, et le sexe peut permettre d'améliorer la fiabilité mais modifie rarement, voire jamais, la prise en charge clinique. L'utilisation de tests plus sophistiqués, isotopiques, est lourde, et seulement utile à des fins de recherche.

La diurèse est le marqueur classique de la fonction rénale et souvent plus sensible que les marqueurs biologiques de la clearance de solutés pour détecter des modifications hémodynamiques rénales. Elle a cependant une sensibilité et une spécificité limitée comme en témoigne la possibilité de développer une IRA sévère, marquée par une élévation notable de la créatinine, tout en conservant une diurèse normale (IRA à diurèse conservée). Comme les IRA à diurèse conservée ont souvent une moindre mortalité que les IRA oliguriques, la diurèse est souvent prise en compte pour différencier les formes d'IRA (5). On définit classiquement l'oligurie comme une diurèse (approximativement) inférieure ou égale à 5 mL/kg/j ou 0,5 mL/kg/h. À l'inverse, les variations de la diurèse peuvent souvent apparaître longtemps avant que les modifications biologiques ne soient décelables.

Au total, il serait très précieux de disposer de marqueurs de la fonction rénale permettant au praticien de reconnaître d'authentiques altérations de cette fonction, associées à des lésions rénales, ce qui permettrait de reconnaître les patients chez lesquels une intervention précoce serait justifiée.

Un certain nombre de dosages biochimiques urinaires et sanguins sont habituellement utilisés pour reconnaître et classer une IRA débutante en IRA pré-rénale et NTA ou IRA organique. Ces dosages sont détaillés plus complètement dans le tableau II. L'utilisation de ces données pour diagnostiquer et classer l'IRA reste un enjeu, toujours problématique, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, un certain nombre de mesures « agréées » par l'habitude, comme la fraction d'excrétion de  $\text{Na}^+$  augmentée, la natriurèse élevée, la densité urinaire basse, la présence d'un sédiment urinaire, une osmolarité urinaire abaissée n'ont pas encore été scientifiquement validées en référence à une définition largement admise d'IRA (en termes de *gold standard*). Deuxièmement, ces mesures n'ont jamais été évaluées dans des essais thérapeutiques contrôlés, randomisés et en double aveugle. Troisièmement, on n'a jamais montré que ces mesures modifiaient ni la prise en charge du patient, ni son pronostic. Jusqu'à

**Tableau II** – Paramètres biochimiques utilisés pour faire le diagnostic de l'IRA.

Test	IRA prérénale	IRA organique
Sédiment urinaire	normal	Cylindres épithéliaux
Densité urinaire	haute > 1,020	basse < 1,020
Sodium urinaire (mmol/L)	bas : < 10	haut : > 20
FENa (%)	< 1 %	> 1 %
Osmolalité urinaire (mOsmol/kg H <sub>2</sub> O)	haute : > 500	iso : < 300
Rapport U/P créatinine	haut : > 40	bas : < 10
Rapport P urée/ratio de la créatinine	haut	normal

U = urine ; P = plasma.

présent, et malgré ces réserves, ces mesures sont largement utilisées dans la littérature pour définir et caractériser l'IRA.

Plus récemment, plusieurs marqueurs sanguins et urinaires ont été développés afin de reconnaître précocement une dysfonction rénale ou une atteinte rénale. La cystatine C, inhibiteur de bas poids moléculaire de la cystéine protéase, possède plusieurs des caractéristiques idéales d'un marqueur diagnostic ; notamment son taux constant de production (apparemment indépendant des pathologies), une excrétion rénale exclusive, une bonne corrélation inverse entre son taux sanguin et la mesure isotopique du DFG correspondant. Elle n'est cependant pas encore facilement accessible et largement adoptée (6, 7).

La *kidney injury molecule-1* (KIM-1) est une protéine transmembranaire présente dans le tubule rénal proximal, surexprimée de façon notoire et excrétée dans l'urine en cas d'atteinte rénale (8). De plus, un certain nombre d'autres marqueurs biologiques urinaires en réponse à une atteinte rénale ont été décrits comprenant l'interleukine 8 (IL-8), l'isoforme 3 de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE3), la *neutrophil gelatinase-associated lipocaline* (NGAL) (9-11). Bien que ces marqueurs biologiques soient encourageants, aucun n'a été évalué dans de grandes études multicentristes pour déterminer leur rôle dans la prise en charge et le diagnostic de l'IRA. Jusqu'à présent, les médecins continuent donc à s'appuyer sur les mesures de la créatinine sérique, l'urée plasmatique et la diurèse comme les trois piliers aidant au diagnostic d'IRA. Ceux-ci doivent reconnaître, comprendre et accepter les limites et les failles de ces mesures.

De plus, les perturbations en valeur absolue de ces paramètres sont souvent moins significatives que les variations par rapport aux chiffres de base et le sens dans lequel elles varient.

## Épidémiologie

Malgré les difficultés mentionnées ci-dessus rencontrées pour définir l'IRA, quelques remarques peuvent être faites concernant son épidémiologie. Tout d'abord, un certain degré d'altération aiguë de la fonction rénale (caractérisé soit

par une albuminurie, soit par une fuite de protéine tubulaire, ou une incapacité du rein à excréter une charge en eau, en sel, en acide ou toute combinaison de ces anomalies) peut être retrouvé chez la plupart des patients de réanimation. C'est ce que l'on peut voir chez les patients subissant une chirurgie cardiaque simple, non compliquée sous circulation extracorporelle, ou chez les patients en état de sepsis sévère avec des taux de créatinine sérique normaux. La signification de tels marqueurs de dysfonction rénale n'est pas très claire, outre le fait que certains, telle l'albuminurie, sont associés à une plus grande mortalité.

## Incidence

Une IRA est fréquemment retrouvée chez les patients de réanimation, affectant de 5 % à 8 % selon les caractéristiques de la population concernée et les critères retenus pour affirmer sa présence (5, 12). Le groupe d'étude de Madrid sur l'IRA retrouve une incidence globale de 209 cas/millions d'habitants/an en prenant comme définition de l'IRA soit une augmentation rapide de la créatinine plasmatique  $\geq 177 \mu\text{mol/L}$  chez les patients ayant une fonction rénale antérieure normale ou une augmentation de 50 % ou plus des taux de créatinine sérique chez ceux ayant une insuffisance rénale chronique (13). L'incidence de l'IRA dans plusieurs autres études épidémiologiques variait de 20 à 187 cas/millions d'habitants/an, selon toujours la définition de l'IRA retenue (14-17). Pourtant, si l'on étendait ces estimations à l'ensemble des populations des pays développés, qui comptent environ 1 milliard de personnes, l'incidence annuelle de l'IRA pourrait être estimée à 200 000cas/an. Malheureusement, on ne possède que peu d'informations sur les pays moins développés.

Les données récentes ne montrent pas de tendance à une diminution de l'incidence et de la mortalité attribuable à l'IRA, en particulier chez les patients de réanimation, malgré les progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie et dans son traitement. Ceci peut être dû en partie à une évolution majeure de l'IRA comme dysfonction d'organe isolée vers les syndromes de défaillance multiviscérale associés à une IRA et à une plus grande sévérité de pathologie observée dans la population de réanimation (18, 19). L'incidence de l'IRA chez les patients de réanimation varie de façon importante dans les diverses études hospitalières, allant de 2 à 25 %, principalement du fait du choix arbitraire de critères biologiques différents définissant l'IRA, des variations dans les critères d'inclusion des patients, et des différents types de population étudiée (20-28). De Mendonca *et al.* retrouvent une IRA, définie par une créatinine  $\geq 300 \mu\text{mol/L}$  et une diurèse  $\leq 500 \text{ mL/j}$ , chez environ 25 % des patients admis en réanimation dans 40 unités de 16 pays différents (28). Alors qu'une autre grande étude observationnelle, incluant 28 réanimations polyvalentes françaises, notait que 7,7 % des patients avaient une IRA à l'admission (ou dans les 48 heures suivant l'admission) (20). L'IRA était également définie comme une créatinine  $\geq 300 \mu\text{moles/l}$ , une oligurie (diurèse  $\leq 500 \text{ mL/j}$ ), ou la nécessité d'une épuration extrarénale (EER). Ce critère était le principal critère diagnostique chez 37 % de l'ensemble de la

cohorte, et plus souvent constaté chez les patients présentant une IRA tardive (>7 jours) que précoce (< 48 h). Dans une étude similaire, Brivet *et al.* retrouvent une incidence de 7 % d'IRA, définie comme une créatinine plasmatique  $\geq 310 \mu\text{mol/L}$  ou une élévation de la créatinine  $\geq 100 \%$  au-dessus des valeurs de base chez les patients insuffisants rénaux chroniques, chez des patients de réanimations de 20 unités de réanimation polyvalentes (21). Dans cette cohorte de 360 patients ayant une IRA, 11 % avaient une insuffisance rénale chronique préexistante et 48 % ont dû finalement bénéficier d'une forme de suppléance rénale. La récente et large étude de BEST, multinationale, multicentrique a estimé que 6 % des patients de réanimation dans le monde présentaient une IRA au moment de leur admission en réanimation (29). Dans cette étude, l'IRA était suffisamment grave pour nécessiter l'instauration d'une EER dans approximativement 70 % des cas (29). L'institution de la dialyse au cours du traitement d'un patient de réanimation a une signification clinique à la fois en termes de sévérité de la maladie et par l'aggravation considérable de la complexité de la prise en charge du patient. De plus, l'amélioration des techniques d'EER, en particulier par les techniques de suppléances continues, a des implications évidentes en termes d'utilisation des ressources et de coût de santé. L'incidence de ces IRA sévères nécessitant une EER est variable dans les différentes études hospitalières, allant de 4 à 10 % des patients de réanimation. Toutefois, ces différentes études comportent forcément des biais de sélection étant donné la disparité des populations étudiées et des critères d'indication de dialyse (27, 30, 31). L'incidence dans la population de telles IRA sévères nécessitant le recours à l'EER a été récemment estimée à 40-130 cas/millions de d'habitants/an ou approximativement 4 % toutes les admissions en réanimation (18, 32-34) (fig. 3).

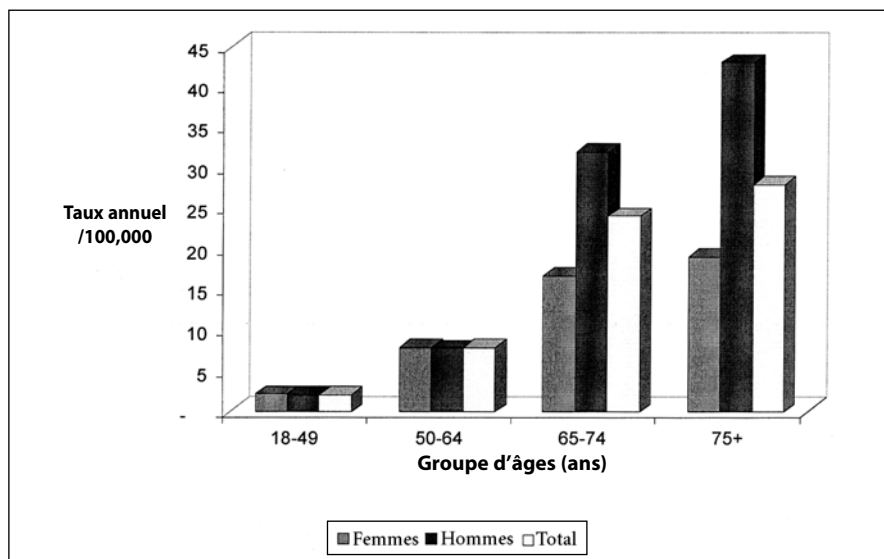


Fig. 3 – Incidence selon l'âge et le sexe des IRA sévères nécessitant le recours à l'EER des patients adultes admis en réanimation (modifiée d'après Bagshaw *et al.* (32)).

## Facteurs de risque

Peu d'études épidémiologiques ont permis d'identifier les facteurs de risque de développer une IRA associés aux pathologies aiguës et à l'admission en réanimation. Ces facteurs de risques peuvent être constitutionnels, liés à l'état général antérieur, à des événements aigus, à des phénomènes physiologiques ou aux effets iatrogènes des moyens diagnostiques et/ou thérapeutiques utilisés (tableau III). Beaucoup de ces facteurs de risques ont été identifiés dans de petites études de cohorte, comportant donc probablement d'importants biais de sélection, comme il a été mentionné ci-dessus. Ces études n'ont donc pas permis de retrouver ces facteurs de façon reproductible ni de préciser leur impact clinique.

**Tableau III** – Facteurs de risque d'IRA chez les patients en réanimation.

<b>Facteurs de risque constitutionnels</b>
Âge
Sexe masculin
Co-morbidités associées
Diabète
Insuffisance rénale chronique
Insuffisance cardiaque
Insuffisance hépatique et cirrhose
<b>Facteurs de risque modifiables</b>
Sepsis sévère/choc septique
Choc de quelque étiologie et syndrome de défaillance multiviscérale
Chirurgie vasculaire lourde et chirurgie cardiaque
Hypovolémie
Exposition à des agents néphrotoxiques
Rhabdomyolyse
Hyperpression intra-abdominale/syndrome du compartiment abdominal
Ventilation mécanique et/ou syndrome de détresse respiratoire aiguë
Dysfonction hépatique aiguë

De grandes études épidémiologiques ont retrouvé quelques facteurs de risque constitutionnels d'IRA comprenant : l'âge avancé, le sexe masculin, un ensemble de co-morbidités préexistantes (28, 32, 36) (fig. 3). Les co-morbidités préexistantes spécifiquement associées à un risque plus élevé d'IRA sont : les maladies cardiaques, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et les pathologies hépatiques ou une cirrhose (32, 36). L'existence d'une insuffisance rénale chronique induit très vraisemblablement une diminution du seuil de développement d'une IRA en cas de maladie grave.

De grandes études épidémiologiques plus rigoureuses ont mis en évidence des facteurs potentiellement modifiables prédisposant à la survenue d'une IRA. Ces facteurs incluent le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique, la chirurgie vasculaire, la chirurgie non cardiaque lourde, la chirurgie cardiaque, en particulier avec remplacement valvulaire, les situations de bas débit cardiaque ou un choc cardiogénique, l'hypovolémie, et l'exposition à des médicaments néphrotoxiques (29, 32, 36). L'exposition intravasculaire à des produits de contraste iodés reste un facteur néphrotoxique important prédisposant à l'IRA (37, 38). Le tableau IV présente d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques.

**Tableau IV** – Traitement pouvant potentiellement précipiter l'IRA.

<b>Agents</b>
Produits de contraste Iodés
Aminosides
Bêtalactamines
Bactrim®
Amphotéricine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Méthotrexate
Cisplatine
Ciclosporine A
FK-506 (Tacrolimus®)

Plusieurs études ont encore montré à maintes reprises qu'une IRA était fréquente en cas de défaillance multiviscérale, notamment en cas de défaillance circulatoire, pulmonaire ou hépatique concomitante (27-29, 31, 32, 36-39). Récemment, on a suggéré que le rôle de la ventilation mécanique agressive ou du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pourraient contribuer au développement d'une IRA en induisant l'apoptose des cellules tubulaires rénales. Cependant, le retentissement systémique de l'IRA pourrait majorer l'atteinte pulmonaire (40-42). Pour le moment, il reste à déterminer les interactions et les implications cliniques d'atteintes pulmonaires et rénales simultanées chez les patients de réanimation.

La rhabdomyolyse est un autre facteur, fréquemment rapporté, prédisposant à une IRA chez les patients de réanimation (43). Bien que la physiopathologie de la rhabdomyolyse mette en jeu des facteurs pré-, post- et intrarénaux, notamment l'hypovolémie, l'ischémie rénale, la toxicité directe de la myoglobine sur le tubule rénal et l'obstruction intratubulaire, il n'y a pas d'accord clair sur les seuils exacts de créatine kinase ou de myoglobine à partir desquels il existe un risque accru de survenue d'une IRA (44, 45).

L'hyperpression intra-abdominale, ou syndrome du compartiment abdominal (SCA), a récemment été reconnu comme un facteur important contribuant à la survenue d'une IRA et au syndrome de défaillance multiviscérale en situation aiguë (46). L'augmentation de la pression dans l'abdomen, associée au SCA, peut être responsable d'une diminution du retour veineux, d'un obstacle au retour veineux, et donc directement d'une baisse de la pression de perfusion rénale (46). On peut retrouver une augmentation de la pression intra-abdominale, compliquée du syndrome du compartiment abdominal après les chirurgies digestives ou vasculaires majeures, chez les polytraumatisés, dans les brûlures, les sepsis intra-abdominaux, les pancréatites sévères et après remplissage intravasculaire massif (47-50).

Il reste à préciser si ces facteurs prédisposant reconnus, qu'ils soient inhérents ou potentiellement modifiables, sont des facteurs additifs ou synergiques en termes de risque absolu de survenue d'une IRA et quelle est leur signification en termes de pronostic.

## Pronostic

Malgré les progrès réalisés dans la connaissance de la physiopathologie, dans les modalités de dialyse et dans la prise en charge globale des patients de réanimation souffrant d'IRA, le pronostic reste généralement médiocre avec une mortalité globale qui ne s'est guère améliorée au cours des dernières décennies (51).

En plus de l'augmentation de la mortalité, le développement d'une IRA est associé à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, à une diminution de la qualité de vie des survivants et à une augmentation des coûts de santé (28, 34, 52-54). De Mendonca *et al.* notent que le diagnostic d'IRA est responsable d'un allongement de la durée du séjour en réanimation de l'ordre de 3 jours (28). De même, une autre étude plus petite rapporte que l'IRA menant au décès est responsable d'un allongement de la durée des soins en réanimation (54). Dans une analyse du rapport coût/efficacité, on a montré que l'institution de la dialyse et la poursuite de soins agressifs chez les patients de réanimation avec une IRA étaient responsables d'un coût global par année de survie sans incapacité égal à 128 200 US \$ par rapport à une limitation thérapeutique conduisant au décès (53). Cependant, cette étude a encore montré que les résultats du rapport coût/efficacité de l'institution de l'EER et de la poursuite de soins agressifs dépendaient du pronostic vital initial. Ainsi, les patients ayant les meilleurs pronostics vitaux avaient des rapports coût/efficacité plus élevés, avec un coût par année de survie sans incapacité de 61 900 US \$. Ceci reste cependant significativement supérieur au seuil de rapport coût/efficacité fréquemment retrouvé de 50 000 US \$. Dans l'étude de Korkeila *et al.*, la dépense globale induite par les 62 patients avec une IRA et bénéficiant d'une EER représentait environ 7 % de toutes les dépenses de la réanimation pendant le temps de l'étude (34). La dépense moyenne par patient

avec une IRA nécessitant une EER était de 36 100 US \$, alors que le coût pour ceux survivants 6 mois était de 80 000 US \$.

## Mortalité associée à l'IRA

Bien que plusieurs études suggèrent que l'IRA est l'expression d'une maladie globale sévère, il est évident que celle-ci augmente par elle-même, de façon indépendante et significative le taux de mortalité (51). La mortalité hospitalière de l'ensemble des patients présentant une IRA a été estimée à 20 % ; Cependant, plus la défaillance rénale est sévère (taux de créat  $\geq 265$   $\mu\text{mol/L}$ ) plus il semble que le pronostic soit mauvais et le taux de mortalité élevé aux environ de 40 à 60 % (5, 12). De plus, le pronostic à long et à court termes semble d'autant plus mauvais que l'IRA survient dans le cadre d'une pathologie aiguë ou de l'admission en réanimation, en particulier lorsque la gravité de celle-ci requiert de débiter une EER. Dans plusieurs études de cohorte réalisées à l'hôpital, on retrouve des taux de mortalité en réanimation ou intrahospitalières qui varient grandement, allant respectivement de 23-60 % et 47-90 % (21, 23, 24, 31, 37-39, 54-56). Cependant, des études épidémiologiques plus grandes et plus rigoureuses, réalisées dans des populations de patients de réanimation non sélectionnées, ont suggéré des taux de mortalité intrahospitalier et à long terme plus fiables, respectivement d'environ 45-60 % et 60-70 % (18, 25, 29, 32-36).

Quelques études se sont focalisées sur des populations spécifiques de patients de réanimation. Non seulement la chirurgie cardiaque est un facteur de risque d'IRA, mais les patients développant une IRA dans les suites d'une telle chirurgie ont un risque accru de décès. Dans une grande étude portant sur des malades de chirurgie cardiaque, le taux d'IRA dialysée a été estimé à 1,1 % avec une mortalité périopératoire globale de 64 % (57). Dans cette étude, le risque relatif de décès particulièrement élevé était de 7,9 (IC à 95 % : 6-10), malgré un ajustement prenant en compte à la fois les comorbidités et les complications postopératoires, suggérant fortement que l'IRA postopératoire de chirurgie cardiaque est un facteur prédictif indépendant de mortalité.

Récemment, l'étude BEST a montré que le choc septique ou sepsis sévère était le facteur prédisposant le plus fréquemment associé à la survenue d'une IRA chez les patients en réanimation (29). Deux études épidémiologiques se sont intéressées au pronostic des IRA dans un contexte de choc septique ou de sepsis sévère (55, 56). Dans ces études, une IRA était présente chez 16 à 45 % des patients septiques, dont la majorité nécessitait une EER. Ces patients étaient généralement plus âgés, avaient des co-morbidités associées, avec des pathologies plus sévères et un syndrome de défaillance multiviscérale. La mortalité hospitalière globale a été estimée à 70-80 % pour les IRA associée à un sepsis sévère ou à un choc septique (55, 56).

Plusieurs facteurs de risque de mortalité, chez les patients en réanimation ayant une IRA, ont été identifiés dans des analyses multivariées, avec toujours une prédominance des études de population hospitalière sujettes à des biais de



sélection. Ceci explique que ces facteurs n'aient pas été toujours retrouvés dans toutes les études réalisées. De plus, la plupart du temps, ces facteurs ont été utilisés pour prédire la mortalité hospitalière et non le pronostic à long terme.

Plusieurs facteurs de risque, comme l'âge avancé, le sexe masculin, des comorbidités préexistantes, un stade avancé de maladie, un sepsis/choc septique avéré, la nécessité de dialyse, ou une IRA de survenue tardive ont été rapportés (20, 25, 29, 30, 58).

Quelques études concernant les patients de réanimation ont évalué la survie à distance des IRA présente à l'admission en réanimation (32, 34, 52). La survie à 6 mois et à 5 ans a été respectivement de 77 % et de 50 % dans une petite cohorte de patient sous EER continue (52). Deux études épidémiologiques ont rapporté des taux de mortalité respectivement de 60 % à 90 jours, de 64 % à 1 an et de 65 % à 5 ans (32, 44). Dans une de ces études, l'analyse multivariée a démontré que la mortalité à un an était également associée à la présence de plus de comorbidités préexistantes, en particulier à une atteinte hépatique, à un état plus avancé de maladie, à la présence d'un sepsis ou d'un choc septique avéré et à la nécessité de dialyse (32).

## **Récupération de la fonction rénale et autonomie vis-à-vis de la dialyse**

La récupération de la fonction rénale après une IRA ou une pathologie sévère est un autre élément pronostique essentiel à prendre en considération, puisque l'autonomie vis-à-vis de l'EER est associée à une meilleure qualité de vie, à un meilleur état fonctionnel et vraisemblablement à une moindre implication médico-économique (34, 52, 53). Chez les patients survivant à l'IRA, les estimations habituelles de récupération de la fonction rénale et d'autonomie rénale vis-à-vis de la dialyse à la sortie de l'hôpital varient largement, allant de 67 à 95 % (29, 32-35, 59, 60). Parmi les facteurs associés à une plus grande probabilité de récupération de la fonction rénale, sans dialyse, on trouve le sexe masculin, peu de co-morbidités préexistantes, l'absence d'insuffisance rénale chronique préalable, l'utilisation de techniques d'épuration continue plutôt qu'intermittente et la mise en œuvre précoce de la dialyse plutôt que tardif (32). Malgré le taux de mortalité élevé de ces patients, il est encourageant de constater que la plupart d'entre eux (70 à 80 %) récupèrent leur fonction rénale, sans dialyse à 90 jours et à 1 an (32). Considérant l'importance croissante de la récupération rénale comme un élément pronostique clinique significatif pour les patients survivant à une pathologie sévère, des études supplémentaires sont nécessaires pour identifier les patients qui vont le plus probablement conserver leur autonomie vis-à-vis de l'EER, le rôle du délai d'initiation de la dialyse et de la technique de suppléance utilisée (continue *versus* discontinue) dans cette évolution. À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus et peu de données sur le meilleur moment pour initier la dialyse. Il convient cependant de la débiter précocement et avant la survenue de complications. Un ensemble de critères

récents indiquant quand débiter la dialyse est présenté dans le tableau V. De même, il y a peu de données sur la fréquence ou la quantité de dialyse à prescrire, que ce soit pour l'EER intermittente ou continue. Il semble pourtant probable qu'une prescription d'épuration plus intensive augmenterait la survie et que l'utilisation de l'EER continue améliorerait la récupération de la fonction rénale (32, 61, 62). Pour le moment, il n'y a pas de données concernant la survenue éventuelle d'une altération rénale progressive évoluant vers la dialyse après rétablissement, indépendamment de la sévérité de l'atteinte rénale au cours d'un épisode aigu.

**Tableau V** – Critères modernes d'instauration de l'épuration extrarénale\*.

Critères
Anurie (pas de diurèse $\geq 6$ heures)
Oligurie (diurèse $< 200$ mL/12 heures)
Urée plasmatique $> 28$ mmol/L
Créatinine plasmatique $> 265$ mmol/L
Potassium $\geq 6,5$ mmol/L ou augmentation rapide
Œdème pulmonaire réfractaire aux diurétiques
Acidose métabolique décompensée ( $\text{pH} < 7,1$ )
Complications de l'urémie (encéphalopathie/myopathie/neuropathie/péricardite)
Température $\geq 40$ °C
Surdosage d'agents dialysables (lithium ou salicylés)

\*En présence d'un de ces critères, l'EER doit être envisagée. Dans le cas de la présence de deux critères simultanés, l'EER est fortement conseillée.

## Conclusion

Il y a eu des changements remarquables ces dernières années en réanimation et en néphrologie dans le domaine de l'IRA et de la dialyse. Le développement et la validation d'un consensus quant à la définition de l'IRA seront sûrement à l'origine de nouvelles recherches et aboutiront à l'amélioration du pronostic des patients. En attendant, l'IRA reste un syndrome fréquent touchant les patients de réanimation, et fréquemment associé à un syndrome de défaillance multiviscérale. Les patients les plus âgés, de sexe masculin et avec des co-morbidités préexistantes ont un risque accru. Le sepsis sévère, les états de choc, quels qu'ils soient, une chirurgie lourde, l'hypovolémie, l'exposition aux substances néphrotoxiques, la rhabdomyolyse et le syndrome du compartiment abdominal sont autant de facteurs ajoutés prédisposant à l'IRA. La mortalité à court et à long termes chez ces patients reste élevée, en particulier lorsque la sévérité de

l'IRA requiert l'EER. Il y a cependant de bons espoirs que la plupart de ces patients récupèrent une fonction rénale, sans nécessiter de dialyse.

Les recherches futures et intenses dans le domaine de l'IRA apporteront un éclairage sur des questions clés telles que l'effet du délai d'initiation de l'épuration ou de la dose de dialyse administrée sur la mortalité, sur l'impact de la technique de suppléance choisie, sur la récupération rénale et sur le rôle des nouvelles membranes dans le traitement du sepsis et de l'insuffisance hépato-cellulaire.

## Références

1. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA (1994) Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 78: 143-9
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL *et al.* (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-212
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-70
4. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D *et al.* (2006) An Assessment of the RIFLE Criteria for Acute Renal Failure in Hospitalized Patients. *Crit Care Med*: In Press
5. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB *et al.* (1983) Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-8
6. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A (2004) Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 41: 111-8
7. Villa P, Jimenez M, Soriano MC *et al.* (2005) Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9: R139-143
8. Han WK, Bailly V, Abichandani R *et al.* (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62: 237-44
9. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY *et al.* (2004) Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 43: 405-14
10. Mishra J, Dent C, Tarabishi R *et al.* (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365: 1231-8
11. Du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J *et al.* (2003) Urinary measurement of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 42: 497-506
12. Nash K, Hafeez A, Hou S (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930-6
13. Liano F, Pascual J (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50: 811-8
14. Abraham G, Gupta RK, Senthilselvan A *et al.* (1989) Cause and prognosis of acute renal failure in Kuwait: a 2-year prospective study. *J Trop Med Hyg* 92: 325-9
15. Feest T, Round A, Hamad S (1993) Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 306: 481-3
16. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, *et al.* (2002) Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 95: 579-83
17. Robertson S, Newbigging K, Isles CG *et al.* (2002) High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM* 95: 585-90

18. Liano F, Junco E, Pascual J *et al.* (1998) The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 66: S16-24
19. Ronco C, Bellomo R (2002) Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs* 25: 733-47
20. Guerin C, Girard R, Selli JM *et al.* (2000) Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 872-9
21. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ (1996) 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* 24: 192-8
22. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F *et al.* (1991) Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 17: 19-24
23. Spiegel DM, Ullian ME, Zerbe GO, Berl T (1991) Determinants of survival and recovery in acute renal failure patients dialyzed in intensive-care units. *Am J Nephrol* 11: 44-7
24. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M (1994) Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 179-82
25. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD *et al.* (1995) Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 155: 1505-11
26. Jensen M, Ejlersen E, Eliassen K, Lokkegaard H (1995) Prognosis for patients admitted to intensive care units with acute renal failure requiring dialysis. *Ugeskr Laeger* 157: 2564-9
27. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B *et al.* (1997) Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med* 23: 1204-11
28. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM *et al.* (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26: 915-21
29. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-8
30. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al.* (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-8
31. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J *et al.* (1991) Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 59: 602-10
32. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ *et al.* (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9: R700-R709
33. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH (2000) A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 191-6
34. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J (2000) Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-31
35. Silvester W, Bellomo R, Cole L (2001) Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910-15
36. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S *et al.* (2004) Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 66: 1613-21
37. McCarthy JT (1996) Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 71: 117-26
38. Mukau L, Latimer RG (1988) Acute hemodialysis in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 54: 548-52
39. Tran DD, Cuesta MA, Oe PL (1994) Acute renal failure in patients with severe civilian trauma. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 121-5
40. Rabb H, Chamoun F, Hotchkiss J (2001) Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure. *Contrib Nephrol* 41: 52

41. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O *et al.* (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Jama* 289: 2104-12
42. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS (2000) Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 284: 43-4
43. Hojs R, Ekart R, Sinkovic A, Hojs-Fabjan T (1999) Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care unit. *Ren Fail* 21: 675-84
44. Holt SG, Moore KP (2001) Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 27: 803-11
45. Better OS, Stein JH (1990) Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825-9
46. Sugrue M (2005) Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11: 333-8
47. McNelis J, Soffer S, Marini CP *et al.* (2002) Abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 68: 18-23
48. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A *et al.* (2002) Predictive factors associated with the development of abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 137: 133-6
49. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF (2005) A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 58: 1011-8
50. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI *et al.* (2005) Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care* 9: R452-457
51. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL (2005) Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 118: 827-32
52. Morgera S, Kraft AK, Siebert G *et al.* (2002) Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40: 275-9
53. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB *et al.* (1997) Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med* 127: 195-202
54. Sural S, Sharma RK, Singhal MK *et al.* (1999) Acute renal failure in an intensive care unit in India-prognostic factors and outcome. *J Nephrol* 12: 390-4
55. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F *et al.* (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 293-9
56. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC *et al.* (2003) Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 14: 1022-30
57. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE *et al.* (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104: 343-8
58. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP *et al.* (1998) Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 9: 692-8
59. Manns B, Doig CJ, Lee H *et al.* (2003) Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 31: 449-55
60. Spurney RF, Fulkerson WJ, Schwab SJ (1991) Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med* 19: 8-11
61. Schiff H, Lang SM, Fischer R (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-310
62. Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al.* (2000) Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30

# **Acute renal failure: definition, epidemiology and prognosis**

S.M. Bagshaw and R. Bellomo

## **Introduction**

Acute renal failure (ARF) remains one of the major therapeutic challenges for critical care physicians and nephrologists. The term describes a syndrome characterized by a rapid (hours to days) decrease in the kidney's ability to eliminate waste products, regulate extracellular volume and maintain electrolyte and acid-base homeostasis. Such loss of excretory function is clinically manifested by the accumulation of end products of nitrogen metabolism (e.g. urea and creatinine) that are easily and routinely measured in critically ill patients. Other typical clinical manifestations of ARF include decreased urine output (though not always present), accumulation of non-volatile acids and an increased serum potassium concentration.

Depending on the criteria used to define the presence of ARF, whether changes in serum creatinine, urine output or need for renal replacement therapy (RRT), this syndrome is common and has been independently associated with a greater morbidity, mortality and health care costs. Depending on the definition, such ARF occurs in approximately 5% to 8% of all hospitalized patients and in 15% to 25% of those patients considered critically ill necessitating admission to an intensive care unit (ICU).

The majority of ARF in the critically ill occurs not as single-organ ARF, but rather as part of a syndrome of multi-organ dysfunction. In spite of recent progress in understanding the pathophysiology and extracorporeal therapies for ARF, the mortality attributable to ARF still remains high and has changed little in several decades. However, there are likely limitations in the assessment and investigations of the epidemiology, therapies and prognosis for ARF resulting primarily from the lack of a widely accepted, standardized and validated definition for what exactly constitutes the syndrome of so-called "acute renal failure".

Similarly, there is limited evidence that another frequently used term “acute tubular necrosis” (ATN) has clinical relevance or therapeutic implications in that it only describes histopathology and does not translate into concrete differences in the approach to patient management. The term ATN comes from animal models and from old biopsy data that poorly reflect clinical situations. Even in such cases, where so-called ATN may be present, the tubular “necrosis” is frequently patchy, mostly isolated to the thick ascending loop of Henle and does not correlate well with overall renal function. Furthermore, cells found in the urinary “tubular casts” of such patients are viable on staining studies, thus partly invalidating the term “necrosis”.

Recently, a consensus definition for ARF has been developed and published that will hopefully improve future research in the field of ARF. In the meantime, however, ARF remains an important problem for critically ill patient. The following chapter will focus on issues of defining the syndrome of ARF, its epidemiology in terms of incidence and associated risk factors, and survival and renal recovery from ARF associated with critical illness based on the currently available literature.

## Definition

A logical approach to organ “failure” is to start by defining what function it is that an organ performs. In the case of the kidney, the list is extensive. However, many of its functions are either shared with other organs (e.g. acid-base control with lung) or require complex neuro-hormonal interactions, which also involve other organs (e.g. renin-angiotensin-aldosterone axis). Other functions are not routinely measured (e.g. small peptide excretion, tubular metabolism, hormonal production).

There are only two functions that are routinely and easily measured in patients and which are “unique” to the kidney: the excretion of waste products of nitrogen metabolism and the production of urine. Thus, clinicians have focused on these two aspects of renal function to help them define the presence of the so-called syndrome of ARF.

Of the two waste products routinely measured in the serum of patients, urea is the one most markedly influenced by extrarenal factors (e.g. gastrointestinal blood, changes in nitrogen intake or changes in protein catabolic rate) and varies more rapidly. Creatinine is a more “reliable” marker of glomerular filtration rate (GFR) and is most commonly used to discriminate the presence or absence of ARF. However, the change in creatinine does not necessarily occur in proportion to changes in the loss of nephron mass and is, thus, not a real time descriptor of GFR. Nonetheless, using urea and creatinine to define ARF seems the most practical and reasonable approach to the biochemical definition of ARF. The problem, however is that we now have too many essentially arbitrary biochemical “cut-off values” for the definition of ARF in the literature. This

point was highlighted in a recent review of 28 studies of post-operative ARF, where each one used a different definition (1). This lack of agreement on the operative definition of ARF has significantly hindered research in this field, especially with regard to the design and execution of large epidemiologic studies and randomized controlled trials. More recently, through the work of the Acute Dialysis Quality Initiative (<http://www.ADQI.net>), a consensus definition has been developed and published. This definition will hopefully lead to the development of consistency, reproducibility and generalizability in future epidemiological and interventional studies of ARF (2).

This definition proposes a novel multi-level classification system for ARF termed RIFLE (acronym: *Risk* of renal dysfunction, *Injury* to the kidney, *Failure* of kidney function, *Loss* of kidney function, and *End-stage renal disease*) (fig. 1). Thus, this classification system integrates three levels of acute renal dysfunction and two significant clinical outcomes: “loss” and “end-stage renal disease”. The *Loss* of renal function category can be further classified as persistent ARF, where RRT is required for a duration >4 weeks. End-stage renal disease (ESRD), defined as the need for RRT for a duration of >3 months, is an important outcome to recognize as there is likely chronic, if not permanent adaptations occurring in the kidneys that can independently influence long-term outcomes.

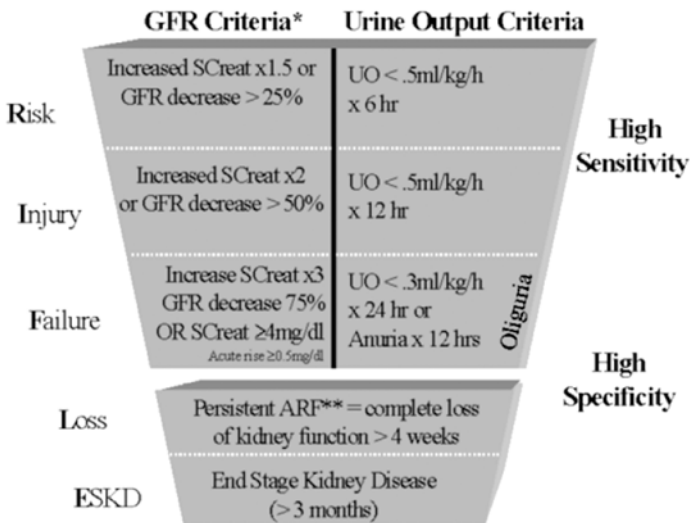


Fig. 1– RIFLE Classification for acute renal failure (modified from Bellomo *et al.* (2)).

There are, of course, many instances where patients will present with ARF without any knowledge of baseline or pre-morbid renal function and this makes it more difficult to know the meaning of a given serum creatinine concentration and accordingly classify the patient. One option is to calculate a theoretical baseline serum creatinine value for a given patient assuming a



normal GFR of approximately  $95 \pm 20$  mL/min in women and  $120 \pm 25$  mL/min in men. A normal GFR of approximately 75-100 mL/min/1.73m<sup>2</sup> can be assumed by normalizing the GFR to body surface area and thus a change from baseline can be estimated for a given patient. The simplified “modification of diet in renal disease” (MDRD) formula provides a robust estimate of GFR relative to serum creatinine based on age, race, and sex (3). This estimate could then be used to calculate the relative change in GFR in a given patient. The application of the MDRD equation to estimate baseline creatinine requires a simple table with age, race and sex. Table I solves the MDRD equation for the lower end of the normal range, (e.g. 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). However, it should be noted that the MDRD formula need only be used to estimate the baseline creatinine when it is not known. For example, based on Table I, a 50-year-old black female would be expected to have an estimated baseline creatinine of 88 mmol/L (1.0 mg/dL).

**Table I** – Estimates of baseline creatinine when baseline function is unknown (modified from Levey *et al.* (3)).

Age (years)	Black Males (mg/dL   μmol/L)	White Males (mg/dL   μmol/L)	Black Females (mg/dL   μmol/L)	White Females (mg/dL   μmol/L)
20-24	1.5 – 133	1.3 – 115	1.2 – 106	1.0 – 88
25-29	1.5 – 133	1.2 – 106	1.1 – 97	1.0 – 88
30-39	1.4 – 124	1.2 – 106	1.1 – 97	0.9 – 80
40-54	1.3 – 115	1.1 – 97	1.0 – 88	0.9 – 80
55-65	1.3 – 115	1.1 – 97	1.0 – 88	0.8 – 71
> 65	1.2 – 106	1.0 – 88	0.9 – 80	0.8 – 71

Estimated GFR =  $75 \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{SCr}) - 1.154 \times (\text{Age}) - 0.203 \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African-American}) = \exp(5.228 - 1.154 \times \ln(\text{SCr}) - 0.203 \times \ln(\text{Age}) - (0.299 \text{ if female}) + (0.192 \text{ if African-American}))$

Recently, the Risk, Injury and Failure criteria of the RIFLE classification were applied to a large heterogenous cohort of hospitalized patients in order to assess their ability to predict hospital mortality (4). Among all patients admitted to hospital during this study, close to 20% fulfilled at least one of the RIFLE criteria (10.1% were the Risk category, 4.5% were in the Injury category and 3.5% were classified in the Failure category and considered to have had ARF). Interestingly, there was evidence of an incremental increase in hospital mortality with progression from normal renal function to ARF as classified by the RIFLE criteria (fig. 2). This study suggests that the RIFLE criteria are valid measures that are capable of capturing acute changes in renal function that correlate with hospital outcome.

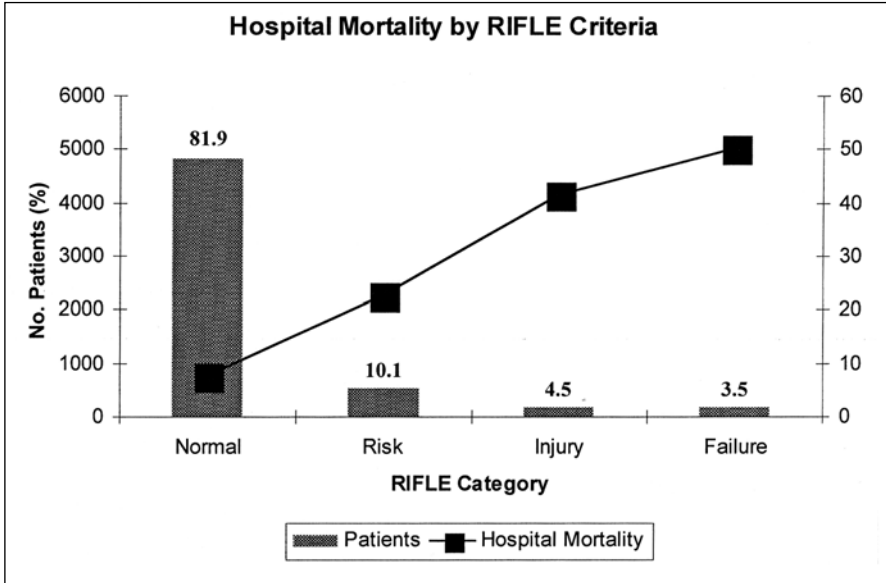


Fig. 2 – The distribution and hospital mortality across spectrum of RIFLE criteria (modified from Uchino *et al.* (4)).

## Assessment of renal function

As highlighted above, in order to have ARF one needs to be able to measure renal function and detect that it has been altered or measure biomarkers specific for injury to the kidney. As previously mentioned, renal function is extremely complex. The kidneys control excretion of waste products, acid-base balance, water balance, calcium and phosphate balance, erythropoiesis, blood pressure, electrolyte balance and probably, to a degree, immune function by their excretion or degradation of immunologically active peptides. However, almost all of these functions are shared with other organs and do not either specifically or sensitively detect acute loss of renal function. In the clinical context, monitoring of renal function is, therefore, reduced to the indirect assessment of GFR by the measurement of urea and creatinine in blood. These waste products are relatively inaccurate markers of GFR and are heavily modified by age, patient sex, nutrition, the use of steroids, and the presence of gastrointestinal bleeding or of muscle injury. Furthermore, they generally only become abnormal once  $\geq 50\%$  of GFR is lost; they do not reflect real-time dynamic changes in GFR and can be grossly modified by aggressive fluid resuscitation. The use of creatinine clearance (2 or 4 hour collections) or of calculated clearance by means of formulae adjusted for body weight, sex, and or age

might increase accuracy but rarely, if ever, changes clinical management. The use of more sophisticated radionuclide-based tests is cumbersome and only useful for research purposes.

Urine output is the commonly measured parameter of renal function and is often more sensitive to changes in renal hemodynamics than biochemical markers of solute clearance. However, the urine output is also of limited sensitivity and specificity, with patients capable of developing severe ARF, as detected by a markedly elevated serum creatinine, while maintaining normal urine output (so-called non-oliguric ARF). Since non-oliguric ARF has a lower mortality rate than oliguric ARF, urine output is frequently used to differentiate ARF (5). Classically, oliguria has been defined (approximately) as urine output < 5 mL/kg/day or 0.5 mL/kg/hr. In contrast, changes in urine output can often occur long before biochemical changes of renal function are apparent.

Overall, it would be highly desirable to have markers of renal function that would allow physicians to diagnose true reductions in function associated with renal injury because this would allow the identification of patients in whom early intervention may be justified.

Several tests of urine and blood biochemistry have traditionally been used to help clinicians detect and classify early ARF into pre-renal ARF and so-called acute tubular necrosis (ATN) or established ARF. These tests are detailed in Table II for completeness. Using these studies to detect and classify the presence of ARF remains challenging and problematic for several reasons. First, several commonly cited “time-honoured” tests such as relatively high fractional excretion of sodium, high urinary sodium, low specific gravity, presence of casts, or relatively low urinary osmolality have yet to be validated against a widely accepted definition or gold standard of ARF. Second, these tests were not characterized in blinded, controlled or standardized studies. Third, the above-mentioned tests have not been shown to alter either patient management or outcome. Yet despite these limitations, these tests are widely used in the literature to define and classify ARF.

**Table II** – Laboratory tests used to help diagnose “established” acute renal failure.

Test	Pre-renal ARF	Established ARF
Urine sediment	Normal	Epithelial Casts
Specific gravity	High: > 1.020	Low: < 1.020
Urine sodium (mmol/L)	Low: < 10	High: > 20
Fractional excretion of sodium	< 1%	>1%
Urine osmolality (mosmol/kg H2O)	High: > 500	Near serum: <300
U/P creatinine ratio	High: >40	Low: < 10
P urea/creatinine ratio	High	Normal

U = urine; P = plasma

More recently, several serum and urine biomarkers have been developed for the detection of early renal dysfunction or injury. Cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor of low molecular weight, has many ideal features for use as a diagnostic tool, especially its constant rate of production (apparently independently of pathological states), exclusive renal excretion and the good inverse correlation of its blood levels with radionuclide derived measurements of GFR; however, has yet to be widely adopted and available (6, 7).

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a transmembrane protein present in the proximal renal tubule, is markedly up-regulated and excreted in the urine in response to injury (8). In addition, several additional urinary biomarkers have been described in response to renal injury including interleukin-18 (IL-18), Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 (NHE3), and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) (9-11). These biomarkers; however, while encouraging have only recently been developed and have not been assessed in large multicentre studies to determine their role in the diagnosis and management of ARF. At this time, therefore, clinicians continue to rely on the measurement of serum creatinine, plasma urea and urine output as the three clinical pillars to aid in the diagnosis of ARF. Clinicians must recognize, understand and accept the limitations and inaccuracies of these tests. Furthermore, absolute changes in these values are frequently less important than the change relative to baseline function and the apparent direction of change.

## Epidemiology

Despite the above-mentioned problems associated with defining ARF, several observations can be made about its epidemiology. First, a degree of acute renal injury (manifested by either albuminuria, or loss of small tubular proteins, or inability to excrete a water load or a sodium load or amino acid load or any combination of the above) can often be demonstrated in most critically ill patients. This can be seen in those patients undergoing simple and successful cardiac surgery with cardiopulmonary bypass or in those patients with severe sepsis but a normal serum creatinine. The significance of such markers of renal dysfunction is unclear beyond the observation that some of them, such as albuminuria, have been associated with increased mortality.

## Incidence

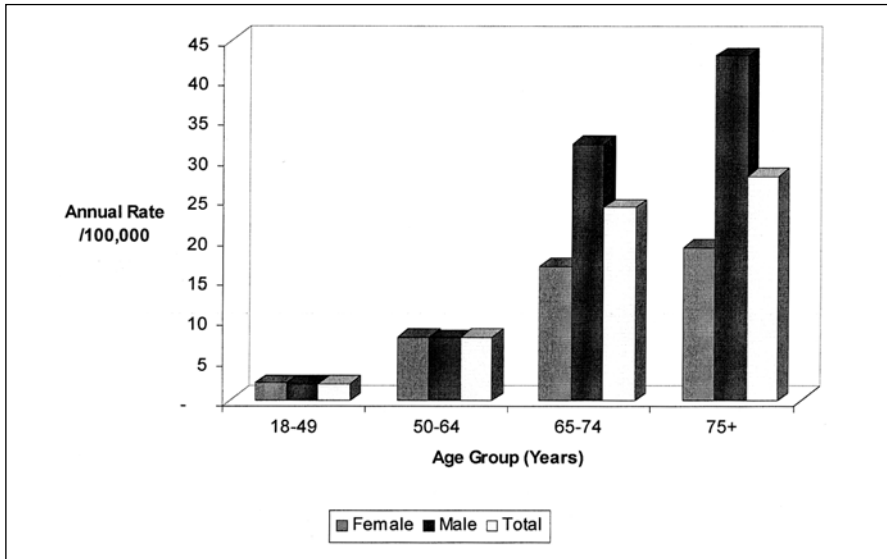
The syndrome of ARF is common in hospitalized patients affecting from 5% to 8% depending on the specific population being assessed and the criteria used to define its presence (5, 12). The Madrid ARF Study Group found an overall incidence of 209 cases/million people/year when using a definition of either a sudden increase to a serum creatinine  $\geq 177$  mmol/L in patients with normal pre-morbid

renal function or a 50% or greater increase in patients with chronic kidney disease (13). The incidence of ARF from several other population-based epidemiologic studies was found to range from 20-187 cases/million/year, again depending on the operative definition of ARF used (14-17). However, if these general observations were then applied across economically developed countries, which have a population of approximately 1 billion people, the yearly incidence of ARF and overall burden of illness would be an estimated 200,000 cases/year. Unfortunately, little information is available from less developed countries.

Recent trends suggest that the incidence of and mortality attributable to ARF may not be decreasing, in particular in critically ill patients, despite advances in our understanding of its pathophysiology and treatment. This may be in part due to a predominant shift from single-organ ARF to multi-organ dysfunction syndrome with associated ARF and greater severity of illness seen in the critically ill population (18, 19). The incidence of ARF in critically ill patients is highly variable across several hospital-based studies ranging from 2% to 25% due principally to the use of differing arbitrary biochemical definitions of ARF, variation in patient selection criteria and sampling from differing patient populations (20-28). De Mendonça *et al.* reported that ARF, defined as a serum creatinine  $\geq 300$  mmol/L or urine output  $< 500$  mL/day, developed in approximately 25% among selected critically ill patients admitted to 40 ICUs in 16 countries (28). Whereas, another large observational study of 28 multidisciplinary ICUs in France reported that 7.7% of patients were admitted to ICU with ARF (or developed within 48 hours of admission) (20). Acute renal failure was similarly defined as a serum creatinine  $\geq 300$   $\mu$ mol/L, oliguria (urine output  $< 500$  mL/day) or need for RRT. The need for RRT was the primary diagnostic criteria in 37% of the overall cohort and was more common in those patients with delayed ( $> 7$  days) rather than early onset ARF ( $< 48$  hours). In a similar study, Brivet *et al.* reported a 7% incidence of ARF, defined as a serum creatinine  $\geq 310$   $\mu$ mol/L or an increase in serum creatinine  $\geq 100\%$  above baseline in patients with pre-existing chronic kidney disease, in critically ill patients admitted to 20 multidisciplinary ICUs (21). In this cohort of 360 patients with ARF, 11% had pre-existing chronic renal disease and 48% ultimately required some form of RRT. The recent BEST study, a large, multinational, multicentre study estimated that 6% of critically ill patients worldwide develop ARF associated with an admission to ICU (29). In this study, the ARF was severe enough to warrant commencement of RRT in approximately 70% (29).

The introduction of RRT into the care of a critically ill patient has clinical relevance both in terms of severity of illness and also by representing a considerable escalation in the complexity of patient management. Furthermore, implementation of RRT, in particular continuous renal replacement therapy (CRRT), likely has significant resource utilization and health care cost implications. The incidence of such severe ARF warranting initiation of RRT has been variable across several hospital-based studies ranging between 4% to 10% of all critically ill patients; however, these studies are likely prone to selection bias due again to fundamental disparities in study populations and variable indications

for RRT (27, 30, 31). The population incidence of such severe ARF requiring RRT has recently been reported at 40-130 cases/million people/year or approximately 4% of all admissions to the ICU (18, 32-35) (fig. 3).



**Fig. 3** – Age and sex-specific incidence rates of severe acute renal failure requiring renal replacement therapy adults admitted to ICU (modified from Bagshaw *et al.* (32)).

## Risk Factors for Acute Renal Failure

Few epidemiologic studies have identified risk factors for the development of ARF associated with critical illness and admission to ICU. These risks include inherent factors, pre-existing conditions, acute episodes or physiologic phenomena and iatrogenic factors associated with diagnostic and/or therapeutic interventions. (Table III) Many of these risk factors have been characterized by small cohort studies that are potentially prone to selection bias for aforementioned reasons and therefore; have not been consistently identified, nor their relative significance clarified.

Large epidemiologic studies have identified a few inherent risk factors associated with ARF including: older patient age, male sex, and an overall higher burden of pre-existing co-morbidity illness (28, 32, 36) (fig. 3). Particular pre-existing co-morbid illnesses associated with risk of ARF include: cardiac disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and liver disease or cirrhosis (32, 36). The presence of pre-morbid chronic kidney disease likely results in patients having a lowered threshold for development of overt ARF in the setting of critical illness.

**Table III** – Risk factors for acute renal failure in critically ill patients.

<b>Inherent Risk Factors</b>
Age
Male sex
Co-morbid illness
Diabetes mellitus
Chronic kidney disease
Cardiovascular disease
Chronic liver disease or cirrhosis
<b>Modifiable Risk Factors</b>
Severe sepsis/septic shock
Shock of any etiology and/or multi-organ dysfunction
Major vascular or cardiac surgery
Hypovolemia
Nephrotoxin exposure
Rhabdomyolysis
Intra-abdominal hypertension/abdominal compartment syndrome
Mechanical ventilation and/or acute respiratory distress syndrome
Acute liver failure

Large and more rigorous epidemiologic studies have highlighted several potentially modifiable predisposing factors for development of ARF including a diagnosis of severe sepsis/septic shock, major vascular and non-cardiac surgery, cardiac surgery particularly involving valve replacement, low cardiac output or cardiogenic shock, hypovolemia, and exposure to various nephrotoxic drugs (29, 32, 36). Intravascular exposure to radiocontrast media remains an important nephrotoxin predisposing to development of ARF (37, 38). Other potentially nephrotoxic drugs reported in the literature are displayed in Table IV.

Several studies have time and again shown ARF to occur commonly in the setting of multi-organ dysfunction, specifically concomitant acute circulatory, pulmonary, and hepatic organ dysfunction (27-29, 31, 32, 36-39). Recently, the role of injurious mechanical ventilation and acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been suggested to contribute to ARF by inducing renal tubular cell apoptosis; however, the systemic effects resulting from ARF may further contribute to lung injury (40-42). At present, the precise interaction and clinical implications of combined lung and kidney injury in the critically ill patient remains to be determined.

Another frequently reported factor predisposing to ARF in the critically ill patient is rhabdomyolysis (43). While the pathogenesis of rhabdomyolysis involves the interplay of pre-renal, renal and post-renal factors including concurrent hypovolemia, renal ischemia, direct tubular toxicity mediated by the

heme pigment in myoglobin and intratubular obstruction, there remains no clear consensus as to absolute value of creatine kinase or myoglobin that constitutes increased risk for development of overt ARF (44, 45).

**Table IV** – Drugs that can potentially precipitate acute renal failure.

Drug
Radiocontrast media
Aminoglycosides
b-lactam antibiotics
Trimethoprim/sulfa
Amphotericin
Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Angiotensin converting enzyme inhibitors
Methotrexate
Cisplatin
Cyclosporin A
FK-506 (Tacrolimus®)

Intra-abdominal hypertension/abdominal compartment syndrome (ACS) has recently been recognized as an important contributor to ARF and multi-organ dysfunction in the critically ill (46). The increase in intra-abdominal pressure associated with ACS can result in reduced venous return, venous outflow obstruction, and directly result in reduced perfusion pressure to the kidney (46). Raised intra-abdominal pressure leading to ACS can be seen following major abdominal or vascular surgery, poly-trauma, burn injuries, intra-abdominal sepsis, severe pancreatitis and in those receiving massive fluid resuscitation (47-50).

Whether each of these recognized inherent or potentially modifiable predisposing factors are additive or synergistic in terms of absolute risk for development of ARF or how they impact outcome remains to be clarified.

## Prognosis

Despite improvements in knowledge of the pathophysiology, extracorporeal renal therapy and overall care for the critically ill patient with ARF, the prognosis generally remains poor with a high overall mortality that has not significantly changed in the last several decades (51).

In addition to the impact on patient mortality, the development of ARF is associated with an increased length of ICU and hospital stay, impacts upon



health-related quality of life in survivors, and results in additional health care costs (28, 34, 52-54). De Mendonça *et al* reported that a diagnosis of ARF resulted in a prolonged ICU stay by three days (28). Similarly, another small study reported that ARF resulting in death resulted in prolonged duration of care in the ICU (54). In a cost-effectiveness analysis, the commencement of RRT and continuation of aggressive care for critically ill patients with ARF resulted in an overall cost per quality-adjusted life-year saved of USD\$128,200 rather than withdrawal of care and allowing death to occur (53). However, this study further demonstrated that the cost-effectiveness of RRT and ongoing aggressive care was dependent on initial survival prognosis. Thus, those patients with the best prognosis resulted in greater cost-effectiveness, with a cost per quality-adjusted life year at best USD\$61,900; however, this remains significantly higher than the frequently cited threshold of \$50,000 for cost-effectiveness. In the study by Korkeila *et al.*, the total cost of treatment for the 62 patients with ARF receiving RRT consumed approximately 7% of the total of all ICU expenses during the study period (34). The approximate average cost per patient for ARF requiring RRT was USD\$36,100, whereas the cost per 6-month survivor was USD\$80,000.

## **Mortality Associated with Acute Renal Failure**

Although several studies suggest that ARF may in part be an expression of overall illness severity, there is evidence that, in of itself, ARF significantly and independently increases mortality (51). Hospital mortality has been estimated at 20% among all hospitalized patients developing ARF; however, increasing severity of dysfunction (serum creatinine  $\geq 265$   $\mu\text{mol/L}$ ) appears associated with a worse prognosis and higher mortality, somewhere in the range of 40-60% (5, 12). Furthermore, the short and long-term prognosis appears worse for ARF developing in the setting of critical illness and admission to an ICU, in particular when ARF becomes severe enough to necessitate the institution of RRT. The ICU and in-hospital case-fatality rates from several hospital-based cohort studies are vary widely and range from 23-60% and 47-90%, respectively (21, 23, 24, 31, 37-39, 54-56). However, the mortality rates across larger more rigorous epidemiologic studies of non-selected populations critically ill patients have been more consistent and suggested hospital and long-term mortality rates of approximately 45-60% and 60-70%, respectively (18, 25, 29, 32-36).

A few studies have focused on outcomes in specific populations of critically ill patients. In addition to cardiac surgery being a risk for ARE, those developing overt ARF in the post-operative period have an increased risk of death. A large study of cardiac surgery patients reported post-operative ARF requiring RRT occurred in 1.1% with an overall operative mortality of 64% (57). In this study, the odds ratio for death was remarkably 7.9 (95% CI, 6-10) despite adjustment for both co-morbidities and post-operative complications, providing strong evidence that ARF following cardiac surgery is independently associated with death.

Recently, the BEST study has shown the severe sepsis/septic shock is the most common predisposing factor associated with development of ARF in the critically ill (29). Two epidemiologic studies have focused on the outcomes of ARF in critically ill patients diagnosed with severe sepsis/septic shock (55, 56). In these studies, ARF was present in 16-45% of patients with severe sepsis/septic shock with the majority requiring RRT. These patients were generally older, had pre-existing co-morbid illness, with evidence of a greater severity of illness and multi-organ dysfunction syndrome. Overall in-hospital mortality was estimated at 70-80% for ARF associated with severe sepsis/septic shock (55, 56).

Several risk factors for death in critically ill patients with ARF have been identified by multivariate analyses, again predominantly by hospital-based studies that are prone to selection bias, and thus, these factors have not been always demonstrated across studies. Furthermore, these risk factors have generally only been used for prediction of in-hospital death and are not necessary valid for determination of long-term prognosis.

Several risk factors appear to be commonly identified including older age, male sex, pre-existing co-morbid illness, greater illness severity, evidence of severe sepsis/septic shock, acute cardiopulmonary dysfunction, multi-organ dysfunction, need for RRT and delayed occurrence of ARF (20, 25, 29, 30, 58).

Few studies focused on the critically ill have assessed the long-term survival following ARF associated with admission to intensive care (32, 34, 52). Survival was reported in 77% and 50% at 6 months and 5-years in a small cohort of critically ill patients all receiving CRRT (52). Two population-based studies have reported mortality rates of 60% at 90-days, 64% at 1-year and 65% at 5-years, respectively (32, 34). In one of these studies, multivariate analysis demonstrated that mortality at 1-year was similarly associated with a higher burden of pre-existing co-morbid illness, in particular liver disease, greater severity of illness, a diagnosis of severe sepsis/septic shock and use of RRT (32).

## **Renal Recovery and Independence from Renal Replacement Therapy**

Renal recovery following ARF or an episode or critical illness is another essential primary outcome to consider, as independence from RRT has been associated with improved overall quality of life and functional status and likely has important health economic implications (34, 52, 53). Current estimates of renal recovery and independence from RRT by hospital discharge for survivors of ARF vary widely and range from 67-95% (29, 32-35, 59, 60). Several factors that may be coupled with a higher likelihood for renal recovery with independence from RRT include male sex, low pre-existing co-morbid illness, no evidence of pre-morbid chronic kidney disease, use of CRRT rather than intermittent hemodialysis (IHD) and earlier rather than later initiation of RRT (32). Despite the high overall mortality rates for these patients, there is encouraging evidence that the majority (70-80%) proceed to recovery of renal function with independence

from RRT at 90 days to 1-year (32). Considering the increasing importance of renal recovery as a clinical relevant outcome for those surviving critical illness, additional studies are needed to further define and clarify those patients most likely to become independent from RRT, the potential role of timing of RRT, and specific RRT technology (e.g. CRRT vs. IHD) in this process. At present there is no consensus and limited data on the optimal timing for initiation of RRT; however, it should generally be initiated early and prior to the development of complications. A set of modern criteria for the initiation of RRT is presented in Table V. Similarly, there are limited data on what represents an adequate intensity or dose of delivered dialysis with either CRRT or IHD; however, there is some evidence that a higher prescribed dose of RRT may improve survival and use of CRRT may improve renal recovery (32, 61, 62). At present there is no data on the development of progressive renal dysfunction or need for future RRT following survival regardless of severity of renal dysfunction during an episode of critical illness.

**Table V** – Modern criteria for the initiation of renal replacement therapy\*.

Criteria
Anuria (no urine output for $\geq 6$ hours)
Oliguria (urine output $< 200$ mL/12 hours)
Serum urea $> 28$ mmol/L or blood urea nitrogen $> 80$ mg/dL
Serum creatinine $> 265$ mmol/L
Serum potassium $\geq 6.5$ mmol/L or rapidly rising
Pulmonary edema unresponsive to diuretics
Uncompensated refractory metabolic acidosis ( $\text{pH} < 7.1$ )
Any uremic complication (encephalopathy/myopathy/neuropathy/pericarditis)
Temperature $\geq 40$ degrees Celsius
Overdose with a dialyzable toxin (eg. lithium or salicylates)

\*If one criterion is present, RRT should be considered. If two criteria are simultaneously present, RRT is strongly recommended.

## Conclusions

The disciplines of critical care and nephrology concerned with ARF and RRT have undergone remarkable changes in recent years. The development and validation of consensus definitions for ARF will certainly guide future research and hopefully translate into improve patient outcomes. However, in the interim, ARF is a frequent syndrome afflicting the critically ill that commonly accompanies multi-organ failure. Those that are older, male, with pre-existing co-morbidity

illness are at increased risk. Additionally, severe sepsis, any cause of shock, major surgery, hypovolemia, nephrotoxin exposure, rhabdomyolysis and abdominal compartment syndrome represent further predisposing factors for ARF. The short and long-term mortality rate for those patients remains high in particular for those with ARF sufficiently severe to warrant RRT; however, there is promising evidence that most of these patients will proceed to renal recovery with independence from RRT.

Active and future research in ARF will hopefully shed light on several key issues including the role of timing of RRT and different doses of delivered RRT on patient mortality; whether modality employed (e.g. CRRT vs. IHD) will impact recovery of renal function; and the role novel membranes in the treatment of sepsis and support of the failing liver.

## References

1. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA (1994) Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 78: 143-9
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL *et al.* (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-212
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-70
4. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D *et al.* (2006) An Assessment of the RIFLE Criteria for Acute Renal Failure in Hospitalized Patients. *Crit Care Med*: In Press
5. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB *et al.* (1983) Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-8
6. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A (2004) Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 41: 111-8
7. Villa P, Jimenez M, Soriano MC *et al.* (2005) Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9: R139-143
8. Han WK, Bailly V, Abichandani R *et al.* (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62: 237-44
9. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY *et al.* (2004) Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 43: 405-14
10. Mishra J, Dent C, Tarabishi R *et al.* (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365: 1231-8
11. Du Cheyron D, Daubin C, Poggioni J *et al.* (2003) Urinary measurement of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 42: 497-506
12. Nash K, Hafeez A, Hou S (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930-6
13. Liano F, Pascual J (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50: 811-8
14. Abraham G, Gupta RK, Senthilselvan A *et al.* (1989) Cause and prognosis of acute renal failure in Kuwait: a 2-year prospective study. *J Trop Med Hyg* 92: 325-9

15. Feest T, Round A, Hamad S (1993) Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 306: 481-3
16. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, *et al.* (2002) Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 95: 579-83
17. Robertson S, Newbigging K, Isles CG *et al.* (2002) High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM* 95: 585-90
18. Liano F, Junco E, Pascual J *et al.* (1998) The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 66: S16-24
19. Ronco C, Bellomo R (2002) Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs* 25: 733-47
20. Guerin C, Girard R, Selli JM *et al.* (2000) Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 872-9
21. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ (1996) 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* 24: 192-8
22. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F *et al.* (1991) Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 17: 19-24
23. Spiegel DM, Ullian ME, Zerbe GO, Berl T (1991) Determinants of survival and recovery in acute renal failure patients dialyzed in intensive-care units. *Am J Nephrol* 11: 44-7
24. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M (1994) Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 179-82
25. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD *et al.* (1995) Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 155: 1505-11
26. Jensen M, Ejlersen E, Eliassen K, Lokkegaard H (1995) Prognosis for patients admitted to intensive care units with acute renal failure requiring dialysis. *Ugeskr Laeger* 157: 2564-9
27. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B *et al.* (1997) Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med* 23: 1204-11
28. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM *et al.* (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26: 915-21
29. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-8
30. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al.* (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-8
31. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J *et al.* (1991) Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 59: 602-10
32. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ *et al.* (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9: R700-R709
33. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH (2000) A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 191-6
34. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J (2000) Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-31
35. Silvester W, Bellomo R, Cole L (2001) Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910-15
36. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S *et al.* (2004) Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 66: 1613-21
37. McCarthy JT (1996) Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 71: 117-26

38. Mukau L, Latimer RG (1988) Acute hemodialysis in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 54: 548-52
39. Tran DD, Cuesta MA, Oe PL (1994) Acute renal failure in patients with severe civilian trauma. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 121-5
40. Rabb H, Chamoun F, Hotchkiss J (2001) Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure. *Contrib Nephrol*: 41-52
41. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O *et al.* (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Jama* 289: 2104-12
42. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS (2000) Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 284: 43-4
43. Hojs R, Ekart R, Sinkovic A, Hojs-Fabjan T (1999) Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care unit. *Ren Fail* 21: 675-84
44. Holt SG, Moore KP (2001) Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 27: 803-11
45. Better OS, Stein JH (1990) Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825-9
46. Sugrue M (2005) Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11: 333-8
47. McNelis J, Soffer S, Marini CP *et al.* (2002) Abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 68: 18-23
48. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A *et al.* (2002) Predictive factors associated with the development of abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 137: 133-6
49. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF (2005) A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 58: 1011-8
50. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI *et al.* (2005) Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care* 9: R452-457
51. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL (2005) Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 118: 827-32
52. Morgera S, Kraft AK, Siebert G *et al.* (2002) Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40: 275-9
53. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB *et al.* (1997) Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med* 127: 195-202
54. Sural S, Sharma RK, Singhal MK *et al.* (1999) Acute renal failure in an intensive care unit in India-prognostic factors and outcome. *J Nephrol* 12: 390-4
55. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F *et al.* (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 293-9
56. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC *et al.* (2003) Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 14: 1022-30
57. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE *et al.* (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104: 343-8
58. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP *et al.* (1998) Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 9: 692-8
59. Manns B, Doig CJ, Lee H *et al.* (2003) Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 31: 449-55

60. Spurney RF, Fulkerson WJ, Schwab SJ (1991) Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med* 19: 8-11
61. Schiff H, Lang SM, Fischer R (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-310
62. Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al.* (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30

# **La physiologie rénale et son implication dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë**

N. Lameire

## **Introduction**

Dans ce chapitre, quelques aspects de la physiologie rénale qui jouent un rôle important dans la pathogénie de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) seront brièvement discutés avant de décrire de façon plus détaillée la physiopathologie des deux formes de l'IRA qui sont les plus fréquentes dans les services de réanimation, notamment les IRA fonctionnelles et les nécroses tubulaires aiguës (NTA).

Ce chapitre va se concentrer sur les facteurs hémodynamiques et tubulaires dans la pathogénie de l'IRA ischémique. Les IRA par néphrotoxicité sont traitées dans d'autres chapitres de cette monographie.

Les autres causes d'IRA (notamment les glomérulopathies et/ou vasculaires, les néphrites interstitielles aiguës et les obstructions extrarénales) relèvent plutôt de la compétence exclusive du néphrologue ou de l'urologue.

## **Physiologie de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire <sup>(1)</sup>**

### **Rappel d'anatomie vasculaire intrarénale**

L'artère rénale se divise en artères interlobaires qui se divisent elles-mêmes en artères arquées au niveau de la jonction corticomédullaire. Les artères interlobulaires issues des précédentes donnent naissance aux artérioles afférentes glomérulaires qui fournissent les capillaires glomérulaires. Les artérioles efférentes



naissent des capillaires glomérulaires pour former ensuite les capillaires péritubulaires, lieu d'échange des solutés, de l'oxygène et d'eau entre tubule et capillaire. L'ensemble des néphrons, vaisseaux et nerfs, est entouré par du tissu interstitiel. L'appareil juxtaglomérulaire représente la zone de contact étroit entre le tubule rénal et le pôle vasculaire glomérulaire du même néphron. Cette zone est constituée des cellules de la macula densa, partie terminale de la portion fine ascendante de l'anse de Henlé ; du lacis formé par les cellules extraglomérulaires à l'angle entre artérioles afférentes et efférentes ; des cellules épithélioïdes granulaires qui siègent dans la média de l'artériole afférente et qui sécrètent les granules contenant la rénine ; des fibres nerveuses adrénergiques infiltrées entre les cellules musculaires des artérioles afférentes et efférentes. L'appareil juxtaglomérulaire constitue la base anatomo-fonctionnelle du rétrocontrôle tubuloglomérulaire.

## Perfusion rénale

Le rein est un organe très richement vascularisé qui reçoit environ un quart du débit cardiaque.

Le rein possède globalement une perfusion de luxe avec un transport d'O<sub>2</sub> relativement élevé (200 mL/min) et une faible extraction d'O<sub>2</sub> (Sv O<sub>2</sub> rénale = 90 %). Néanmoins, il existe une grosse hétérogénéité selon la zone considérée. Le cortex bénéficie des trois quarts du débit rénal total associé à une forte pression partielle locale en O<sub>2</sub>. La médullaire ne reçoit qu'un quart de ce débit rénal total. De plus, la diffusion à contre-courant de l'O<sub>2</sub> de l'artère à la veine des vasa recta induit une chute rapide de la pression d'oxygène (pO<sub>2</sub>), pour atteindre 20 mmHg à ce niveau. Une autre cause de la pO<sub>2</sub> basse dans la médullaire est le besoin en énergie important pour les cellules tubulaires de cette région qui ont une activité métabolique élevée pour la réabsorption du sodium générée par la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, localisée sur la membrane basolatérale de la cellule.

En contraste avec les cellules tubulaires proximales qui possèdent une machinerie glycolytique minimale et qui dépendent presque complètement de la phosphorylation oxydative pour la genèse d'ATP, les cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé dans la médullaire ont une grande capacité glycolytique et sont donc plus résistantes aux insultes d'hypoxémie ou d'ischémie.

Il existe donc un équilibre précaire entre apport et demande d'O<sub>2</sub> au niveau de la médullaire. Cet équilibre peut facilement être déstabilisé par une hypoperfusion rénale globale ou une augmentation des échanges de solutés, autant d'éléments qui augmentent les besoins en O<sub>2</sub>. (2).

## Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est l'ultrafiltration à travers la paroi des capillaires glomérulaires, processus qui sépare l'eau plasmatique et ses constituants non

protéiques qui entrent dans l'espace de Bowman, des cellules sanguines et des protéines qui restent dans la lumière capillaire (3).

Environ 20 % du débit plasmatique capillaire glomérulaire sont ainsi ultra-filtrés pour constituer l'urine primitive. Ce pourcentage de filtration sur le débit sanguin glomérulaire constitue la fraction filtrée.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de deux facteurs :

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

$K_f$  est le coefficient d'ultrafiltration qui dépend de la surface de capillaire disponible pour la filtration ( $S$ ) et du coefficient de perméabilité hydraulique de la paroi capillaire ( $K$ ). Ce coefficient est abaissé au cours de la plupart des maladies rénales.

La pression d'ultrafiltration (PUF) est la pression efficace de filtration dans les capillaires glomérulaires.

La pression efficace dépend de la pression hydrostatique intracapillaire qui dépend de l'activité de la pompe cardiaque. À cette pression hydrostatique, seule force de motrice de filtration glomérulaire, s'oppose deux pressions :

- la pression hydrostatique intratubulaire (PT) due aux résistances à l'écoulement de l'urine dans les tubes. Il existe donc un gradient de pression hydrostatique ( $\Delta P$ ) qui reste pratiquement constant tout le long des capillaires glomérulaires ;

- la pression oncotique ( $\pi$ ) due aux protéines dont la concentration dans le plasma des capillaires glomérulaires ( $\pi_C$ ) est beaucoup plus élevée que celle de l'urine primitive ( $\pi_T$ ). Il existe ainsi un gradient de pression oncotique ( $\Delta\pi$ ) qui s'oppose à  $\Delta P$ . La filtration d'eau plasmatique à travers les capillaires glomérulaires entraîne une augmentation progressive de la concentration plasmatique des protéines non filtrées et donc de  $\Delta\pi$ .

La pression efficace de filtration PUF est donc égale à la différence de  $\Delta P$  à  $\Delta\pi$ .

Pour un débit plasmatique rénal global donné, la pression hydrostatique intracapillaire glomérulaire dépend du rapport des résistances vasculaires efférentes et afférentes. Lorsque ce rapport augmente, la pression hydrostatique et donc la filtration augmentent et inversement. Ce rapport conditionne, en partie, l'importance de la fraction du flux plasmatique rénal qui subit la filtration glomérulaire (fraction filtrée) et par conséquent la réabsorption tubulaire proximale.

La pression hydrostatique est régulée ; elle dépend du niveau de la pression artérielle et du diamètre de l'artériole afférente (plus cette artériole est en vasoconstriction, plus la pression dans le capillaire en aval est basse, et plus le débit plasmatique perfusant le glomérule est réduit). La pression hydrostatique dépend également de la contre-pression exercée par le diamètre de l'artériole efférente, plus cette artériole est en vasoconstriction, plus la pression hydrostatique augmente, tous les autres paramètres étant égaux par ailleurs.

Dans les conditions physiologiques (autorégulation : cf. *infra*), les modifications de la vasomotricité des artérioles glomérulaires ne semblent dues qu'à des variations passives du tonus myogénique.

En revanche, dans les conditions extraphysiologiques, des substances vasoconstrictrices (angiotensine II, innervation sympathique rénale, catécholamines circulantes) interviennent pour adapter l'hémodynamique rénale aux variations de l'hémodynamique générale.

## Rappel de l'histologie et de la fonction des cellules épithéliales tubulaires

L'épithélium tubulaire est un épithélium polarisé puisqu'il est capable de créer et de maintenir des gradients de concentration ionique entre les compartiments qu'il sépare, c'est-à-dire l'urine primitive à la sortie glomérulaire d'une part, les capillaires péri-tubulaires et l'interstitium d'autre part. Ces fonctions vectorialisées sont la conséquence d'une organisation polarisée de la cellule épithéliale qui est capable d'insérer sélectivement des molécules différentes dans des compartiments distincts de la membrane plasmique appelés domaines. Le domaine apical, en contact avec l'urine primitive, est doté d'une importante bordure en brosse faite de microvillosités longues et denses. La composition biochimique de ce domaine apical est constituée par des disaccharidases, des hydrolases, des cotransporteurs apicaux de sodium, de l'échangeur sodium-proton et de la stimulation spécifique de l'adényl cyclase par la parathormone.

En revanche, le domaine basolatéral est en contact avec les cellules voisines et avec l'interstitium rénal dont il est séparé par une membrane basale synthétisée par la cellule elle-même. Il est fait de nombreuses invaginations membranaires où sont présents deux systèmes enzymatiques principaux : la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase et les adénylate cyclases. Les deux domaines sont séparés par des jonctions étroites qui entourent l'apex des cellules.

Des sous-unités de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase sont liées au système du cytosquelette actine par l'intermédiaire entre autres de l'ankyrine et de la spectrine.

Les cellules tubulaires sont attachées à la membrane basale par des  $\alpha 3/\beta 3$  intégrines, qui reconnaissent des séquences d'un tripeptide RGD (arginine-glycine-asparagine) dans des protéines qui composent la membrane basale. Les cellules épithéliales tubulaires sont attachées aux protéines de la matrice telles que la fibronectine ou le collagène par des protéines transmembranaires de la famille des  $\beta 1$ -intégrines.

Il est intéressant de noter que la protéine Tamm-Horsfall sécrétée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé montre aussi cette séquence RGD.

## Mécanismes de protection de la perfusion rénale en présence d'un dérangement hémodynamique

### *Autorégulation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire* (3, 4)

Ce mécanisme d'autorégulation concourt à maintenir le flux sanguin rénal (FSR) et la filtration glomérulaire (GF) à un niveau constant malgré la présence d'une hypotension artérielle ou d'une réduction du débit cardiaque. Cette autorégulation fait appel à des variations des résistances vasculaires des artérioles afférentes (préglomérulaires) et efférentes (postglomérulaires). Quand la pression

artérielle diminue, une vasodilatation intrarénale graduelle, provoquée par un mécanisme intrinsèque myogénique au niveau de la circulation préglomérulaire, se produit. Dans la zone d'autorégulation normale basse, une vasoconstriction concomitante au niveau de l'artériole postglomérulaire se produit, surtout médiée par l'angiotensine II. Cette vasoconstriction est nécessaire pour maintenir la pression hydrostatique intracapillaire glomérulaire à une valeur aux environs de 50 mmHg. Sur un rein normal, l'autorégulation est effective pour des valeurs de pression artérielle rénale moyenne comprises entre 80 et 170 mmHg. Au-delà de ces valeurs, les débits sanguins rénaux (DSR) et DFG varient de façon linéaire avec la pression artérielle moyenne. Il est maintenant admis que l'autorégulation rénale est aussi efficace au niveau de la circulation médullaire que corticale. Cette régulation du flux sanguin médullaire serait particulièrement impliquée dans le contrôle de la pression artérielle et de la réabsorption tubulaire de sodium.

### ***Mécanisme de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire***

Le mécanisme de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (RTG) se décrit comme les variations de la FG secondaires aux variations du débit tubulaire. Plus précisément, les modifications de concentration de NaCl dans le liquide tubulaire situé à la fin de la branche ascendante large de Henlé transmettent un message aux cellules de la macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire. Ce phénomène induit alors des modifications du tonus de l'artériole afférente et de la sécrétion de rénine par les cellules granulaires (3, 4).

Ainsi, une élévation de la concentration tubulaire de NaCl provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente et donc une diminution du DFG, et inversement. L'inhibition de ce rétrocontrôle par l'administration de furosémide supporte l'hypothèse du message via l'ion chlore. On peut attendre que des lésions (ischémiques ou toxiques) au niveau du tube proximal, qui diminuent la réabsorption tubulaire du NaCl, déclenchent le RTG avec baisse de la FG (5). Pour produire une baisse majeure de la FG, le RTG est exacerbé par l'activation du système rénine-angiotensine, l'hypovolémie, l'inhibition de la NOS, et l'activation d'adénosine (3).

### ***Substances vasodilatrices***

De nombreux médiateurs sont physiologiquement impliqués dans les mécanismes de régulation de l'hémodynamique intrarénale (et systémique). Certains médiateurs sont plutôt vasoconstricteurs comme l'angiotensine II, la noradrénaline ou l'endothéline, d'autres sont plutôt vasodilatateurs comme les prostaglandines rénales, les kinines et l'oxyde nitrique (NO). En situation physiologique, il existe un équilibre entre tous ces médiateurs, qui permet de moduler finement cette régulation hémodynamique rénale. Le NO semble jouer un rôle fondamental dans cet équilibre, en se positionnant à la fois comme un médiateur direct (1<sup>er</sup> messager) et indirect (2<sup>e</sup> messager).

Des nombreux facteurs vasodilatateurs ayant un impact sur l'hémodynamique rénale sont activés quand la perfusion rénale est menacée. Par exemple, les peptides natriurétiques augmentent la FG par une diminution de la résistance vasculaire préglomérulaire et une augmentation des résistances postglomérulaires. De plus, ces substances inhibent la sécrétion de la rénine et de l'aldostérone et ont une interaction avec le système nerveux sympathique (6).

Un rôle crucial dans cette vasodilatation protectrice est joué par la génération des produits de l'acide arachidonique, comme la prostaglandine I<sub>2</sub> et E<sub>2</sub> et de l'oxyde nitrique (NO) (7-9).

L'angiotensine stimule la synthèse intrarénale de PGE<sub>2</sub> et de PGI<sub>2</sub> et les prostaglandines vasodilatatrices préservent la FG dans les situations comme la déplétion volémique, le stress postopératoire et la diminution du débit cardiaque. L'inhibition aiguë de la cyclo-oxygénase réduit le FSR et la FG dans ces circonstances.

Le NO est formé par la famille des NO synthases qui comportent l'iso-forme inductible iNOS, et des iso-formes constitutives neuronales (nNOS) et endothéliales (eNOS) (10). Le NO a une influence assez complexe sur la FG.

Par son effet antagoniste de l'angiotensine II, le NO stimule le système rénine-angiotensine. Ainsi, en cas de réduction chronique de l'activité du NO, la génération intrarénale d'angiotensine est réduite (11, 12). Aussi, on a montré que d'autres substances, comme la sérotonine et des métabolites du cytochrome P-450 de l'acide arachidonique, pouvaient jouer un rôle important dans l'autorégulation du FSR, aussi bien dans les conditions normales que pathologiques (13, 14).

## Pathophysiologie de l'IRA fonctionnelle

Cette forme est la plus fréquente de toutes les causes d'IRA rencontrées dans la communauté et dans le milieu hospitalier et elle constitue une réponse appropriée et physiologique sur une hypoperfusion rénale (15). Dans l'IRA fonctionnelle pure, seul des altérations intrénales fonctionnelles sans altérations structurelles sont présentes.

La vasoconstriction rénale pré- et postglomérulaire résulte dans une chute de la pression de filtration capillaire glomérulaire. La fonction tubulaire reste normale avec une réponse à la vasoconstriction rénale par une réabsorption tubulaire de sodium et de l'eau accrue qui se reflète dans des concentrations urinaires de sodium très basses et une osmolarité urinaire élevée.

L'autorégulation du flux sanguin sera dépassée en cas d'hypovolémie sévère ou d'hypotension artérielle grave au cours d'un état de choc. Dans de telles situations, la chute de la FG est provoquée par une incapacité d'augmenter la résistance vasculaire postglomérulaire due à des taux circulants excessifs d'angiotensine II. De plus, un déplacement de la courbe d'autorégulation vers la droite est observé en présence d'une augmentation du tonus orthosympathique.

Quand cette hypoperfusion n'est pas corrigée rapidement, elle va résulter en une nécrose tubulaire aiguë (NTA) ischémique. L'IRA fonctionnelle et la NTA

ischémique font donc partie d'un continuum de manifestations qui reflètent l'hypoperfusion rénale. L'IRA fonctionnelle complice donc toute maladie caractérisée par une hypovolémie « vraie » (déplétion du volume extracellulaire) ou une réduction du volume circulant effectif, comme un débit cardiaque réduit, une vasodilatation systémique ou une vasoconstriction intrarénale prolongée.

La présence d'une IRA chez les malades avec insuffisance cardiaque prononcée est appelée le « syndrome cardio-rénal » et il est souvent exacerbé par un traitement par IEC ou des diurétiques.

L'hypovolémie provoque une réduction de la pression artérielle qui sera suivie par une activation des barorécepteurs cardiovasculaires, initiant une activation du système nerveux orthosympathique, rénine-angiotensine-aldostérone, et la sécrétion de vasopressine et d'autres vasopresseurs comme l'endothéline. Une action concertée de tous ces facteurs va essayer de maintenir la pression artérielle, de préserver le débit cardiaque et de la circulation cérébrale, mais provoque une vasoconstriction rénale et une diminution de la filtration glomérulaire (15, 16).

L'IRA fonctionnelle ou prérénale peut être corrigée si les facteurs extrarénaux qui causent l'hypoperfusion rénale sont réversés.

L'IRA fonctionnelle peut être prévenue par une correction immédiate de l'hypoperfusion rénale. Cette correction doit être réalisée par une réhydratation, une restauration du débit cardiaque, une correction des causes de la vasodilatation systémique, ou l'arrêt d'un traitement hypotenseur trop agressif. La distinction clinique entre une NTA établie et une IRA fonctionnelle est parfois difficile, surtout chez des malades qui souffrent d'une IRA polyurique. Dans ces circonstances, l'altération du mécanisme de concentration urinaire est la cause de cette polyurie (17, 18).

Aussi, des malades qui montrent une génération accrue d'urée comme les grands brûlés, ou des patients traumatisés peuvent se présenter avec une IRA fonctionnelle à diurèse conservée. La présence d'une hypernatrémie due à une perte d'eau libre ou d'une excrétion urinaire fractionnelle d'urée basse est un critère clinique important pour le diagnostic différentiel (19).

Une cause fréquente d'IRA fonctionnelle est l'administration de médicaments qui interviennent au niveau de l'autorégulation du FSR et de la FG ; notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs d'angiotensine II.

### ***Anti-inflammatoires***

L'exemple le plus typique est l'utilisation de ces médicaments chez des patients dont la perfusion rénale est dépendante des prostaglandines vasodilatatrices, comme la PGE<sub>2</sub> et la PGI<sub>2</sub> (20, 21). L'action des anti-inflammatoires s'explique essentiellement par l'inhibition non spécifique de l'activité cyclo-oxygénase de deux isoenzymes : la cyclo-oxygénase I (COX-I) et la cyclo-oxygénase II (COX-II). Dans ces circonstances, l'inhibition de la cyclo-oxygénase par les AINS aboutit à une vasoconstriction intrarénale et à une diminution de la perfusion rénale. Certains sous-groupes de patients sont tout particulièrement susceptibles

au développement d'une insuffisance rénale aiguë oligurique sous traitement par AINS. Il s'agit des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale chronique, une cirrhose hépatique avec ascite et, d'une façon générale, tout patient âgé en déplétion volémique, notamment sous un traitement diurétique préalable. Toutes ces situations sont associées à une diminution de la perfusion rénale et une activation du système rénine-angiotensine. L'angiotensine II est un élément constricteur à la fois de l'artériole glomérulaire afférente et efférente. La constriction de l'artériole efférente augmente la pression capillaire intraglomérulaire, ce qui augmente la filtration glomérulaire pendant les périodes de diminution de la perfusion rénale. L'angiotensine II est également un stimulateur puissant de la synthèse rénale de  $\text{PGE}_2$  et de NO qui, par leur effet vasodilatateur direct sur l'artériole afférente, bloque l'effet constricteur de l'angiotensine II à ce niveau. Ce mécanisme de protection de la perfusion glomérulaire est interrompu lors de l'administration d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase, ce qui aboutit à l'effondrement de la pression capillaire glomérulaire et donc de la filtration glomérulaire. Le mécanisme hémodynamique de l'atteinte rénale des AINS rend compte de l'installation brutale d'une oligurie, d'une rétention sodée et hydrique importante ainsi que de la réversibilité rapide après l'arrêt de l'anti-inflammatoire. Si l'effet des AINS se caractérise, dans un premier temps, par une atteinte fonctionnelle rapidement réversible, lors d'une ischémie rénale prolongée, elle peut évoluer vers une nécrose tubulaire. Dans la majorité des situations, l'interruption du traitement permet une récupération, la plus souvent complète, de la fonction rénale et ce, dans un délai d'une semaine. En revanche, un certain nombre de patients ayant une atteinte rénale préexistante (comme les diabétiques) peuvent garder une insuffisance rénale résiduelle. En cas d'insuffisance rénale chronique sévère préexistante, l'aggravation peut être suffisamment grave pour nécessiter le recours définitif à l'épuration extrarénale.

Le rôle croissant des AINS dans la toxicité rénale médicamenteuse est une situation préoccupante dans la mesure où ces médicaments sont de plus en plus largement prescrits dans une population dont l'âge moyen augmente régulièrement. Le risque lié aux AINS est particulièrement inquiétant lorsque l'on sait que l'un de ces produits (ibuprofène) est maintenant disponible comme OTC (pour « over the counter » ou médicament vendu sans ordonnance).

Contrairement aux espoirs initiaux, les inhibiteurs spécifiques du COX (AINS COX-2 sélectifs) ne sont pas dénués d'effets rénaux négatifs, certainement pas chez les personnes âgées (22). Ces nouveaux AINS COX-2 sélectifs présentent très vraisemblablement un risque équivalent aux AINS classiques, et ne doivent donc pas être utilisés dans les situations à risque d'insuffisance rénale aiguë, d'autant qu'il s'agit de médicaments à longue demi-vie (11 heures pour le célécoxibe et 17 heures pour le rofécoxibe) (20).

### ***Traitement diurétique***

Un traitement diurétique trop agressif peut être responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie. Ceci survient essentiellement lors

d'épisodes surajoutés de déshydratation d'origine extrarénale, comme à l'occasion d'épisodes de diarrhées ou d'infection fébrile avec diminution des apports liquidiens. L'existence d'un traitement diurétique avec hypovolémie constitue un facteur favorisant la survenue d'une insuffisance rénale aiguë causée par les autres formes de toxiques médicamenteux.

### ***Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bloqueurs des récepteurs d'angiotensine II***

Ces médicaments antihypertenseurs sont aussi utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et ils bloquent le système rénine-angiotensine systémique et intrarénal et sont responsables, d'une part, d'une diminution de la perfusion du rein liée à l'effet hypotenseur et, d'autre part, à une diminution de la pression capillaire glomérulaire liée à la levée de la vasoconstriction angiotensine II dépendante de l'artériole efférente (23). Chez des individus prédisposés ayant notamment une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale chronique ou des lésions obstructives artérielles, soit sur le tronc des artères rénales, soit sur les artérioles intrarénales, la perfusion glomérulaire et la pression capillaire glomérulaire sont extrêmement dépendantes de la vasoconstriction postglomérulaire médiée par l'angiotensine II. Dans toutes ces situations, l'interruption de l'action de l'angiotensine II va aboutir à l'effondrement de la pression d'ultrafiltration et donc de la filtration glomérulaire. La maladie rénovasculaire est fréquente et sa prévalence croissante est associée à l'âge et la comorbidité vasculaire dans la population. Par exemple, une maladie rénovasculaire a été trouvée dans 34 % de malades âgés et souffrants d'une insuffisance cardiaque (24). Il faut aussi réaliser que l'usage de ces médicaments peut être associé à une IRA, même en absence d'une maladie rénovasculaire. Par exemple, les malades hypovolémiques par diurétiques sont sensibles à cette complication, ainsi que les malades en insuffisance cardiaque grave ou avec une polykystose rénale (23).

Il faut noter que l'association AINS et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est devenue actuellement la cause la plus fréquente d'IRA acquise en dehors du milieu hospitalier. Cette forme d'IRA directement liée au mode d'action pharmacologique de ces médicaments est grave en raison du terrain sur lequel elle survient, généralement des insuffisants cardiaques. À côté de l'IRA fonctionnelle provoquée par ces médicaments, une association potentiellement mortelle est le développement d'une hyperkaliémie parfois extrêmement prononcée (25, 26).

## **Physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë**

Les modifications anatomiques et physiologiques du rein postischémique sont assez bien caractérisées : vasoconstriction intrarénale, localisée surtout au niveau cortical, desquamation des cellules tubulaires, obstruction tubulaire



intraluminale et rétrodiffusion transtubulaire du filtrat glomérulaire. Initialement confinée à une théorie purement hémodynamique, la conception de la physiopathologie de l'IRA post-ischémique a été largement étendue ces dernières années à la suite de travaux portant sur les anomalies cellulaires, biochimiques et immunologiques. Notamment, le rôle des modifications du cytosquelette, des médiateurs agissant sur le lit vasculaire et des molécules d'adhésion est apparu fondamental, ouvrant la porte à de nouvelles voies thérapeutiques. Des études expérimentales ont permis d'identifier la localisation préférentielle des lésions cellulaires au niveau de la portion droite (segment S3) du tubule contourné proximal dans des modèles d'insuffisance rénale postischémique ou toxique. Les cellules des segments contournés corticaux S1 et S2 semblent moins touchées. Elles perdent également leur bordure en brosse mais les lésions de nécrose sont moins étendues. Le degré d'atteinte des autres segments tubulaires est plus controversé, notamment en ce qui concerne la partie médullaire de la branche fine ascendante de l'anse de Henlé. Il faut réaliser qu'il n'y a pas toujours de consensus sur les résultats obtenus dans les différents modèles expérimentaux et leur signification pour la clinique humaine (27, 28).

## **Facteurs hémodynamiques**

Les mécanismes classiquement impliqués dans la physiopathologie de l'IRA ont été établis sur des données expérimentales et font intervenir en premier lieu la diminution du flux sanguin rénal dont le rôle est essentiel à la phase initiale. La diminution de la filtration glomérulaire et la perte de son autorégulation, observées expérimentalement, sont liées à une augmentation des résistances vasculaires intrarénales et à une diminution de Kf sous l'effet de divers médiateurs hormonaux (29). Ultérieurement, l'obstruction des tubules par des cylindres de cellules tubulaires nécrosées augmente la pression intratubulaire et annule la pression d'ultrafiltration glomérulaire, aboutissant à l'arrêt de la filtration glomérulaire.

## **Hypoxie médullaire et lésions des cellules épithéliales**

Diverses observations cliniques et expérimentales ont établi la théorie selon laquelle les modifications hémodynamiques sont probablement cruciales aux stades initiaux de la NTA. La plupart des modèles de NTA expérimentale entraînent des diminutions importantes du FSR. De même, chez l'être humain ayant une NTA, le FSR est réduit à 25–50 % de la normale. Cette réduction peut être la conséquence soit d'une vasoconstriction globale pré- et postglomérulaire, soit d'une vasoconstriction préglomérulaire avec une vasodilatation postglomérulaire concomitante. La vasoconstriction intrarénales, en association avec une diminution de la perméabilité de la membrane glomérulaire, pourrait expliquer la chute de la FG qui est souvent hors de proportion par rapport à la baisse du DSR. Bien

que cette modification hémodynamique puisse apparaître insuffisante pour expliquer la baisse prolongée du débit de filtration glomérulaire, le rôle capital des modifications hémodynamiques régionales dans l'entretien des lésions liées à l'hypoxie a été précisé. Lors d'une baisse significative du débit sanguin rénal, la partie externe de la médullaire, qui fonctionne physiologiquement dans un état d'hypoxie chronique relatif ( $pO_2$  à 10-20 mmHg), est bien plus exposée à une diminution de la tension en oxygène que les structures corticales. Cette situation est aggravée par la forte demande métabolique des cellules de la pars recta du tubule contourné proximal et de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La persistance d'une anomalie de perfusion médullaire est due à la conjonction d'au moins deux facteurs : une vasoconstriction intrarénale et la congestion des vaisseaux médullaires par un afflux d'éléments figurés du sang (2).

## Médiateurs de la vasoconstriction intrarénale

Bien que les cellules tubulaires soient la cible principale des lésions de NTA, les lésions endothéliales contribuent à l'intense vasoconstriction intrarénale constatée au cours des NTA (30). Ces lésions endothéliales sont responsables d'un déséquilibre entre la production de NO vasodilatateur et d'endothéline vasoconstrictrice altérant ainsi le débit sanguin médullaire (31). Des trois isoformes d'endothéline, seule l'endothéline 1 (ET1) a un rôle clairement identifié dans la physiopathologie de la NTA. L'ET 1 est un des peptides vasoconstricteurs les plus puissants et ce principalement sur le lit vasculaire rénal, où il exerce une vasoconstriction intense et prolongée. Son implication dans les mécanismes physiopathologiques de la NTA est indirectement suggérée par les effets protecteurs de l'administration d'antagonistes spécifiques de son récepteur, notamment ETA (récepteur endothéline A) dans différents modèles d'IRA, incluant la rhabdomyolyse, les produits de contraste iodés et la ciclosporine (32). Parallèlement à la stimulation de la production d'endothéline, la lésion endothéliale est responsable d'une baisse de la libération de NO synthétisé par la NO synthase constitutive. La baisse de la production constitutive de NO peut être délétère par la perte de la vasodilatation rénale basale induite par le NO et du fait de l'absence de contre-régulation à la production d'endothéline, normalement assurée par le NO, en inhibant la transcription du gène de l'endothéline. Les effets de l'inhibition de la production de NO ont été rapportés dans plusieurs modèles de NTA (ischémie, ciclosporine, hémoglobine, myoglobine) (33). À l'opposé, le NO a été impliqué comme médiateur des lésions des cellules tubulaires. À ce niveau, il est synthétisé par la NO-synthase inductible dont l'activité est stimulée par l'ischémie. Il contribue alors à la toxicité cellulaire après liaison à l'anion superoxyde pour former un peroxynitrite. Cette dualité de l'action locale de NO dans les cellules endothéliales et tubulaires explique les échecs des tentatives d'administrer des donneurs de NO ou au contraire des inhibiteurs non spécifiques de la synthèse de NO pour améliorer l'évolution des NTA postischémique (34).

Les lésions endothéliales structurelles consistent en une fuite capillaire liée à la perte de jonctions intercellulaires. Dans un modèle d'ischémie-réperfusion rénale de la souris étudié en microscopie confocale, il y a une disparition de l'immunomarquage de la cadhérine, molécule constitutionnelle des jonctions endothéliales, après 24 heures de reperfusion, qui ne redevient normale qu'après 72 heures (35, 36). Ceci est associé à une fuite interstitielle de dextrans marqués, avec une cinétique similaire à l'altération de l'immunomarquage.

## Congestion médullaire

Lors d'une baisse significative du FSR, la partie externe de la médullaire, qui fonctionne déjà physiologiquement dans un état d'hypoxie chronique relatif ( $PO_2$  à 10–20 mmHg), est bien plus exposée à une diminution de la pression en oxygène que les structures corticales. La persistance d'une anomalie de perfusion médullaire est due à la conjonction d'au moins deux facteurs : une vasoconstriction intrarénale par lésions endothéliales, responsables d'un déséquilibre entre la production de NO vasodilatateur et d'endothéline vasoconstrictrice et la congestion des vaisseaux médullaires par un afflux d'éléments figurés du sang.

L'adhérence des leucocytes (surtout des neutrophiles, mais aussi des lymphocytes T) sur l'endothélium vasculaire est une étape essentielle précédant l'extravasation de ces cellules dans les tissus ischémiques. La chimotaxie des neutrophiles est en partie liée à l'activation de la cascade du complément avec la formation locale de C5a. Après l'adhésion et la chimotaxie, les leucocytes relarguent des radicaux oxygénés réactifs, et diverses enzymes (protéases, élastases, myélopéroxydase, etc.) qui endommagent les tissus. Ces substances ainsi que le leucotriène B4 et le *platelet-activating-factor* (PAF) augmentent la perméabilité vasculaire et surexpriment les molécules d'adhésion qui amplifient l'inflammation. L'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales se fait par l'intermédiaire d'adhésines exprimées sur les cellules endothéliales comme ICAM1. Celle-ci interagit avec son ligand CD11b/CD18 sur les polynucléaires neutrophiles dont l'expression est stimulée par l'anaphylatoxine C5a. L'administration d'anticorps neutralisant la liaison des molécules d'adhésion sur le versant endothélial ou sur les leucocytes améliorent les anomalies fonctionnelles et histologiques de l'IRA postischémique. De même, les souris génétiquement déficientes en ICAM1 sont protégées de l'insuffisance rénale aiguë ischémique (37, 38). Ces phénomènes liés à l'activation du système du complément et des leucocytes jouent probablement un rôle dans l'exacerbation des lésions rénales des patients traités par hémodialyse par des membranes composées de matières dites « bioincompatibles » telles que la cuprophane et l'acétate de cellulose.

## Réaction inflammatoire

Les dernières années, le rôle des facteurs inflammatoires dans le développement de l'IRA a été souligné. Des médiateurs inflammatoires sont dérivés des cellules locales ou des leucocytes infiltrés dans l'interstitium rénal. Les cellules

épithéliales tubulaires produisent des cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) et des chémokines (comme MCP-1, IL-8, RANTES) qui stimulent l'infiltration des leucocytes. Sur des biopsies rénales des neutrophiles et des cellules mononucléaires peuvent être observés dans les capillaires péri-tubulaires.

À côté des neutrophiles (*cf. supra*) le rôle important des lymphocytes T est apparu. Les lésions induites par l'ischémie-reperfusion sont moins prononcées après déplétion des cellules T ou par blocage des voies costimulatrices des cellules T. En plus, des souris déficientes en CD4 (T helper cells) ou des souris qui sont incapables d'initier une réponse Th1 sont protégées contre les lésions par ischémie-reperfusion (39).

L'expression augmentée des récepteurs TOLL (TLR2) sur les cellules épithéliales postischémiques joue un rôle important dans les mécanismes d'inflammation par la production de chémokines et cytokines. L'inhibition de ces récepteurs diminue significativement l'invasion interstitielle par des cellules inflammatoires et améliore la fonction rénale (40).

Les mécanismes moléculaires qui interviennent dans l'ischémie-réperfusion rénale ont récemment été décrits plus en détail dans des revues francophones (41-43).

## Lésions tubulaires

Les mécanismes aboutissant à la mort des cellules tubulaires sont complexes et encore incomplètement élucidés. Récemment, la discordance importante entre les anomalies fonctionnelles rénales et les lésions morphologiques observées au cours de la NTA a amené à une révision du concept de « nécrose » des cellules tubulaires. La mise en évidence d'anomalies fonctionnelles « sublétales » des cellules tubulaires permet d'expliquer en partie ce paradoxe. Un autre phénomène de mort cellulaire, l'apoptose, a reçu récemment beaucoup d'intérêt.

Les modifications morphologiques les plus précoces observées au cours de l'ischémie comprennent la formation de vésicules sur les membranes apicales des cellules tubulaires proximales avec perte de la bordure en brosse.

Les modifications structurelles des cellules tubulaires sont d'abord une perte de l'intégrité du cytosquelette de l'actine (44). La famille des protéines dépolymérisantes de l'actine/cofiline (AC) est un facteur « dynamisant » du renouvellement des filaments d'actine et participe de façon essentielle aux processus cellulaires de polarisation cellulaire, d'endocytose, etc. Les AC sont inhibées par la phosphorylation. La déphosphorylation massive observée dès les 25 premières minutes d'ischémie rénale intervient dans la rupture des filaments d'actine des microvillosités des cellules tubulaires, entraînant la disparition de ces microvillosités, la perte des jonctions serrées et une altération de perméabilité cellulaire (45).

La perte de la polarité et de la bordure en brosse, puis une perte de l'intégrité des jonctions serrées (*tight junction*), s'accompagnent de l'apparition d'intégrines telle ICAM-1 (molécules d'adhésion intercellulaire) à la surface cellu-

laire. Ces intégrines permettent l'adhésion leucocytaire et une réaction inflammatoire avec synthèse de médiateurs cytotoxiques (46). Il existe une redistribution de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  de la membrane basolatérale vers la partie apicale participant à la baisse des transports liés au  $\text{Na}^+$ . Perdant leurs attaches, les cellules se détachent dans la lumière tubulaire et l'obstruent. L'augmentation de la pression tubulaire entraîne une fuite du filtrat dans l'interstitium avec en conséquence des lésions des tubules proximaux. Les manifestations cliniques initiales sont une perte de la capacité de concentration urinaire avec la disparition du gradient médullaire, suivie d'une baisse du débit urinaire alors que les tubules se dénudent et s'obstruent.

De plus, les anomalies fonctionnelles des jonctions serrées favorisent la rétrodiffusion massive du filtrat glomérulaire avant la nécrose effective des cellules tubulaires. Au cours d'une agression ischémique ou toxique des cellules tubulaires, une redistribution des intégrines  $\beta 1$  vers la surface apicale facilite le détachement des cellules épithéliales vivantes ou nécrosées de la membrane basale dans la lumière tubulaire et favorise la formation de cylindres tubulaires obstructifs. En même temps les intégrines sur les cellules tubulaires interagissent avec les mêmes RGD qui se trouvent sur la protéine Tamm-Horsfall et cette interaction contribue à son tour à la formation des cylindres. Ces cylindres augmentent la pression intratubulaire et réduisent encore davantage la filtration glomérulaire. La perte de la barrière épithéliale et des jonctions serrées entre des cellules viables aboutit à une rétrofiltration du filtrat glomérulaire aggravant la baisse du débit de filtration glomérulaire. Expérimentalement, les peptides RGD qui empêchent l'adhésion entre les cellules dans la lumière tubulaire peuvent prévenir l'augmentation de la pression tubulaire proximale en diminuant la formation de cylindres tubulaires et atténuent l'IRA ischémique chez l'animal (47, 48).

La localisation de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  encore active sur la membrane apicale pourrait contribuer à l'augmentation de la concentration urinaire en sodium, observée cliniquement dans la NTA.

Les mécanismes moléculaires de la nécrose tubulaire seront décrits plus en détail dans d'autres chapitres dans ce livre. Brièvement, la déplétion rapide des stocks d'ATP cellulaire qui accompagne l'ischémie conduit à des lésions irréversibles de la bicouche lipidique cellulaire et des organites intracellulaires. Ces événements entraînent une rupture de l'intégrité de la membrane cellulaire, bloquent les phénomènes de transport conduisant à l'accumulation d'eau et de sodium dans la cellule et aboutissent à la mort cellulaire. Certains phénomènes métaboliques ont été particulièrement étudiés et sont en partie responsables de la nécrose cellulaire, notamment au moment de la réperfusion. Ainsi, l'augmentation de la concentration du calcium cytosolique active un certain nombre de protéases (la calpaïne) ou de phospholipases et la dégradation de l'ATP en adénosine et en hypoxanthine contribue à la vasoconstriction des artérioles intrarénales et à la formation de radicaux oxygénés. De nombreuses tentatives de prévention de la NTA par l'administration d'inhibiteurs spécifiques de ces médiateurs toxiques (capteurs de radicaux libres, anticalciques,

inhibiteurs de phospholipase, etc.) ont été menées avec des résultats encourageants sur des modèles expérimentaux définis mais en restant d'une manière générale inefficaces chez l'homme (49-52).

La déplétion en ATP cellulaire a longtemps été considérée comme la cause principale de la souffrance cellulaire suite à l'hypoxémie. Ces dernières années, les travaux expérimentaux ont attiré l'attention sur un autre facteur important, c'est-à-dire la tension en oxygène péricellulaire. Il est maintenant admis que l'oxygène est un régulateur important de la fonction cellulaire indépendamment de la génération d'énergie. *Hypoxia-inducible transcription factors* (HIF) sont des régulateurs génétiques qui sont impliqués dans la production des globules rouges, le métabolisme de fer, le tonus vasculaire et la viabilité, la différenciation et la prolifération cellulaire (53).

Dans un modèle d'IRA néphrotoxique induite par des produits de contraste, une forte concentration des produits HIF a été observée récemment, surtout dans l'épithélium du tube collecteur résistant à l'ischémie mais pas dans la médullaire externe, zone particulièrement vulnérable à l'hypoxémie (54). Ces protéines HIF sont donc des facteurs protecteurs locaux importants contre l'hypoxémie intrarénale.

Une autre notion récente dans la compréhension de la physiopathologie de l'IRA a été apportée par les résultats des travaux menés sur les phénomènes d'apoptose, forme programmée de la mort cellulaire totalement distincte de la nécrose. L'apoptose pourrait être mise en jeu dans les cellules tubulaires par des processus identiques à ceux qui sont à l'origine de la nécrose mais d'intensité moindre (hypoxie, cisplatine, etc.). De façon intéressante, le rôle de la déplétion au cours de l'IRA en « hormones rénotropiques » tels que les facteurs de croissance EGF (*epidermal growth factor*) ou IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) dans le déclenchement de l'apoptose a été mis en évidence (31, 55, 56).

En contraste avec d'autres organes, le rein a une remarquable capacité de récupération structurelle et fonctionnelle après une période de NTA.

Cette régénération du rein avec récupération de la fonction rénale est discutée en détail dans le chapitre de M.N. Péraldi.

## Références

1. Grünfeld JP (1995) La circulation rénale. In *Physiologie humaine*, ed P Meyer, 508-517. Paris: Flammarion Médecine-Science
2. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease N Engl J Med 332:647-55
3. Shirley DG, Capasso G, Unwin RJ (2003) Renal physiology. In *Comprehensive clinical nephrology*, ed RJ Johnson, J Feehally, 13-26. Edinburgh: Mosby
4. Ichai C, Giunti C (2005) On which renal haemodynamic and renal function parameters can we act to protect the kidney? Ann Fr Anesth Reanim. 24: 148-60
5. Osswald H, Vallon V (1998) Tubuloglomerular feedback and its role in acute renal failure. In *Critical Care Nephrology*, ed R Bellomo, C Ronco, and Bellom, 613-621. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers

6. Awazu M, Ichikawa I (1993) Biological significance of atrial natriuretic peptide in the kidney. *Nephron* 63: 1-14
7. Baylis C, Brenner BM (1978) Modulation by prostaglandin synthesis inhibitors of the action of exogenous angiotensin II on glomerular ultrafiltration in the rat. *Circ Res* 43: 889-98
8. De Nicola L, Blantz RC, Gabbai FB (1992) Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat. *J Clin. Invest* 89: 1248-56
9. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS *et al.* (1984) Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 310: 347-52
10. Wilcox CS (2000) L-arginine-nitric oxide pathway. In *The kidney: physiology and pathophysiology* ed DW Seldin, G Giebisch, 849-871. Philadelphia: Lippincott-Williams & Williams
11. De Nicola L, Blantz RC, Gabbai FB (1992) Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat. *J Clin Invest* 89: 1248-56
12. Thomson SC, Tucker BJ, Gabbai F, Blantz RC (1989) Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporine in male rats. *J Clin Invest* 83: 960-9
13. Verbeke M, Van de Voorde J, De Ridder L, Lameire N (1998) Influence of ketanserin on experimental loss of renal blood flow autoregulation. *Kidney Int (Suppl)* 67: S238-S241
14. Maier KG, Roman RJ (2001) Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 81-7
15. Blantz RC (1998) Pathophysiology of pre-renal azotemia *Kidney Int* 53: 512-23
16. Badr KF, Ichikawa I (1988) Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 319: 623-9
17. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS *et al.* (1977) Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296: 1134-8
18. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ, McIntyre DO (1980) Polyuric prerenal failure. *Arch Intern Med* 140: 907-9
19. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S (2002) Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure *Kidney Int* 62: 2223-9
20. Deray G (2004) Renal and cardiovascular effects of non-steroidal anti-inflammatories and selective cox 2 inhibitors *Presse Med* 33: 483-9
21. Lameire N (2003) Physiopathologie et prévention de l'insuffisance rénale aiguë. In *Insuffisance rénale aiguë en réanimation*, ed R Robert, N Lameire, 37-58. Paris: Elsevier
22. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC *et al.* (2000) Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133: 1-9
23. Lameire NH, Van den Noortgate N, Vanholder RC (2005) Acute renal failure in a special setting-The elderly. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, ed AM Davison, JS Cameron, JP Grünfeld *et al.*, 1630-1644. Oxford: Oxford University Press
24. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ *et al.* (1998) Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure *Lancet* 352: 13-6
25. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS *et al.* (2004) Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 351: 543-51
26. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N (2001) Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 110: 438-41
27. Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, Bonventre JV (2002) Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care* 8: 526-34
28. Lieberthal W, Nigam SK (2000) Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F1-F12
29. Yaqoob MM, Alkhunaizi AA, Edelstein CL *et al.* (1997) ARF: pathogenesis, diagnosis, and management. In *Renal and electrolyte disorders* ed RW Schrier, 499-506. New York: Lippincott-Raven

30. Conger JD (2001) Vascular alterations in acute renal failure: roles in initiation and maintenance. In *Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's The Kidney* ed BA Molitoris, WF Finn, 13-29. Philadelphia: WB Saunders
31. Lieberthal W (1998) Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 289-95
32. Lameire N, Vanholder R (2000) Drug therapy of acute renal failure. *Drugs* 3: 1206-16
33. Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W (2000) Acute renal failure. In *The Kidney*, ed BM Brenner, FC Rector, 1201-1262. Philadelphia: Saunders
34. Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E (2002) Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 61: 855-61
35. Sutton TA, Mang HE, Campos SB *et al.* (2003) Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F191-F198
36. Molitoris BA, Sutton TA (2004) Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 66: 496-9
37. Bonventre JV (2001) Complement and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Kidney Dis* 38: 430-6
38. Sheridan AM, Bonventre JV (2001) Pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Contrib Nephrol* 7-21
39. Rabb H (2006) Immune modulation of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17: 604-6
40. Leemans JC, Stokman G, Claessen N *et al.* (2005) Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 115: 2894-903
41. Eschwege P (2005) What information is provided by transplantation on renal protection? *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 182-93
42. Losser MR (2005) On what mechanism of renal aggression is it possible to intervene? *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 140-7
43. Soullier S, Gayraud N, Méjean C *et al.* (2005) Mécanismes moléculaires impliqués dans l'ischémie -reperfusion rénale. *Néphrologie & Thérapeutique* 1: 315-21
44. Goligorsky MS, Lieberthal W, Racusen L, Simon EE (1993) Integrin receptors in renal tubular epithelium: new insights into pathophysiology of acute renal failure. *Am J Physiol* 264: F1-F8
45. Wagner MC, Leiser J, Molitoris BA (1995) Cytoskeleton. In *Acute renal failure-new concepts and therapeutic strategies*, ed M Goligorsky, 163-191. New York: Churchill Livingstone
46. Molitoris BA, Marrs J (1999) The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med* 106: 583-92
47. Goligorsky MS, DiBona GF (1993) Pathogenetic role of Arg-Gly-Asp-recognizing integrins in acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 5700-4
48. Noiri E, Romanov V, Forest T *et al.* (1995) Pathophysiology of renal tubular obstruction: therapeutic role of synthetic RGD peptides in acute renal failure. *Kidney Int* 48: 1375-85
49. Edelstein CL, Ling H, Wangsiripaisan A, Schrier RW (1997) Emerging therapies for acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 30: S89-S95
50. Edelstein CL, Ling H, Schrier RW (1997) The nature of renal cell injury. *Kidney Int* 51: 1341-51
51. Edelstein CL, Alkhunaizi AA, Schrier RW (1997) The role of calcium in the pathogenesis of acute renal failure. *Ren Fail* 19: 199-207
52. Kribben A, Wieder ED, Wetzels JF *et al.* (1994) Evidence for role of cytosolic free calcium in hypoxia-induced proximal tubule injury. *J Clin Invest* 93: 1922-9
53. Maxwell P (2003) HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol* 14: 2712-22
54. Rosenberger C, Heyman SN, Rosen S *et al.* (2005) Up-regulation of HIF in experimental acute renal failure: evidence for a protective transcriptional response to hypoxia. *Kidney Int* 67: 531-42



55. Hammerman MR (1998) Potential role of growth factors in the prophylaxis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 64: S19-S22
56. Hammerman MR (1998) Growth factors and apoptosis in acute renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 419-24

# **Marqueurs de souffrance rénale**

## **Imagerie**

E. Desport, R. Robert

### **Introduction**

De la diurèse à l'analyse protéomique urinaire, de très nombreux marqueurs de souffrance rénale peuvent être mis en évidence. Certains témoignent de l'altération de la fonction rénale globale (diurèse, créatinine, urée), d'autres traduisent la souffrance tubulaire ischémique (marqueurs tubulaires) en rapport avec une nécrose tubulaire aiguë (NTA), d'autres enfin sont en rapport avec des étiologies particulières de l'atteinte rénale (anticorps anti-membrane basale glomérulaire par exemple). Dans ce chapitre, nous nous focaliserons sur l'analyse critique des marqueurs de l'insuffisance rénale et sur les marqueurs de souffrance tubulaire ischémique puisque la NTA représente la cause la plus fréquente des insuffisances rénales aiguës (IRA) observées en réanimation.

### **Marqueurs de l'insuffisance rénale**

La présentation clinique d'une l'IRA est variable : des signes rénaux évidents (hématurie, douleurs lombaires, oligoanurie) ou évocateurs (syndrome œdémateux, hypertension artérielle), à une symptomatologie pauvre, voire absente, dans de très nombreux cas à la phase initiale de la maladie. La réalisation d'examens de laboratoire est donc la seule façon de détecter précocement l'atteinte rénale, ce qui nécessite d'avoir des tests fiables et reproductibles permettant d'évaluer la fonction rénale afin d'adapter au mieux la prise en charge du patient : posologies médicamenteuses appropriées, nécessité de recours à l'épuration extrarénale, évolution de l'atteinte rénale. La difficulté supplémentaire d'évaluation de la fonction rénale en réanimation est liée à l'instabilité hémodynamique du patient, qui conduit à des variations rapides de la filtration glomérulaire (FG).

## Créatininémie

La créatinine est une petite molécule de 113 daltons. Elle est générée dans le muscle par la conversion non enzymatique de la créatine et de la phosphocréatine. Sa production est proportionnelle à la masse musculaire et relativement constante. Le foie a un rôle important dans la production de créatinine par méthylation de la guanidine. La créatinine est distribuée dans l'eau totale de l'organisme (qui représente 60 % du poids du corps dont les deux tiers sont dans le secteur intracellulaire et un tiers dans le secteur extracellulaire) et filtrée librement à travers la paroi capillaire glomérulaire. Elle n'est pas réabsorbée ni métabolisée par le rein. Le taux sanguin de créatinine est la résultante de la production par les muscles et de l'élimination, quasi exclusivement rénale. Il varie en fonction de cycles journaliers et mensuels, en fonction de la race et du régime alimentaire.

Il existe une relation réciproque exponentielle entre la créatininémie et la FG, qui explique qu'une diminution importante de la FG est initialement nécessaire pour que la créatininémie augmente. Puis, lorsque la créatininémie est élevée, de faibles variations de la FG entraînent une augmentation importante de la créatininémie. Le ratio  $1/\text{créatininémie}$  est donc un meilleur reflet de la décroissance de la FG.

La créatininémie n'est pas un marqueur idéal de la FG car il existe une sécrétion tubulaire, de l'ordre de 10 à 15 % lorsque la fonction rénale est normale. En particulier au cours de l'IRA, cette sécrétion tubulaire de la créatinine augmente (et parfois de façon importante) lorsque la filtration glomérulaire diminue, ce qui conduit à une sous-estimation d'autant plus importante de la FG que celle-ci diminue (10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> au minimum). De plus, à la phase initiale d'une IRA, la production quotidienne de créatinine se répartit dans son volume de distribution et il n'y a pas d'augmentation de la créatininémie, surtout lorsqu'il existe un syndrome œdémateux qui augmente le volume d'eau totale. Enfin, le taux sérique de créatinine peut être modifié par de nombreux facteurs. Ainsi, l'hyperglycémie, la cétose, l'exercice physique intense, la prise de cimétidine, de triméthoprim ou de céphalosporines, l'ingestion de repas hyperprotidiques augmentent la créatininémie (1). À l'inverse, la dénutrition, les pathologies rénales ou hépatiques, l'âge avancé, le sexe féminin, l'hyperbilirubinémie, la fonte musculaire ou un régime restreint en protides diminuent la créatininémie.

### *Méthodes de dosage*

Il existe plusieurs méthodes de dosage de la créatininémie. La plus couramment utilisée est la méthode colorimétrique alcaline au picrate ou méthode de Jaffé. Il existe des interférences positives : augmentation de la créatininémie avec le glucose, l'acide ascorbique, l'acide urique, le pyruvate... et des interférences négatives : diminution de la créatininémie lorsqu'il existe une hyperbilirubinémie. Les méthodes enzymatiques (alcaline au picrate ou à l'amidohydrolase), en routine, présentent moins d'interférences et sont de plus en plus utilisées (2).

Quelle que soit la méthode, elle manque de précision pour les faibles taux de créatininémie et le calibrage différent des automates induit une différence entre laboratoires pouvant aller jusqu'à 35  $\mu\text{mol/L}$ .

### **En pratique**

Chez les malades de réanimation, un taux de créatininémie normal n'est pas synonyme d'absence d'altération de la fonction rénale. Il faut une diminution importante du débit de filtration glomérulaire pour initier une augmentation de la créatininémie. Au cours de l'IRA, la créatininémie sous-estime le degré d'altération de la fonction rénale. À l'inverse, un taux plasmatique de créatinine augmenté est un marqueur très spécifique d'une atteinte rénale.

Chez un patient anurique, il a été évalué que la créatininémie n'augmente initialement que de 20 à 80  $\mu\text{mol/24 heures}$ . L'augmentation maximale théorique de la créatininémie est de 330  $\mu\text{mol/24 heures}$  (14 mmol/42L chez un adulte de 70 kg) mais il existe une élimination extra rénale de la créatinine qui diffuse dans la lumière intestinale, aussi une augmentation de 150 à 200  $\mu\text{mol/24 heures}$  traduit une interruption quasi totale de la filtration glomérulaire (3). Une augmentation plus importante se voit au cours des rhabdomyolyses car il existe une hyperproduction associée au défaut d'élimination de la créatinine.

Une bonne façon d'utiliser la créatininémie est une approche cinétique développée par Moran et Myers (4). Ces auteurs ont montré qu'il existait un décalage dans le temps entre la valeur mesurée de la créatininémie et la FG. Ainsi, la créatininémie peut encore augmenter alors que la filtration glomérulaire s'améliore, de même elle peut augmenter ou diminuer alors que la filtration reste stable. Ils ont ainsi décrit trois profils types selon le mode d'installation de l'IRA :

- patients présentant une interruption brutale de la filtration glomérulaire avec récupération quasi immédiate mais plus progressive ;
- patients présentant une décroissance progressive linéaire de la filtration glomérulaire et un mode de récupération variable voire incomplet ou absent ;
- diminution logarithmique de la filtration glomérulaire et récupération variable ou absente, le profil de type 1 étant de meilleur pronostic.

En utilisant ce modèle, une augmentation pendant 4 jours ou plus de la créatininémie signifie que le processus de réparation n'a pas encore débuté et que l'IRA nécessitera très probablement le recours à l'épuration extrarénale (4).

Enfin, il faut se méfier d'une créatininémie stable faussement rassurante en réanimation car il existe une diminution de la production de créatinine par diminution de la masse musculaire.

Il existe par ailleurs des erreurs liées à l'état d'hydratation du patient : au cours d'un syndrome oedémateux la créatininémie devrait diminuer. Il est possible de corriger la créatininémie mesurée par la formule :

Cr corrigée = Cr mesurée  $\times [1 + (\text{variation de poids}/60 \% \text{ poids du corps})]$ .

Au total le taux de créatinine n'est pas un marqueur précoce de l'altération de la fonction rénale compte tenu de son inertie liée à un volume de distribution

important. Cependant c'est un marqueur simple et reproductible avec une bonne spécificité lorsqu'il est augmenté. Ce dosage garde donc son utilité en pratique courante de réanimation.

## Clairances

Le concept de clairance repose sur la loi de conservation de masse qui implique que, pour une substance dont la concentration plasmatique  $P$  est stable, la quantité de la substance éliminée dans les urines est égale à la quantité filtrée de cette substance :

$P \times \text{DFG} = U \times V$  ou  $\text{DFG} = U \times V/P$  où  $P$  est la concentration plasmatique d'une substance,  $\text{DFG}$  le débit de filtration glomérulaire,  $U$  la concentration urinaire de la substance étudiée et  $V$  le volume des urines.

La clairance  $C$  d'une substance est le volume de plasma épuré de cette substance par unité de temps. Ainsi, lorsqu'une substance est librement filtrée et éliminée exclusivement par le rein, la clairance est égale au débit de filtration glomérulaire. Les caractéristiques d'un marqueur idéal du débit de filtration glomérulaire sont les suivantes (5) :

- taux de production constant (ou délivrance intraveineuse continue pour un marqueur exogène) ;
- filtration libre dans le glomérule (donc faible poids moléculaire) ;
- absence de réabsorption ni de sécrétion tubulaire ;
- absence de catabolisme ou d'élimination extrarénale ;
- dosage de la substance disponible et reproductible ;
- pour les marqueurs exogènes : innocuité, facilement disponible, peu coûteux et n'influençant pas le débit de filtration glomérulaire (physiologiquement inerte).

### *Clairance de l'inuline*

L'inuline est un marqueur exogène. C'est un polymère du glucose dont le poids moléculaire est de 5 000 daltons. Il est filtré librement dans le glomérule et n'est ni sécrété ni réabsorbé dans les tubules. Enfin, il est physiologiquement inerte. Il remplit donc bien les critères d'un marqueur idéal (5). La clairance de l'inuline est la méthode de référence pour étudier la filtration glomérulaire mais son caractère fastidieux, notamment la nécessité de contrôle de la stabilité de son taux plasmatique pendant les mesures, limite son intérêt en pratique clinique (6).

De plus, dans certaines conditions comme l'IRA, l'inuline fait l'objet d'une rétrofiltration à travers l'épithélium tubulaire, si celui-ci est lésé, et pénètre dans l'interstitium. La quantité d'inuline rétrofiltrée est variable et peu prévisible, en fonction des individus et de l'importance des lésions tubulaires. La clairance de l'inuline ne mesure donc pas correctement la filtration glomérulaire au cours des nécroses tubulaires aiguës (7).

## Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine chez un sujet ayant une fonction rénale normale est de  $120 \pm 20$  mL/min. Elle est proche de la filtration glomérulaire mesurée par les techniques de référence. Elle peut être mesurée ou calculée.

La clairance mesurée nécessite le recueil des urines de 24 heures. Ce recueil est parfois mal réalisé et il constitue la principale source d'erreur. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux facteurs peuvent interférer avec le dosage de la créatininémie et on retrouve les mêmes biais dans les dosages urinaires. Ainsi, avec le cumul de ces inexactitudes, l'intervalle de confiance à 95 % de la mesure de la clairance est de 22 %. Par ailleurs, cette méthode n'est pas valable chez les patients instables pour lesquels la diurèse des 24 heures n'est pas représentative des variations rapides de la filtration glomérulaire et du débit urinaire. Ainsi, lorsqu'elle est réalisée, la mesure de la clairance de la créatinine risque de surestimer la filtration glomérulaire du fait de la sécrétion tubulaire de créatinine, d'autant plus importante que la filtration est altérée. Certains auteurs ont suggéré l'utilisation de cimétidine pour bloquer la sécrétion tubulaire de créatinine et ainsi améliorer la fiabilité de sa clairance, mais les doses nécessaires ne sont pas bien connues et le blocage reste incomplet la plupart du temps, ce qui limite l'intérêt de cette technique.

La clairance calculée peut être obtenue par l'une des nombreuses formules qui ont été développées pour estimer la filtration glomérulaire utilisant le rapport 1/créatininémie et incluant des facteurs influençant la production et l'excrétion de la créatinine (comme l'âge, le sexe, le poids, la race). Ici, nous ne verrons que deux de ces formules, les plus utilisées et les mieux validées.

La formule de Cockcroft et Gault (COcr) :  $\text{COcr (mL/min)} = a \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$ . Où  $a = 1,05$  chez la femme et  $1,25$  chez l'homme (pour tenir compte de la différence de masse musculaire). Cette formule présente de nombreux avantages : pas de recueil urinaire, rapidité de calcul, reproductibilité, meilleure corrélation à la filtration glomérulaire que la clairance de la créatinine mesurée (8). Elle a été validée chez les patients en état stable, pour les valeurs extrêmes d'âge (en dehors des enfants), de poids (sauf les obésités extrêmes et durant la grossesse) et chez le patient transplanté rénal. Cette formule a tendance à surestimer la filtration glomérulaire chez les patients végétariens, dénutris, obèses et au cours des syndromes œdémateux. L'autre limite importante de cette formule est liée aux variations des mesures plasmatiques de la créatinine déjà vues précédemment. La formule de Cockcroft surestime chez les jeunes et sous-estime chez les patients âgés.

L'autre formule est le MDRD ou *modification of diet in renal disease* :

$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{Cr (mg/dL)}] \exp [-0,999] \times [\text{âge}] \exp [-0,176] \times [\text{BUN (mg/dL)}] \exp [-0,170] \times [\text{Alb (g/dL)}] \exp [+0,318] \times (0,762 \text{ si femme}) \times (1,18 \text{ si de race noire})$ . Où DFG = débit de filtration glomérulaire ; Cr = taux plasmatique de créatinine ; exp = exponentiel ; BUN = taux plasmatique d'urée ; Alb = albuminémie.

Une formule simplifiée a été développée :  $DFG (mL/min/1,73m^2) = 186,3 \times [Cr (mg/dL)]^{-1,154} \times [\text{âge}]^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si de race noire})$ .

Cette formule a été réalisée à partir de données obtenues au cours de l'étude MDRD (9), chez des patients en majorité blancs porteurs d'une néphropathie non diabétique aux États-Unis. Elle a été validée ensuite chez des patients afro-américains (10), des transplantés rénaux (11) et des patients porteurs d'une néphropathie diabétique. Elle a tendance à sous-estimer le DFG dans l'insuffisance rénale chronique modérée, stade 1, et à la surestimer dans les stades avancés 4 et 5.

Dans l'étude Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), la filtration glomérulaire et la clairance de la créatinine ont été calculées par la formule de Cockcroft et Gault et le MDRD simplifié (12). Pour les âges compris entre le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile, les deux équations donnaient des résultats similaires et concordants avec la clairance de l'inuline attendue pour l'âge. Une autre étude réalisée sur 850 patients a montré que ces deux formules, en moyenne, sous-estiment le DFG par rapport à une mesure de référence de mesure de la clairance réalisée par marquage au technétium 99 m – acide diéthylène-triaminopenta-acétique (DTPA). De plus, cette étude a montré une fiabilité supérieure du MDRD chez les patients âgés et du Cockcroft avant 65 ans. L'évaluation de la filtration glomérulaire chez les patients obèses n'est fiable avec aucune de ces deux équations (13). À notre connaissance, une seule étude a évalué la validité du MDRD chez les patients hospitalisés en réanimation. Elle a comparé les clairances calculées par les formules de Cockcroft et MDRD 5 et 6 (formules incluant respectivement 5 et 6 paramètres comme l'âge, le sexe, la race, l'albuminémie, la créatininémie, l'urémie), et la clairance mesurée par iode 125 – iothalamate de 107 patients. Quelle que soit l'équation utilisée, les résultats sont peu comparables à la clairance de référence. En dépit d'une petite supériorité du MDRD 6 (une des formules MDRD les plus précises), les auteurs ne recommandent pas son utilisation dans l'évaluation de la fonction rénale de patients de réanimation (14). Enfin, une étude québécoise a évalué la prédictibilité de différentes méthodes de calcul de la clairance chez des malades de réanimation par comparaison avec la mesure de référence de clairance à l'inuline. Cette étude prospective a inclus 20 patients intubés-ventilés et leur fonction rénale a été évaluée par clairance de l'inuline, clairance mesurée de la créatinine sur les urines de 30 minutes et sur les urines de 24 heures, clairance calculée selon la formule de Cockcroft en utilisant soit le poids réel, le plus petit poids idéal attendu ou la masse maigre, et en utilisant soit la créatininémie mesurée de façon systématique, soit 85  $\mu\text{mol/L}$  si la créatininémie mesurée est inférieure. Cette étude conclut à une assez bonne prédictibilité de la formule de Cockcroft lorsqu'on utilise le plus petit poids idéal attendu et la créatininémie la plus haute ou 85  $\mu\text{mol/L}$  si elle est inférieure. Les mesures utilisant les urines sont peu fiables (15).

En résumé, malgré ses limites, la formule de Cockcroft est utile en pratique clinique car elle est facile, reproductible et sa fiabilité est acceptable si l'on utilise les paramètres définis par l'équipe de Robert S. Des études supplémentaires chez les patients de réanimation sont nécessaires pour évaluer la rentabilité du MDRD.

## Clairance de l'urée

L'urée est une molécule de 60 daltons. C'est un des premiers marqueurs qui a été utilisé pour mesurer le débit de filtration glomérulaire. Cette molécule est filtrée librement dans le glomérule mais est réabsorbée au niveau des tubes proximaux et distaux. Sa production est très variable et dépend de l'apport protéique alimentaire. De nombreux facteurs influencent le taux sérique d'urée : il est augmenté par la déshydratation, l'hypoperfusion rénale, des apports protéiques importants et les états cataboliques (hyperthermie, traumatisme, prise de corticoïdes, de tétracyclines). Il est diminué par l'expansion volémique, les pathologies hépatiques ou rénales avancées, chez la femme enceinte, au cours du SIADH et lors de restriction protéiques. Ainsi, l'urée présente peu de critères du marqueur idéal. Le calcul de la clairance de l'urée n'est utile que dans quelques cas : chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale avancée. La clairance de la créatinine surestime la filtration glomérulaire alors que celle de l'urée la sous-estime, ainsi on a proposé d'utiliser la formule :  $GFR = (CCr + Curée)/2$ , où  $CCr$  = clairance de la créatinine ;  $Curée$  = clairance de l'urée.

Le taux d'urée plasmatique est néanmoins utilisé en complément de la créatininémie pour l'indication de l'épuration extrarénale. En effet, plusieurs études ont suggéré que l'initiation précoce de l'EER (avec un syndrome urémique moins avancé) pouvait améliorer la survie des patients en IRA (16-18).

Un rapport urémie/créatininémie augmenté est évocateur d'une insuffisance rénale par atteinte « prérénale » ou hypoperfusion rénale.

## Cystatine C

La cystatine C fait partie des marqueurs récemment étudiés et qui pourraient être une meilleure approche dans l'évaluation des altérations de la fonction rénale.

La cystatine C est une protéine non glycosylée qui appartient à la famille des cystéines protéases. Elle est produite à un taux constant par les cellules nucléées, totalement filtrée par le rein. Elle est totalement réabsorbée et catabolisée au niveau du tube contourné proximal. Son taux est indépendant de l'âge, du sexe et de la masse musculaire. Cependant, les variations interindividuelles de la cystatine C sont plus importantes que celles de la créatininémie.

Elle est mesurée par immunonéphélométrie et son taux sanguin est corrélé à la filtration glomérulaire. Plusieurs travaux ont montré son intérêt dans la détection précoce de l'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les patients obèses (19) et au cours de la transplantation (20).

Il existe encore peu d'études au cours de l'IRA (21, 22). Dans une étude portant sur 85 patients à risque d'IRA, la cystatine C permettait de détecter plus précocement la survenue de l'IRA que la créatininémie (22). Plus récemment, Villa *et al.* ont montré que la cystatine C détectait mieux l'IRA, définie par une clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min que la créatininémie (23).



## Marqueurs de souffrance tubulaire

Dans la majorité des cas, l'IRA en réanimation est secondaire à une NTA. Expérimentalement, l'agression ischémique et/ou hypoxique du rein induit des lésions à la fois sur les tubules proximaux (segment S3) et distaux du rein. Les marqueurs classiques de dysfonction rénale (créatininémie, urée, baisse de la diurèse, fraction d'éjection du sodium) sont trop peu sensibles et non spécifiques pour être des marqueurs pertinents de détection précoce d'une souffrance rénale.

Lors d'une souffrance ischémique du rein, les cellules tubulaires libèrent de nombreuses substances qui sont éliminées dans la lumière tubulaire et qui peuvent être dosées dans les urines. Certaines de ces substances peuvent être produites selon les cas par les cellules du tubule proximal et/ou du tubule distal. Leur présence dans les urines en quantité anormale traduit ainsi, non seulement l'agression rénale, mais sa localisation (24). La détection précoce de certains marqueurs aurait pour intérêts potentiels de prédire la survenue d'une IRA chez des malades à risque, d'identifier des facteurs de mauvais pronostic de l'IRA et de prévoir l'indication à l'épuration extrarénale (25, 26).

### Marqueurs classiques

Une liste non exhaustive de marqueurs étudiés est donnée dans le tableau I. La présence de ces marqueurs dans les urines est censée témoigner non seulement d'une agression tubulaire rénale, mais aussi du site de la lésion. Cependant, l'interprétation des valeurs obtenues est délicate en raison des grandes variations de la diurèse chez les malades de réanimation. Pour s'affranchir de ces variations, les valeurs obtenues sont souvent rapportées à la créatininurie. Cependant, nous l'avons vu, il existe au cours de l'IRA une sécrétion tubulaire parfois importante de créatinine dont il faudrait tenir compte pour l'analyse des données.

La majorité des enzymes tubulaires siègent dans la bordure en brosse des cellules tubulaires rénales. L'agression rénale ischémique s'accompagne de la perte des structures microvillositaires de cette bordure en brosse. Ainsi, l'augmentation de l'excrétion de ces protéines dans les urines suggère l'altération de cette bordure en brosse. Ces destructions peuvent également altérer les possibilités de réabsorption d'autres protéines plasmatiques filtrées par le rein comme la  $\beta$ 2- microglobuline ou la *retinol-binding proteine*.

Malheureusement, l'utilisation clinique de ces marqueurs est décevante. En effet, le seuil de libération urinaire de ces médiateurs est bas et leur présence dans les urines, si elle témoigne d'une agression rénale, est finalement peu corrélée à une véritable dysfonction rénale.

**Tableau I** – Principaux marqueurs de lésion tubulaire.

	Segment de néphron	Localisation cellulaire
<b>Protéines de faible PM</b>		
$\beta$ 2-microglobuline	Tubule proximal	Surface des cellules nucléées
Nacétyl $\beta$ -glucosaminidase (NAG)	Tubule proximal	
<i>Retinol binding protéine</i>	Tubule proximal	Plasma
$\alpha$ 1-microglobuline	Tubule proximal	Plasma
<b>Ag de bordure en brosse</b>		
Anhydrase carbonique	Tubule proximal	Bordure en brosse
Autres Ag tubulaires	Tubule proximal	Bordure en brosse
<b>Enzymes tubulaires</b>		
Alanine aminopeptidase	Tubule proximal	Bordure en brosse
Phosphatase alcaline	Tubule proximal > distal	Bordure en brosse
GGT	Tubule proximal	Bordure en brosse
LDH	Tubule distal > proximal	Cytoplasme
Cathepsine B	Tubule proximal	Cytoplasme
$\beta$ -glucosidase	Tubule proximal > distal	
N-acétyl D glucosamine	Tubule proximal > distal	Lysozome
Kallicréine	Tubule proximal	Cortex rénal
<b>Autres</b>		
Glycoprotéine de Tamm-Horsfall	Tubule distal et anse ascendante de Henlé	

Ag : antigène

### Enzymurie

La détermination d'une enzymurie a été essentiellement utilisée pour le diagnostic précoce d'IRA par toxicité médicamenteuse. L'enzymurie est augmentée chez le rat traité par des doses toxiques d'aminosides (27). Chez le rat toujours, l'intensité de l'excrétion urinaire de alanineL-aminopeptidase (ALAP),  $\gamma$ -glutamine transférase ( $\gamma$ -GT) et N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) permettait de classer par ordre de toxicité décroissante l'association vancomycine-gentamycine, la gentamycine et la vancomycine (28). Chez des malades traités par gentamycine, les taux de  $\gamma$ -GT et ALAP ont été trouvés élevés, traduisant la lésion de la bordure en brosse des cellules épithéliales tubulaires proximales (29). L'augmentation de l'excrétion de la NAG enzyme lysosomiale, provenant essentiellement des cellules tubulaires proximales, s'élève dans diverses situations cliniques (toxicité du methotrexate, produits de contraste iodés). Cependant, l'élévation de ces taux peut traduire une augmentation de l'activité enzymatique sans lésion tubulaire associée. De même, au décours de la

chirurgie coronarienne, de nombreux patients augmentent leur excrétion de NAG, sans avoir d'IRA (30).

L'enzymurie a aussi été testée pour la détection de l'IRA en réanimation (31). Les dosages urinaires indexés à la créatininurie des phosphatases alcalines,  $\gamma$ -GT, GST et NAG étaient plus élevés dans le groupe avec IRA que dans le groupe contrôle avec d'excellentes sensibilité et spécificité. Cependant, dans cette étude, l'effectif est faible et les écarts-types des valeurs obtenues sont parfois importants.

Dans une population de 73 malades de réanimation ayant une IRA non oligurique, parmi les marqueurs de lésion tubulaire dosés, les meilleurs en termes de sensibilité et spécificité pour prédire le recours à l'EER étaient les dosages urinaires de la cystatine C et l' $\alpha$ 1-microglobuline (32).

## Nouveaux marqueurs

### *Échangeur tubulaire sodium-proton NHE3*

L'isoforme 3 de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  est le plus abondant des transporteurs de sodium du tubule rénal, responsable de 60 à 70 % du sodium filtré (33). Il est localisé dans la membrane apicale et dans des endosomes subapicaux du segment large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Au cours de lésions ischémiques expérimentales, il existe une réduction de la réabsorption du NaCl.

Dans une étude portant sur 54 malades de réanimation ayant une IRA et 14 contrôles, la quantité de NHE3 excrétée dans les urines, mesurée par immunoblot, était significativement élevée chez les 17 malades ayant une NTA alors qu'aucun taux n'était détectable chez les malades contrôles ou ceux qui avaient une autre cause d'IRA organique (rejet de greffe, glomérulopathie, néphropathie vasculaire ou interstitielle) (34). Dans cette étude, chez les patients ayant une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle, l'élévation était minime. Ces résultats sont à confirmer sur des données plus larges.

### *Kidney injury molecule-1 (KIM-1)*

KIM-1 est une protéine transmembranaire des cellules épithéliales du tubule proximal qui n'est pas détectable dans les conditions normales. La présence de la forme soluble de KIM-1 dans les urines a été observée au cours de différents modèles de toxicité rénale chez le rat. Ainsi, elle détecte la toxicité rénale du cisplatine avant l'élévation de la créatininémie (35). Une étude récente chez l'homme a montré des taux urinaire de KIM-1 mesurés par technique ELISA plus élevés au cours de NTA ischémiques qu'au cours d'autres causes d'IRA. Les autres marqueurs tubulaires GGT et PA n'étaient pas discriminants pour aucun des groupes. Chez les malades contrôles et chez les insuffisants rénaux chroniques, les taux étaient les plus bas (36). De plus dans

cette étude, six patients avaient eu une biopsie rénale montrant l'expression majeure de KIM-1 par les cellules tubulaires, alors qu'aucune détection de KIM-1 n'était possible sur les glomérules.

### ***Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)***

NGAL fait partie de la superfamille des lipocalines. Initialement découverte dans les polynucléaires neutrophiles, ses taux ont été trouvés élevés dans le sang au cours d'infections bactériennes ou dans les sécrétions respiratoires au cours d'infections broncho-pulmonaires. Au cours de l'ischémie rénale, NGAL est *up* régulée dans plusieurs portions du tubule rénal. Elle aurait un rôle dans la régénération cellulaire en agissant par la délivrance de fer aux cellules. Son administration permet de réduire les lésions rénales en réduisant l'apoptose et en favorisant les processus de réparation tubulaire (37). Chez 20 enfants présentant une IRA en postopératoire de chirurgie cardiaque (correspondant à 28 % de l'effectif total), les taux urinaires de NGAL étaient élevés dès la deuxième heure postopératoire et représentaient le facteur prédictif d'IRA le plus puissant en analyse multivariée (38). Pour un seuil de 50 µg/L, la sensibilité du test était de 1,00 et sa spécificité de 0,98. Ainsi ce médiateur pourrait apparaître non seulement comme un marqueur précoce de souffrance rénale, mais aussi comme un marqueur de réparation rénale.

### ***IL-18***

Plusieurs cytokines pro-inflammatoires ont été trouvées élevées au cours de l'IRA. Parmi elles, l'IL-18 pourrait avoir un intérêt particulier. Son dosage urinaire est significativement plus élevé dans les NTA que dans les autres atteintes rénales (39). Au cours de l'étude de l'ARDS network, des dosages d'IL-18 urinaires ont été réalisés chez 52 patients ayant une IRA définie par un doublement de la créatinine et chez 86 contrôles. Les taux urinaires d'IL-18 étaient significativement plus élevés dans le groupe IRA que dans le groupe contrôle. L'IL-18 était un facteur prédictif indépendant de la survenue de l'IRA. De plus, les taux élevés d'IL-18 étaient corrélés de façon indépendante à la mortalité chez ces patients (40).

### ***Autres marqueurs***

D'autres marqueurs traduisant une souffrance ischémique tubulaire rénale ou les processus de réparation tubulaire également libérés de façon précoce ont été étudiés récemment : *cysteine-rich protein 61* (41), actine urinaire reflétant l'altération cellulaire rénale (42), spermine/spermidine N (1)-acétyltransférase (43).

Le développement des techniques de protéomique urinaire permettant d'identifier la production protéique en rapport direct avec l'expression des gènes activés au cours de l'agression rénale va certainement permettre d'identifier de nouveaux marqueurs (44).

### ***RMN proton***

L'utilisation de la RMN proton des urines permet une analyse non invasive d'indices témoignant d'une souffrance rénale (45, 46). L'élévation de triméthylamine-N-oxyde (TMAO) et de diméthylamine (DMA) sont des osmolytes sécrétés par la médulla rénale qui antagonisent des perturbations protéiques provoquées par l'élévation de l'urée. Leur élévation traduit une atteinte de la médulla rénale (47). L'élévation de DMA et de l'alanine ainsi que l'excrétion d'acétate témoigne de l'atteinte tubulaire associée (48). Dans un modèle d'autotransplantation chez le porc avec conservation rénale dans différentes solutions, l'élévation de citrate, DMA, lactate et d'acétate dans les urines et de TMAO dans les urines et le plasma était corrélée à l'existence d'une dysfonction du greffon (46). Une corrélation a également été mise en évidence entre l'intensité du pic de DMA dans les urines et la valeur de créatinine plasmatique chez des patients de réanimation recevant des aminosides ou des glycopeptides (49).

### **Imagerie et IRA**

Nous n'envisagerons ici que les aspects particuliers de l'imagerie qui s'inscrivent dans le cadre de l'évaluation de l'altération de la fonction rénale sans insister sur les renseignements morphologiques.

#### ***Échographie doppler***

C'est l'examen d'imagerie de première intention devant une IRA. C'est un examen simple, non irradiant, non néphrotoxique qui permet de diagnostiquer des causes obstructives ou vasculaire d'IRA (50).

Actuellement, l'échographie quantitative avec injection de produits de contraste ultrasonores est en cours de développement pour l'estimation du débit sanguin local. Celle-ci permettra peut-être à l'avenir une évaluation fonctionnelle des reins.

#### ***Tomodensitométrie***

Sa rentabilité sur les syndromes obstructifs est comparable à celle de l'échographie. Cette technique permet une détection plus sensible des signes de pyélonéphrite.

La tomodensitométrie permet la mesure de la filtration glomérulaire et ne nécessite pas de recueil plasmatique ni urinaire. Les produits de contraste iodés injectés par voie intraveineuse ont une pharmacocinétique caractérisée par une distribution bicompartimentale (vasculaire et interstitium) et une élimination rénale principale (95 %) par filtration glomérulaire, sans réabsorption tubulaire (51). Le coefficient d'extraction glomérulaire est similaire à celui de l'inuline, ce qui en fait un bon marqueur potentiel de la filtration glomérulaire.

Initialement, la mesure était semi-quantitative. Dans les années 1980, un suivi séquentiel des densités intrarénale et aortique à partir d'une séquence dynamique a été proposé. Le temps d'intersection cortico-médullaire (c'est-à-dire l'intersection entre les courbes corticales et médullaires) est augmenté en cas d'IRA.

Une évaluation quantitative est également possible. La mesure d'une clairance plasmatique régionale, par unité de volume rénal, peut être obtenue par suivi séquentiel dynamique du premier passage du bolus et repose sur l'application de l'analyse graphique de Patlak (52) adaptée à l'étude TDM du rein par Dawson et Peters (53). Il est alors ensuite possible de calculer une clairance totale des deux reins (53). La limite la plus évidente de cette méthode est la néphrotoxicité éventuelle, surtout chez un patient de réanimation subissant déjà une « agression » rénale. De plus, l'irradiation n'est pas négligeable et pour l'analyse fonctionnelle, il existe des artefacts de mouvement et un biais par le fait qu'un seul plan de coupe est acquis. Des améliorations techniques sur ces artefacts sont en cours d'évaluation.

### ***Imagerie par résonance magnétique nucléaire***

Elle permet une bonne étude morphologique des reins mais est peu adaptée dans le contexte de l'IRA en réanimation.

Les chélates de gadolinium comme le Gd-DOTA ou le Gd-DTPA ont une élimination rénale quasi exclusive (98 %) et sont éliminés par filtration glomérulaire, sans sécrétion tubulaire. Le calcul du débit de filtration glomérulaire nécessite soit le calcul de la concentration du chélate de gadolinium par des mesures de relaxivité urinaire, sanguine ou rénale, soit la mesure des modifications dynamiques de l'intensité de signal dans les reins (51). Les méthodes semi-quantitatives d'évaluation de la fonction rénale comportent des séquences pondérées en T1 : après injection intraveineuse du produit de contraste on va assister à une phase de rehaussement cortical puis progressivement médullaire et enfin dans les voies urinaires. Il est alors possible d'évaluer la fonction rénale en mesurant les modifications d'intensité de signal au cours de cette séquence. En cas d'atteinte rénale, le temps de transit est augmenté (54). Des séquences pondérées en T1/T2 peuvent aussi être utilisées. La phase vasculaire se traduit là aussi par un rehaussement cortical. La phase médullaire, après un rehaussement initial, se caractérise par une chute du signal secondaire à une concentration importante du produit de contraste dans ce compartiment. Le temps d'apparition de cette phase médullaire est un indicateur de la filtration glomérulaire et paraît bien corrélé aux valeurs de clairance de la créatinine. La possibilité de comparaison des deux reins donne à cette technique une bonne indication dans les anomalies unilatérales (55).

Les techniques d'imagerie RMN permettent aussi une évaluation quantitative. En effet, la clairance peut être calculée à partir des mesures du T1 dans l'urine et dans le plasma après administration intraveineuse de gadolinium. Plus récemment, une méthode se développe reposant sur les courbes

temps/intensité converties ensuite en courbes temps/concentration. Elle utilise comme en scanner une analyse dérivée de la méthode de Patlak (52).

Cette technique d'imagerie présente l'avantage de ne pas être néphrotoxique et de ne pas irradier le patient. Cependant, son utilité dans l'évaluation fonctionnelle est encore limitée car la conversion de l'intensité du signal en concentration est très approximative. De plus, les artefacts de mouvements respiratoires du rein sont importants. Il reste donc encore des progrès à apporter pour permettre l'utilisation en routine de cette technique.

Ainsi, ces techniques IRM pourraient permettre un diagnostic précoce de l'insuffisance rénale et de sa cause. Elle permettrait également d'approcher les modifications vasculaires intrarénales. En effet, des microméthodes d'IRM ont été développées chez l'animal, permettant de détecter des dysfonctions tubulaires ou des inflammations rénales. Ces techniques utilisent des produits de contraste qui s'accumulent dans les tubules rénaux ou s'intègrent aux macrophages infiltrant le rein (56).

Enfin, l'IRM permet une mesure du flux sanguin rénal par une méthode dite de « ciné-contraste » dont la sensibilité de détection de sténose artérielle rénale est de 100 % et la spécificité de 93 %.

## **Scintigraphie**

La scintigraphie a peu d'intérêt pour le bilan morphologique des reins compte tenu de l'existence d'examen beaucoup plus performants (TDM, IRM, échographie Doppler). Son utilité est donc essentiellement l'évaluation fonctionnelle.

Il existe de nombreux traceurs à tropisme rénal, répartis en trois groupes : ceux éliminés par filtration glomérulaire auxquels nous allons nous intéresser, ceux qui sont sécrétés au niveau tubulaire et permettent d'estimer le débit sanguin rénal et enfin des molécules seulement partiellement éliminées par le rein qui permettent d'évaluer la masse fonctionnelle rénale.

Deux traceurs glomérulaires sont utilisés couramment pour mesurer le débit de filtration glomérulaire : l'acide diéthylène-triaminopenta-acétique (DTPA) marqué au technétium 99 m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), qui est une petite molécule soluble filtrée et non sécrétée, et l'acide diéthylène-triaminopenta-acétique (EDTA) marqué au chrome 51 ( $^{51}\text{Cr}$ ) (57). Actuellement, la méthode de référence est l'étude de la clairance de l'EDTA- $^{51}\text{Cr}$ . Après injection intraveineuse du traceur, des prélèvements plasmatiques et urinaires sont réalisés à des temps précis. Le comptage de la radioactivité des différents prélèvements permet ensuite de calculer la clairance du traceur. Elle permet en théorie de détecter une insuffisance rénale débutante mais est peu utile en réanimation.

La scintigraphie réalisée au mercapto-acétyl-triglycine (MAG 3), qui est un traceur tubulaire, marqué au  $^{99m}\text{Tc}$  permet d'apporter une aide au diagnostic en présence d'une insuffisance rénale aiguë oligoanurique. En effet, la présence de reins de taille normale qui captent le traceur de façon intense et homogène avec un aspect de courbe ascendante sur les néphrogrammes permet d'évoquer une

tubulopathie d'origine toxique ou ischémique. Elle permet aussi en cas d'insuffisance rénale persistante de diagnostiquer l'existence d'une nécrose corticale.

## En conclusion

Il faut retenir qu'au cours de l'IRA la créatininémie sous-estime le degré d'atteinte de la FG. Elle reste malgré tout le meilleur marqueur pour suivre l'évolution de la fonction rénale. De nombreux marqueurs biologiques ou radiologiques sont à l'étude afin de détecter plus tôt des lésions de souffrance ischémique rénale et d'en évaluer le pronostic. Pour l'instant cependant, aucun de ces marqueurs ne s'est révélé être un apport significatif dans la prise en charge clinique des patients de réanimation ayant une insuffisance rénale aiguë.

## Références

1. Herrington D, Drusano G, Smalls U, Standiford HC (1984) False elevation in serum creatinine levels. *JAMA* 252: 2962
2. Crocker H, Shephard MD, White GH (1988) Evaluation of an enzymatic method for determining creatinine in plasma. *J Clin Pathol* 41: 576-81
3. Du Cheyron D, Charbonneau P (2003) Marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë. In: Robert R, Lameire N (ed) *Insuffisance rénale aiguë en réanimation*. Elsevier. p102-117
4. Moran SM, Myers BD (1985) Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 27: 928-37
5. Rosner MH, Bolton WK (2006) Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 47: 174-83
6. Levey AS (1990) Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-84
7. Hannedouche T, Chantrel F, Richter S (2003) Comment évaluer la fonction rénale en réanimation ? In Robert R, Lameire N (ed) *Insuffisance rénale aiguë en réanimation*. Elsevier. 2003 p 61-76
8. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T *et al.* (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-70
10. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T *et al.* (2001) Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38: 744-53
11. Poge U, Gerhardt TM, Palmedo H *et al.* (2005) MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 5: 1306-11
12. Coresh J, Astor BC, Greene T *et al.* (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12
13. Verhave JC (2005) Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 46: 233-41



14. Poggio ED, Nef PC, Wang X *et al.* (2005) Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalised patients. *Am J Kidney Dis* 46: 242-52
15. Robert S, Zarowitz BJ, Peterson EL, Dumler F (1993) Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Crit Care Med* 21: 1487-95
16. Kleinknecht D, Jungers P, Channard J *et al.* (1971) Factors influencing immediate prognosis in acute renal failure with special reference to prophylactic hemodialysis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1: 207-30
17. Kresse S, Schlee H, Deuber HJ *et al.* (1999) Influence of renal replacement therapy of patients with acute renal failure. *Kidney Int* 56: 75S-8S
18. Guettings LG, Reynolds HN, Scalea T (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous therapy is applied early vs late. *Intensive Care Med* 25: 805-13
19. Scuck O, Teplan V, Stollova M, Skibova J (2004) Estimation of glomerular filtration rate in obese patients with chronic renal impairment based on serum cystatin C levels. *Clin Nephrol* 62: 92-6
20. Daniel JP, Chantrel F, Offner M *et al.* (2004) Comparison of cystatin C, creatinine and creatinine clearance vs GFR for detection of renal failure in renal transplant patients. *Ren Fail* 26: 253-7
21. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP *et al.* (2004) Plasma cystatin C for the estimation of glomerular filtration in intensive care units. *Intensive Care Med* 30: 980-3
22. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J *et al.* (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 41: 111-8
23. Villa P, Jimenez M, Soriano MC *et al.* (2004) Serum Cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Critical Care* 9 R139-43
24. D'Amico G, Bazzi C (2003) Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hyperstens* 12: 639-43
25. Palevsky PM, Metnitz PG, Piccinni P *et al.* (2002) Selection of end-point for clinical trials of acute renal failure in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 8: 515-8
26. Han WK, Bonventre JV (2004) Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10: 476-82
27. Whiting PH, Brown PA (1996) The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamycin nephrotoxicity. *Ren Fail* 18: 899-909
28. Fauconneau B, Favrelière S, Pariat C *et al.* (1997) Nephrotoxicity of gentamycin and vancomycin given alone and in combination as determined by enzymuria and cortical antibiotic levels in rats. *Ren Fail* 19: 15-22
29. Flandrois C, Flandrois JP, Couilloud D *et al.* (1989) Value of enzymuria during antibacterial therapy. *Pathol Biol* 37: 657-63
30. Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ *et al.* (1997) Effect of supplementation with antioxidants (α-tocopherol and ascorbic acid) on markers of tubular injury in cardiac surgery patients. *Nephrology* 3: 535-9
31. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G *et al.* (2003) Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 18: 543-51
32. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J *et al.* (2004) Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 50: 552-8
33. Wang T, Yang CL, Abbiati T *et al.* (1999) Mechanism of proximal tubule bicarbonate absorption in NEH3 null mice. *Am J Physiol* 277: F 298-302
34. Du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J *et al.* (2003) Urinary measurement of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubular injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 42: 497-506
35. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V *et al.* (1998) Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 273: 4135-42

36. Han WK, Bailly V, Abichandani R *et al.* (2002) Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62: 237-44
37. Mishra J, Mori K, Ma Q *et al.* (2004) Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 15: 3073-82
38. Mishra J, Dent C, Tarabishi R *et al.* (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365: 1231-8
39. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY *et al.* (2004) Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 43: 405-4
40. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL (2005) Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 16: 3046-52
41. Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y *et al.* (2002) Early detection of cystein rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int* 62: 1601-10
42. Bonventre JV, Weinberg JM (2003) Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 2199-210
43. Zahedi K, Wang Z, Barone S *et al.* (2003) Expression of SSAT, a novel biomarker of tubular cell damage, increases in kidney ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 284: F1046-55
44. Hewitt SM, Dear J, Star RA (2004). Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 15: 1677-89
45. Lundina TA, Knubovets TL, Sedov KR *et al.* (1993) Variability of kidney tubular interstitial distortions in glomerulonephritis as measured by <sup>1</sup>H NMR urinalysis. *Clin Chim Acta* 214: 165-73
46. Huet T, Baumert H, Gibelin H *et al.* (2000) Noninvasive monitoring of citrate, acetate, lactate, and renal medullary osmolyte excretion in urine as biomarkers of exposure to ischemic reperfusion injury. *Cryobiology* 41: 280-91
47. Balaban RS, Burg MN (1987) Osmotically active organic solutes in the renal inner medulla. *Kidney Int* 31: 562-4.
48. Holmes H, Bonner FW, Sweatman BC *et al.* (1992) Nuclear magnetic resonance spectroscopy and pattern recognition analysis of the biochemical processes associated with the progression of and recovery from nephrotoxic lesions in the rat induced by mercury (II) chloride and 2-bromoethanolamine. *Mol Pharmacol* 42: 922-30
49. Le Moyec L, Racine S, Le Toumelin P *et al.* (2002) Aminoglycoside and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Crit Care Med* 30: 1242-5
50. Pozzi Mucelli R, Bertolotto M, Quaia E (1998) Imaging techniques in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 132: 76-91
51. Grenier N. (2005) Imagerie fonctionnelle par rayons X. In Hélénon O (ed) *Imagerie de l'appareil génito-urinaire*. Médecine-Sciences. Flammarion p 204-208
52. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD (1983) Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 3: 1-7
53. Dawson D, Peters M (1993) Dynamic contrast bolus bolus computed tomography for the assessment of renal function. *Invest Radiol* 28: 1039-42
54. Dalla-Palma L, Panzetta G, Pozzi-Mucelli RS *et al.* (2000) Dynamic magnetic resonance imaging in the assessment of chronic medical nephropathies with impaired renal function. *Eur Radiol* 10: 280-6
55. Krestin G, Schuhmann-Giampieri G, Huastein *et al.* (1992) Functional dynamic MRI, pharmacokinetics and safety of Gd-DTPA in patients with impaired renal function. *Eur Radiol* 2: 16
56. Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG *et al.* (2003) Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 2188-98
57. Ponto JA, Chilton HM, Watson NE (1990) Radiopharmaceuticals for genitourinary imaging. In: Swanson DP, Chilton HM, Thrall JH (ed) *501 Pharmaceuticals in nuclear imaging*, Macmillian

# **Ischémie/reperfusion, stress oxydant, préconditionnement et insuffisance rénale aiguë**

J.-C. Orban, S. Sibon, C. Ichai

## **Introduction**

L'ischémie/reperfusion, le stress oxydant et le préconditionnement sont des phénomènes qui peuvent se produire sur tous les organes. Les mécanismes généraux et les voies impliquées dans ces processus seront abordés dans un premier chapitre. L'ischémie/reperfusion et le stress oxydant représentent les mécanismes principaux de survenue de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). La connaissance des différentes voies impliquées dans ces processus, ainsi que dans le préconditionnement, ouvre des possibilités thérapeutiques majeures dans le domaine de la prévention de l'IRA. Cependant, les données restent en majorité expérimentales, controversées, et ne peuvent pas être extrapolées à la clinique.

## **Généralités**

### **Ischémie/reperfusion**

L'ischémie se caractérise par une altération du flux sanguin au niveau d'une région, d'un organe ou d'un organisme entier. Il est classique de dire qu'il ne faut pas dépasser une certaine durée d'ischémie afin de ne pas engendrer de lésions irréversibles. Selon les organes, les temps « acceptables » d'ischémie sont variables. Le cerveau ne peut tolérer que quelques minutes d'arrêt circulatoire alors que le myocarde peut supporter plusieurs heures d'ischémie. Dans des conditions expérimentales extrêmes, des cellules peuvent tolérer une période

d'ischémie très prolongée sans entraîner de mortalité importante. La reperfusion est la période pendant laquelle la circulation des tissus ou organes ischémiés est rétablie. Pendant de nombreuses années, les lésions cellulaires et tissulaires ont été imputées à la seule ischémie. Les connaissances physiopathologiques actuelles conduisent à admettre que la reperfusion est en fait responsable de la majorité des atteintes observées (1, 2).

L'ischémie/reperfusion (I/R) est un phénomène caractérisé par la succession de deux phases. Durant l'ischémie, l'altération du flux sanguin induit une hypoxie avec faillite énergétique. Les cellules, alors privées d'oxygène et de substrats énergétiques, sont le siège de modifications métaboliques sévères, caractérisées par une hyperkaliémie et une acidose mixte. La composante métabolique de l'acidose résulte de la production accrue de lactate (glycolyse anaérobie) et de l'hydrolyse de l'ATP en ADP. Il existe également un défaut d'épuration du CO<sub>2</sub> dans les territoires ischémiés, qui est responsable d'une acidose respiratoire. La reperfusion normalise les conditions d'oxygénation et de présence de substrats énergétiques. C'est durant cette période qu'apparaissent les lésions d'I/R. L'ischémie/reperfusion est la cause principale d'IRA chez l'adulte (3). Elle induit des lésions d'ordre structurelle, biochimique et inflammatoire qui s'intriquent.

### ***Lésions structurelles***

Elles touchent à la fois l'endothélium et l'épithélium tubulaire. Les polynucléaires neutrophiles jouent aussi un rôle dans les lésions structurelles.

La *lésion endothéliale* est un phénomène majeur (4, 5). Lors de l'ischémie, l'atteinte de la microcirculation se caractérise par un œdème des cellules endothéliales (6, 7). Ce dernier, en diminuant la lumière capillaire, réduit d'autant le flux sanguin des zones ischémiées. La libération concomitante de médiateurs de l'inflammation engendre la génération de thrombi plaquettaires, de polynucléaires neutrophiles et de fibrine. Lors de la reperfusion, il existe une libération massive et précoce d'espèces réactives oxygénées (ERO) et une vasoconstriction persistante secondaire à la baisse de production de NO et à la persistance des médiateurs de l'inflammation. L'hyperexpression de l'endothéline 1 au niveau des capillaires péri-tubulaires, participe également à l'entretien des phénomènes de vasoconstriction (8). C'est le fameux phénomène du « no-reflow » caractérisé par la persistance d'un ralentissement ou d'une absence de flux sanguin dans les territoires pourtant reperfusés (9). Toutes ces modifications engendrent une perte des propriétés antiagrégantes de l'endothélium et une fuite capillaire liée à la perte des jonctions cellulaires (10).

Les *lésions épithéliales tubulaires* se traduisent par une nécrose ou une apoptose qui touchent principalement les tubules de la médullaire externe. Ces processus (surtout l'apoptose) font intervenir différentes voies de signalisation dont les deux principales sont celles des caspases et Bax/Bcl2 (11). Les lésions se caractérisent par une perte de l'intégrité du cytosquelette avec disparition des microvillosités, perte des jonctions serrées et altération de la perméabilité

cellulaire. Ces modifications induisent, via l'apparition d'intégrines, des phénomènes d'adhésion leucocytaires et de production de cytokines (12).

Les *polynucléaires neutrophiles* (PNN) adhèrent à l'endothélium et s'extravaissent. Leur activation aboutit à la libération de nombreuses molécules toxiques dont les ERO (13). Toutes ces molécules, associées à l'activation du « platelet activating factor » (PAF) et autres molécules d'adhésion (ICAM), augmentent la perméabilité vasculaire et la réaction inflammatoire.

### **Modifications biochimiques**

Au niveau cellulaire, il existe une série de perturbations biochimiques majeures qui résultent principalement de l'augmentation de concentration intracytosolique en calcium et d'un stress oxydant (*cf. infra*). L'augmentation de concentration en calcium intracytosolique déclenche l'activation de protéases et phospholipases, responsables de destruction membranaires et d'altérations de la respiration mitochondriale (14). L'exacerbation de la production de radicaux libres lors de la reperfusion s'associe à une diminution de l'activité d'enzymes impliquées dans les défenses antioxydantes (1, 15). L'ischémie tissulaire et des cellules endothéliales, ainsi que l'activation des cellules de l'inflammation, conduit à une surproduction d'espèces réactives oxygénées (ERO) et nitrogénées (ERN) émanant de multiples voies. L'I/R peut conduire à la mort cellulaire de différentes façons : altération de la membrane cellulaire par activation des phospholipases et peroxydation lipidique, activation des protéines kinases (voie de la MAP-kinase), des protéases et des lipases, œdème cellulaire secondaire à la dysfonction de la pompe Na/K-ATPase membranaire, altération de la phosphorylation oxydative, ouverture du pore de transition mitochondriale responsable d'une nécrose ou d'une apoptose (16).

### **Phénomènes inflammatoires**

En dehors des cellules endothéliales et mésangiales, le tissu rénal et tout particulièrement les structures tubulaires, qui sont pauvres en macrophages et cellules immunitaires, ne produisent pas de réaction inflammatoire majeure. L'activation de la voie du NO, via la NO synthase inductible (iNOS), a des effets non univoques. En effet, en plus de ses effets vasodilatateurs, le NO se lie aux ERO pour former du peroxynitrite et peut donc ainsi se comporter comme un antioxydant. L'ensemble de ces effets peut être considéré comme bénéfique (17-19). Mais, le peroxynitrite en trop forte concentration peut aussi être toxique pro-oxydant (20-22). Il existe probablement une susceptibilité variable en fonction des types cellulaires, de leur contenu enzymatique et de la susceptibilité de leur membrane aux effets des ERO (23). Par ailleurs, des études immuno-histochimiques ont montré une surexpression de l'iNOS au niveau vasculaire et tubulaire rénal dans les 48 heures qui suivent une I/R rénale avec production accrue de NO (24). Ces données suggèrent un possible effet bénéfique de l'administration préventive d'inhibiteurs de l'iNOS.

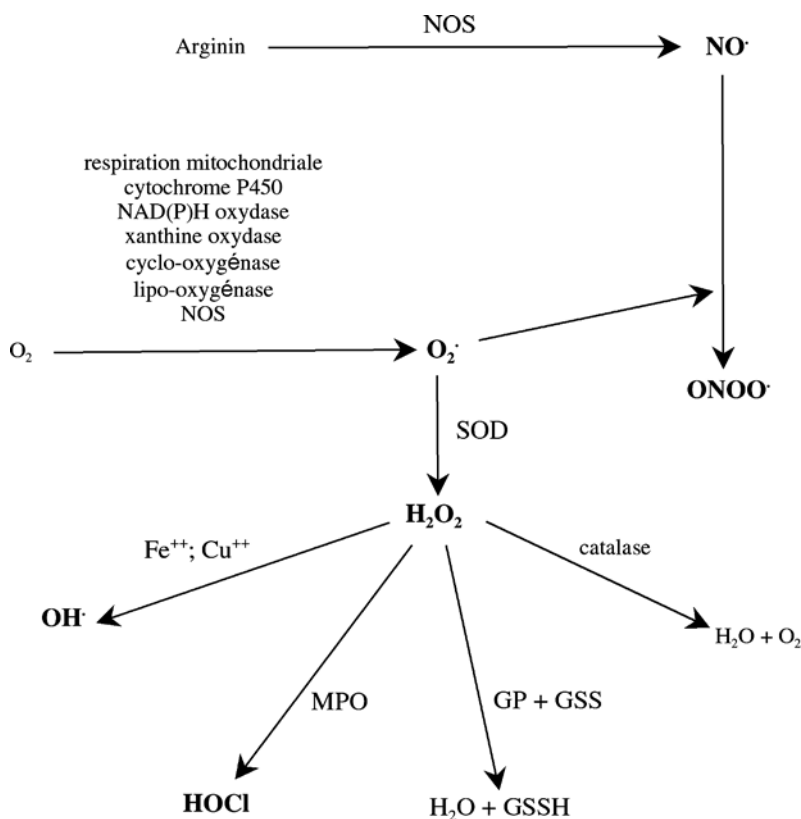
Au total, les lésions rénales induites par l'I/R sont multifactorielles et interdépendantes, impliquant l'hypoxie, la réponse inflammatoire et le stress oxydant

(25). Des études expérimentales ont pu montrer que les tubules distaux sont moins sensibles à l'ischémie que les tubules proximaux (26). Des données récentes ont montré l'implication de nouvelles voies moléculaires et cellulaires immunes dans le développement des lésions d'I/R. Les lésions initiales sont probablement déterminées par la réponse de l'immunité innée. D'autres facteurs tels que la réponse immunitaire acquise et les capacités de régénération interviennent aussi et conditionnent la récupération fonctionnelle de l'organe (27).

## Stress oxydant

Les ERO sont des molécules ou ions dérivés de l'oxygène munis d'un électron libre, ce qui les rend hautement réactifs (28-30). Il en existe cinq types principaux : l'anion superoxyde  $O_2^-$ , le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , le radical perhydroxyl  $HO_2^\cdot$ , le radical hydroxyle  $OH^\cdot$ , et le radical  $NO^\cdot$ . Au cours de la respiration mitochondriale physiologique, environ 2 % de l'oxygène utilisé par la chaîne respiratoire aboutit à la formation d'anion superoxyde. Les voies majoritaires de production d'ERO sont sous la dépendance de divers systèmes enzymatiques spécifiques (fig. 1). L'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène peuvent réagir avec des métaux comme le cuivre ou le fer pour aboutir à la formation du radical hydroxyl, médiateur principal responsable de la majorité des lésions. À côté des ERO, il existe des ERN dont le représentant majeur est le NO (fig. 1). Il est synthétisé par un complexe enzymatique, la NO synthase (NOS) dont il existe trois isoformes : neuronale (nNOS), endothéliale (eNOS) et inducible (iNOS). Le NO est une molécule peu réactive, mais qui devient toxique à forte concentration en permettant la formation d'ERN telles que le peroxytnitrite. L'organisme possède aussi des moyens de défenses antioxydantes qui sont de deux types : enzymatiques et non enzymatiques (31). Parmi les défenses enzymatiques, la superoxyde dismutase (SOD) catalyse la dismutation de l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Il en existe trois isoformes chez l'homme et elle jouerait un rôle fondamental dans le maintien de la vasodilatation induite par le NO en empêchant l'accumulation d'anions superoxyde (32, 33). La glutathion peroxydase est aussi une des défenses majeures de l'organisme. Elle catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène en utilisant l'oxydation du glutathion (34). La catalase qui est liée au NADPH transforme aussi le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène. Les défenses non enzymatiques sont nombreuses. Parmi les plus importantes, il faut noter le glutathion, l'albumine, les vitamines C et E.

En situation physiologique, l'oxydation phosphorylante des mitochondries conduit en permanence à la production d'ERO dont la concentration reste faible et stable grâce aux différentes défenses antioxydantes. Cet équilibre subtil, indispensable pour l'organisme, permet de moduler certaines voies de signalisation et de régulation, de prolifération ou de différenciation cellulaire et d'intervenir dans les phénomènes d'apoptose ou d'immunité (30, 35). Les ERO, essentiellement celles de la voie du NO, jouent un rôle fondamental dans la



**Fig. 1** – Principales voies de formation des espèces réactives oxygénées et défenses antioxydantes. NOS = NO synthase ; SOD = superoxyde dismutase ; MPO = myéloperoxydase ; GP = glutathion peroxydase ; GSS = glutathion réduit ; GSSH = glutathion oxydé ; ONOO<sup>•</sup> = peroxynitrite ; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = peroxyde d'hydrogène ; O<sub>2</sub><sup>•-</sup> = anion superoxyde ; OH<sup>•</sup> = radical hydroxyl ; HOCl = acide hypochloride.

régulation du tonus vasculaire, de l'adhésion plaquettaire et des lésions d'I/R. En raison de leur caractère hautement réactif, les ERO peuvent interagir avec toutes les structures cellulaires : lipides (peroxydation), protéines (nitrosamination) et ADN. Tout ceci explique leurs effets toxiques, mutagènes et cancérogènes. Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance redox qui peut être due à une production accrue d'ERO, une diminution des défenses antioxydantes ou une association des deux.

## Préconditionnement

Le preconditionnement ischémique est un mécanisme de protection endogène contre les lésions induites par I/R. Il consiste en la réalisation d'une ou plusieurs brèves périodes d'I/R non létales avant la survenue d'une I/R plus prolongée. Ce

mécanisme est ubiquitaire, c'est-à-dire qu'il existe au niveau de nombreux organes dont les reins. Décrit initialement dans le milieu des années 1980, Murry *et al.* (36) ont appliqué quatre périodes de 5 minutes d'ischémie myocardique suivies de 5 minutes de reperfusion chez le chien. Leurs résultats montraient une diminution d'environ 75 % de la taille de l'infarctus. Depuis cette description initiale, les effets bénéfiques ont été confirmés dans de nombreux modèles expérimentaux (37, 38), puis chez l'homme en 1993 (39). Une fois initié, le préconditionnement (PC) apporte deux fenêtres de protection. La classique fenêtre précoce débute dans les minutes qui suivent l'initiation et dure 1 à 2 heures. Le PC tardif apparaît vers la 24<sup>e</sup> heure et dure près de 72 heures (39). Bien que liés étroitement, ces deux PC se distinguent par plusieurs points. Le PC tardif est moins efficace, mais il n'est pas soumis à un effet plafond (40). Par ailleurs, leurs voies de signalisation sont différentes (40-42). Il est actuellement admis que le PC précoce passe surtout par l'ouverture des canaux mitochondriaux K-ATP dépendants, ce qui prévient l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondrial (MPTP) (43). D'autres récepteurs ou seconds messagers semblent aussi impliqués, comme l'activation des protéines kinases C, protéines kinases A et MAP-kinases. Les ERO sont également impliquées dans l'initiation du PC. Les voies de signalisation du PC tardif semblent dominées par la voie du NO avec un rôle central pour les NOS (44-48). Le NO serait responsable de la production d'ERO via les NOS et de l'ouverture des canaux K-ATP dépendants (49). Tout ceci activerait la transcription de gènes des facteurs de transcription protéiques par l'intermédiaire du NF-kappaB. Le temps nécessaire aux synthèses protéiques telles que les protéines du stress thermique ou protéines antioxydantes expliquerait le délai nécessaire au PC tardif. Il est important de noter que le PC est un phénomène intra- et inter-organe, qui peut être déclenché d'une zone adjacente à une autre (48), ou d'un organe à un autre (49). C'est le cas pour deux muscles squelettiques, mais aussi pour le cœur et le rein (50). Dans ce dernier cas, l'application d'une courte période d'ischémie à un rein permettrait de conférer une protection myocardique équivalente à l'occlusion brève d'une artère coronaire.

Parallèlement au PC ischémique classique, il existe d'autres mécanismes non ischémiques de déclenchement du PC tels que l'hypoxie, le stress thermique ou le pacing rapide (39). Enfin, il existe aussi des moyens pharmacologiques tels que l'adénosine, la bradykinine, l'endothéline 1, l'acétylcholine, l'angiotensine et les agonistes des récepteurs adrénergiques (39). Parmi les agents anesthésiques, les deux plus importants sont les opioïdes et les agents halogénés.

Il est utile de préciser que les résultats sont variables du fait de modèles expérimentaux différents de par l'espèce et le niveau d'intégration utilisé (cellule, organe, organisme entier). Il est évident dans ce dernier cas que des cellules n'auront pas le même comportement qu'un organisme entier en termes d'interactions. Enfin, la variabilité des résultats rapportés peut aussi s'expliquer en partie par le type de protocole utilisé pour déclencher le PC. Il découle de ces données qu'il est difficile de proposer une durée standard d'ischémie capable d'induire un PC ischémique.



## **Ischémie/reperfusion, stress oxydant et insuffisance rénale aiguë**

### **Rôle du stress oxydant dans l'insuffisance rénale aiguë**

Le rôle du stress oxydant dans le développement de l'IRA est largement admis. Dans ce schéma physiopathologique, le NO représente le messager de choix (17, 20, 24, 51, 52). Au niveau macroscopique, le stress oxydant induit une perméabilité microvasculaire rénale et une inflammation liées à l'accumulation de monocytes-macrophages et de polynucléaires neutrophiles, à une dénaturation des protéines au niveau du rein et à une dysfonction endothéliale (53). Les conséquences cliniques sont diverses : la nécrose tubulaire aiguë est dominante (53), mais elle peut aussi s'accompagner de glomérulonéphrite (54), de vascularites, d'athérome (55). Sur un plan microscopique, le stress oxydant de l'I/R entraîne la formation d'ERO et de NO, ce qui aboutit à la synthèse d'un métabolite cytotoxique principal : le peroxynitrite. Cette molécule induit la cascade de la peroxydation des lipides et ainsi une augmentation de la perméabilité des membranes plasmiques, lysosomales, mitochondriales et des lésions de l'ADN (56). Ces processus sont caractérisés par une multiplicité de réactions chimiques au centre desquelles l'on retrouve la cytotoxicité du NO et la formation de son métabolite, le peroxynitrite (21, 24). Ainsi, le peroxynitrite, via un phénomène de stress oxydant, paraît jouer un rôle central dans l'apparition d'une IRA. La physiopathologie de l'IRA est étroitement liée aux lésions des cellules de l'épithélium tubulaire.

### **Insuffisance rénale aiguë et stress oxydant : quelles situations cliniques ?**

#### ***Néphropathie induite par les produits de contraste iodés***

La néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NIPCI) se définit comme la survenue d'une détérioration de la fonction rénale dans les 2 à 4 jours qui suivent une exposition à un produit de contraste iodé (PCI), quelle que soit la procédure engagée (artériographie, tomодensitométrie) (57, 58). Le diagnostic repose sur des critères peu précis : augmentation de la créatininémie de 40 à 100  $\mu\text{mol/L}$  ou de 25 % en quelques heures. Du fait de ces difficultés diagnostiques, son incidence est variable selon les auteurs. La NIPCI représente la 3<sup>e</sup> cause d'IRA, soit environ 10 % de l'ensemble des IRA (57-59). Chez les patients sans facteur de risque, son incidence reste faible, de 2 à 3 % (60). En revanche, elle survient chez 10 à 45 % des patients avec facteurs de risque (61-65). Ces facteurs de risque sont bien connus, incluant avant tout la dysfonction rénale préalable et le diabète, mais aussi l'hypovolémie, la

déshydratation, l'insuffisance cardiaque et l'âge avancé (66, 67). La NIPCI est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité. Sa pathogénie reste mal élucidée et fait référence à deux mécanismes principaux (57, 58). L'injection de PCI induit des modifications circulatoires avec une vasoconstriction artérielle prolongée et une redistribution de la vascularisation intrarénale aux dépens de la médullaire externe. Ceci aboutit à une ischémie rénale comme en témoigne la baisse de  $PO_2$  intramédullaire (68). Le second mécanisme est celui d'une toxicité tubulaire directe en rapport avec une atteinte des cellules endothéliales, une production d'ERO et des lésions apoptotiques. Ces modifications semblent rapportées en grande partie à l'hypersmolarité des PCI. L'effet direct des PCI sur les tubules rénaux via le stress oxydant semble primer sur les troubles circulatoires. Ainsi, Drager *et al.* (69) ont démontré que les patients atteints d'une IRA légère à modérée après injection de PCI présentaient des taux urinaires élevés de marqueurs du stress oxydant. Les autres mécanismes impliqués sont l'obstruction intratubulaire, la déviation de la courbe de dissociation de l'hémoglobine et des phénomènes immunologiques.

### ***Situations d'ischémie/reperfusion***

Elles se rencontrent dans de nombreuses situations. Parfois, il s'agit d'atteinte mécanique directe macroscopique comme dans les situations de clampage au cours de chirurgie de l'aorte ou comme dans l'arrêt circulatoire. Les autres situations correspondent à tous les états de bas débit sanguin ou états de choc quelle que soit son origine (cardiogénique ou septique). L'I/R aboutit à des modifications biochimiques et morphologiques responsables de la dysfonction rénale. Le stress oxydant avec production d'ERO et ERN est responsable de la production de cytokines inflammatoires et d'apoptose.

### ***Greffe rénale***

La greffe rénale expose particulièrement le rein au risque d'IRA par lésions d'ischémie/reperfusion. Le rein prélevé sur donneur en état de mort encéphalique subit des modifications hémodynamiques fréquentes, mais aussi l'injection de produits de contraste iodés nécessaire au diagnostic de mort encéphalique. Ce même rein qui est greffé est obligatoirement soumis à plusieurs épisodes d'ischémie (chaude lors du prélèvement et de la greffe) et froide (lors de la conservation du rein), suivis d'une reperfusion au moment de la transplantation (70-72).

### ***Âge avancé***

L'âge avancé cause des détériorations progressives de la structure et de la fonction rénale. Une synthèse aberrante d'ERO a été impliquée au cours des phénomènes d'ischémie/reperfusion et de la vieillesse (53).

## Applications thérapeutiques

Il est important de souligner qu'il n'existe à ce jour aucune thérapeutique ayant fait preuve d'efficacité dans le traitement de l'IRA. Les traitements actuels se tournent vers une action préventive. Fondées sur les connaissances physiopathologiques récentes de l'IRA, de nombreuses voies thérapeutiques semblent se développer, comme les antioxydants, les vasodilatateurs ou le préconditionnement. Néanmoins, la majorité des résultats bénéfiques ne sont retrouvés que dans des modèles expérimentaux et ne peuvent en aucun cas être extrapolés à la pratique clinique.

### Antioxydants

Les traitements antioxydants agissent en détoxifiant les radicaux libres. Parmi ceux-ci, le plus important est le glutathion dont la synthèse peut être augmentée par la N-acétylcystéine (NAC). Cette dernière est le seul traitement ayant été évalué en clinique et fait preuve pour certains d'une efficacité. D'autres molécules telles que les SOD, catalases, chélateur du fer, allopurinol, et vitamines C et E diminuent et captent les radicaux libres.

#### *N-acétylcystéine*

La NAC agit directement en inactivant principalement les radicaux hydroxyles, aboutissant à la formation de NAC-disulfide (30, 57, 58, 73, 74). Son effet sur l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène est moindre. La NAC possède également des effets antioxydants indirects en stimulant la synthèse de glutathion grâce à la glutathion réduite (GSH) (75). Plusieurs études expérimentales réalisées sur des reins soumis à une I/R ou autre situation de stress oxydant ont montré un effet bénéfique de la NAC (76-80). L'effet antioxydant de la NAC se traduit dans ces situations par une augmentation de concentrations intrarénales de GSH. Une partie des effets bénéfiques de la NAC est attribuée à des effets indirects vasodilatateurs via la voie du NO. Ainsi la NAC améliore la microcirculation, en particulier l'hypoperfusion médullaire rénale, dans des modèles d'I/R produits par occlusion de la veine cave inférieure (81, 82). Conesa *et al.* (82) mettent en évidence l'implication de la voie du NO puisque l'administration préalable d'un inhibiteur de la NOS (L-NAME) abolit ces effets bénéfiques. Les mêmes résultats ont été observés avec des modèles de NIPCI (83). Néanmoins, l'effet vasodilatateur de la NAC ne semble pas totalement et exclusivement médié par la voie du NO. Certaines données expérimentales montrent aussi l'implication du système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (84). Au total, expérimentalement la NAC a des effets antioxydants directs qui passent principalement par le GSH. Elle possède aussi des effets indirects vasodilatateurs médiés partiellement par la voie du NO.

L'intérêt de la NAC en pratique clinique a été soulevé en 2000 par le travail de Tepel *et al.* (85). Cette équipe a comparé en double aveugle deux groupes de patients avec dysfonction rénale préexistante et devant bénéficier d'un scanner injection de PCI. Comme actuellement recommandé, la prise en charge de tous les patients reposait sur une hyperhydratation par sérum salé à 0,45 % dans les 12 heures précédant la procédure. Les patients d'un des deux groupes recevaient en plus de la NAC par voie orale à faible dose (600 mg x 2) la veille et le jour du scanner. Les résultats montrent un taux d'IRA significativement plus élevé dans le groupe placebo *versus* celui recevant la NAC (21 % *versus* 2 %). De nombreuses études cliniques ont fait suite à ce travail, principalement orientées sur les NIPCI dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Les résultats restent controversés, certains ayant montré des effets bénéfiques (61-64, 86-89), alors que d'autres non (65, 90-93). Plusieurs méta-analyses ont également abouti à des résultats divergents, en faveur d'une prévention de la NIPCI par la NAC (94-96) ou non (97-101). Ces divergences s'expliquent de différentes façons : hétérogénéité des patients avec des degrés d'insuffisance rénale préalable variable, critères d'efficacité variables, posologies, moment et voies d'administration de la NAC différents. L'innocuité, le faible coût et la bonne tolérance de la NAC poussent plusieurs auteurs à recommander son administration préventive dans la NIPCI, et ce malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité (57, 58, 91, 102). Son administration est d'autant plus justifiée que le patient présente des facteurs de risque (diabète, insuffisance rénale). La NAC peut être administrée par voie orale, mais aussi intraveineuse en cas d'urgence (91). La posologie optimale n'est pas encore définie. Certains auteurs préconisent le protocole faible dose, soit 600 mg x 2 pendant 2 jours (58, 85). Il semble, néanmoins, que l'administration de plus fortes doses (1 000-1 200 mg x 2) (57, 102, 103) ou encore 150 mL/kg en 30 min IV avant procédure suivie de 50 mL/kg en 4 heures (91), soit plus efficace, surtout si de grandes quantités de PCI sont injectées.

En dehors des travaux orientés sur la NIPCI, il n'existe que très peu de données dans la littérature (104). Une étude expérimentale a évalué les effets de l'administration de NAC chez des rats soumis à une greffe de rein autologue (105). Les auteurs montrent une baisse significative des marqueurs métaboliques de l'I/R, mais pas de modification de la créatininémie ou de la morphologie rénale des reins prétraités par NAC par rapport à ceux non prétraités. Dans une étude clinique préliminaire, Sibon *et al.* (106) n'ont pas retrouvé d'amélioration de reprise de la fonction rénale chez des greffés rénaux provenant de donneurs traités en préventif par de la NAC.

Dans tous les cas, le meilleur traitement préventif reste encore l'hydratation optimale par sérum salé (0,9 % ou 0,45 %). Quant aux propriétés des PCI, le débat entre agents ioniques et non ioniques reste ouvert avec un léger avantage en faveur des agents non ioniques (107). Les PCI isoosmolaires sembleraient également générer un stress oxydant moindre (108), mais ces données restent actuellement controversées. L'absence de preuve d'une quelconque efficacité de la NAC dans le contexte de l'IRA périopératoire a conduit à ne pas recommander ce produit (109).

## **Autres antioxydants**

Un travail récent a mis en évidence le rôle protecteur de la SOD sur des reins de souris soumis à une I/R (110). À l'inverse, dans une étude clinique randomisée, il a été montré que l'administration de SOD recombinante n'avait aucun effet préventif sur la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë postgreffe (111). Ces données semblent soutenues par un autre travail clinique qui ne montre pas de différence dans les activités de la SOD, des catalases et glutathion peroxydases entre les reins avec reprise normale ou retardée de la fonction rénale (112). Une étude a pu montrer un bénéfice à l'administration d'un mélange de vitamines C et E avant la reperfusion chez des patients transplantés (113). L'allopurinol, administré dans un modèle d'I/R chez le rat, a conduit à une diminution des lésions d'atrophie tubulaire (114).

Au total, aucune donnée ne peut soutenir actuellement l'utilisation systématique d'un quelconque de ces produits. Néanmoins, devant leur totale inocuité, il n'est pas interdit de les prescrire durant les 48 heures qui suivent l'agression rénale.

## **Autres traitements**

Ils seraient susceptibles d'avoir un effet protecteur en agissant sur la balance vasoconstriction/vasodilatation, sur les processus inflammatoires ou autres modifications biochimiques. Plusieurs des molécules testées peuvent agir sur ces phénomènes. Parmi celles-ci, les plus étudiées sont celles qui modulent la voie du NO (inhibiteurs de la NOS). La stimulation de la voie du NO par la NOS devrait théoriquement avoir des effets bénéfiques grâce à la fois à ses effets vasodilatateurs et antioxydants. Cependant, en forte concentration, le NO, et plus particulièrement le peroxynitrite, ont probablement des effets délétères prooxydants (20-22). La modulation de la balance vasoconstriction/vasodilatation est théoriquement possible en utilisant soit des agents vasodilatateurs dopaminergiques (dopamine, dopexamine, fénoldopam) ou non (théophylline), soit des antagonistes de l'endothéline (phosphoramidon), de l'adénosine ou encore le facteur atrial natriurétique (FAN). Enfin, une autre cible thérapeutique peut consister en une inhibition des processus inflammatoires en utilisant des bloqueurs du thromboxane, des inhibiteurs calciques ou du PAF. Il faut souligner que la plupart des travaux restent du domaine expérimental et évaluent les effets de plusieurs molécules associées. Il est ainsi aisé de comprendre les divergences observées dans les données actuellement à notre disposition. Celles-ci sont conditionnées par le modèle, le moment, la posologie, l'association de molécules, autant de paramètres variables selon les études.

Plusieurs études expérimentales montrent le rôle protecteur du NO dans les modèles d'I/R rénale, en administrant en préventif soit un inhibiteur de l'iNOS (17, 18, 115), soit un donneur de NO (19, 57, 70, 116-118). L'association antioxydant (NAC), donneur de NO (nitroprussiate sodique) et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline 1 (phosphoramidon), semble également

diminuer les lésions d'I/R rénales en agissant sur plusieurs processus : effet anti-inflammatoire avec diminution des cytokines pro-inflammatoires, inhibition de l'expression de iNOS, et diminution des phénomènes d'apoptose (70, 72, 119). À l'inverse, d'autres auteurs montrent plutôt un bénéfice à l'utilisation d'inhibiteurs de l'iNOS seuls (20, 52) ou associés à un antioxydant (21) ou un vasodilatateur antagoniste de l'adénosine (71). Dans un travail récent, Nakajima *et al.* (22) ont étudié les effets d'un donneur de NO administré avant et 6 heures après l'I/R rénale. Leurs résultats montrent que le traitement pré-I/R induit des effets protecteurs rénaux, alors qu'au contraire ils aggravent la dysfonction rénale s'il est administré en post-I/R. Le mécanisme en cause semble la surproduction en peroxy-nitrite. Aucune donnée clinique ne permet actuellement de préconiser un inhibiteur ou un activateur de la voie du NO dans le traitement préventif de l'IRA.

Le FAN (anaritide), par ses effets vasodilatateurs, pourrait augmenter le débit de filtration glomérulaire et diminuer la réabsorption rénale de sodium. Néanmoins, la preuve de son efficacité n'est pas faite. Ainsi, son intérêt dans l'amélioration de la fonction rénale n'est pas confirmé en cas d'IRA par nécrose tubulaire aiguë surtout si le patient n'est pas oligurique (120), en postopératoire de chirurgie abdominale lourde (121), ou pour la prévention des NIPCI (122).

Les antagonistes des canaux calciques ont pu montrer un intérêt dans le cadre de la transplantation rénale et des NIPCI (123-126). Cependant, en dehors de ce contexte, l'administration de cette classe de molécules peut être délétère du fait de ses effets hypotenseurs. Parmi les agents dopaminergiques, la dopamine comme la dopexamine ne montrent aucun effet préventif ou curatif de l'IRA en réanimation ou dans le contexte postopératoire (127-130). Trois études cliniques menées en chirurgie cardiovasculaire, attribuent des effets protecteurs et préventifs du fénoldopam sur l'IRA postopératoire (131-133). Néanmoins, cette molécule n'est pas disponible en France et ces résultats préliminaires méritent confirmation dans d'autres études. D'autres molécules restent en cours d'expérimentation comme le resvératrol, la L-carnitine, la molsidomine ou l'acide ascorbique.

## Préconditionnement rénal

Comme pour d'autres organes, le PC rénal pourrait offrir un intérêt majeur dans la prévention de l'IRA (134). Le PC ischémique rénal a déjà été décrit il y a plus de 20 ans (135, 136). Les seules données disponibles dans la littérature ne sont malheureusement que des données expérimentales.

Du fait de la grande variabilité des protocoles et des modèles, les effets du PC ischémique restent controversés, rendant impossible de préconiser un protocole précis. De nombreuses études rapportent plutôt des effets bénéfiques du PC ischémique sur l'I/R rénale (105, 137-141). Ainsi, sur des modèles d'I/R rénale, le PC ischémique diminue la créatininémie précocement (j1). Riera *et al.* (140) montrent que le PC ischémique permet une baisse prolongée de la créatininémie

(jusqu'à j7) après l'I/R et une amélioration des lésions évaluées en histologie. Il est important de souligner que toutes ces études réalisent des protocoles avec PC ischémique de très courtes périodes de 2-3 minutes (137, 138), 8 minutes (141), ou encore 15 minutes (140) et répétées deux à trois fois. Fuller *et al.* (105) ont évalué les effets d'un seul PC ischémique de 15 minutes suivi de 10 minutes de reperfusion avant l'I/R froide d'un greffon rénal chez le rat. Leurs résultats montrent que le PC ischémique améliore le délai de reprise de la fonction rénale. À l'inverse, d'autres auteurs ne retrouvent aucun effet du PC ischémique en cas d'I/R rénale (132-146).

Les effets du PC pharmacologique par les halogénés sont aussi l'objet de nombreux débats. Hashiguchi *et al.* (147) ont montré que le PC par isoflurane diminuait l'urée et la créatinine de reins de rats soumis à une I/R. À l'inverse, Lee *et al.* (148) n'ont retrouvé aucun effet bénéfique du PC, quel que soit l'halogéné administré. Cependant, un effet PC est observé, si l'halogéné est administré non pas en prétraitement mais pendant la période d'ischémie, avec une efficacité moindre pour le desflurane. Il semble également que le PC rénal procure une protection tardive, du 8<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour après le déclenchement du phénomène (149). Ceci évoque une modification probable de l'expression génomique.

Plusieurs mécanismes d'action du PC sont évoqués. Le premier fait intervenir l'adénosine et ses récepteurs. L'activation par des agonistes sélectifs des récepteurs à l'adénosine A1 et A2 améliore les lésions d'I/R, alors que les antagonistes de ces récepteurs au contraire, les aggrave (141, 150, 151). Les récepteurs A3 semblent jouer un rôle délétère (141). Ce mécanisme est également soutenu par le travail de Lee *et al.* (152) qui montre que les souris knockout pour les récepteurs A1 présentent une aggravation des lésions rénales d'I/R. Ces récepteurs de l'adénosine pourraient intervenir *via* les voies des kinases (MAP kinases, protéines kinases, thyrosine kinases) (150), mais aussi en diminuant les phénomènes inflammatoires, l'apoptose et la nécrose (151). La médiation, au moins partielle, par la voie du NO, en particulier la voie de la L-arginine, semble aussi impliquée dans le PC (134, 153, 154). L'enzyme clé qui jouerait un rôle dans cette cascade serait la NOS endothéliale. Les effets bénéfiques du PC seraient aussi en partie attribuables à des effets anti-inflammatoires en rapport avec une diminution des lésions endothéliales et une diminution des cytokines proinflammatoires (147-149, 155). Ces effets résulteraient de modifications de régulation de nombreuses voies telles que les voies des protéines kinases, des ICAM-1 et du NF-kappaB. Enfin, le PC pourrait améliorer les lésions d'I/R grâce à des effets antiapoptotiques et antinécrotiques (149, 155, 156).

Au total, le PC ischémique rénal présente quelques particularités par rapport au système cardiovasculaire. Il doit faire appel à des séquences d'I/R courtes et répétées. Le PC pharmacologique par halogénés ne semble présent qu'en cas d'administration au cours de l'ischémie. Les effets bénéfiques du PC rénal font probablement intervenir un mécanisme spécifique qui est l'activation des récepteurs de l'adénosine A1 (et A2), mais aussi des phénomènes non spécifiques anti-inflammatoires et antinécrotiques. Il n'existe actuellement aucune donnée clinique et l'extrapolation à l'homme reste impossible.

## Conclusion

L'ischémie/reperfusion est la cause majeure de l'insuffisance rénale aiguë. Elle est responsable de lésions structurales et biochimiques majeures qui surviennent principalement lors de la reperfusion. Les lésions structurales touchent l'endothélium, mais aussi les cellules épithéliales tubulaires. Les modifications biochimiques sont l'expression d'une cascade de réactions de type stress oxydant. Toutes ces modifications s'associent à une activation des processus non spécifiques de l'inflammation. De nombreuses thérapeutiques visent à enrayer tous ces processus. Les plus étudiées sont les molécules antioxydantes, dont le chef de file est la N-acétylcystéine, seule molécule ayant fait preuve d'une certaine efficacité dans la prévention des néphropathies induites par les produits de contraste iodés. D'autres traitements visent à moduler la balance vasoconstriction/vasodilatation rénale. Parmi ceux-ci, les molécules qui agissent sur la voie du NO directement ou par l'intermédiaire de la NO synthase ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales avec des données qui restent très divergentes.

Le préconditionnement rénal est de nos jours décrit uniquement sur des modèles expérimentaux. Qu'il s'agisse du préconditionnement ischémique ou pharmacologique (halogénés), les résultats sont encore très controversés.

Au total, malgré les nombreuses voies thérapeutiques proposées pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë, aucune n'apporte de preuve formelle d'une quelconque efficacité en pratique clinique. Des études complémentaires sont nécessaires pour avancer dans ce domaine.

## Références

1. Dobashi K, Ghosh B, Orak JK *et al.* (2000) Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 205: 1-11
2. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M (1998) A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 38: 291-300
3. Kelly KJ, Molitoris BA (2000) Acute renal failure in the new millennium: time to consider combination therapy. *Semin Nephrol* 20: 4-19
4. Lefer AM, Lefer DJ (1993) Pharmacology of the endothelium in ischemia reperfusion and circulatory shock. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33: 71-90
5. Lien YH, Lai LW, Silva AL (2003) Pathogenesis of renal ischemia/reperfusion injury: lessons from knockout mice. *Life Sci* 74: 543-52
6. Cutrin JC, Perrelli MG, Cavalieri B *et al.* (2002) Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effects of ischemic preconditioning. *Free Radic Biol Med* 33: 1200-8
7. Lum H, Roebuck KA (2001) Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: C719-41
8. Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV *et al.* (1999) Endothelin upregulation and localization following renal ischemia and reperfusion. *Kidney Int* 55: 1011-8



9. Ambrossio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC (1989) Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of post-ischemic blood flow. *Circulation* 80: 1846-61
10. Sutton TA, Mang HE, Campos SB *et al.* (2003) Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F191-8
11. Padanilam BJ (2003) Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F608-27
12. Molitoris BA, Marrs J (1999) The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med* 106: 583-92
13. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC (1999) Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 34: 384-99
14. Kribben A, Wieder ED, Wetzels JF *et al.* (1994) Evidence for role of cytosolic free calcium in hypoxia-induced proximal tubular injury. *J Clin Invest* 93: 1922-9
15. Singh I, Gulati S, Orak JK, Singh AK (1993) Expression of antioxidant enzymes in rat kidney during ischemia-reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 125: 97-104
16. Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M (1998) The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol* 60: 619-42
17. Walker LM, Walker PD, Imam SZ *et al.* (2000) Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-Iminoethyl)lysine. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 417-22
18. Katsuyama K, Shichiru M, Marumo F, Hirata Y (1998) NO inhibits cytokine-induced iNOS expression and NF-kappaB activation by interfering with phosphorylation and degradation of IkappaB-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1796-802
19. Garcia-Criado FJ, Eleno N, Santos-Benito F, Vandunciel JJ, *et al.* (1998) Protective effect of exogenous nitric oxide on the renal function inflammatory response in a model of ischemia-reperfusion. *Transplantation* 66: 982-90
20. Ling H, Edelstein C, Gengaro P, Meng X, *et al.* (1999) Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 276: G572-5
21. Zahmatkesh M, kadhodae M, Arab HA, Shams S (2006) Effects of co-administration of an iNOS inhibitor with a broad-spectrum reactive species scavenger in rat renal ischemia/reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol* 103: e119-25
22. Nakajima A, Ueda K, Takaoka M *et al.* (2006) Opposite effects of pre- and postischemic treatments with nitric oxide donor on ischemia/reperfusion-induced renal injury. *J Pharmacol Exp Ther* 316: 1038-46
23. Zager RA, Burkhart KM, Gmur DJ (1995) Postischemic proximal tubular resistance to oxidant stress and Ca<sup>2+</sup> ionophore-induced attack. Implications for reperfusion injury. *Lab Invest* 72: 592-600
24. Mark LA, Robinson AV, Schulak JA (2005) Inhibition of nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 129: 236-41
25. Williams P, Lopez H, Britt D *et al.* (1997) Characterization of renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 37: 1-7
26. Shanley PF, Rosen MD, Brezis M *et al.* (1986) Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *Am J Pathol* 122: 462-8
27. Boros P, Bromberg JS (2006) New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant* 6: 652-8
28. Drogue W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47-95
29. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D (2001) Antioxidant therapy: a next pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemic-reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 53: 135-59
30. Tylicki L, Rutkowski B, Hörl WH (2003) Antioxidants: a possible role in kidney protection. *Kidney Blood Press Res* 26: 304-14

31. Halliwell B, Gutteridge JMC (1989) *Free radicals in Biology and Medicine* (2nd ed) Oxford UK, Clarendon
32. Schnakenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS (1998) Normalisation of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension* 34: 59-64
33. Fridovich I (1995) Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 64: 1982-91
34. Arthur JR (2000) The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci* 57: 1825-35
35. Thannickal VJ, Fanburg BI (2000) Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 27: 1005-28
36. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124-36
37. Cave AC, Hearse DJ (1992) Ischaemic preconditioning and contractile function: studies with normothermic and hypothermic global ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 24: 113-23
38. Lawson CS, Coltart DJ, Hearse DJ (1993) "Dose"-dependency and temporal characteristics of protection by ischaemic preconditioning against ischaemia-induced arrhythmias in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 25: 1391-402
39. Yellon DM, Alkhgulaifi AM, Pugsley WB (1993) Preconditioning the human myocardium 342: 276-7
40. Dana A, Baxter GF, Walker JM, Yellon DM (1998) Prolonging the delayed phase of myocardial protection: repetitive adenosine A1 receptor activation maintains rabbit myocardium in a preconditioned state. *J Am Coll Cardiol* 31: 1142-9
41. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR *et al.* (2004) Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 100: 707-21
42. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M *et al.* (2003) Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 91: 551-65
43. Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O *et al.* (2004) Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology* 100: 581-8
44. Bolli R (2000) The late phase of preconditioning. *Circ Res* 87: 972-83
45. Shi Y, Hutchins WC, Su J *et al.* (2005) Delayed cardioprotection with isoflurane: role of reactive oxygen and nitrogen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H175-84
46. Kulisz A, Chen N, Chandel NS, Shao Z (2002) Mitochondrial ROS initiate phosphorylation in cardiomyocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L1324-9
47. Lebuffe G, Schumacker PT, Shao ZT, Anderson T (2002) NOS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial K-ATP channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H299-308
48. Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA *et al.* (1999) Rabbit heart can be "preconditioned" via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol* 277: H2451-7
49. Przyklenk K, Darling CE, Dickson EW, Whittaker P (2003) Cardioprotection "outside the box" the evolving paradigm of remote preconditioning. *Basic Res Cardiol* 98: 149-57
50. Moses MA, Addison PD, Neligan PC, Ashrafidour H (2005) Inducing late phase of infarct protection in skeletal muscle remove preconditioning: efficacy and mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R1609-17
51. Lopez-Nebolina F, Paez AJ, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH (1994) Role of nitric oxide in ischemia/reperfusion of the rat kidney. *Circ Shock* 44: 91-5
52. Chatterjee PK, Patel NS, Kvale EO *et al.* (2002) Inhibition of inducible synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 61: 862-71
53. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR *et al.* (2000) Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1562-74
54. Budisavljevic MN, Hodge L, Barber K *et al.* (2003) Oxidative stress in the pathogenesis of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F1138-48
55. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM (2002) The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-38

56. Noiri E, Nakao A, Uchida K *et al.* (2001) Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F948-57
57. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H (2004) Contrast Nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 44: 1763-71
58. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M (2004) N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 15: 251-60
59. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB *et al.* (1983) Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-8
60. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R (2005) Clinical and Experimental Evidence for Prevention of Acute Renal failure Induced by Radiographic Contrast Media. *J Pharmacol Sci* 97: 473-88
61. Durham JD, Caputo C, Dokko J *et al.* (2002) A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 62: 2202-7
62. Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S (2003) Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 58: 336-41
63. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P (2002) Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 40: 1383-8
64. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P *et al.* (2002) Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 40: 298-303
65. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW (2002) Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 89: 356-8
66. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL *et al.* (1997) Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103: 368-75
67. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ *et al.* (1989) Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 320: 143-9
68. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendhal HR (1998) Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 53: 698-702
69. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF *et al.* (2004) Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1803-7
70. Dobashi K, Singh I, Orak JK *et al.* (2002) Combination therapy of N-acetylcysteine, sodium nitroprusside and phosphoramidon attenuates ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *Mol Cell Biochem* 240: 9-17
71. Lin A, Sekhon C, Sekhon B *et al.* (2004) Attenuation of ischemia-reperfusion injury in a canine model of autologous renal transplantation. *Transplantation* 78: 654-9
72. Sekhon CS, Sekhon BK, Singh I *et al.* (2003) Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury by a triple drug combination therapy. *J Nephrol* 16: 63-74
73. Moldeus P, Cotgreave IA (1994) N-acetylcysteine. *Methods Enzymol* 234: 482-92
74. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J (1989) The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 6: 593-7
75. Shan XQ, Aw TY, Jones PD (1990) Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol Ther* 47: 61-71
76. Pincemail J, Defraigne JO, Detry O *et al.* (2000) Ischemia-reperfusion injury of rabbit kidney: comparative effects of desferrioxamine and N-acetylcysteine as antioxidants. *Transplant Proc* 32: 475-6
77. Burgunder J, Varriale A, Lauterburg B (1989) Effects of N-acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol administration. *Eur J Clin Pharmacol* 36: 127-31
78. Sehirli AO, Sener G, Satoroglu H, Ayanoglu-Dulger G (1993) Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Nephrol* 16: 75-80

79. Paller MS (1988) Renal work, glutathione and susceptibility to free radical-mediated postischemic injury. *Kidney Int* 33: 843-9
80. Scaduto RC, Martin VH (1991) Elevation of renal glutathione enhances ischemic injury. *Renal Physiol Biochem* 14: 259-70
81. Salom MG, Ramirez P, Carbonell LF *et al.* (1998) Protective effect of N-acetylcysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion. *Transplantation* 65: 1315-21
82. Conesa EL, Valero F, Nadal JC *et al.* (2001) N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R730-7
83. Heyman SN, Goldfarb M, Shina A *et al.* (2003) N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int* 63: 634-41
84. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE *et al.* (1993) N-acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 265: 1239-44
85. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C *et al.* (2000) Prevention of radiographic contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-4
86. Allaqaband S, Tumuluri R, Malok AM *et al.* (2002) Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 57: 279-83
87. Goldenberg I, Matetzki S, Shecter M *et al.* (2004) Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Eur Heart J* 25: 212-8
88. Oldenmeyer JB, Biddle WP, Mooss AN *et al.* (2003) Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 146: e23
89. Effrati S, Dishi V, Averbukh M *et al.* (2003) The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 64: 2182-7
90. Kay J, Chow WH, Chan TM *et al.* (2003) Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 289: 553-8
91. Baker CS, Wragg A, Kumar S *et al.* (2003) A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 41: 2114-8
92. Mac Neill BD, Harding SA, Bazari H *et al.* (2003) Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 60: 458-61
93. Vallero A, Cesano G, Pozzato M *et al.* (2002) Contrast nephropathy in cardiac procedure: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). *G Ital Nefrol* 19: 529-33
94. Birck R, Krzossok S, Markowetz F *et al.* (2003) Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362: 598-603
95. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG (2003) Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 92: 1454-8
96. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M (2004) Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 65: 1366-74
97. Gomes VO, Poli de Figueiredo CE, Caramori P *et al.* (2005) N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 91: 774-8
98. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A *et al.* (2004) N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 15: 761-9
99. Nallamothu BK, Shojamnia KG, Saint S *et al.* (2004) Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 117: 938-47
100. Bagshaw SM, Ghali WA (2004) Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2: 38-50
101. Alonso A, Lau J, Jaber BL *et al.* (2004) Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43: 1-9

102. Thomsen HS (2003) Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *Am J Roentgenol* 181: 1463-71
103. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S *et al.* (2004) Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol* 17: 159-65
104. Billinger M, Hess OM, Meier B (2004) Prevention of contrast-induced renal dysfunction by N-acetylcysteine: truth or myth? *Eur Heart J* 25: 188-9
105. Fuller TF, Freise CE, Feng S, Niemann CU (2005) Ischemic preconditioning improves rat kidney graft function after severe ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 37: 377-8
106. Sibon S, Giunti C, Orban JC *et al.* (2005) Administration de N-acétylcystéine (NAC) chez le donneur d'organes: effets sur la fonction des reins greffés [abstract]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005; 24: R450
107. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L *et al.* (1995) Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 47: 254-61
108. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG *et al.* (2003) Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348: 491-9
109. Conférence de Consensus (2005) La protection rénale périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 2: 85-234
110. Kim J, Kil IS, Seok YM *et al.* (2006) Orchiectomy attenuated post-ischemic oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in mice. A role for manganese superoxide dismutase. *J Biol Chem* 28: 20349-56
111. Schneeberger H, Illner WD, Abendroth D *et al.* (1989) First clinical experiences with superoxide dismutase in kidney transplantation. Results of a double-blind randomized study. *Transplant Proc* 21: 1245-6
112. Domanski L, Dolegowska B, Safranow K *et al.* (2006) Activity of CuZn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in erythrocytes in kidney allografts during reperfusion in patients with and without delayed graft function. *Clin Transplant* 20: 67-71
113. Rabl H, Khoschorur G, Colombo T *et al.* (1993) A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. *Kidney Int* 43: 912-7
114. Rhoden E, Teloken C, Lucas M *et al.* (2000) Protective effects of allopurinol in the renal ischemia-reperfusion in uninephrectomized rats. *Gen Pharmacol* 35: 189-93
115. Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS (1996) In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest* 97: 2377-83
116. Bird JE, Webb ML, Wasserman AJ *et al.* (1995) Comparison of a novel ETA receptor antagonist and phosphoramidon in renal ischemia. *Pharmacology* 50: 9-23
117. Vermulapalli S, Chiu PJ, Chintala M, Bernardino V (1993) Attenuation of ischemic acute renal failure by phosphoramidon in rats. *Pharmacology* 47: 788-93
118. Lopez-Neblina F, Toledo-Pereyra LH, Mirmiran M, Paez-Rollos AJ (1996) Time dependence of Na Nitroprusside administration in the prevention of neutrophil infiltration in the rat ischemic kidney. *Transplantation* 61: 179-83
119. Mehta A, Sekhon CPS, Giri S *et al.* (2002) Attenuation of ischemia/reperfusion induced MAP kinases by N-acetylcysteine, sodium nitroprusside and phosphoramidon. *Mol Cell Biochem* 240: 19-29
120. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN *et al.* (1997) Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculic Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 336: 828-34
121. Meyer M, Richter R, Forssmann WG (1998) Urodilatin: a natriuretic peptide with clinical implications. *Eur J Med Res* 3: 103-10
122. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC *et al.* (1998) Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-80
123. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M (1992) Positive effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int* 36 (suppl): S87-93

124. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A (1989) Prevention of radiocontrast-media induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1030-6
125. Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH (1987) Prevention of post-transplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol* 7: 287-91
126. Dugga KA, Mac Donald GJ, Charlesworth JA, Pussell BA (1985) Verapamil prevents post-transplant oliguric renal failure. *Clin Nephrol* 24: 289-91
127. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 356: 2139-43
128. Kellum JA, Decker JM (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis? *Crit Care Med* 29: 1526-31
129. Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J *et al.* (2000) Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomised, controlled multicenter study. *Crit Care Med* 28: 3417-23
130. Ralph CJ, Tanser SJ (2002) A randomised controlled trial investigating the effects of dopexamine on gastro-intestinal function and organ dysfunction in the critically ill. *Intensive Care Med* 28: 884-90
131. Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E *et al.* (2003) Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17: 491-4
132. Sheinbaum P, Craig I, Hazim J, Estrera A (2003) Contemporary strategies to preserve renal function during cardiac and vascular surgery. *Rev Cardiovasc Med* 4: S21-8
133. Halpenny M, Rushe C, Breen *Pet al.* (2002) The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 19: 32-9
134. Bonventre JV (2002) Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 43-8
135. Zager RA, Baltes LA, Sharma HM, Jurkowitz MS (1984) Responses of the ischemic acute renal failure kidney to additional ischemic events. *Kidney Int* 26: 689-700
136. Zager RA, Jurkowitz MS, Mirolo AH (1985) Responses of the normal rat kidney to sequential ischemic events. *Am J Physiol* 249 (pt2): F148-59
137. Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT (1999) Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU Int* 84: 489-94
138. Cochrane J, Williams BT, Banerjee A *et al.* (1999) Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail* 21: 135-45
139. Li FZ, Kimura S, Nishiyama A, Rahman M *et al.* (2005) Ischemic preconditioning protects postischemic renal function in anesthetized dogs: role of adenosine and adenine nucleotides. *Acta Pharmacol Sin* 26: 851-9
140. Riera M, Herrero I, Torras J *et al.* (1999) Ischemic preconditioning improves postischemic acute renal failure. *Transplant Proc* 31: 2346-7
141. Lee HT, Emala CW (2000) Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A(1) and A(3) receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F380-7
142. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C *et al.* (2006) Effect of sevoflurane preconditioning on ischaemic/reperfusion injury in the rat kidney in vivo. *Eur J Anaesthesiol* 23: 319-26
143. Islam CE, Mathei RT, Dinneen MD *et al.* (1997) Ischaemic-reperfusion injury in the rat kidney: the effect of preconditioning. *Br J Urol* 79: 842-7
144. Behrends M, Walz MK, Kribben A *et al.* (2000) No protection of the porcine kidney by ischaemic preconditioning. *Exp Physiol* 85: 819-27
145. Kosieradzki M, Ametani M, Southard JH, Mangino MJ (2003) Is ischemic preconditioning of the kidney clinically relevant? *Surgery* 133: 81-90
146. Jefayri MK, Grace PA, Mathie RT (1997) Attenuation of reperfusion injury in the rat kidney. *BJU Int* 85: 1007-13

147. Hashiguchi H, Morooka H, Miyoshi H *et al.* (2005) Isoflurane protects renal function against ischemia and reperfusion through inhibition of protein kinases, JNK and ERK. *Anesth Analg* 101: 1584-9
148. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y *et al.* (2004) Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology* 101: 1313-24
149. Park KM, Chen A, Bonventre JV (2001) Prevention of kidney ischemia-reperfusion induced functional injury and JNR, p38, and MAP kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem* 275: 11870-6
150. Lee HT, Emala CW (2002) Preconditioning and adenosine protect human proximal tubule cells in an in vitro model of ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 13: 2753-61
151. Lee HT, Gallos G, Nasr SH, Emala CW (2004) A1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol* 15: 102-11
152. Lee HT, Xu, H, Nasr SH *et al.* (2004) A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F298-306
153. Kotsch K, Francuski M, Pascher A *et al.* (2006) Improved long-term graft survival after HO-1 induction in brain-dead donors. *Am J Transplant* 6: 477-86
154. Ogawa T, Nussler AK, Tuzuner E (2001) Contribution of nitric oxide to the protective effect of ischemia preconditioning in ischemia-reperfusion rat kidneys. *J Lab Clin Med* 138: 50-8
155. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala CW (2006) Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F67-78
156. Lee HT, Xu H, Siegel CD, Krichevsky IE (2003) Local anesthetics induce human renal cell apoptosis. *Am J Nephrol* 23: 129-39

# Rein et sepsis

M.-R. Losser

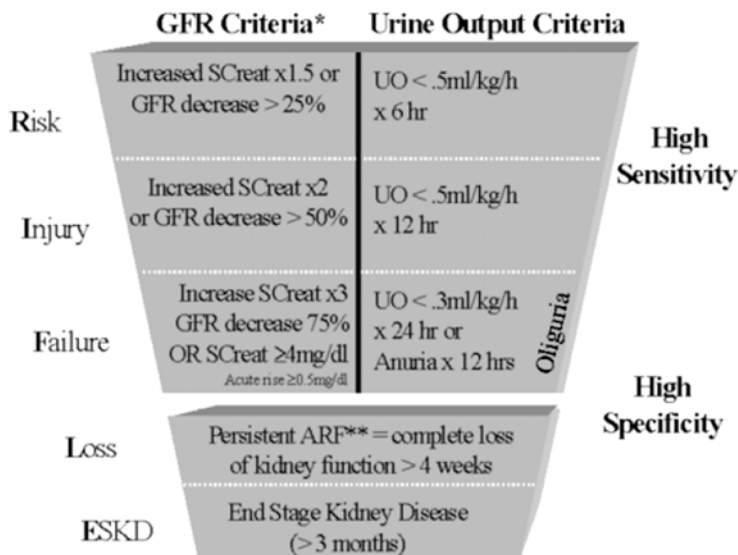
## Introduction

Considérant le rôle physiologique du rein dans l'homéostasie de l'organisme pour la gestion de l'eau, du sodium, du calcium, des métabolites azotés et de l'équilibre acido-basique, l'implication du rein dans la réaction inflammatoire ne va pas de soi (1). En effet, contrairement au poumon ou au foie, le parenchyme rénal ne contient pas une grande population de macrophages résidents ou de cellules immunitaires. Excepté l'endothélium vasculaire et les cellules mésangiales, le tissu rénal ne devrait pas être un site majeur de conflit inflammatoire au cours du sepsis. De surcroît, le rein participe de façon minimale à la clairance des micro-organismes, qui est principalement assurée par le foie, le poumon et la rate (2). Le rein est par ailleurs souvent décrit comme un spectateur innocent lésé au cours d'événements systémiques. Ces prémisses vont cependant être corrigées au fil des études.

Malgré une accumulation de connaissances physiopathologiques expérimentales concernant l'atteinte rénale au cours du sepsis (3), la prévention de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en contexte septique n'a pas beaucoup progressé hormis des mesures de bon sens quant aux conditions hémodynamiques (4, 5). Déjà la définition de l'IRA n'est pas unique loin s'en faut, mais en plus la description et la gradation de l'atteinte rénale au cours du sepsis ne sont qu'en cours de consensus (6). Cela va d'une situation à risque (diurèse  $< 0,5$  mL/kg/h pendant 6 heures avec une créatinémie augmentée de 1,5 fois) à l'insuffisance rénale en passant par un état de lésion rénale (diurèse  $< 0,5$  mL/kg/h pendant 12 heures avec une créatinémie augmentée de 2 fois). L'intérêt de ce travail est d'introduire le temps et la notion d'un continuum lésionnel (fig. 1).

La prévalence de l'IRA au cours du sepsis dépend de la sévérité de la maladie, de 19 % pour le sepsis à 23 % pour le sepsis sévère et 51 % pour le choc septique (7). Toutes ces définitions concernant le sepsis ont été récemment réactualisées





**Fig. 1** – Description d'un continuum dans l'atteinte rénale, d'après Bellomo *et al.* (6). DFG, débit de filtration glomérulaire ; DU : débit urinaire ; Créat. : concentration sanguine de créatine.

(8) afin de proposer un cadre cohérent de comparaison pour les différentes études cliniques. L'IRA au cours du sepsis est grevée d'une surmortalité (> 70%) par rapport à l'IRA non septique (45 %) (9). La mortalité constatée de l'IRA chez les patients de réanimation (60 %) est clairement sous-estimée par le score de SAPS II (mortalité prédite 45 %) (10).

## Physiopathologie de l'IRA septique

### Rôle de l'inflammation

Les cellules mésangiales participent à l'immunité innée, mais aussi adaptative, et l'étude du transcriptome permet de mettre en évidence des vagues successives d'expression de gènes variés, impliqués dans la synthèse de cytokines et chémokines, de radicaux libres, monoxyde d'azote, prostaglandines, etc. après exposition au LPS (11). Ces cellules sont ainsi capables de synthétiser les cytokines dont le TNF (*tumor necrosis factor*) en réponse au lipopolysaccharide (LPS) (12). Ces cellules jouent aussi un rôle majeur dans les lésions immunes au cours des néphrites (néphropathie à IgA, glomérulonéphrite proliférative). La libération locale de TNF par les cellules mésangiales provoque chez le rat une baisse du débit rénal et de la filtration glomérulaire (13).

Les cellules glomérulaires mésangiales portent le récepteur CD14 capable de lier le LPS bactérien alors que les cellules tubulaires n'en possèdent pas (1). De façon similaire, les cellules tubulaires ne sont pas équipées de Toll-like récepteur 4 (TLR4), capable d'induire la formation de cytokines par la fixation des agents pathogènes par des domaines de reconnaissance. Ainsi, il n'y a qu'une très faible réponse en cytokines pro-inflammatoires des cellules tubulaires en cultures lorsqu'elles sont exposées au LPS ou aux bactéries contrairement aux cellules épithéliales vésicales (14). Tout se passe comme si la défense immunitaire dirigée contre un micro-organisme devait se faire hors du rein, laissant le rôle de barrière avec une immunocompétence « agressive » à la vessie, ou en tout cas aux cellules tubulaires le plus éloignées possible du glomérule. Cependant, la survenue d'un sepsis peut modifier la distribution intrarénale de TLR4 : après ligature ponction du cæcum chez le rat, TLR4 apparaît dans tous les tubules jusqu'au glomérule et les vaisseaux rénaux (15), donnant au LPS ainsi accès aux cellules intrarénales avec son cortège inflammatoire.

Les cellules tubulaires corticales en culture sont en revanche capables de produire une chémokine, l'interleukine-8 (IL-8), après stimulation par l'IL-1 mais pas par les bactéries ou leur lipopolysaccharide, donc seulement si la réponse inflammatoire a déjà été induite. La production dirigée en basolatérale par ces cellules tubulaires d'IL-8, molécule chémoattractante pour les polynucléaires neutrophiles, pourrait jouer un rôle important dans l'initiation de l'afflux de cellules inflammatoires dans le parenchyme rénal (16). Diverses lésions tubulaires (obstruction, ou lésions toxiques) peuvent sensibiliser le rein au LPS, en augmentant la production de cytokines avec le recrutement des tubules proximaux dans la participation à la réponse inflammatoire (17).

La voie du monoxyde d'azote (NO), synthétisant le NO à partir de la L-arginine, est présente au niveau de différents sites rénaux (18). Au niveau vasculaire, c'est principalement un vasodilatateur, antiagrégant plaquettaire et leucocytaire. La NO synthétase endothéliale (eNOS) est présente constitutivement dans l'endothélium du glomérule, des artères afférentes et efférentes, des artères intrarénales et des vasa recta médullaires. La NOS neuronale est exprimée dans la macula densa en plus des nerfs rénaux. La détermination du rôle du NO dans la physiologie et la pathologie rénale repose sur l'utilisation d'inhibiteurs des NOS dont les effets peuvent être systémiques et locaux. L'injection systémique d'un inhibiteur de la NOS à dose vasopressive augmente le débit plasmatique rénal mais réduit la filtration glomérulaire, alors que l'application locale entraîne une vasoconstriction intrarénale et une baisse de la filtration glomérulaire. Chez des rats normovolémiques, les artéριοles afférentes corticales sont sous le contrôle d'une production locale de NO. Le NO synthétisé par la macula densa joue un rôle dans la balance glomérulotubulaire et l'excrétion de sodium. Des souris invalidées pour le gène de la eNOS ont un débit rénal abaissé avec une pression artérielle plus élevée et sont plus susceptibles de développer une insuffisance rénale par lésion tubulaire dans un modèle d'administration intrapéritonéale de LPS (19).

Au cours d'états inflammatoires, le NO est généré dans de nombreux types cellulaires par l'induction ubiquitaire de NOS inductible (iNOS). Les cellules

mésangiales sont une source importante de production de NO par la iNOS (20). Le NO peut prévenir la survenue de thrombose glomérulaire caractéristique du sepsis, alors que l'inhibition de la NOS aggrave cette thrombose dans un modèle d'injection de LPS chez le rat (21). Le NO est un radical capable de se lier aux radicaux libres oxygénés et former des peroxynitrites (22). Il peut être un antioxydant mais, lors de réactions inflammatoires massives, les peroxynitrites à leur tour peuvent avoir des effets adverses par leurs fonctions radicalaires propres. Les souris invalidées pour le gène de la iNOS ne développent cependant pas d'IRA après une ischémie-reperfusion (23). Le mécanisme n'est pas univoque, l'effet protecteur pourrait être relié à une hyperexpression de la *heat shock protein 72*, une molécule chaperon protégeant les structures moléculaires.

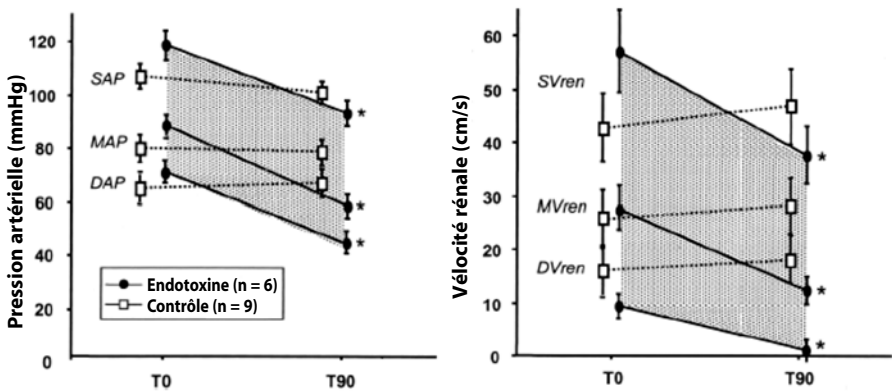
L'exposition préalable du rein au LPS le sensibilise à l'action délétère des radicaux libres, cet effet étant indépendant de modifications hémodynamiques (24). Les différents types cellulaires ne sont pas également sensibles à l'atteinte radicalaire. Cette différence est liée à leur divers contenu en enzymes et molécules pro- ou antioxydantes ou à la susceptibilité variable des membranes cellulaires à l'attaque radicalaire (25).

L'infiltration macrophagique est une constante de l'inflammation rénale, quoique peu décrite dans le sepsis, avec l'adhésion puis la migration à travers l'endothélium, et a été longtemps vue sous l'angle pro-inflammatoire avec destruction puis cicatrisation tissulaire. L'inflammation est maintenant plutôt vue comme une réponse hautement régulée à une agression, destinée à restaurer une fonction normale avec le minimum possible de lésions. Le rôle des macrophages devient beaucoup plus complexe dans le maintien de l'intégrité tissulaire, en surveillant les tissus pour détecter la présence d'une infection ou toute autre lésion, en répondant de façon appropriée quoique souvent destructrice aux agressions identifiées, en favorisant la résolution de l'inflammation aiguë et en facilitant ainsi la réparation tissulaire et la restauration d'une fonction normale (26). La stimulation des macrophages fait partie de la réponse immunitaire innée tout en augmentant leurs capacités cytotoxiques vis-à-vis des micro-organismes et en activant la réponse immunitaire adaptative (27). Par leur rôle de nettoyeurs en éliminant les cellules apoptotiques, les macrophages favorisent la réponse anti-inflammatoire (28). Il existe un trafic continu de macrophages vers le rein inflammé ainsi qu'une prolifération locale (29), contrebalancés possiblement par l'apoptose et sûrement par la migration rapide vers les ganglions lymphatiques de drainage (30). Localement, le macrophage peut se différencier en cellule dendritique (31) migrant vers les ganglions lymphatiques et permettant de transmettre des informations vers le reste du système immunitaire.

## Rôle de l'ischémie-reperfusion

L'hypoperfusion rénale est considérée comme le facteur prédominant de survenue de l'IRA dans le sepsis. Bien que l'impact du choc septique sur l'hémodynamique rénale globale a été bien résumé (32, 33), on connaît finalement

mal les modifications intrarénales. Une vasoconstriction intrarénales est communément décrite dans la littérature du choc endotoxique chez les primates (34), rats (35, 36, 37), lapins (38) et moutons (39). Si le débit rénal est préservé, on note cependant une redistribution intrarénales du débit vers la medula au dépend du cortex (37). La figure 2 montre l'évolution des vélocités rénales systolo-diastoliques lors de l'installation du choc endotoxique dans notre modèle de lapins sédatisés non réanimés (38). Là encore, la medula est préservée au dépend du cortex. Le cortex est surtout irrigué par les artéioles afférentes alors que la medula dépend des artéioles efférentes. Des études chez le rat ont montré une atteinte préférentielle afférente à la fois *in vivo* (36, 40) et *in vitro* (41), avec une vasoconstriction préglomérulaire réduisant le débit cortical, la pression glomérulaire hydraulique et donc le débit de filtration glomérulaire (DFG). De surcroît, une diminution du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire a pu être mesurée dans l'ischémie rénale chez le chien (42), aggravant la baisse globale du DFG. La réduction du DFG, qui abaisse la charge sodée tubulaire, peut ainsi avoir un rôle protecteur (pro-homéostatique) durant la nécrose tubulaire aiguë.



**Fig. 2** – Impact hémodynamique dans les 90 minutes suivant un bolus intraveineux d'endotoxine sur la pression artérielle systolique (SAP), moyenne (MAP) et diastolique (DAP) et les vélocités rénales systoliques (SVren), moyennes (MVren) et diastoliques (DVren). Noter la disparition du flux diastolique dans l'artère rénale dans le groupe septique. D'après Albert *et al.* (38).

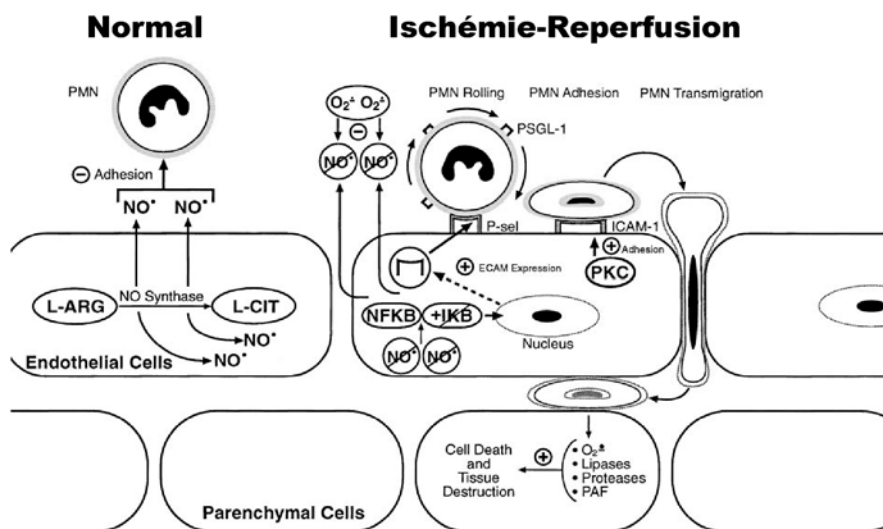
Un effet rénal direct du LPS n'a pas pu être montré dans des reins isolés, perfusés avec une solution acellulaire (43). On retrouve cependant une augmentation de l'expression de l'ARN messager de cytokines dans les cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires, dans un modèle de rein isolé perfusé avec une solution érythrocytaire (44). Le LPS altère l'hémodynamique de reins isolés (45) ou de néphrons juxtaglomérulaires (41) perfusés par du sang total. Ces observations suggèrent une participation importante des leucocytes circulants dans la réponse hémodynamique rénale au cours du sepsis.

## Lésions structurelles de l'endothélium et de l'épithélium tubulaire

L'ischémie reste donc la cause principale de l'IRA chez l'adulte (46). Elle entraîne des lésions structurelles de l'endothélium et de l'épithélium tubulaire.

### Lésion endothéliale

La *lésion endothéliale* est une étape primordiale dans l'agression tissulaire (47, 48) de l'ischémie-reperfusion et différents états de choc (49). C'est l'interface entre le sang et les signaux systémiques avec le parenchyme. La dysfonction endothéliale est principalement marquée par un relargage massif et précoce de radicaux libres oxygénés et une diminution profonde de la synthèse de monoxyde d'azote endothélial et donc une perte de ses propriétés antiaggrégantes (fig. 3). Parmi les



**Fig. 3** – La lésion endothéliale et ses conséquences au cours de l'ischémie reperfusion. En situation physiologique, le monoxyde d'azote (NO) synthétisé à partir de la L-arginine (L-Arg) dans la cellule endothéliale exerce une puissante action antileucocytaire (polynucléaires neutrophiles, PMNs) dans la microcirculation, et protège le tissu sous-jacent des lésions inflammatoires. Cependant, suite à l'ischémie-reperfusion, la synthèse de NO par la NO synthétase est considérablement diminuée, et le NO généré par les cellules endothéliales est rapidement inactivé par les anions superoxydes ( $O_2^-$ ). La diminution des concentrations de NO dans l'endothélium stimule l'activation du facteur de transcription nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), qui augmente l'expression en surface des molécules d'adhésion cellulaire endothéliale (ECAMs). L'augmentation de l'expression des P-sélectines (P-sel) entraîne le « rolling » des PMN *via* leurs ligands de haute affinité, la glycoprotéine liant la P-sélectine -1 (PSGL-1) sur le surface des PMN. L'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) régule l'adhésion stable et permet la migration des PMN. La protéine kinase C (PKC) participe aussi à l'adhésion des PMN. La sécrétion de médiateurs cytotoxiques dont le *platelet activating factor* (PAF) par les PMN entraîne la mort des cellules parenchymateuses et des lésions tissulaires. L-Cit, L-citrulline. D'après Léger *et al.* (47).

autres modifications de l'expression moléculaires, il existe une hyperexpression de l'endothéline-1 proportionnelle à la durée de l'ischémie, au niveau des capillaires péritubulaires chez le rat (50). Les lésions endothéliales structurales consistent en une fuite capillaire liée à la perte de jonctions intercellulaires. Dans un modèle d'ischémie-reperfusion rénale de la souris étudié en microscopie confocale, il y a une disparition de l'immunomarquage de la cadhérine, molécule constitutionnelle des jonctions endothéliales, après 24 heures de reperfusion, qui ne redevient normale qu'après 72 heures (51). Ceci est associé à une fuite interstitielle de dextrans marqués, avec une cinétique similaire à l'altération de l'immunomarquage. Ultimement, une apoptose endothéliale peut survenir.

### Lésions de l'épithélium tubulaire

Sur le versant épithélial, *les lésions et la mort* (nécrose ou apoptose) *des cellules tubulaires* sont le fait marquant de l'IRA et affecte les tubules de la medula externe (branche ascendante de l'anse de Henlé et la portion S<sub>3</sub> des tubes contournés proximaux).

La voie du récepteur de mort cellulaire (52) est initiée par la liaison d'un ligand Fas (FasL, dont la superfamille des cytokines TNF) à son récepteur Fas, qui résulte en un recrutement séquentiel de pro-caspase-8 et de molécules contenant des domaines de mort cellulaire (*death-domain containing molecules*). Un inhibiteur naturel de la voie des récepteurs de mort cellulaire peut bloquer ce recrutement de pro-caspase-8 à ce stade-là, alors que la proximité de plusieurs molécules de pro-caspase-8 entraîne son activation. La caspase-8 active d'une part la caspase-3 par protéolyse, ou peut activer une molécule Bax formant des pores dans la membrane mitochondriale et libérant le cytochrome *c*. En réponse à différents stress cellulaires stimulant l'apoptose, une voie intrinsèque mitochondriale est activée. Cette voie induit la translocation de molécules proapoptotiques de type Bax du cytosol vers la membrane mitochondriale et stimule la libération de cytochrome *c* de la mitochondrie vers le cytosol. Le cytochrome *c* s'associe d'autres molécules dont une caspase-9 pour former un apoptosome et activer la caspase-3. La mitochondrie libère aussi AIF (facteur induisant l'apoptose) et Endo G (endonucléase G), qui vont agir sur le noyau. Des inhibiteurs physiologiques de l'apoptose (IAPs) sont séquestrés par des molécules dont Smac/Diablo et les empêchent d'inhiber la caspase-3. Des molécules membres de la famille des Bcl2 sont transloquées et intégrées dans la mitochondrie et peut induire la mort cellulaire par nécrose en réponse aux stimuli de mort cellulaire. L'activation de la poly ADP-ribose polymérase (PARP) entraîne une déplétion en NAD<sup>+</sup> et peut induire une dépolarisation mitochondriale avec relargage de AIF.

En résumé, différents signaux de mort cellulaire sont donc possibles, mais passent par un mécanisme unique impliquant Bcl-2 et les mitochondries. Les effecteurs sont les caspases ou un facteur inducteur d'apoptose AIF. Toutes ces atteintes aboutissent au niveau de la mitochondrie à une stimulation de l'ouverture des mégapores des mitochondries, sous l'effet de la disparition de l'effet

protecteur d'une protéine Bcl-2. L'ensemble des protéines Bcl-2, Bax, Bad ont un effet régulateur permettant la fermeture ou l'ouverture de ces pores, et de libérer des substances (cytochrome *c* notamment) qui activent des enzymes ayant une activité de protéase à cystéine, qui atteint les protéines spécifiquement au niveau d'un aspartate (d'où le nom de caspase). Ces multiples voies sont encore incomplètement décrites quant à leur régulation temporelle (initiation/extinction) et spatiale (limitation à un organe ou un groupe de cellules), limitant pour l'instant les retombées thérapeutiques.

Les modifications structurales des cellules tubulaires sont d'abord une perte de l'intégrité du cytosquelette de l'actine (53). La famille des protéines dépolymérisantes de l'actine/cofiline (AC) est un facteur « dynamisant » du renouvellement des filaments d'actine et participe de façon essentielle aux processus cellulaires de polarisation cellulaire, d'endocytose, etc. Les AC sont inhibées par la phosphorylation. La déphosphorylation massive observée dès les 25 premières minutes d'ischémie rénale intervient dans la rupture des filaments d'actine des microvillosités des cellules tubulaires, entraînant la disparition de ces microvillosités, la perte des jonctions serrées et une altération de perméabilité cellulaire (54).

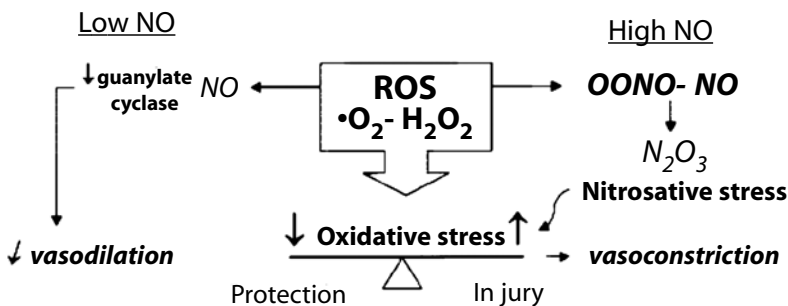
La perte de la polarité et de la bordure en brosse, puis une perte de l'intégrité des jonctions serrées (*tight junction*), s'accompagnent de l'apparition d'intégrines telle ICAM-1 (molécules d'adhésion intercellulaire) à la surface cellulaire. Ces intégrines permettent l'adhésion leucocytaire et une réaction inflammatoire avec synthèse de médiateurs cytotoxiques (55). Il existe une redistribution de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase de la membrane basolatérale vers la partie apicale participant à la baisse des transports liés au Na. Perdant leurs attaches, les cellules desquament dans la lumière tubulaire et l'obstruent. L'augmentation de la pression tubulaire entraîne une fuite du filtrat dans l'interstitium avec en conséquence des lésions des tubules proximaux. Les manifestations cliniques initiales sont une perte de la capacité de concentration urinaire avec la disparition du gradient médullaire, suivie d'une baisse du débit urinaire alors que les tubules se dénudent et s'obstruent.

## Altérations biochimiques

Les altérations biochimiques comportent surtout une *augmentation de la concentration intracytosolique en calcium* au cours de l'ischémie (56) avec l'activation de protéases et de phospholipases détruisant le cytosquelette (57) et une altération de la respiration mitochondriale. Malgré ces démonstrations expérimentales, il n'existe aucun argument clinique pour utiliser des inhibiteurs calciques dans la stratégie de préservation rénale. Les phospholipases  $\text{A}_2$  hydrolysent les phospholipides en acides gras libres et lysophospholipides, et altèrent ainsi la perméabilité des membranes cellulaires et mitochondriales. Les capacités bioénergétiques des cellules sont altérées. La peroxydation lipidique radicalaire rend les membranes plus susceptibles à l'action des phospholipases. Par ailleurs, l'acide arachidonique, un produit des phospholipases  $\text{A}_2$  est converti en

eicosanoïdes qui sont vasoconstricteurs et chémoattractants pour les neutrophiles (58). Il n'existe pas chez l'homme d'inhibiteurs spécifiques de la phospholipase  $A_2$  alors qu'il y a des données expérimentales prometteuses (59).

La reperfusion est la contrepartie obligatoire après une ischémie mais cause autant ou plus de dégâts que l'agression ischémique elle-même. Les *radicaux libres oxygénés* peuvent induire des lésions tissulaires par la peroxydation lipidique des membranes. Les sources de radicaux libres dans le rein sont les cyclo-oxygénases, la chaîne respiratoire mitochondriale, la xanthine oxydase, les oxydases du réticulum endoplasmique et les neutrophiles (60). Des radicaux dérivés de l'oxygène biologiquement pertinents dérivent d'une première réduction (l'addition d'un électron à une molécule d'oxygène) formant l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ , réaction observée durant la reperfusion ou après action de la xanthine oxydase. La réduction par deux électrons, catalysée par la superoxyde dismutase (SOD) aboutit au peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Finalement, un autre radical réduit de l'oxygène produit sous l'effet de catalases, le radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$ , est le plus réactif et le moins sélectif des radicaux. En résumé, la toxicité tissulaire de  $O_2^{\cdot-}$  résulte de l'interaction directe avec de nombreux types de molécules biologiques (ADN, ARN, catécholamines, stéroïdes, etc.), de sa dismutation par la SOD pour former  $H_2O_2$  et de la réduction concomitante de l'ion ferrique en ferreux. La réaction de ces deux produits génère le radical hydroxyle extrêmement toxique qui peut rompre des liaisons covalentes dans les protéines et les hydrates de carbone, causer la peroxydation lipidique et détruire les membranes cellulaires. Il y a trois stratégies disponibles pour « détoxifier » ou prévenir la formation locale de radicaux oxygénés : apporter localement la SOD, apporter une catalase ou un capteur de peroxyde tel que le NO (fig. 4), chélater (et ainsi inhiber) le fer qui catalyse cette réaction (61).



**Fig. 4** – L'équilibre entre les stress oxydatifs et nitrosants dépend du flux de monoxyde d'azote (NO). De faibles doses (1–2  $\mu M$ ) diminuent les lésions cellulaires causées par  $O_2^{\cdot-}$  et  $H_2O_2$  en interrompant les réactions de peroxydation lipidique. Les radicaux libres oxygénés inactivent le NO et ainsi réduisent la liaison du NO à l'hème de la guanylate cyclase. En conséquence, la relaxation vasculaire dépendant de la conversion du GTP en cGMP par la guanylate cyclase est diminuée en cas de stress oxydatif. Les effets directs du stress oxydatif sont aussi une vasoconstriction. D'après Rodriguez-Iturbe *et al.* (60).



## Polynucléaires neutrophiles et lésions de reperfusion

L'adhérence des polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'endothélium vasculaire est l'étape essentielle de l'extravasation de ces cellules dans le tissu parenchymateux (62). L'activation du complément, avec la formation locale de C5a, participe à la chémoattraction des PNN (63, 64). Les PNN libèrent alors les radicaux libres oxygénés et les enzymes de type protéase, élastase, myéloperoxydase qui endommagent les tissus (65). Ces molécules, en association avec le leucotriène B<sub>4</sub> (58) et le *platelet activating factor* ou PAF, augmentent la perméabilité vasculaire et augmentent la réaction inflammatoire. Les thérapeutiques visant à bloquer l'adhésion leucocytaire ou à dépléter les PNN réduisent les lésions tissulaires dans différents modèles expérimentaux d'ischémie (64). La molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) s'associe avec CD11a/CD18 et CD11b/CD18 sur les PNN en permettant l'adhésion des PNN aux cellules endothéliales (62). Les études expérimentales prometteuses concernant la réduction des lésions d'ischémie-reperfusion en bloquant ICAM-1 (66-69) ont conduit à des études humaines beaucoup moins concluantes, dans la transplantation rénales uniquement (70, 71).

## Cibles thérapeutiques

Les modifications structurales et biochimiques du rein septique résultent en une vasoconstriction rénale, la desquamation des cellules tubulaires avec une obstruction intraluminale et une fuite du filtrat glomérulaire.

## Moduler l'inflammation

La protéine C activée (APC) est une protéine endogène qui active la fibrinolyse et inhibe la thrombose et l'inflammation, agissant ainsi comme un modulateur de la coagulation et de l'inflammation au cours du choc septique. Le drotrecogin alpha, recombinant humain de l'APC, est une des premières molécules commercialisées à viser la protection d'organes au cours du choc septique, loin du raisonnement de la décennie précédente favorisant sans succès divers traitements antimédiateurs. Malgré son efficacité clinique bien démontrée dans le choc septique (72), ses modes d'action sont complexes et encore imparfaitement démontrés. En montrant la modulation *in vitro* de l'expression génique des cellules endothéliales dans l'anti-inflammation, la survie cellulaire et la voie de l'apoptose, des études récentes procurent un aperçu des bases moléculaires de l'efficacité de l'APC et explorent le lien entre coagulation, inflammation, apoptose et mort cellulaire (73, 74).

Moduler la dérégulation de l'apoptose de façon générale au cours du sepsis génère de grands espoirs, à condition de pouvoir cibler spécifiquement un

organe concerné dans l'espace et dans le temps et de ne pas influencer de manière délétère la croissance et le métabolisme cellulaires. Les inhibiteurs de caspases sont étudiés au cours du sepsis chez l'animal et ont montré leur efficacité dans la prévention par exemple de l'atteinte myocardique (75, 76). Cependant, dans un modèle murin de choc induit par le TNF, l'inhibition de la caspase entraînait un collapsus suraigu avec insuffisance rénale et décès (77). En fait, un rétrocontrôle caspase-dépendant de la production de radicaux libres était inhibé par ce traitement, provoquant une létalité augmentée par stress oxydatif et des lésions mitochondriales.

L'utilisation d'une insulinothérapie agressive pour un contrôle serré de la glycémie chez des patients de chirurgie cardiaque a montré une réduction importante de la mortalité (78). Un des résultats inattendus de cette étude a été une diminution drastique de la survenue d'insuffisance rénale, que ce soit en contrecarrant les effets pro-inflammatoires du glucose (79) ou par l'effet anti-inflammatoire de l'insuline (80). L'extrapolation de ces données à l'ensemble des patients de réanimation en choc septique mérite d'autres études. Cependant, l'effet du glucose dans la voie de l'apoptose tubulaire suscite l'intérêt (81).

## **Protection de la perfusion rénale : facteurs vasculaires et vasodilatateurs**

La vasoconstriction intrarénale est due à un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices d'origine systémique ou locale et agissant sur les petits vaisseaux. La restauration d'une pression de perfusion suffisante peut à elle seule améliorer la circulation rénale. Bon nombre de produits vasodilatateurs ont été testés.

### ***Dopamine***

La dopamine est sûrement la molécule la plus étudiée et la plus controversée dans la prévention de l'insuffisance rénale (*in* 82, 83). En physiologie, la dopamine augmente le débit rénal et dilate les artérioles rénales avec un débit de filtration glomérulaire et une natriurèse augmentées. Ses effets chez le patient sont débattus (84, 85) et son utilisation vivement critiquée (86). La dopamine est même bannie des bonnes pratiques médicales (87) en conclusion d'une méta-analyse portant sur 58 études dont seules 17 étaient randomisées, devant les effets secondaires possibles et la difficulté à déterminer la dose individuelle.

### ***Antagonistes des canaux calciques***

Les antagonistes des canaux calciques sont utilisés comme des molécules réno-dilatatrices dans le cadre de la chirurgie de pontage coronarien (88). Ils ont montré un intérêt dans la transplantation rénale (89), la prévention de l'effet vasoconstricteur de la cyclosporine (90, 91) et des produits de contraste (92).

Cependant les effets hypotenseurs de ces molécules et les risques de baisse de la perfusion rénale font que l'utilisation dans l'IRA du sepsis n'est pas justifiée.

### ***Facteurs natriurétiques***

Les facteurs natriurétiques ont des propriétés vasodilatatrices des artères afférentes rénales et un effet natriurétique par inhibition de la réabsorption de l'eau et du sodium dans le tube collecteur (93). Dans une étude prospective sur l'IRA ischémique ou toxique, la fonction s'améliore jusque 24 heures suivant la fin de l'administration du facteur atrial natriurétique et diminue le besoin en dialyse (94). Cependant, dans la nécrose tubulaire aiguë, son effet est mitigé avec une amélioration de la survie des patients oliguriques non dialysés mais un effet délétère chez les patients non oliguriques (95). Clairement, les effets dépendent de la cause sous-jacente, notamment dans la congestion cardiaque (96). Ainsi, dans une étude randomisée récente chez des patients développant une IRA dans le cadre d'un choc cardiogénique au décours de la chirurgie cardiaque, l'utilisation d'ANF recombinant améliore les fonctions excrétrices du rein et diminue ainsi la nécessité d'un recours à l'hémodialyse avec une amélioration de la survie (97). Son intérêt dans l'amélioration de la fonction rénale ne se confirme ni en chirurgie abdominale lourde (98), ni dans la prévention de l'insuffisance rénale liée aux produits de contraste (99), ni dans une récente étude prospective en double aveugle contre placebo (100). L'utilisation des peptides natriurétiques au cours du choc septique ne peut donc pas être recommandée à l'heure actuelle en routine.

D'autres évaluations portant sur des substances vasodilatatrices sont en cours, notamment les antagonistes à l'endothéline. L'utilisation de vasodilatateurs au cours de l'IRA n'est pas une thérapeutique recommandée actuellement sauf peut-être dans la congestion cardiaque.

### ***Donneurs de NO***

Les donneurs de NO ont acquis une potentielle importance dans la prévention des conséquences microvasculaires de l'ischémie-reperfusion à partir des données expérimentales (101), mais aucune étude humaine ne montre leur intérêt dans la prévention de l'insuffisance rénale septique. En revanche, les inhibiteurs non sélectifs de la voie du NO (pour diminuer la libération « excessive » de NO au cours du choc septique) ne sont clairement pas recommandés en pratique clinique, après l'arrêt prématuré d'une étude multicentrique suite à une surmortalité dans le groupe traité (102).

## **Protection de la filtration glomérulaire : l'hypoxie médullaire**

Le débit rénal vers la médula rénale est très faible par rapport au débit cortical alors que le segment du néphron qui a la demande métabolique la plus élevée, la portion ascendante de l'anse de Henlé, y est situé. Ces cellules tubulaires

réabsorbent activement le chlore. Ces segments sont donc en permanence au bord de l'hypoxie (103). Préserver la fonction médullaire rénale implique un apport suffisant en oxygène (remplissage) mais aussi une limitation de la demande en oxygène (furosémide) (103). Le maintien d'une diurèse minimale par le furosémide n'est pas forcément un but thérapeutique en soi (85), car en augmentant la filtration glomérulaire, le travail de réabsorption de soluté par les tubules est aussi augmenté, avec une augmentation parallèle de la demande métabolique (104).

## Protection tubulaire

### *Mannitol*

Le mannitol a été utilisé comme protecteur tubulaire principalement dans la littérature sur la transplantation rénale et la chirurgie de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Il augmente le débit rénal par son effet d'expansion volémique, réduit la réabsorption de sodium et d'eau (un processus consommateur d'énergie), et limite l'œdème cellulaire. Malgré ces théories séduisantes, la plupart des études humaines sont soit négatives, soit d'effectif très restreint dans l'IRA ischémique ou toxique (83, 104). Administrés précocement, le mannitol et le furosémide peuvent convertir une IRA oligurique en IRA à diurèse conservée. Si cette dernière est admise comme ayant un meilleur pronostic (105, 106), il y a peu d'arguments pour dire que la conservation de la diurèse améliore la survie donc l'utilisation de ces différents diurétiques n'a d'autre but que de faciliter la gestion de la volémie. Les patients répondants encore aux diurétiques ont peut-être des lésions tubulaires moins graves (82).

### *Rôle des lésions radicalaires*

Le rôle des lésions radicalaires dans la survenue de l'insuffisance rénale reste débattu. Une étude ouverte randomisée a montré un bénéfice chez les patients transplantés rénaux à utiliser un mélange de vitamines C et E (antioxydantes) avant la reperfusion (107). Chez le rat, l'utilisation de l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, montre un effet protecteur rénal en limitant l'atrophie tubulaire au cours de l'ischémie-reperfusion (108). Malgré une certaine efficacité de la N-acétylcystéine dans la prévention de l'IRA par les produits de contraste chez les insuffisants rénaux (109), il n'y a aucune étude clinique actuellement pour soutenir l'utilisation de produits antiradicalaires, notamment la N-acétylcystéine, de façon routinière (110). Cependant, vu le peu de nocivité des certaines molécules anti-oxydantes (N-acétylcystéine, vitamine C et E), il n'y a pas non plus de restriction d'utilisation en préventif et durant les 48 heures suivant l'agression rénale.

### *Facteurs de croissance*

Les facteurs de croissance dans la réparation rénale sont une nouvelle voie pour les lésions tubulaires. Contrairement au cœur et au cerveau où la perte cellulaire est irrémédiable après une lésion ischémique ou toxique, le rein peut restaurer

sa structure et sa fonction. Il existe alors une activité mitotique accrue avec une régénération de l'épithélium à partir de cellules progénitrices (111) du segment tubulaire S<sub>3</sub>. Des facteurs de croissance (*epidermal growth factor*, *vascular endothelial growth factor*, *transforming growth factor β1*) sont exprimés aussi bien chez l'animal (112) que chez l'homme (113) et sont des signaux de régénération tubulaire (114). Les études chez l'homme portant sur l'*insulin-like growth factor* sont encourageantes en réduisant l'insuffisance rénale au cours de la chirurgie vasculaire à risque (115), mais pas dans l'IRA en réanimation chez des patients septiques en défaillance multiviscérale (116), ni chez des transplantés ayant reçu des reins prélevés en arrêt circulatoire (117).

## Conclusion

L'insuffisance rénale au cours du sepsis ne peut plus juste être considérée comme une complication traitable d'une maladie grave. Elle est à la fois signe de gravité du sepsis et est responsable en elle-même de morbidité et de mortalité. L'avancée dans la compréhension de la physiopathologie du sepsis par delà le retentissement hémodynamique présente une ouverture vers de nouvelles stratégies de prévention et de thérapeutique. La modulation de la réponse inflammatoire et des voies de l'apoptose est un des concepts importants pour l'ensemble de l'organisme mais aussi à l'échelle d'un organe dont le rein. Compte tenu de la multiplicité des mécanismes et des systèmes à intégrer, l'étude du terrain de l'hôte par l'étude du polymorphisme génétique (118) ainsi que l'évaluation de la réponse génique par l'analyse du transcriptome (119) de la réponse inflammatoire par exemple seront des outils très puissants d'investigation, permettant la mise en évidence de gènes candidats de susceptibilité ou de gravité potentielle de l'atteinte rénale.

## Références

1. Backhed F, Soderhall M, Ekman P *et al.* (2001) Induction of innate immune responses by *Escherichia coli* and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cell Microbiol* 3: 153-8
2. Mathison JC, Ulevitch RJ (1979) The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. *J Immunol* 123: 2133-2143
3. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C (2003) The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9: 496-502
4. De Vriese AS (2003) Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 14: 792-805
5. De Vriese AS, Bourgeois M (2003) Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 9: 474-80

6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al.* (2004) Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-12
7. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M *et al.* (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study [see comments]. *JAMA* 273: 117-23
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* (2003) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250-6
9. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F *et al.* (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 11: 293-9
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-8
11. Fu Y, Xie C, Yan M *et al.* (2005) The lipopolysaccharide-triggered mesangial transcriptome: Evaluating the role of interferon regulatory factor-1. *Kidney Int* 67: 1350-61
12. Baud L, Fouqueray B, Bellocq A (1998) Switching off renal inflammation by anti-inflammatory mediators: the facts, the promise and the hope. *Kidney Int* 53: 1118-26
13. Pan CG, Bresnahan BA, Albrightson CR *et al.* (1996) Cytokine inhibition preserves renal hemodynamic function following mesangial cell immune injury. *J Investig Med* 44: 375-81
14. Schilling JD, Martin SM, Hunstad DA *et al.* (2003) CD14- and Toll-like receptor-dependent activation of bladder epithelial cells by lipopolysaccharide and type 1 pilated *Escherichia coli*. *Infect Immun* 71: 1470-80
15. El-Achkar TM, Huang X, Plotkin Z *et al.* (2006) Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F 1034-43
16. Kruger S, Brandt E, Klinger M, Kreft B (2000) Interleukin-8 secretion of cortical tubular epithelial cells is directed to the basolateral environment and is not enhanced by apical exposure to *Escherichia coli*. *Infect Immun* 68: 328-34
17. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Lund S (2006) Acute nephrotoxic and obstructive injury primes the kidney to endotoxin-driven cytokine/chemokine production. *Kidney Int*
18. Kone BC, Baylis C (1997) Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *Am J Physiol* 272: F561-78
19. Wang W, Mitra A, Poole B *et al.* (2004) Endothelial nitric oxide synthase-deficient mice exhibit increased susceptibility to endotoxin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F1044-8
20. Ahn KY, Mohaupt MG, Madsen KM, Kone BC (1994) In situ hybridization localization of mRNA encoding inducible nitric oxide synthase in rat kidney. *Am J Physiol* 267: F748-57
21. Westberg G, Shultz PJ, Raij L (1994) Exogenous nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis in rats. *Kidney Int* 46: 711-6
22. Lefer AM, Lefer DJ (1999) Nitric oxide. II. Nitric oxide protects in intestinal inflammation. *Am J Physiol* 276: G572-5
23. Ling H, Edelstein C, Gengaro P *et al.* (1999) Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Am J Physiol* 277: F383-90
24. Zager RA (1986) *Escherichia coli* endotoxin injections potentiate experimental ischemic renal injury. *Am J Physiol* 251: F988-94
25. Zager RA, Burkhart KM, Gmur DJ (1995) Postischemic proximal tubular resistance to oxidant stress and Ca<sup>2+</sup> ionophore-induced attack. Implications for reperfusion injury. *Lab Invest* 72: 592-600
26. Kluth DC, Erwig LP, Rees AJ (2004) Multiple facets of macrophages in renal injury. *Kidney Int* 66: 542-57
27. MacMicking J, Xie QW, Nathan C (1997) Nitric oxide and macrophage function. *Ann Rev Immunol* 15: 323-50

28. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A *et al.* (1998) Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 101: 890-8
29. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, Atkins RC (1996) Local macrophage proliferation in progressive renal injury. *Contrib Nephrol* 118: 100-8
30. Bellington GJ, Xu P, Cooksley H *et al.* (2002) Adhesion molecule-dependent mechanisms regulate the rate of macrophage clearance during the resolution of peritoneal inflammation. *J Exp Med* 196: 1515-21
31. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schakel K (2002) The CD16(+) (FcgammaRIII(+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med* 196: 517-27
32. Thijs A, Thijs LG (1998) Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int Suppl* 66: S34-7
33. Khan RZ, Badr KF (1999) Endotoxin and renal function: perspectives to the understanding of septic acute renal failure and toxic shock [editorial]. *Nephrol Dial Transplant* 14: 814-8
34. Schaer GL, Fink MP, Chernow B, Ahmed S, *et al.* (1990) Renal hemodynamics and prostaglandin E2 excretion in a nonhuman primate model of septic shock. *Crit Care Med* 18: 52-9
35. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH *et al.* (1986) Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol* 250: F1098-106
36. Lugon JR, Boim MA, Ramos OL *et al.* (1989) Renal function and glomerular hemodynamics in male endotoxemic rats. *Kidney Int* 36: 570-5
37. Millar CG, Thiemermann C (1997) Intrarenal haemodynamics and renal dysfunction in endotoxaemia: effects of nitric oxide synthase inhibition. *Br J Pharmacol* 121: 1824-30
38. Albert M, Losser MR, Hayon D *et al.* (2004) Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med* 32: 1891-8
39. Cumming AD, Kline R, Linton AL (1988) Association between renal and sympathetic responses to nonhypotensive systemic sepsis. *Crit Care Med* 16: 1132-7
40. Spain DA, Wilson MA, Garrison RN (1994) Nitric oxide synthase inhibition exacerbates sepsis-induced renal hypoperfusion. *Surgery* 116: 322-30; discussion 330-1
41. van Lambalgen AA, Bouriquet N, Casellas D (1996) Effects of endotoxin on tone and pressure-responsiveness of preglomerular juxtamedullary vessels. *Pflugers Arch* 432: 574-7
42. Savin VJ, Patak RV, Marr G *et al.* (1983) Glomerular ultrafiltration coefficient after ischemic renal injury in dogs. *Circ Res* 53: 439-47
43. Cohen JJ, Black AJ, Wertheim SJ (1990) Direct effects of endotoxin on the function of the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int* 37: 1219-26
44. Xia Y, Feng L, Yoshimura T, Wilson CB (1993) LPS-induced MCP-1, IL-1 beta, and TNF-alpha mRNA expression in isolated erythrocyte-perfused rat kidney. *Am J Physiol* 264: F774-80
45. Bourgeois N, Reuse C, Boeynaems JM *et al.* (1987) Effects of endotoxin on hemodynamics of isolated dog kidney. *Adv Exp Med Biol* 212: 81-5
46. Kelly KJ, Molitoris BA (2000) Acute renal failure in the new millennium: time to consider combination therapy. *Semin Nephrol* 20: 4-19
47. Lefer AM, Lefer DJ (1993) Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33: 71-90
48. Lien YH, Lai LW, Silva AL (2003) Pathogenesis of renal ischemia/reperfusion injury: lessons from knockout mice. *Life Sci* 74: 543-52
49. Goligorsky MS (2005) Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it. *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F871-80
50. Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV *et al.* (1999) Endothelin up-regulation and localization following renal ischemia and reperfusion. *Kidney Int* 55: 1011-8
51. Sutton TA, Mang HE, Campos SB *et al.* (2003) Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F191-8

52. Padanilam BJ (2003) Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F608-27
53. Goligorsky MS, Lieberthal W, Racusen L, Simon EE (1993) Integrin receptors in renal tubular epithelium: new insights into pathophysiology of acute renal failure. *Am J Physiol* 264: F1-8
54. Molitoris BA, Ashworth SL, Sutton TA (2001) Ischemia-induced derangements in the actin cytoskeleton: mechanism and functional significance. *Mechanisms of Organ Dysfunction in Critical Illness*. FM and ET Heidelberg, Germany, Springer-Verlag: 227-238
55. Molitoris BA, Marrs J (1999) The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med* 106: 583-92
56. Kribben A, Wieder ED, Wetzels JF *et al.* (1994) Evidence for role of cytosolic free calcium in hypoxia-induced proximal tubule injury. *J Clin Invest* 93: 1922-9
57. Herget-Rosenthal S, Hosford M, Kribben A *et al.* (2001) Characteristics of EYFP-actin and visualization of actin dynamics during ATP depletion and repletion. *Am J Physiol Cell Physiol* 281: C1858-70
58. Klausner JM, Paterson IS, Goldman G *et al.* (1989) Postischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes. *Am J Physiol* 256: F794-802
59. Takasaki J, Kawauchi Y, Urasaki T *et al.* (1998) Antibodies against type II phospholipase A2 prevent renal injury due to ischemia and reperfusion in rats. *FEBS Lett* 440: 377-81
60. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ (2004) Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F606-16
61. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D (2001) Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 53(1): 135-59
62. Springer TA (1994) Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 76: 301-14
63. Marks RM, Todd RF, 3rd, Ward PA (1989) Rapid induction of neutrophil-endothelial adhesion by endothelial complement fixation. *Nature* 339: 314-7
64. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK *et al.* (1990) Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 249: 146-51
65. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC (1999) Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 34: 384-99
66. Kelly KJ, Williams WW, Jr., Colvin RB, Bonventre JV (1994) Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 812-6
67. Rabb H, Mendiola CC, Saba SR *et al.* (1995) Antibodies to ICAM-1 protect kidneys in severe ischemic reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 211: 67-73
68. Kelly KJ, Williams WW, Jr., Colvin RB *et al.* (1996) Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* 97: 1056-63
69. Dragun D, Tullius SG, Park JK *et al.* (1998) ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotides prevent reperfusion injury and enhance immediate graft function in renal transplantation. *Kidney Int* 54: 590-602
70. Haug CE, Colvin RB, Delmonico FL *et al.* (1993) A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients. *Transplantation* 55: 766-72; discussion 772-3
71. Salmela K, Wramner L, Ekberg H *et al.* (1999) A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: a report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 67: 729-36
72. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF *et al.* (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699-709



73. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A *et al.* (2001) Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 276: 11199-203
74. Cheng T, Liu D, Griffin JH *et al.* (2003) Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 9: 338-42
75. Fauvel H, Marchetti P, Chopin C *et al.* (2001) Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1608-14
76. Neviere R, Fauvel H, Chopin C *et al.* (2001) Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 218-25
77. Cauwels A, Janssen B, Waeytens A *et al.* (2003) Caspase inhibition causes hyperacute tumor necrosis factor-induced shock via oxidative stress and phospholipase A2. *Nat Immunol* 4: 387-93
78. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
79. Losser MR, Bernard C, Beaudeux JL *et al.* (1997) Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 83: 1566-74
80. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ *et al.* (2003) Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1082-8
81. Allen DA, Harwood S, Varagunam M *et al.* (2003) High glucose-induced oxidative stress causes apoptosis in proximal tubular epithelial cells and is mediated by multiple caspases. *Faseb J* 17: 908-10
82. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996) Acute renal failure. *N Engl J Med* 334: 1448-60
83. Aronson S, Blumenthal R (1998) Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12: 567-86
84. Cottee DB, Saul WP (1996) Is renal dose dopamine protective or therapeutic? No. *Crit Care Clin* 12: 687-95
85. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G *et al.* (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
86. Holmes CL, Walley KR (2003) Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest* 123: 1266-75
87. Kellum JA, J MD (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-31
88. Piper SN, Kumle B, Maleck WH *et al.* (2003) Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 50: 285-92
89. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M (1992) Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 36: S87-93
90. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L *et al.* (1993) Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 43: 706-11
91. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E *et al.* (1999) Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 354: 1415-20
92. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A (1989) Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1030-6
93. Vesely DL (2003) Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F167-77
94. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS *et al.* (1994) Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 45: 1731-8

95. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN *et al.* (1997) Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 336: 828-34
96. Seta K, Hayashi T, Sugawara A *et al.* (1998) Atrial natriuretic peptide as a preload depressor in acute renal failure secondary to congestive heart failure. *Ren Fail* 20: 717-23
97. Sward K, Valsson F, Odencrants P *et al.* (2004) Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 32: 1310-5
98. Meyer M, Richter R, Forssmann WG (1998) Urodilatin, a natriuretic peptide with clinical implications. *Eur J Med Res* 3: 103-110
99. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC *et al.* (1998) Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-80
100. Lewis J, Salem MM, Chertow GM *et al.* (2000) Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 36: 767-74
101. Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T *et al.* (2002) Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F1140-9
102. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J *et al.* (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 21-30
103. Brezis M, Heyman SN, Epstein FH (1994) Determinants of intrarenal oxygenation. II. Hemodynamic effects. *Am J Physiol* 267: F1063-8
104. Sadovnikoff N (2001) Perioperative acute renal failure. *Int Anesthesiol Clin* 39: 95-109
105. Liano F, Gallego A, Pascual J *et al.* (1993) Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63: 21-31
106. Liano F, Pascual J (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50: 811-8
107. Rabl H, Khoschsorur G, Colombo T *et al.* (1993) A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. *Kidney Int* 43: 912-7
108. Rhoden E, Teloken C, Lucas M *et al.* (2000) Protective effect of allopurinol in the renal ischemia-reperfusion in uninephrectomized rats. *Gen Pharmacol* 35: 189-93
109. Bircik R, Krzossok S, Markowetz F *et al.* (2003) Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362: 598-603
110. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A *et al.* (2004) N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 15: 761-9
111. Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV (1994) Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogeneous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J Clin Invest* 93: 2175-88
112. Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM *et al.* (1989) Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 84: 1757-61
113. Lemos FB, Ijzermans JN, Zondervan PE *et al.* (2003) Differential expression of heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in cadaveric and living donor kidneys after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 14: 3278-87
114. Docherty NG, Perez-Barriocanal F, Balboa NE, Lopez-Novoa JM (2002) Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney. *Ren Fail* 24: 391-406
115. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA *et al.* (1997) Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol* 272: F257-9

116. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P *et al.* (1999) Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 55: 2423-32
117. Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC *et al.* (2003) A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study postischemic ARF. *Kidney Int* 64: 593-602
118. Jaber BL, Pereira BJ, Bonventre JV, Balakrishnan VS (2005) Polymorphism of host response genes: implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 67: 14-33
119. Liang M, Cowley AW, Jr., Hessner MJ *et al.* (2005) Transcriptome analysis and kidney research: toward systems biology. *Kidney Int* 67: 2114-22

# Privation en oxygène et rein

A. Harrois et J. Duranteau

## Introduction

La privation en oxygène est la principale cause d'insuffisance rénale en réanimation (1). Malgré le fait que le rein soit un organe richement perfusé avec un taux d'extraction en oxygène faible, il est très sensible aux conditions d'hypoperfusion. Toute déprivation en oxygène prolongée ou toute défaillance des mécanismes rénaux d'adaptation à l'hypoxie peut conduire à des lésions cellulaires tubulaires associées à des lésions des cellules endothéliales avec une altération de la microcirculation rénale. L'évolution se fait alors vers une nécrose tubulaire aiguë (NTA). Cette complication est un facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité en réanimation (2, 3).

Nous nous proposons dans ce chapitre de rappeler les caractéristiques de la microcirculation et de l'oxygénation tissulaire rénale, puis de décrire les moyens d'adaptation à l'hypoxie dont dispose le rein et enfin la physiopathologie de la NTA.

## Microcirculation et oxygénation tissulaire rénale

Le rein reçoit un débit sanguin qui, rapporté à son poids, est supérieur aux autres organes. En effet, il reçoit approximativement 20-25 % du débit cardiaque. Ce qui fait que le débit sanguin rénal est comparable au débit cérébral. En revanche, la fraction d'oxygène extraite par le rein est relativement faible comparée aux autres organes. En dépit de ces éléments, le rein est très sensible aux conditions d'hypoperfusion (4). Ceci est dû à l'importance de la consommation métabolique locale des cellules tubulaires épithéliales et à la conformation spécifique de la circulation rénale.

La microcirculation rénale possède des spécificités régionales. Dans les artérioles du cortex, les artérioles afférentes et efférentes réagissent à différentes interactions pour favoriser la filtration glomérulaire. Un plexus capillaire péri-tubulaire dense issu des artérioles efférentes entoure les tubules contournés proximaux et distaux pour s'adapter à l'importante réabsorption du filtrat glomérulaire. En revanche, au sein de la médulla, les vaisseaux artériels descendants et veineux ascendants des vasa recta entourent les anses de Henlé pour optimiser la concentration des urines par échanges à contre-courant. Cette disposition est essentielle pour maintenir le gradient osmotique cortico-médullaire. Mais il peut exister un conflit entre la nécessité de fournir un apport sanguin en oxygène suffisant au tissu médullaire pour assurer son bon fonctionnement (en particulier les transports actifs de  $\text{Na}^+$ ) et le maintien du gradient osmotique cortico-médullaire. Pour prévenir le risque d'hypoxie médullaire, des interactions complexes entre plusieurs médiateurs permettent de moduler le tonus vasomoteur à divers niveaux de la microcirculation rénale.

Dans le rein, les différences régionales des débits sanguins et des consommations d'oxygène font que certaines zones sont plus ou moins vulnérables à la privation en oxygène. Ainsi, la partie externe de la médulla est particulièrement sensible à une diminution de l'oxygène car l'oxygène tissulaire y est limité et que la demande en oxygène pour assurer la réabsorption active du chlorure de sodium est élevée, en particulier au niveau de la pars recta du tube contourné proximal et de la portion large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La plus grande partie du flux sanguin rénal est dirigée vers le cortex rénal afin de faciliter la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire des électrolytes et de l'eau, tandis que le flux sanguin rénal des vasa recta médullaires est réduit et beaucoup plus lent pour préserver les gradients osmotiques nécessaires pour une concentration optimale des urines. Classiquement, contrairement au cortex rénal au sein duquel les évaluations expérimentales de la  $\text{PO}_2$  tissulaire retrouvent des  $\text{PO}_2$  tissulaires de l'ordre de 50 mmHg, les  $\text{PO}_2$  tissulaires médullaires sont basses (de l'ordre de 10-20 mmHg). Il existe donc un gradient cortico-médullaire en oxygène. Ceci s'explique par l'organisation de la vascularisation médullaire. Cette disposition permet également à l'oxygène de diffuser des vaisseaux artériels vers les vaisseaux veineux et explique que les  $\text{PO}_2$  tissulaires médullaires soient basses. Il apparaît que cette ambiance hypoxique au niveau de la médulla est nécessaire pour une capacité de concentration des urines optimale. Mais, en cas de diminution des apports en oxygène ou de demande métabolique élevée, la balance entre les apports en oxygène et la demande métabolique peut être aisément déséquilibrée au sein de la médulla externe. Le déterminant principal de la consommation d'oxygène médullaire est le taux de réabsorption active le long de la pars recta du tube contourné proximal et de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ainsi, en cas d'hypoxie-ischémie, les lésions tubulaires seront maximales au niveau de ces deux régions (5, 6). Ainsi, dans des reins isolés-perfusés, l'inhibition du transport actif (furosémidé ou ouabaine) augmente la  $\text{PO}_2$  tissulaire (de 16 à 35 mmHg) et protège les cellules tubulaires d'une hypoxie (7). La diminution du débit de filtration glomérulaire en réduisant la quantité d'urine, et donc en réduisant la

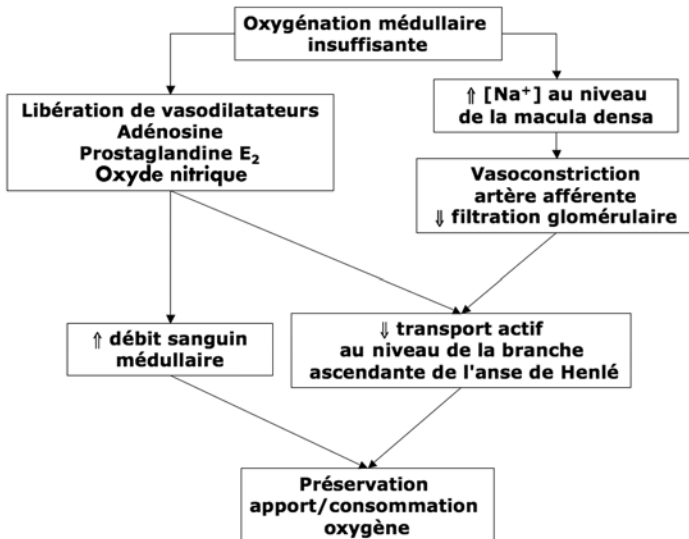
demande métabolique nécessaire à la réabsorption électrolytique, est susceptible d'améliorer ou de préserver l'oxygénation médullaire. De ce point de vue, la diminution de la filtration glomérulaire peut être vue comme un moyen de conservation du potentiel énergétique cellulaire face à une privation en oxygène. À l'inverse, la stimulation de l'activité Na,K-ATPase aggrave les lésions tubulaires post-ischémiques de l'anse ascendante de Henlé (8).

Nous venons de voir que la médullaire apparaît particulièrement sensible à une privation en oxygène. Concernant le cortex, il reste encore des inconnues, car même s'il existe des incertitudes sur les mesures locales de  $PO_2$  dans des tissus, les études avec microélectrodes indiquent que des  $PO_2$  basses peuvent être retrouvées également au niveau du cortex. Dans une étude, approximativement 20 % de toutes les lectures de  $PO_2$  dans le cortex étaient inférieures à 5 mmHg (9). De plus, il est évoqué la possibilité d'une diffusion artério-veineuse de l'oxygène avant l'arrivée du sang au glomérule (essentiellement au niveau des vaisseaux interlobulaires), qui diminuerait de 50 % le contenu en oxygène (9).

## Réponse rénale à une privation en oxygène

Plusieurs systèmes de régulation permettent au rein une adaptation entre la demande et les apports en  $O_2$ .

L'un est la synthèse locale de médiateurs vasodilatateurs. Les cellules endothéliales contribuent à la libération de ces médiateurs vasodilatateurs et leur rôle est essentiel dans la réponse à l'hypoxie (fig. 1).



**Fig. 1** – Mécanismes possibles impliqués dans la préservation de l'équilibre apports/consommation en oxygène au niveau de la médullaire rénale.

La prostaglandine  $E_2$ , à la fois vasodilatatrice médullaire et inhibitrice du transport actif au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé est un des acteurs de cette réponse rénale. L'inhibition de ce vasodilatateur par une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut donc exacerber les conséquences d'une hypoxie rénale (10).

La synthèse intrarénale d'oxyde nitrique (NO) va également contribuer à la réponse rénale à l'hypoxie. Dans la médullaire rénale, trois isoformes de NO synthase ont été retrouvées : NOS endothéliale (eNOS), NOS neuronale (nNOS), et la NOS inductible (iNOS). Zou et Cowley (11) ont mesurées des concentrations basales de 57-139 nM dans la médullaire rénale et de 31-95 nM dans le cortex. Le NO agit comme un vasodilatateur au niveau de la médullaire rénale pour des concentrations de l'ordre de 23-250 nM. Donc le NO joue un rôle important dans le maintien de la vascularisation médullaire (12, 13). La génération de NO permet de contrecarrer les effets des vasoconstricteurs (angiotensine II, norépinéphrine, et vasopressine) au niveau de la microcirculation médullaire (14, 15). Comme la prostaglandine  $E_2$ , le NO est capable de diminuer l'activité cellulaire métabolique en inhibant la réabsorption sodée au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube collecteur (16-18). Le mécanisme par lequel le NO agit sur la réabsorption sodée reste inconnu. Le NO pourrait agir par le biais d'une élévation du cGMP. Il se peut également que le NO agisse directement sur la chaîne respiratoire mitochondriale en inhibant l'activité du complexe IV (cytochrome oxydase) et en déclenchant une diminution du métabolisme cellulaire par le biais d'une production d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) (19, 20). Le NO est capable d'entrer en compétition de manière réversible avec l'oxygène au niveau de ce site ce qui inhibe la respiration cellulaire. L'inhibition du complexe IV par le NO constitue probablement un mécanisme de régulation essentiel de la respiration cellulaire.

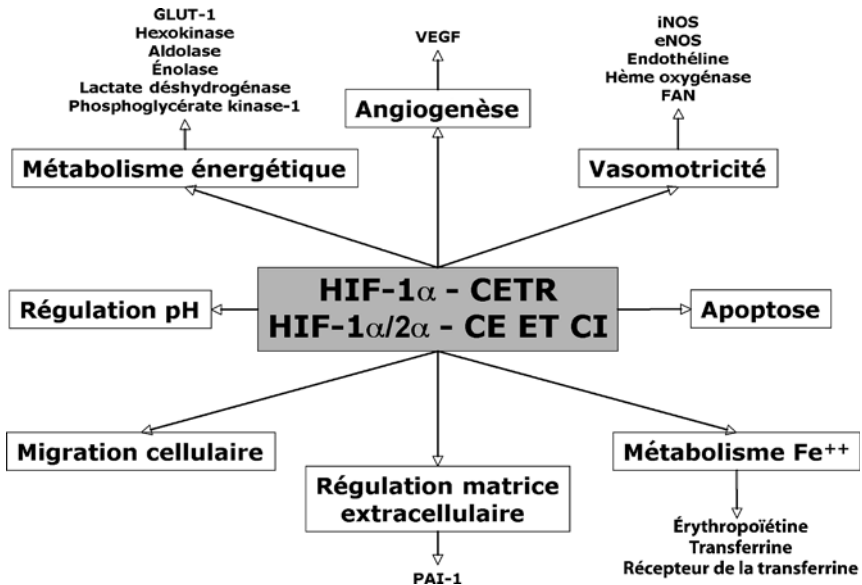
Enfin, la libération en cas d'hypoxie d'adénosine augmente le flux sanguin médullaire, diminue le débit de filtration glomérulaire et ralentit le transport tubulaire (21). L'adénosine apparaît génératrice d'une vasoconstriction corticale au niveau de l'artériole afférente, avec une réduction de la filtration glomérulaire, et d'une vasodilatation médullaire avec inhibition de transport tubulaire (transport actif du chlore au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé) (22-24). L'adénosine réduit la filtration glomérulaire par le biais du rétrocontrôle tubuloglomérulaire (24). La diminution de la réabsorption sodée au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé augmente la concentration sodée au niveau de la macula densa et provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente et une baisse de la filtration glomérulaire, avec une moindre charge électrolytique à réabsorber, et donc une réduction de la dépense énergétique. Ainsi, il apparaît que, face à une privation en oxygène, le débit sanguin rénal est redistribué du cortex vers la médullaire afin de préserver au mieux l'oxygénation médullaire (fig. 1). L'adénosine, comme au niveau d'autres organes, joue donc un rôle essentiel dans le contrôle métabolique rénal.

De cette libération locale de médiateurs vasodilatateurs, il résulte une amélioration de l'oxygénation médullaire et une protection des cellules tubulaires.

D'autres médiateurs peuvent jouer un rôle dans le maintien de l'équilibre énergétique tissulaire rénal, comme les *Heat-shock proteins* ou l'hormone anti-diurétique (ADH).

Au niveau cellulaire, le métabolisme cellulaire va s'adapter au manque d'oxygène. Dans les conditions initiales la moitié de l'énergie des cellules tubulaires est utilisée pour l'activité Na,K-ATPase et l'autre moitié est utilisée pour le maintien des fonctions cellulaires essentielles (comme la synthèse protéique, la réparation des lésions membranaires). Lors de la privation en oxygène, la consommation d'oxygène due à l'activité Na,K-ATPase est réduite de 40 %, alors que l'énergie dédiée au maintien des fonctions cellulaires n'est réduit que de 20 % (25).

Au-delà de quelques heures, des mécanismes transcriptionnels peuvent se mettre en place. Le facteur inductible à l'hypoxie (HIF) occupe une place déterminante dans les mécanismes d'action transcriptionnels en réponse à l'hypoxie (fig. 2) (26). Il est présent de façon ubiquitaire dans les cellules, mais il est rapidement dégradé en normoxie. Au cours de l'hypoxie, sa dégradation est inhibée. Il migre alors dans le noyau et active la transcription de nombreux gènes qui sont impliqués dans le métabolisme énergétique cellulaire, le transport du glucose, l'angiogenèse, l'érythropoïèse, la régulation du pH, la prolifération



**Fig. 2** – Exemples de gènes cibles pour HIF. CETR = Cellules épithéliales tubulaires rénales ; CE = cellules endothéliales ; CI = Cellules interstitielles ; GLUT-1 = transporteur du glucose 1 ; VEGF = facteur de croissance endothélial vasculaire ; FAN = facteur atrial natriurétique ; eNOS = endothelial nitric oxide synthase ; iNOS = nitric oxide synthase inducible ; IGFBP-1 : insulin growth factor binding protein-1 ; PAI-1 = inhibiteur de l'activation du plasminogène-1. D'après Haase (26).



cellulaire et l'apoptose. Les exemples classiques de gènes cibles pour HIF sont les phosphoglycérate kinase-1 (PGK), le transporteur du glucose 1 (GLUT1), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et l'érythropoïétine (EPO) (fig. 2). Le facteur inductible à l'hypoxie a été identifié au niveau des fibroblastes rénaux interstitiels, des cellules rénales endothéliales et des cellules tubulaires rénales. Dans l'érythropoïèse, le rein est le détecteur physiologique de manque d'oxygène le plus important et répond à une hypoxie systémique avec une augmentation rapide de la production EPO par les fibroblastes interstitiels rénaux (27). Beaucoup des effets induits par HIF reste à explorer, comme son rôle controversé dans la mort cellulaire lors de l'hypoxie aiguë. Mais déjà des effets cytoprotecteurs rénaux ont été rapportés. Par exemple, le prétraitement de rongeurs avec un inhibiteur de prolylhydroxylase de HIF ou avec du chlorure de cobalt, agents empêchant la dégradation de HIF- $\alpha$  et permettant donc la stabilisation de HIF, induit une amélioration de la filtration glomérulaire après ischémie rénale aiguë (28, 29). La stabilisation hypoxique de HIF est modulée par les ERO mitochondriales. La mitochondrie joue ici son rôle de structure sensible aux variations d'oxygène et capable d'initier les réponses cellulaires à l'hypoxie (« oxygen sensor ») (30-33). Des études récentes montrent que le complexe III mitochondrial (ubiquinone), lieu de production de l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ), est nécessaire, par le biais de cette production d'ERO, à la stabilisation de HIF (34, 35). Au cours de l'hypoxie, la production d'ERO participe à la stabilisation de HIF en inhibant partiellement les prolylhydroxylases (35). Des stratégies thérapeutiques de stabilisation de HIF sont en cours d'évaluation. Il est intéressant de constater qu'un inhibiteur de la prolyl-4-hydroxylase améliore la survie des animaux étudiés après infarctus du myocarde (36).

## **Altérations cellulaires rénales : nécrose tubulaire aiguë**

Toute déprivation en oxygène prolongée ou toute défaillance de l'un des mécanismes « protecteurs » vus précédemment peut conduire à des lésions cellulaires tubulaire et des cellules endothéliales vasculaires avec une altération de la microcirculation rénale. La dénomination « nécrose tubulaire aiguë » (NTA) est habituellement retenue en pratique clinique pour désigner l'évolution vers l'une insuffisance rénale. La dysfonction endothéliale joue un rôle important dans l'initiation de la dysfonction rénale (37). L'altération des cellules endothéliales provoque une perte de leurs propriétés structurelles et membranaires, aboutissant à un œdème cellulaire et à une fuite plasmatique du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. La constitution de ces œdèmes cellulaires endothéliaux et interstitiels provoque une diminution de la lumière capillaire et une augmentation des résistances hydrauliques (augmentation de la viscosité sanguine) qui contribuent à l'altération de la perfusion et à l'aggravation de

l'hypoxie tissulaire (38-41). Au niveau de la microcirculation rénale, plusieurs études ont rapporté, aussi bien dans les modèles expérimentaux animaux que chez l'homme, une accumulation de globules rouges et de leucocytes (40, 41). Cette congestion microcirculatoire est plus particulièrement marquée au niveau des vasa recta de la médulla externe et augmente la diffusion de l'oxygène des vaisseaux artériels vers les vaisseaux veineux au niveau du cortex et aggrave l'hypoxie tissulaire et les lésions cellulaires médullaires.

L'adhésion leucocytaire aux cellules endothéliales est due à l'expression à la surface de l'endothélium de molécules d'adhésion leucocytaires (E-sélectine, P-sélectine, ICAM-1 [*intercellular adhesion molecule-1*], VCAM-1 [*vascular cell adhesion molecule-1*]). Les polynucléaires vont adhérer aux cellules endothéliales et produire des ERO, des médiateurs pro-inflammatoires, des protéases et des phospholipases responsables de lésions endothéliales.

Nous avons vu précédemment que les ERO jouent un rôle dans la réponse à l'hypoxie, mais lors des états inflammatoires, l'expression de la NOS inducible au niveau des macrophages et des cellules musculaires lisses contribue à une production massive de NO. Quand  $O_2^-$  se trouve en présence de NO, il peut rapidement interagir avec celui-ci pour donner une espèce radicalaire hautement réactive, le  $ONOO^-$ . Celui-ci est un médiateur important de la peroxydation lipidique et de la nitration protéique. En l'absence de NO immédiatement accessible,  $O_2^-$  est rapidement transformé par la superoxyde dismutase en une ERO plus stable mais hautement diffusible, le  $H_2O_2$ . Cette ERO est ensuite détoxifiée en  $H_2O$  soit par les catalases, soit par la glutathione peroxydase. Au cours d'un stress oxydatif, c'est-à-dire lors d'un déséquilibre de la balance entre la production de pro-oxydants et la défense antioxydante de l'organisme, ces ERO peuvent induire des lésions lipidiques, protéiques et de l'ADN. En effet, le  $H_2O_2$  se transforme en radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ) par la réaction de Fenton ( $H_2O_2 + Fe^{++} \Rightarrow OH^\bullet + OH^- + Fe^{+++}$ ) ou celle du cycle de Haber-Weiss ( $H_2O_2 + O_2^{\bullet-} \Rightarrow OH^\bullet + OH^- + O_2$ ) en présence de métaux de transition tels que le fer et le cuivre. Le radical  $OH^\bullet$  est le plus réactif des ERO en particulier, vis-à-vis des lipides membranaires en déclenchant la peroxydation lipidique.

Il y a de plus en plus d'évidence scientifique pour penser que la NTA ischémique est associée à une inflammation intrarénale. En plus des effets directs de la privation en oxygène, cette dernière induit une réaction inflammatoire au sein du parenchyme rénal (42). Celle-ci implique les monocytes et les macrophages, mais également les lymphocytes qui apparaissent capables de moduler les lésions ischémiques de la NTA. Histologiquement, les biopsies rénales retrouvent des neutrophiles dans les vasa recta à la phase aiguë de la NTA (43). Les macrophages et les cellules T infiltrent le parenchyme rénal à une phase ultérieure et persistent lors de la phase de récupération (44, 45). L'hypoxie induit une réponse inflammatoire par le biais de très nombreux facteurs qui seraient trop long à citer dans ce chapitre. Mais, par exemple, l'hypoxie active rapidement le système NF- $\kappa$ B qui génère la production de nombreux facteurs inflammatoires (46, 47).

Les altérations des cellules endothéliales favorisent un état procoagulant avec activation de l'expression du facteur tissulaire à la surface des macrophages/monocytes et des cellules endothéliales avec une activation de la voie extrinsèque de la coagulation, la génération de thrombine et la formation de fibrine. Ainsi, les phénomènes de coagulation intravasculaire vont se surajouter aux phénomènes d'adhésion cellulaire et d'œdèmes cellulaires et interstitiels pour contribuer à l'hypoperfusion tissulaire.

La dysfonction endothéliale, l'altération de la microcirculation et l'aggravation de l'hypoxie provoquent des lésions apoptotiques et nécrotiques tubulaires. Les modifications morphologiques constatées sont :

- une formation de vésicules sur les membranes apicales avec perte de la bordure en brosse ;
- une perte de la polarité et de l'intégrité des jonctions serrées ;
- une redistribution de la Na,K-ATPase de la membrane baso-latérale vers le pôle apical ;
- une diminution de l'extrusion cellulaire de  $\text{Na}^+$  et une augmentation de la concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  et baisse du pH intracellulaire (activation probable des pompes  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  ET  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$  pour tenter de faire sortir le  $\text{Na}^+$  hors de la cellule) ;
- un détachement cellulaire de la membrane basale avec présence de débris cellulaires nécrotiques dans la lumière tubulaire, responsables d'une obstruction et d'une dilatation tubulaire. Cet obstacle entraîne une séquestration de l'ultrafiltrat, une augmentation de pression intratubulaire et une inversion d'équilibre des forces de Starling au niveau glomérulaire, jusqu'à l'arrêt complet de l'ultrafiltration. L'élévation du intracellulaire  $\text{Ca}^{++}$  apparaît comme un médiateur essentiel dans les lésions hypoxiques des cellules tubulaires (activation des ERO, protéases, phospholipases et endonocleases).

L'endothéline-1 (ET-1) apparaît avoir également un rôle dans la NTA. ET-1 est un peptide vasoconstricteur produit principalement par les cellules endothéliales, mais également par les cellules musculaires lisses et les cellules tubulaires endothéliales. L'ET-1 est augmentée après une ischémie rénale et peut contribuer aux lésions cellulaires par le biais d'une vasoconstriction prolongée. Ceci sera d'autant plus marqué qu'il existe, parallèlement à l'élévation d'ET-1, une diminution de la synthèse de NO par la NOSc (48). L'ET-1 antagoniste est protecteur des lésions d'ischémie rénale (49).

Contrairement à d'autres organes, comme le cœur ou le cerveau, le tubule rénal possède la capacité de récupérer des lésions ischémiques. Ainsi, une fois la NTA installée, le rôle du réanimateur est d'éviter les complications liées à l'insuffisance rénale et de préserver au mieux le rein en attente d'une récupération fonctionnelle. Le pronostic rénal est probablement lié de manière majeure à l'état rénal antérieur. La nécessité d'une hémodialyse chronique après un épisode d'NTA est exceptionnelle chez un patient à rein antérieurement sain (50). Dans ce contexte, les facteurs de croissance (*epidermal growth factor*, *vascular endothelial growth factor*, *erythropoietine*) ne sont pas à proprement parler protecteurs, mais réparateurs et permettent une régénération plus

rapide des cellules tubulaires (51-53). L'EPO, également, en plus de son effet érythropoéitique, possède des propriétés antiapoptotiques et apparaît capable de favoriser la régénération de la cellule tubulaire épithéliale après une agression hypoxique (54-56).

## Conclusion

Malgré l'existence de mécanismes rénaux d'adaptation à l'hypoxie, la balance entre les apports en oxygène et la demande métabolique au sein de la médullaire externe peut être aisément déséquilibrée et conduire à des lésions cellulaires tubulaires associées à des lésions des cellules endothéliales et conduire à une NTA. La compréhension de plus en plus fine des mécanismes de protection rénaux et des lésions hypoxiques peut nous conduire vers le développement d'outils pharmacologiques susceptibles d'augmenter la résistance rénale à l'hypoxie. Par exemple, les stratégies thérapeutiques de stabilisation de HIF ou l'utilisation de l'EPO apparaissent comme des voies de recherche intéressantes.

## Références

1. Liano F, Junco E, Pascual J *et al.* (1998) The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl*: S16-24
2. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM *et al.* (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intens Care Med* 7: 915-21
3. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al.* (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 9: 2051-8
4. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH (1984) Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 4: 375-83
5. Brezis M, Shanley P, Silva P *et al.* (1985) Disparate mechanisms for hypoxic cell injury in different nephron segments. Studies in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 5: 1796-806
6. Bastin J, Cambon N, Thompson M *et al.* (1987) Change in energy reserves in different segments of the nephron during brief ischemia. *Kidney Int* 6: 1239-47
7. Epstein FH, Silva P, Spokes K *et al.* (1989) Renal medullary Na-K-ATPase and hypoxic injury in perfused rat kidneys. *Kidney Int* 5: 768-72
8. Brezis M, Rosen S, Silva P *et al.* (1984) Polyene toxicity in renal medulla: injury mediated by transport activity. *Science* 4644: 66-8
9. Schurek HJ, Jost U, Baumgartl H *et al.* (1990) Evidence for a preglomerular oxygen diffusion shunt in rat renal cortex. *Am J Physiol* 6 Pt 2: F910-5
10. Agmon Y, Brezis M (1993) Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs upon intrarenal blood flow: selective medullary hypoperfusion. *Exp Nephrol* 6: 357-63
11. Zou AP, Cowley AW, J (1997) Nitric oxide in renal cortex and medulla. An in vivo microdialysis study. *Hypertension* 1 Pt 2: 194-8
12. Brezis M, Heyman SN, Dinour D *et al.* (1991) Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 2: 390-5

13. Radermacher J, Klanke B, Schurek HJ *et al.* (1992) Importance of NO/EDRF for glomerular and tubular function: studies in the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int* 6: 1549-59
14. Szentivanyi M, Jr, Zou AP, Maeda CY *et al.* (2000) Increase in renal medullary nitric oxide synthase activity protects from norepinephrine-induced hypertension. *Hypertension* 1 Pt 2: 418-23
15. Szentivanyi M, Jr, Park F, Maeda CY, Cowley AW, Jr (2000) Nitric oxide in the renal medulla protects from vasopressin-induced hypertension. *Hypertension* 3: 740-5
16. Garcia NH, Plato CF, Stoos BA, Garvin JL (1999) Nitric oxide-induced inhibition of transport by thick ascending limbs from Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 3: 508-13
17. Plato CF, Stoos BA, Wang D, Garvin JL (1999) Endogenous nitric oxide inhibits chloride transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 1 Pt 2: F159-63
18. Plato CF, Shesely EG, Garvin JL (2000) eNOS mediates L-arginine-induced inhibition of thick ascending limb chloride flux. *Hypertension* 1 Pt 2: 319-23
19. Sharpe MA, Cooper CE (1997) Nitric oxide reacts with mitochondrial cytochrome c. *Biochem Soc Trans* 3: 407S
20. Cooper CE (2003) Competitive, reversible, physiological? Inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by nitric oxide. *IUBMB Life* 10-11: 591-7
21. Beach RE, Watts BA, 3rd, Good DW *et al.* (1991) Effects of graded oxygen tension on adenosine release by renal medullary and thick ascending limb suspensions. *Kidney Int* 5: 836-42
22. Agmon Y, Dinour D, Brezis M (1993) Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 6 Pt 2: F802-6
23. Castrop H, Huang Y, Hashimoto S *et al.* (2004) Impairment of tubuloglomerular feedback regulation of GFR in ecto-5'-nucleotidase/CD73-deficient mice. *J Clin Invest* 5: 634-42
24. Vallon V, Muhlbauer B, Osswald H (2006) Adenosine and kidney function. *Physiol Rev* 3: 901-40
25. Gaudio KM, Thulin G, Ardito T *et al.* (1991) Redistribution of cellular energy following renal ischemia. *Pediatr Nephrol* 5: 591-6
26. Haase VH (2006) Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2: F271-81
27. Fandrey J (2004) Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 6: R977-88
28. Bernhardt WM, Campean V, Kany S *et al.* (2006) Preconditional activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 7: 1970-8
29. Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y *et al.* (2005) Hypoxia-inducible factor-1alpha is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2: e95-103
30. Duranteau J, Chandel NS, Kulisz A *et al.* (1998) Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 19: 11619-24
31. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E *et al.* (1998) Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 20: 11715-20
32. Brunelle JK, Bell EL, Quesada NM *et al.* (2005) Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation. *Cell Metab* 6: 409-14
33. Guzy RD, Schumacker PT (2006) Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol* 5: 807-19
34. Schroedl C, McClintock DS, Budinger GR, Chandel NS (2002) Hypoxic but not anoxic stabilization of HIF-1alpha requires mitochondrial reactive oxygen species. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 5: L922-31
35. Waypa GB, Guzy R, Mungai PT *et al.* (2006) Increases in mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced calcium responses in pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 9: 970-8

36. Nwogu JI, Geenen D, Bean M *et al.* (2001) Inhibition of collagen synthesis with prolyl 4-hydroxylase inhibitor improves left ventricular function and alters the pattern of left ventricular dilatation after myocardial infarction. *Circulation* 18: 2216-21
37. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA (2002) Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 5: 1539-49
38. Conger JD, Hammond WS (1992) Renal vasculature and ischemic injury. *Ren Fail* 3: 307-10
39. Olof P, Hellberg A, Kallskog O, Wolgast M (1991) Red cell trapping and postischemic renal blood flow. Differences between the cortex, outer and inner medulla. *Kidney Int* 4: 625-31
40. Hellberg PO, Kallskog OT, Ojteg G, Wolgast M (1990) Peritubular capillary permeability and intravascular RBC aggregation after ischemia: effects of neutrophils. *Am J Physiol* 4 Pt 2: F1018-25
41. Solez K, Kramer EC, Fox JA, Heptinstall RH (1974) Medullary plasma flow and intravascular leukocyte accumulation in acute renal failure. *Kidney Int* 1: 24-37
42. Bonventre JV, Zuk A (2004) Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2: 480-5
43. Friedewald JJ, Rabb H (2004) Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2: 486-91
44. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR *et al.* (2000) Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1562-74
45. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR *et al.* (2003) Effect of immunosuppression on damage, leukocyte infiltration, and regeneration after severe warm ischemia/reperfusion renal injury. *Kidney Int* 3: 864-73
46. Cao CC, Ding XQ, Ou ZL *et al.* (2004) In vivo transfection of NF-kappaB decoy oligodeoxynucleotides attenuate renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int* 3: 834-45
47. Sung FL, Zhu TY, Au-Yeung KK *et al.* (2002) Enhanced MCP-1 expression during ischemia/reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF-kappaB. *Kidney Int* 4: 1160-70
48. Yang Y, Loscalzo J (2000) Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation* 18: 2144-8
49. Kuro T, Kohnou K, Kobayashi Y *et al.* (2000) Selective antagonism of the ETA receptor, but not the ETB receptor, is protective against ischemic acute renal failure in rats. *Jpn J Pharmacol* 4: 307-16
50. Spurney RE, Fulkerson WJ, Schwab SJ (1991) Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med* 1: 8-11
51. Fine LG, Hammerman MR, Abboud HE (1992) Evolving role of growth factors in the renal response to acute and chronic disease. *J Am Soc Nephrol* 7: 1163-70
52. Fine LG, Norman JT (1992) Renal growth responses to acute and chronic injury: routes to therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 10 Suppl: S206-11
53. Humes HD, Liu S (1994) Cellular and molecular basis of renal repair in acute renal failure. *J Lab Clin Med* 6: 749-54
54. Spandou E, Tsouchnikas I, Karkavelas G *et al.* (2006) Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model. *Nephrol Dial Transplant* 2: 330-6
55. Johnson DW, Pat B, Vesey DA *et al.* (2006) Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure. *Kidney Int* 10: 1806-13
56. Sharples EJ, Yaqoob MM (2006) Erythropoietin and acute renal failure. *Semin Nephrol* 4: 325-31

# Interaction rein et poumon

D. Payen

## Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente chez les patients hospitalisés en réanimation. Cette prévalence varie avec la définition utilisée pour l'IRA. Ainsi, Uchino *et al.* mentionnent une incidence de 5,7 % (1), alors que dans une étude récente l'incidence était de 34 % (2). En dehors de la définition, le seuil de gravité pour collectionner les patients joue aussi un rôle important. Les deux études citées diffèrent par le fait que l'une s'adresse uniquement aux patients oliguriques (1), alors que l'autre utilise les critères d'IRA donnés par le score SOFA (3). On peut retenir une incidence moyenne d'IRA de 25 à 35 %. L'IRA pèse d'un poids particulier sur le pronostic en réanimation, par rapport aux autres défaillances d'organes. En effet, les patients avec IRA meurent dans une proportion double ou triple de ceux n'ayant pas d'IRA (4). Cet impact semble aussi lié à la nécessité d'utiliser des techniques de suppléance rénale. Quand elles sont nécessaires, la mortalité est de l'ordre de 60 % (4). Parmi les contextes nosologiques, le sepsis est un fort pourvoyeur d'altération de la fonction rénale en réanimation (2). La physiopathologie de survenue de l'IRA au cours du sepsis est encore mal comprise, et fait appel à de nombreux facteurs intriqués comme : les modifications hémodynamiques systémiques (5), en particulier des épisodes d'hypotension ; les modifications d'hémodynamique rénale entraînant l'ischémie rénale, comme la vasoconstriction et/ou les troubles de répartition du flux sanguin rénal (6) ; l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules de l'inflammation (7) ; la toxicité des thérapeutiques antibiotiques ou autres (8) ; l'application de la ventilation mécanique (9). Ce chapitre résume les mécanismes invoqués et démontrés dans la relation : altération de la fonction rénale liée à la ventilation en pression positive.

## Effet de la ventilation mécanique sur la fonction rénale

La ventilation mécanique (VM) en pression positive avec ou sans pression positive télé-expiratoire (PEEP) est d'indication large dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë en réanimation, quelle qu'en soit la cause. Drury *et al.* ont rapporté la première observation de modifications de la fonction rénale au cours d'une ventilation en pression positive en 1947 (10). Ils ont observé une diminution instantanée du débit sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire et du débit urinaire après administration d'une CPAP à des volontaires sains. L'utilisation répandue de la PEEP dans les unités de soins intensifs à partir des années 1970 a conduit de nombreux investigateurs à étudier l'association entre la ventilation en pression positive et la défaillance rénale (tableau I). En dehors de la pathologie causale pouvant entraîner par elle-même une rétention d'eau par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, il est maintenant largement démontré qu'il existe une relation entre le niveau de pression positive intrathoracique et la rétention d'eau et de sel observée (11). La preuve *a contrario* est apportée par des travaux ayant étudié l'effet du retour en ventilation spontanée après la VM, marque pas une élévation de l'excrétion l'eau et du sel chez des patients s'améliorant de leur insuffisance respiratoire aiguë (12).

L'impact de la VPP dépend de la compliance thoraco-pulmonaire. Si celle-ci est normale ou élevée, la transmission des pressions intrathoraciques sera plus importante au niveau des structures cardio-vasculaire intrathoraciques. Quand la compliance est basse, cette transmission est très réduite et engendrera moins de conséquences hémodynamiques. Ceci a une importance clinique majeure, dès lors que la VPP s'applique souvent à des patients ayant une compliance forte en anesthésie, ou quand l'indication de ventilation est dictée par des raisons extraparenchymateuses : coma, altération musculaire, sepsis, etc.

L'effet net constant observé lors de l'application du VPP se caractérise par **une baisse du débit urinaire, de la natriurèse par baisse de l'excrétion fractionnelle du sodium**. Nous avons retrouvé en 1987, dans une étude réalisée chez sept patients, une diminution de 21 % du débit cardiaque, de 19 % du débit sanguin rénal, de 55 % de la diurèse et de 39 % de la natriurèse, 30 minutes après l'application d'une PEEP à 30 cmH<sub>2</sub>O (13). Plusieurs auteurs ont étudié les effets d'autres techniques de ventilation sur la fonction rénale. Notamment Marquez *et al.* qui, en 1979, montrent des résultats similaires chez des patients ventilés en jet à ventilation à haute fréquence avec des niveaux variables de PEEP (14).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets de la ventilation en pression positive (VPP) sur la fonction rénale : hémodynamiques, réflexes neuro-végétatifs, neuro-hormonaux, partition de la volémie, congestion rénale, etc.



**Tableau I** – Liste récapitulative des articles principaux sur le sujet, en précisant les modèles, et les paramètres étudiés.

Auteurs (réf.)	PEEP	modele	Vu	FeNa	Cosm	CH <sub>2</sub> O	DFG	DSR	DC	P A M	A D H	ARP	PG's	KTch/ neuro
Drury (10)	5	V	↗											
Hall (20)	10	A, C	↗	↗			↗	↓	↗					
Qvist (52)	12	A, C	↗						↗					
Gammanpila (22)	10	A, C	↗				↗	↗						
Marquez (14)	7	A, S	↗	↗	↓	↓	↗		↗	↓	↗			↗
Fewell (23)	10	A, C	↗	↗	↗	↓	↗	↗		↓		↗		↗
Fewell (24)	10	A, C	↗	↗	↗	↓	↗		↗	↓		↗		
Khambatta (17)	IMV	V	↗	↗		↗			↗			↗		
Priebe (6)	10	A, C	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗				
Steinhoff (12)	10	A, C	↗	↗	↓	↗	↗	↗	↓	↓				
Murdaugh (25)	4	V	↗	↗	↗	↗	↗	↗						
Kumar (53)	5-15	P, IRA	↗	↓	↓						↗			
Jarnberg (26)	10	P, IRA	↗			↓	↓	↗		↗	↗			
Hemmer (41)	20	P, IRA	↗	↗		↗	↗		↗	↗	↗			
Kaukinen (54)	10	P, IRA	↗	↗		↗	↗		↗	↓				
Steinhoff (12)	0-12	P, IRA	↗	↗	↗	↗	↗		↗	↓				
Annat (27)	10	P, IRA	↗	↗	↗	↗	↗	↗		↓	↗	↗	↗	↗
Payen (21)	15	A, P, IRA	↗	↗	↗	↓			↗	↗	↓			
Venus (55)	15	A, S	↗	↗		↗			↗	↗	↗			
Payen (16)	15	A, P, IRA	↗	↗	↗	↓	↗	↗	↗	↗	↓			
Payen (13)	15	A, P,	↗	↗	↗	↓	↗	↗	↗	↗	↓			↗
Farge (19)	15	A, P, IRA	↗	↗	↗	↓	↗	↗	↗	↗	↓		↗	↗
Jacob (15)	15	A, P,	↗	↗			↗	↗	↗	↗				
Kaczmarczyk (31)		C	↗	↗	↗	↓	↗		↗					↗

PEEP = pression positive télé-expiratoire ; V = volontaires sains ; A = anesthésie ; C = chien ; S = singe ; P = patients ; IRA = insuffisance respiratoire aiguë ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; DSR = débit sanguin rénal ; DC = débit cardiaque ; PAM = pression artérielle moyenne ; FAN = facteur atrial natriurétique ; PG = prostaglandines ; ARP/AgII = activité rénine plasmatique/angiotensine II ; Cosm = clairance osmolaire ; CH<sub>2</sub>O = clairance de l'eau libre ; FeNa = fraction excrète du sodium ; Vu = débit urinaire ; PAM = pression artérielle moyenne.

## Rappel physiologique utile pour le rein

Physiologiquement, le débit sanguin rénal (DSR) est autorégulé à la pression de perfusion, donc à la pression artérielle. Ce sont les variations des résistances vasculaires artériolaires afférentes et efférentes qui en assurent la performance. En cas d'hypotension, l'artériole afférente se dilate alors que l'efférente se contracte, maintenant la pression de filtration glomérulaire. Les données d'autorégulation rénale manquent chez l'homme, pour lequel on les admet à partir de données animales ou sur rein isolé. Si l'autorégulation est maintenue, le DSR est donc relativement indépendant des variations du débit cardiaque (DC). En situation de réanimation, l'inflammation généralisée conduit à des modifications de la physiologie de l'hémodynamique rénale, qui devient pression-dépendante, perdant ses capacités d'autorégulation. On peut admettre, dès lors, la grande fréquence en réanimation de l'altération du DSR au cours de la baisse du DC, du fait de la perte de cette autorégulation. Dans l'organe lui-même, il semble que cette autorégulation concerne aussi bien la circulation corticale que médullaire. Le débit de filtrat glomérulaire (DFG) est lui aussi en relation étroite avec le DSR, puisque la fraction filtrée (DFG/DSR) reste stable, de l'ordre de 20 %. Il y a donc aussi une autorégulation du DFG dès lors que celle du DSR fonctionne.

Le rétrocontrôle tubuloglomérulaire concerne les variations du DFG induites par le débit tubulaire. L'augmentation du débit sodé au niveau de la macula densa est signalée aux cellules de l'appareil juxtaglomérulaire qui, en retour, contrôlent le tonus de l'artériole afférente. L'augmentation du débit sodé engendre ainsi une vasoconstriction de l'artériole afférente, et donc une diminution de la filtration glomérulaire. Cette vasoconstriction serait liée à une libération locale de rénine. C'est à ce niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé que le furosémide agit.

La fonction rénale est étudiée par de nombreuses méthodes, plus ou moins sophistiquées selon le but. En pratique clinique, on dispose d'éléments de routine, comme les ionogrammes sanguin et urinaire, permettant de calculer un index de filtration glomérulaire et une excrétion sodée. La filtration est évaluée par la clairance de la créatinine en clinique, et peut aussi l'être par la clairance de l'inuline, plus précise. L'excrétion sodée se mesure de deux façons : la première en multipliant la concentration de Na dans les urines (ionogramme urinaire) par le débit urinaire. Ce paramètre est nécessaire pour calculer le bilan sodé par jour, mais évidemment il dépend des deux termes du produit. Pour affirmer que l'excrétion sodée est bien augmentée en tant que telle, il faut alors calculer l'excrétion fractionnelle du sodium (FeNa). Elle est le rapport entre le DFG et la clairance du sodium :  $U_{creat} \times V / P_{creat} / U_{Na} \times V / P_{Na}$ . En ré-arrangeant l'équation,  $FeNa = U_{creat} / P_{creat} / U_{Na} / P_{Na}$  ou encore :

$U_{creat} \times P_{Na} / U_{Na} \times P_{creat}$  en %.

De même, la clairance osmolaire (Cosm) est indispensable pour évaluer l'élimination de l'eau. La différence entre le débit urinaire ( $V_u$ ) et la Cosm donne la

clairance de l'eau libre. Si  $V_u - \text{Cosm} > 0$ , alors la clairance de l'eau libre est positive ; si  $< 0$  alors la clairance de l'eau libre est négative, le rein « garde » l'eau.

L'évaluation du DSR reste difficile dans un contexte de réanimation. Si la mesure Doppler externe ou interne est la plus fiable et la plus reproductible (15), elle n'est pas toujours possible. Les méthodes de clairance ont aussi été beaucoup employées, comme la clairance au radio-hippuran (16). Elles supposent une stabilité hémodynamique pendant le temps de mesure de cette clairance, de l'ordre d'1 heure à 1 heure 30 pour le radio-hippuran. Ce temps varie selon le traceur utilisé, entre quelques minutes à quelques heures. Ce sont ces méthodes qui ont le plus souvent été utilisées dans l'investigation clinique.

Les données physiopathologiques sur les modifications de la fonction rénale au cours de la VPP sont nombreuses, malgré la complexité à séparer le rôle de chacun des facteurs, très intriqués dans la physiologie ou la physiopathologie de l'atteinte rénale en réanimation. Les études ont d'abord été effectuées chez le volontaire sain, non sédaté (10, 17) et sans atteinte pulmonaire, ainsi que sur l'animal entier. Elles retrouvent une diminution de la diurèse et, pour certaines, une augmentation de l'hormone antidiurétique sans atteinte de la fonction glomérulaire (17), ou de la clairance de l'eau libre. D'autres études chez le chien après remplissage (18), confirment une baisse du DSR sans information sur la fonction rénale.

## Hémodynamique systémique

La mise en place d'une VPP, d'autant plus qu'elle est associée à une pression positive télé-expiratoire, provoque une baisse du débit cardiaque avec ou sans modification de la pression artérielle, selon la pathologie étudiée et les mécanismes compensateurs. En effet, l'insufflation mécanique provoque une élévation des pressions dans les voies aériennes qui se transmet aux alvéoles et la plèvre, avec des effets sur les vaisseaux caves et pulmonaires, sur la pression des oreillettes, et la contrainte pariétale myocardique. Les conséquences hémodynamiques générales sont le plus souvent : une gêne au retour veineux droit, en élevant la pression auriculaire droite, et donc en réduisant la pression motrice de retour veineux. La réduction du calibre de l'orifice cave inférieur lors de l'abaissement du diaphragme en VPP participe à cette réduction du retour veineux. Cette pression auriculaire droite reste élevée aussi du fait de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires liées à l'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), altérant l'éjection du ventricule droit (16). Il faut noter que ce tableau hémodynamique général est largement dépendant du niveau de pression intrathoracique, de la compliance thoraco-pulmonaire, de l'état volémique de base, et de la qualité de la fonction ventriculaire droite. En effet, le retentissement hémodynamique sera d'autant plus important que le niveau de pression intrathoracique est élevé, que la compliance du poumon est meilleure et que la volémie est plus basse, et que la fonction droite est altérée.

## Effet sur l'hémodynamique rénale

La plupart des travaux démontrent une altération du débit sanguin rénal (6, 12-14, 19-27). Cette altération apparaît simultanée aux variations du débit cardiaque, que la pression artérielle soit significativement abaissée ou non. La relation directe entre l'hémodynamique systémique et l'hémodynamique rénale peut évidemment être modifiée par l'ensemble des systèmes réflexes adaptatifs, et par les modifications des systèmes de régulation de la circulation intrarénale. En particulier, des travaux ont suggéré la possibilité de modification de la répartition du flux sanguin rénal aux dépens du cortex vers la médulla (20). Dans ce travail cependant, le DSR ne changeait pas significativement. En utilisant la technique des microsphères radioactives, Priebe *et al.* (6) n'ont pas mis en évidence de modifications de répartition du flux sanguin rénal. Les modifications de répartition intrarénale du DSR restent donc mal démontrées. Le rôle de ces facteurs hémodynamiques systémique et rénaux a été relativement peu étudié en clinique, du fait de la nécessaire utilisation d'agents pharmacologiques, non dénués d'effet sur la circulation rénale. L'application d'une faible *lower body positive pressure* (LBPP) sur la partie inférieure du corps s'est révélée, à cet égard, une bonne technique non pharmacologique (16, 19, 21, 28). Si la LBPP améliore le DC et le DSR, elle ne permet pas la levée de l'antidiurèse et de l'antinatriurèse observée en PEEP (16). Il en est de même pour le remplissage ou la « décongestion veineuse du rein » (6), ils ne corrigent pas ou ne préviennent l'altération de la fonction rénale. L'amélioration du débit cardiaque et du débit urinaire est possible par la dopamine à faible dose, sans corriger totalement l'atteinte de la fonction rénale. La LBPP corrige la pression de perfusion rénale ( $PPR = PAo - P_{vci}$ ) et le DSR, mais est sans effet sur l'antidiurèse induite par la PEEP (9). Ceci suggère un ou des mécanismes plus complexes ou plus puissants dans le maintien de l'antidiurèse au cours la VPP.

La baisse ou le maintien de la pression artérielle (PA) avec stimulation des baroréflexes peuvent provoquer une modification de l'hémodynamique intrarénale et de la fonction tubulaire. La stimulation sympathique et de la rénine engendre une réduction du flux cortical au bénéfice du flux juxtamédullaire. La compression des cavités cardiaques par la VPP réduit la sécrétion tonique du facteur atrial natriurétique (FAN) et donc de l'excrétion sodée (28).

## Boucles réflexes

### Arc baroréflexe à haute pression

Il comporte des récepteurs aux niveaux aortique et sino-carotidien transmettant leur information au niveau des centres bulbaires de la régulation de la pression artérielle ; la voie efférente est représentée par le sympathique innervant

l'ensemble du système cardio-vasculaire et en particulier les nerfs rénaux et la vascularisation rénale (29, 30). Lorsqu'il se produit une baisse de pression artérielle, il y a levée du tonus inhibiteur de l'arc baroréflexe engendrant une activation sympathique. En conséquence, que la pression artérielle soit maintenue par vasoconstriction et tachycardie réflexe ou qu'elle soit abaissée malgré cette adaptation réflexe au cours de la VPP (31), elle engendrera une stimulation sympathique, avec modifications de l'hémodynamique et de la fonction rénale. Fewel *et al.* ont pratiqué sur une série de chiens une dénervation rénale unilatérale puis ont appliqué la pression positive télé-expiratoire (23). Le recueil des urines des deux reins a montré que l'effet d'antidiurèse et d'antinatriurèse ne s'observait que sur le rein non dénervé. L'origine baroréflexe à haute pression a été démontrée dans un travail ultérieur par la dénervation aortique et sino-carotidienne qui empêche la transmission de l'information du barorécepteur (24). Ceci élimine l'effet d'antidiurèse et d'antinatriurèse de la pression positive intrathoracique. Au plan pratique, on pourrait donc s'attendre à ce que le maintien d'une pression artérielle suffise à inhiber ou diminuer considérablement les effets délétères de la pression positive intrathoracique sur la fonction rénale.

## Réflexes à basse pression

Il existe des tenso-récepteurs au niveau de l'oreillette droite, de l'oreillette gauche et des cavités cardiaques qui renseignent les centres régulateurs de la volémie en permanence sur le remplissage de ces cavités cardiaques (32, 33). Lorsque le remplissage est important, augmentant le volume cardio-pulmonaire, ces récepteurs déchargent une activité électrique maximale provoquant sur la voie efférente une inhibition du système sympathique, associée à une diminution de l'activité rénine plasmatique et à une diminution de l'hormone antidiurétique (34, 35). À l'inverse, toute baisse du volume sanguin cardio-pulmonaire engendrera une élévation de l'activité rénine plasmatique, des catécholamines plasmatiques et de l'ADH. Il est généralement admis que l'application d'une PEEP engendre certes une baisse du débit cardiaque et du retour veineux mais peut également engendrer une baisse inconstante du volume cardio-pulmonaire (21, 36, 37). Très peu de travaux cliniques évaluant le volume des cavités cardiaques et le volume sanguin pulmonaire en PEEP ayant été faits, il est difficile d'accorder un rôle majeur à ce mécanisme. De plus, dans les données expérimentales, aucun travail n'a corrélié toutes les variations des volumes cardiaque ou pulmonaire aux stimulations hormonales au cours de la ventilation artificielle.

## Autres réflexes

La distension pulmonaire engendre une stimulation réflexe de nature parasympathique, responsable d'une cardio-dépression et d'une vasodilatation systémique (33, 38). L'application de VPP, et particulièrement d'une PEEP,

engendre une augmentation du volume gazeux pulmonaire et donc une stimulation de ce réflexe dépresseur (38). L'interaction avec les réflexes vasculaires à haute et basse pression conduit à l'effet net, difficile à prévoir. La prédominance de l'un ou de l'autre, selon l'état pulmonaire et volémique, ainsi que la distension pulmonaire, n'est pas prévisible, et peut expliquer les résultats contradictoires des études.

## Systèmes neuro-hormonaux

### Système sympathique

Depuis 1976, de nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle de l'innervation sympathique rénale dans l'excrétion du sodium (39, 40). Il est maintenant parfaitement démontré qu'une stimulation des nerfs sympathiques rénaux, soit d'origine centrale, soit par stimulation électrique périphérique, engendre une réduction de la natriurèse. Ces concepts ont été vérifiés au cours de la ventilation artificielle chez le chien, où la stimulation des nerfs sympathiques, soit d'origine baroréflexe, soit par stimulation directe, provoque une rétention d'eau et de sel (23, 24). De plus, il a été clairement démontré que cette médiation sympathique, au niveau rénal en particulier, provoquait une sécrétion de rénine activant le système angiotensine-aldostérone (30). En effet, lorsque l'on applique une PEEP chez un animal prétraité aux bêtabloquants (propanolol), il ne se produit pas d'élévation d'activité rénine au cours de la ventilation artificielle. Il apparaît donc que l'effecteur commun à divers stimuli passe par le système sympathique et les nerfs rénaux. Payen *et al.* ont démontré pour la première fois chez l'homme que l'application d'une pression positive à des patients présentant une IRA engendrait une stimulation du système sympathique évaluée par les catécholamines plasmatiques (16). En effet, seule la noradrénaline augmentait lors de l'application d'une PEEP à 15 cm d'eau, alors que la baisse du débit cardiaque était de 30 et de 20 % pour la baisse de la pression artérielle. En revanche, l'adrénaline, bien qu'ayant un taux de base élevé chez des patients « stressés », n'était pas influencée par les variations de pression positive intrathoracique. Cette activation du système noradrénergique au cours de la ventilation en PEEP a été également démontrée chez des patients ayant une situation stable en l'absence de pathologie pulmonaire, cardiaque et rénale. L'interrelation avec le système rénine-angiotensine a été également prouvée dans ces deux études cliniques où l'on observe une élévation simultanée de l'activité rénine plasmatique, de façon parallèle à l'élévation de la noradrénaline (16, 27). Ceci suggère donc fortement, outre une action propre du sympathique sur l'excrétion sodée, une action directe de l'activité sympathique sur la stimulation du système rénine-angiotensine.

## Système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est largement impliqué dans le maintien réflexe de la pression artérielle systémique et de la pression de perfusion rénale. La mesure de l'activité rénine plasmatique, bon marqueur du système rénine angiotensine, a été relativement peu étudiée au cours de la ventilation artificielle chez l'homme. Trois travaux cliniques démontrent une activation de la rénine au cours de l'application d'une PEEP chez des patients en état hémodynamique stable (16, 19, 27). Parallèlement, dans une des études, il a été également démontré une activation de la sécrétion d'aldostérone (27). Si l'angiotensine par elle-même est capable, en aigu (minute), de favoriser la réabsorption du sodium (30), il est difficile de faire jouer un rôle prépondérant à l'aldostérone, dont l'élévation des taux plasmatiques nécessite une synthèse *de novo*. Cela n'exclut pas un rôle de l'aldostérone sur le bilan hydro-sodé, lors de la ventilation au long cours. Les mécanismes pouvant stimuler la sécrétion de rénine au cours de la ventilation artificielle sont mal démembrés, et sont sûrement très nombreux outre la VPP : hypovolémie, réaction sympathique au cours des états de choc, la perfusion de catécholamines, etc. Outre l'interaction avec le système sympathique, il est certain que la baisse de la pression de perfusion rénale par elle-même stimule les barorécepteurs de l'artériole afférente rénale, engendrant une sécrétion de rénine (30). Enfin, la baisse du débit tubulaire distal de sodium au niveau de la macula densa est également un mécanisme possible de l'activation de la rénine.

## Hormone antidiurétique

Le rôle de l'hormone antidiurétique a fait l'objet de grandes divergences dans la littérature. En effet, un certain nombre de travaux tendent à montrer une élévation de l'hormone antidiurétique dans le plasma ou dans les urines (17, 18, 27, 41, 42). Cependant, il n'a jamais été retrouvé de corrélation significative entre cette élévation d'ADH et les modifications de la clairance de l'eau libre. Le rôle de l'ADH fait alors plutôt appel à son effet pressif (« arginine vasopressine ») médié par les récepteurs V1 et non à son action antidiurétique, médiée par les récepteurs V2 (43, 44). Il faut enfin préciser qu'en ce qui concerne l'ADH, de nombreux travaux reposent sur des taux urinaires dont la signification en termes de sécrétion physiologique reste discutée (41). Un seul travail clinique a mesuré simultanément les taux plasmatiques d'hormone antidiurétique (radio-immunodosage), l'osmolalité et la volémie (13). L'application d'une pression positive de 15 cmH<sub>2</sub>O entraînait bien des modifications hémodynamiques et de fonction rénale attendues, sans variation significative de l'hormone antidiurétique plasmatique. Celle-ci était à des taux « anormalement » normaux : 3,5 pg-mL chez ces patients normo-osmotiques et normovolémiques. Ces patients ventilés pour des raisons neurologiques avaient conservé une réactivité réflexe comme l'attestaient l'activation de la rénine et

l'augmentation de la noradrénaline. Cette étude concluait donc que, dans l'antidiurèse aiguë observée au cours de l'application de la PEEP, l'hormone antidiurétique ne joue pas de rôle médiateur des effets rénaux. Ceci doit être pondéré en ce qui concerne la ventilation au long cours où il semble que l'ADH joue un rôle important dans la positivation du bilan hydrosodé, sur plusieurs jours. Enfin, sur une autre série de patients présentant une IRA, l'application d'une PEEP altérant le débit cardiaque et la pression artérielle n'a pas non plus engendré de variations d'hormone antidiurétique. Il apparaît donc que, chez des patients à poumons sains ou en insuffisance respiratoire aiguë par maladie parenchymateuse bilatérale, l'antidiurèse aiguë observée au cours de la PEEP n'est pas médiée par l'hormone antidiurétique.

## Prostaglandines

Si de nombreuses données de la littérature démontrent une interaction importante entre le système rénine-angiotensine et les prostaglandines rénales, il n'y a que deux études cliniques rapportant des résultats de prostaglandines urinaires lors de la ventilation artificielle en PEEP (19, 27). Aucun message clair concernant le rôle des  $PG_2$  n'a pu être dégagé, dans la mesure où leurs taux urinaires s'élevaient, en particulier la  $PGE_2$ , mais pas lorsque ce taux était normalisé à la créatinine urinaire.

## Facteur atrial natriurétique (FAN)

Ce facteur, mis en évidence en 1981 par De Bold, a fait l'objet de nombreux travaux fondamentaux. Ses effets rénaux sont clairement établis (45). Le FAN est un peptide ayant une action vasodilatatrice systémique et rénale associée à une natriurèse, par l'inhibition partielle de la réabsorption proximale de sodium. Ce peptide est sécrété à partir de granules situées au niveau du myocarde auriculaire droit et gauche.

Plusieurs études ont étudié l'effet d'une ventilation avec PEEP sur le facteur natriurétique auriculaire (28, 46, 47). Christensen *et al.* ont montré en 1991, dans une étude chez le chien, que l'application d'une PEEP à plus de 10 cmH<sub>2</sub>O, entraînait une réduction de la natriurèse associée à une réduction significative du taux de FAN plasmatique (46). Andrivet *et al.* (28) ont montré, en utilisant une PEEP de 12 cmH<sub>2</sub>O, au cours de l'insuffisance respiratoire, puis en corrigeant les modifications observées par l'application d'une LBPP (pantalon anti-G), que le FAN plasmatique s'abaissait en PEEP et était corrigé par la LBPP, en corrélation avec les modifications de natriurèse. Le rôle de la baisse de la sécrétion de FAN était donc fortement suggéré. La même équipe, en 1991, étudie l'effet de la perfusion de facteur natriurétique auriculaire sur la diurèse et la natriurèse chez huit patients ventilés sans, puis avec, une PEEP à 10 cmH<sub>2</sub>O (47). Ils montrent que la perfusion d'ANF s'oppose aux effets de la PEEP sur la



fonction rénale et la sécrétion de rénine, suggérant ainsi que le facteur natriurétique auriculaire peut servir de mécanisme de contre-régulation contre les effets rénaux de la PEEP.

## Inflammation systémique

Si la survenue d'une insuffisance rénale dans un contexte inflammatoire systémique est de mauvais pronostic (2, 48), le mécanisme de cette conséquence reste mal compris. Le rein en lui-même est faiblement immunogène, il peut être infiltré par les cellules circulantes comme les polynucléaires neutrophiles et aussi les monocytes, et être la cible des médiateurs de l'inflammation (7, 49, 50). Dès lors, le tissu rénal devient une cible aussi bien pour les radicaux oxygénés ainsi libérés (49), que pour les médiateurs de l'inflammation (7, 51). Les travaux sur ce sujet, bien que nombreux, ne permettent pas de dégager un schéma clair (cf. chapitre de M.-R. Losser). On peut spéculer que l'atteinte inflammatoire rénale puisse être un facteur aggravant des conséquences de la VPP. En effet, la vasodilatation rénale induite par l'inflammation rend cette circulation peu ou pas autorégulée, et donc dépendante de la pression de perfusion rénale. Si l'atteinte tissulaire inflammatoire est importante, l'ajout des conséquences de la VPP peut amplifier les modifications de fonction rénale, voire engendrer une insuffisance rénale.

## Conclusion

La survenue d'une insuffisance rénale dans les situations de réanimation est fréquente. Cette atteinte est grevée d'un pronostic lourd, en particulier dans le sepsis grave ou le choc septique. Parmi les facteurs associés à la survenue d'une altération de la fonction rénale, la VPP joue un rôle de modification de la fonction rénale quasi constante. En effet, quels que soient les modes et l'état pulmonaire, on observe de façon constante une antidiurèse et une antinatriurèse. Les mécanismes sont intriqués, avec une part hémodynamique systémique et rénale, une part réflexe, une part hormonologique, et peut-être une aggravation liée à l'inflammation systémique.

## Références

1. Uchino S, Kellum J A, Bellomo R *et al.* (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 294: 813-8
2. Vincent J L, Sakr Y, Sprung C L *et al.* (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34: 344-53

3. Vincent J L, de Mendonca A, Cantraine F *et al.* (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multi-center, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine [see comments]. *Crit Care Med* 26: 1793-800
4. Brivet F, Kleinnecht D, Loirat P *et al.* (1996) Acute renal failure in intensive care units- Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multi-center study. *Crit Care Med* 24: 192-98
5. Myers B D and Moran S M (1986) Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 314: 97-105
6. Priebe H J, Heimann J C and Hedley-Whyte J (1981) Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol* 50: 643-9
7. Jo S K, Cha D R, Cho W Y *et al.* (2002) Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron* 91: 406-15
8. Zager R A, Johnson A C, Hanson S Y *et al.* (2006) Acute nephrotoxic and obstructive injury primes the kidney to endotoxin-driven cytokine/chemokine production. *Kidney Int* 69: 1181-8
9. Payen D (1987) PEEP antidiuresis : An alternative hypothesis. *Anesthesiology* 67: 608-09
10. Drury D R, Henry J P and Goodman J (1947) The Effects of Continuous Pressure Breathing on Kidney Function. *J Clin Invest* 26: 945-51
11. Pannu N and Mehta R L (2004) Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18: 189-203
12. Steinhoff H H, Kohlhoff R J and Falke K J (1984) Facilitation of renal function by intermittent mandatory ventilation. *Intensive Care Med* 10: 59-65
13. Payen D M, Farge D, Beloucif S *et al.* (1987) No involvement of antidiuretic hormone in acute antidiuresis during PEEP ventilation in humans. *Anesthesiology* 66: 17-23
14. Marquez J M, Douglas M E, Downs J B *et al.* (1979) Renal function and cardiovascular responses during positive airway pressure. *Anesthesiology* 50: 393-8
15. Jacob L P, Chazalet J J, Payen D M *et al.* (1995) Renal hemodynamic and functional effect of PEEP ventilation in human renal transplantations. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 103-7
16. Payen D M, Brun-Buisson C J, Carli P A *et al.* (1987) Hemodynamic, gas exchange, and hormonal consequences of LBPP during PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 62: 61-70
17. Khambatta H J and Baratz R A (1972) IPPB, plasma ADH, and urine flow in conscious man. *J Appl Physiol* 33: 362-4
18. Baratz R A, Philbin D M and Patterson R W (1971) Plasma antidiuretic hormone and urinary output during continuous positive-pressure breathing in dogs. *Anesthesiology* 34: 510-3
19. Farge D, De la Coussaye J E, Beloucif S *et al.* (1995) Interactions between hemodynamic and hormonal modifications during PEEP-induced antidiuresis and antinatriuresis. *Chest* 107: 1095-100
20. Hall S V, Johnson E E and Hedley-Whyte J (1974) Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology* 41: 452-61
21. Payen D M, Carli P A, Brun-Buisson C J *et al.* (1985) Lower body positive pressure vs. dopamine during PEEP in humans. *J Appl Physiol* 58: 77-82
22. Gammanpila S, Bevan D R and Bhudu R (1977) Effect of positive and negative expiratory pressure on renal function. *Br J Anaesth* 49: 199-205
23. Fewell J E and Bond G C (1979) Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive-pressure ventilation. *Proc Soc Exp Biol Med* 161: 574-8
24. Fewell J E and Bond G C (1980) Role of sinoaortic baroreceptors in initiating the renal response to continuous positive-pressure ventilation in the dog. *Anesthesiology* 52: 408-13
25. Murdaugh H V, Jr., Sieker H O and Manfredi F (1959) Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 38: 834-42

26. Jarnberg P O, de Villota E D, Eklund J *et al.* (1978) Effects of positive end-expiratory pressure on renal function. *Acta Anaesthesiol Scand* 22: 508-14
27. Annat G, Viale J P, Bui Xuan B *et al.* (1983) Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 58: 136-41
28. Andrivet P, Adnot S, Brun-Buisson C *et al.* (1988) Involvement of ANF in the acute anti-diuresis during PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 65: 1967-74
29. DiBona G F (1977) Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 233: F73-81
30. DiBona G F (1987) Neural regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion: integrative aspects. *Clin Exp Hypertens A* 9 Suppl 1: 151-65
31. Kaczmarczyk G, Vogel S, Krebs M *et al.* (1996) Vasopressin and renin-angiotensin maintain arterial pressure during PEEP in nonexpanded, conscious dogs. *Am J Physiol* 271: R1396-402
32. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B *et al.* (1985) Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 62: 247-54
33. Ashton J H and Cassidy S S (1985) Reflex depression of cardiovascular function during lung inflation. *J Appl Physiol* 58: 137-45
34. Sade R M, De Wet Lubbe J J, Simpser M D *et al.* (1981) Mechanical ventilation as a pump for the pulmonary circulation. *Eur Surg Res* 13: 414-26
35. Pan L G, Forster H V, Bisgard G E *et al.* (1987) Role of carotid chemoreceptors and pulmonary vagal afferents during helium-oxygen breathing in ponies. *J Appl Physiol* 62: 1020-7
36. Payen D, Huet Y, Cinotti L *et al.* (1985) PEEP does not decrease cardiopulmonary blood volume in ARDS patients. *Anesthesiology* 63: A134 (abs)
37. Vuori A (1986) Central haemodynamics and oxygen transport during CPPV with frequencies of 16 and 8 times per minute. *Acta Anaesthesiol Scand* 30: 277-80
38. Marini J J, Culver B H and Butler J (1981) Mechanical effect of lung distention with positive pressure on cardiac function. *Am Rev Respir Dis* 124: 382-6
39. DiBona G F (1989) Neural control of renal function: cardiovascular implications. *Hypertension* 13: 539-48
40. DiBona G F (1987) Renal innervation and denervation: lessons from renal transplantation reconsidered. *Artif Organs* 11: 457-62
41. Hemmer M and Suter P M (1979) Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 50: 399-403
42. Kaczmarczyk G, Jorres D, Rossaint R *et al.* (1993) Extracellular volume expansion inhibits antidiuretic hormone increase during positive end-expiratory pressure in conscious dogs. *Clin Sci (Lond)* 85: 643-9
43. Goldsmith S R (2006) Is there a cardiovascular rationale for the use of combined vasopressin V1a/V2 receptor antagonists? *Am J Med* 119: S93-6
44. Albert M, Losser M R, Hayon D *et al.* (2004) Systemic and renal macro- and micro-circulatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med* 32: 1891-8
45. Goetz K L, Bond G C and Bloxham D D (1975) Atrial receptors and renal function. *Physiol Rev* 55: 157-205
46. Christensen G, Aksnes G, Ilebakk A *et al.* (1991) Release of atrial natriuretic factor during selective cardiac alpha- and beta-adrenergic stimulation, intracoronary Ca<sup>2+</sup> infusion, and aortic constriction in pigs. *Circ Res* 68: 638-44
47. Andrivet P, Adnot S, Sanker S *et al.* (1991) Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J Appl Physiol* 70: 287-92
48. Csiky B, Molnar M, Karatson A *et al.* (1998) Acute renal failure in patients with multiorgan failure: risk factors influencing survival [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 13: 526

49. Nath K A and Norby S M (2000) Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 109: 665-78
50. Karnik A M, Bashir R, Khan F A *et al.* (1998) Renal involvement in the systemic inflammatory reaction syndrome. *Ren Fail* 20: 103-16
51. Cunningham P N, Dyanov H M, Park P *et al.* (2002) Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 168: 5817-23
52. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson R S *et al.* (1975) Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology* 42: 45-55
53. Kumar A, Pontoppidan H, Baratz R A *et al.* (1974) Inappropriate response to increased plasma ADH during mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 40: 215-21
54. Kaukinen S, Eerola R (1979) Positive end expiratory pressure ventilation, renal function and renin. *Ann Clin Res* 11: 58-62
55. Venus B, Mathru M, Smith R A *et al.* (1985) Renal function during application of positive end-expiratory pressure in swine: effects of hydration. *Anesthesiology* 62: 765-9

# **Interaction rein et cœur**

A. Godier et D. Journois

## **Introduction**

Au cours des dix dernières années, la compréhension de la physiologie rénale et cardiaque n'a cessé de s'affiner, mettant en lumière l'importance de leurs interactions, tant hémodynamiques, neurogéniques qu'hormonales, et ce aussi bien chez le sujet normal qu'en pathologie. Si les maladies cardiovasculaires sont connues pour retentir sur le rein et se compliquer potentiellement d'insuffisance rénale, à l'inverse le rôle du rein dans la genèse de pathologies cardiaques est souvent négligé. Nous aborderons donc successivement les différents aspects de ces interactions.

## **Rein et système cardiovasculaire : des interactions physiologiques multiples**

Le rein prend une place importante au sein du système cardiovasculaire par les multiples interactions qu'il entretient avec lui.

### **Interactions nerveuses**

Le rein joue à la fois les rôles de barorécepteur et d'organe cible effecteur. En effet, il existe des barorécepteurs rénaux artériolaires capables de détecter une réduction de précharge rénale, qu'elle soit secondaire à un déficit volémique vrai ou relatif. Des mécanismes compensateurs neuro-hormonaux sont alors déclenchés, par l'intermédiaire du contingent sensitif informant le parasymphatique et le système réticulé du tronc cérébral.

D'autre part, au niveau des oreillettes, sont présents d'autres mécanorécepteurs sensibles aux modifications de pression. Leur stimulation modifie l'activité des fibres nerveuses qui leur correspondent, à destination parasympathique ou sympathique. Parmi elles, les fibres sympathiques à destinée rénale, dont le principal neuromédiateur est la noradrénaline, innervent les artérioles afférentes et efférentes, l'appareil juxtaglomérulaire, les tubules proximaux et distaux, ainsi que l'anse de Henlé. Le rein peut ainsi être considéré comme élément effecteur du baroréflexe cardiaque en tant qu'efférence de sa boucle de régulation : la stimulation du sympathique rénal entraîne une vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes et une diminution de la pression de perfusion rénale, laquelle diminue alors la natriurèse. Cette stimulation entraîne aussi la réabsorption du sodium par un effet direct au niveau de l'anse de Henlé et par l'augmentation de la sécrétion de rénine. Ceci explique que le système sympathique rénal et le système rénine-angiotensine agissent de façon synergique.

## Interactions endocrines

Dans les interactions avec le système cardiovasculaire, les fonctions endocrines du rein ont un rôle important, enrichi par l'intervention d'un grand nombre d'agents locaux et hormonaux. Le principal agent vasoconstricteur est l'angiotensine II, tandis que les substances vasodilatrices sont dominées par le monoxyde d'azote et les prostaglandines.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est le principal système impliqué dans les interactions rein-cœur.

Son organisation fait intervenir un peptide effecteur, l'angiotensine II, généré dans la circulation par une cascade enzymatique : elle est initiée par la rénine synthétisée au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire du rein. Celle-ci catalyse une étape limitante de la cascade protéolytique et permet le clivage de l'angiotensinogène d'origine hépatique en un décapeptide inactif, l'angiotensine I. Cette dernière est alors clivée en angiotensine II pour partie par une protéine sérique, la chymase, mais surtout par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui inactive aussi la bradykinine.

La sécrétion de rénine est régulée de façon très fine. Les différents stimuli que sont la diminution de la pression de perfusion rénale, la stimulation nerveuse sympathique *via* les récepteurs  $\beta$ , la variation de la concentration en sodium au niveau de la macula densa ou la réduction du volume plasmatique entraînent une sécrétion de rénine. La sécrétion de l'enzyme de conversion, au contraire, n'est pas régulée et ne catalyse donc pas une étape limitante de cette cascade protéolytique.

L'angiotensine II a plusieurs effets : c'est un puissant vasoconstricteur grâce à son effet sur la mobilisation du calcium intracellulaire, responsable d'une augmentation des résistances périphériques. Ainsi, au niveau rénal, elle entraîne une vasoconstriction des artérioles afférentes et surtout efférentes. Elle permet

aussi une réabsorption sodée au niveau du tube contourné proximal et distal, directement par son action tubulaire et indirectement par celle de l'aldostérone dont elle stimule la sécrétion par la corticosurrénale. Elle participe donc à la régulation de l'hydratation globale et de la volémie. À plus long terme, elle régule la pression sanguine en modulant la réabsorption d'eau et de sodium. Elle limite les variations de pression artérielle par son effet modulateur de la relation pression-natriurèse (diminution des capacités excrétoires du rein en eau et en sel).

Au niveau systémique, l'angiotensine II provoque une puissante vasoconstriction périphérique vasculaire, potentialise l'action vasoconstrictrice des catécholamines et présente également un rôle inotrope et chronotrope positif. Elle déclenche la soif et se comporte comme un facteur de croissance favorisant la prolifération myo-intimale et myocytaire, possédant ainsi un effet trophique qui se manifeste aux niveaux cardiaque et vasculaire.

Le monoxyde d'azote (NO), métabolite de l'arginine dans une réaction catalysée par l'oxyde nitrique synthase 3 (NOS 3), est présent dans les cellules endothéliales et entraîne une vasodilatation marquée en stimulant la guanylate cyclase soluble cytosolique et en augmentant la production de GMP cyclique. Le NO antagonise la constriction induite par l'angiotensine II et assure un tonus basal vasodilatateur permanent prédominant sur l'artériole afférente.

Les prostaglandines rénales,  $\text{PGE}_2$  et  $\text{PGI}_2$  essentiellement, jouent un rôle important dans l'adaptation de la microcirculation rénale en cas d'hypovolémie systémique traduite par une réduction de précharge rénale et dans l'excrétion rénale de sodium. Elles augmentent le flux sanguin rénal et la natriurèse. Elles ont un rôle antagoniste des vasoconstricteurs.

Le système kinine-kallicréine entraîne aussi une augmentation du flux sanguin rénal et une vasodilatation. La bradykinine est un peptide vasodilatateur et natriurétique par augmentation du flux sanguin rénal et par un effet tubulaire direct. Elle est hydrolysée par l'ECA, enzyme qui tient donc sous son contrôle à la fois la synthèse d'un puissant vasoconstricteur et le catabolisme d'une puissante substance vasodilatatrice.

L'hormone antidiurétique (ADH), ou arginine-vasopressine, d'origine hypophysaire, agit sur le tube distal et sur le canal collecteur en augmentant leur perméabilité par modification de la structure de la membrane apicale pour favoriser la réabsorption d'eau en concentrant les urines. L'ADH est régulée par trois mécanismes : l'augmentation de l'osmolarité, la diminution du volume des liquides extracellulaires et par l'angiotensine II. Ils favorisent tous les trois sa sécrétion.

Le facteur natriurétique auriculaire (FAN) est sécrété par les myocytes auriculaires en réponse à une distension de la paroi des oreillettes, en particulier lorsque la volémie augmente. Il a des effets inverses de ceux du système sympathique, et provoque une natriurèse par deux mécanismes : il est responsable d'une augmentation des résistances des artéioles efférentes et d'une vasodilatation des artéioles glomérulaires afférentes ainsi que des artères en général. Il en résulte une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit urinaire qui

permet l'augmentation de l'excrétion du sodium. Le FAN inhibe aussi la réabsorption du sodium au niveau de l'extrémité distale du tube collecteur. Sa dégradation est assurée par une endopeptidase neutre.

Le rein, par ses fonctions endocrines et ses fonctions d'excrétion du sodium, joue donc un rôle central dans la régulation de l'osmolalité, des volumes des liquides de l'organisme et de la pression artérielle. L'osmolalité est contrôlée par l'équilibre entre les entrées et les sorties d'eau. Les volorécepteurs à haute pression de l'appareil juxtaglomérulaire, associés à ceux disséminés dans le reste de l'organisme, permettent le monitoring du volume circulant. La détection d'une baisse de pression artérielle entraîne les mécanismes neurohormonaux adaptatifs mentionnés plus haut. Ils sont responsables de modifications fonctionnelles concernant l'hémodynamique rénale et les capacités tubulaires de transfert hydrique et sodique dont l'objectif est de maintenir une pression artérielle ainsi que d'adapter le débit cardiaque et la perfusion cérébrale.

## Contrôle du débit sanguin local

De même, le système cardiovasculaire prend place dans la régulation des débits sanguins rénaux. En situation physiologique, le débit sanguin rénal est égal à plus de 20 % du débit cardiaque, soit, rapporté à la surface corporelle  $1\,200\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$  pour l'homme et  $1\,000\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$  pour la femme (1). Dans les plages physiologiques de la pression artérielle, le débit sanguin rénal est maintenu grâce aux phénomènes d'autorégulation de la circulation rénale. Cette autorégulation correspond à une vasoconstriction pression-dépendante des artères préglomérulaires et surtout de l'artériole afférente ; c'est une réponse myogénique à l'étirement des fibres musculaires, qui persiste après dénervation du rein ou sur rein isolé perfusé. Ainsi, lorsque la pression artérielle moyenne varie en moyenne de 160 à 80 mmHg, le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le débit sanguin rénal sont autorégulés et se modifient peu. Mais, si la pression de perfusion rénale descend en dessous de 80 mmHg, le DFG et le débit sanguin rénal diminuent alors progressivement. De même, une augmentation importante et soutenue de la pression artérielle augmente le débit de filtration des capillaires systémiques et provoque une vasodilatation artériolaire (« relaxation de contrainte »).

Les désordres et les pathologies affectant un des composants de l'axe cardio-rénal conduisent le plus souvent et en premier lieu à une réponse compensatoire de tout le système, puis à une dysfonction cardiaque et rénale. Les pathologies cardiovasculaires telles que l'insuffisance cardiaque congestive ou l'hypertension artérielle sont ainsi connues pour retentir sur le rein et favoriser l'insuffisance rénale. À l'inverse, cette dernière a souvent un retentissement cardiovasculaire. La situation est rendue plus complexe par les désordres qui affectent alors simultanément cœur et rein et entraînent la dysfonction de ces organes.



## Rein et pathologies cardiaques

### Rein et insuffisance cardiaque congestive

#### *Effets rénaux de l'insuffisance cardiaque congestive*

Dans l'insuffisance cardiaque chronique congestive, les reins ont initialement un rôle essentiel d'adaptation à la défaillance cardiocirculatoire afin de tenter de restaurer une pression de perfusion adéquate. Leur réponse, par l'intermédiaire de la sécrétion de vasopressine, de l'activation du système nerveux sympathique et de l'axe rénine angiotensine, consiste en une vasoconstriction artérielle intense et une rétention hydrique et sodée (2). Rapidement se crée un « cercle vicieux cardio-rénal », qui apparaît comme un mécanisme d'autoaggravation mutuelle des fonctions des deux organes : la dysfonction du ventricule gauche entraîne une baisse du débit cardiaque qui s'accompagne d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une rétention hydrosodée croissante. La congestion accentue alors le retour veineux et la précharge cardiaque et accroît la dysfonction ventriculaire. Parallèlement, l'augmentation des résistances vasculaires périphériques majore la post-charge cardiaque, augmentant ainsi le travail cardiaque, ce qui potentialise l'action délétère de la surcharge œdémateuse. Au niveau rénal, la baisse du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire avec augmentation de la fraction filtrée favorise l'oligurie et l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. La persistance de ces modifications peut à terme se compliquer de lésions rénales irréversibles associant glomérulosclérose, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire pouvant conduire à l'insuffisance rénale chronique. Le tableau clinicobiologique associe hypotension, prise de poids, syndrome œdémato-ascitique, hyponatrémie, baisse de la filtration glomérulaire (avec augmentation dissociée de l'urée et de la créatinine), baisse de la natriurèse ( $< 20$  mmol/L) (3). Il apparaît fréquemment une résistance aux diurétiques, administrés pour favoriser l'élimination d'eau et de sodium et ainsi réduire les volumes intra- et extravasculaires (2).

#### *Insuffisance rénale chronique et insuffisance cardiaque congestive*

L'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque de l'insuffisance cardiaque congestive (4). La baisse de la filtration glomérulaire est associée à une augmentation de mortalité, indépendamment de l'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). La fonction rénale apparaît donc comme un déterminant majeur du pronostic de l'insuffisance cardiaque congestive évoluée, plus fiable que les paramètres cardiaques tels que la FEVG pour détecter les patients à risque (4). L'American Heart Association recommande de rechercher une atteinte rénale chez tous les patients atteints de pathologies cardiovasculaires : l'insuffisance rénale chronique doit être détectée en employant à la fois une estimation de la filtration glomérulaire et une méthode de détection de la microalbuminurie (5).

## ***Effets rénaux des traitements de l'insuffisance cardiaque congestive***

### **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Ils sont recommandés en première intention chez les patients NYHA I. Si pour les patients asymptomatiques, les IEC retardent la progression de l'insuffisance cardiaque vers les stades plus élevés de la NYHA, pour les patients symptomatiques, NYHA II-IV, ils ont montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité (6). Ils s'inscrivent aussi dans la stratégie thérapeutique de la modulation du remodelage cardiaque.

Les IEC diminuent la vasoconstriction médiée par l'angiotensine II de l'artériole efférente. La pression de perfusion rénale et la pression intraglomérulaire sont ainsi réduites. Les IEC, en diminuant les résistances vasculaires rénales et en augmentant le débit cardiaque, augmentent le flux plasmatique rénal. C'est ainsi que la filtration glomérulaire demeure stable dans la plupart des cas malgré la baisse de la fraction de filtration. Néanmoins, en fonction des conditions physiopathologiques individuelles, une baisse de la filtration glomérulaire peut être observée chez certains patients : la vasoconstriction de l'artériole efférente étant fondamentale pour le maintien de la filtration glomérulaire, l'initiation d'un traitement par IEC peut altérer la fonction rénale (6).

L'initiation d'un traitement par IEC doit donc être réfléchie : d'un côté, les effets peuvent être bénéfiques, associant propriétés néphroprotectrices des IEC et augmentation du débit cardiaque permettant d'améliorer perfusion et fonction rénales. D'un autre côté, les IEC peuvent être délétères, entraînant une chute de la filtration glomérulaire, en particulier en cas de pathologie rénale préexistante, chez les patients porteurs d'une sténose des artères rénales non documentée ou d'une néphropathie ischémique. C'est ainsi que chez 7 des 47 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque congestive, Schwartz a mis en évidence une augmentation de la créatinine plasmatique dans les 9 jours suivant l'introduction de captopril (7). L'activité rénine plasmatique est prédictive des effets du captopril sur la fonction rénale : inférieure à 1,9 ng/dL, elle s'associe à une fonction rénale stable, tandis que supérieure à ce seuil, elle est associée à une altération de la fonction rénale (7).

L'évolution de la fonction rénale a été étudiée au cours des traitements par IEC dans le cadre de l'insuffisance cardiaque congestive. Celle-ci était comparable dans les groupes traités et placebo (8-10). Néanmoins, il faut noter que les patients dont la créatinine plasmatique était supérieure à 150-200 µg/L étaient exclus de ces études. Si cette restriction explique pour partie les bons résultats, elle a néanmoins aussi laissé à penser que les IEC étaient contre-indiqués chez ces patients, faisant oublier que pour l'insuffisance cardiaque congestive, un traitement médical agressif offre seul une chance de survie et que l'initiation d'un traitement par IEC doit donc être bien pesée même chez des patients avec une créatininémie supérieure à 200 µg/dL.

Pour initier un tel traitement, il semble nécessaire d'une part de discuter la réalisation d'un échodoppler pour infirmer l'existence d'une sténose des artères rénales et d'autre part de monitorer la créatinine plasmatique dans les premiers jours pour interrompre le traitement en cas de hausse de plus de 20 % (6). Les IEC doivent être prescrits aux doses maximales tolérées par le patient d'un point de vue tensionnel et rénal.

## **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

L'inhibition de l'enzyme de conversion ne bloque néanmoins pas tous les effets liés à l'angiotensine II, en partie car il existe d'autres enzymes capables de convertir l'angiotensine I. C'est pourquoi ont été introduits les antagonistes du récepteur de type I de l'angiotensine II (ARA 2). Leur usage s'est particulièrement développé après les résultats de l'étude ELITE I, évaluant les effets du traitement sur la fonction rénale (11). L'analyse de 722 patients âgés de plus de 65 ans et atteints d'insuffisance cardiaque de classe II à IV suivis pendant 48 semaines, recevant soit du losartan soit du captopril en plus du traitement conventionnel, n'a montré aucune différence en termes d'élévation de la créatininémie. Il n'est néanmoins pas prouvé que les ARA 2 puissent être substitués à ces derniers dans l'insuffisance cardiaque, au moins en première intention, ils apparaissent comme une alternative chez les patients développant des effets secondaires sous IEC.

## **Diurétiques de l'anse**

En augmentant l'excrétion hydrosodée, les diurétiques apparaissent comme indispensables en cas d'insuffisance cardiaque congestive.

Pour les patients recevant de fortes doses de furosémide (> 80 mg), la fonction rénale biologique et le ionogramme doivent être monitorés, pour éviter les hypokaliémies pourvoyeuses de troubles du rythme (12).

## **Thiazidiques**

Il n'existe pas d'essais montrant l'intérêt de leur utilisation sur le long terme (13). Ils sont souvent peu efficaces chez le sujet âgé dont la filtration glomérulaire est réduite par l'âge et l'insuffisance cardiaque. Ils participent cependant au maintien de la balance hydrosodée. En cas d'insuffisance cardiaque congestive sévère, en particulier associée à une insuffisance rénale chronique, lorsque le syndrome œdémateux résiste aux diurétiques de l'anse, un thiazidique peut être associé (12). Cette combinaison bloque la réabsorption de sodium aux différents sites du néphron et cette action synergique conduit à un effet diurétique majoré. Parallèlement, les désordres métaboliques augmentent, impliquant une surveillance rapprochée de l'initiation du traitement. Les doses élevées exposent au risque d'hyponatrémie et d'hypokaliémie, et doivent faire associer une supplémentation potassique ou un épargneur de potassium.

## Diurétiques épargneurs de potassium

Les diurétiques anti-aldostérone, dont la spironolactone est la tête de file, ont récemment montré leur intérêt dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. L'étude RALES a en effet mis en évidence un effet favorable marqué par une réduction de la morbidité et la mortalité (réduction de 30 % de la mortalité à 2 ans), lorsque ces diurétiques étaient prescrits à petites doses (25 mg de spironolactone) en association au traitement standard de patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (14). Cette étude a ainsi permis en 2000 l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché à la spironolactone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV avec FEVG, inférieure ou égale à 35 %, en association à un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un IEC et un digitalique. Une amélioration de la fonction endothéliale par augmentation de l'activité du NO ainsi qu'une réduction de la conversion d'angiotensine I en angiotensine II pourraient contribuer à une réduction de la mortalité chez les insuffisants cardiaques (15). L'AFSSAPS recommande une surveillance stricte de la kaliémie et de la fonction rénale, de façon répétée : avant initiation du traitement et une semaine après, à chaque modification de dose, en cas d'association à d'autres médicaments hyperkaliémisants (AINS, héparines, etc.), régulièrement, tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant la première année puis au moins tous les six mois et lors de la survenue d'un événement intercurrent pouvant modifier la kaliémie.

## Place de l'ultrafiltration

L'ultrafiltration apparaît comme un moyen de rompre le cercle vicieux précédemment évoqué. Son efficacité est liée à une amélioration des conditions hémodynamiques : l'ultrafiltration permet une déplétion hydrosodée et une optimisation de la pré- et de la postcharge augmentant ainsi le débit cardiaque ; les résistances vasculaires systémiques baissent, la perfusion rénale s'accroît entraînant la reprise de la diurèse et de la natriurèse. L'amélioration est aussi possiblement liée à l'épuration au cours de l'ultrafiltration de substances mal identifiées : de médiateurs vasomoteurs et natriurétiques (16). Enfin, cette méthode, comparée aux fortes doses de diurétiques, a l'avantage de préserver l'équilibre hydroélectrolytique en réduisant les risques d'hyponatrémie, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou d'alcalose métabolique.

L'ultrafiltration lente isolée a montré son efficacité dans le traitement des insuffisances cardiaques congestives modérées et sévères. Les séries publiées, toutes de faible effectif, ont conclu à une amélioration de l'état hémodynamique (2, 17, 18) respiratoire (18) et rénal (2) des patients, et à une optimisation de leur capacité fonctionnelle et de leur performance à l'effort (16, 19). Néanmoins, dans les formes sévères, les bénéfices, s'ils sont cliniquement significatifs, sont de durée brève et nécessitent donc des séances répétées d'ultrafiltration. Enfin, il est à noter qu'aucune étude randomisée n'a montré la

supériorité clinique de ce type de traitement par rapport au traitement médicamenteux bien conduit. Par conséquent, si cette méthode semble être un moyen non pharmacologique sûr, rapide, bien toléré même par des patients fragiles, elle nécessiterait néanmoins, pour être développée dans cette indication, de permettre des durées d'hospitalisation plus courtes ou des réhospitalisations moins fréquentes, ce qui n'est pas le cas dans les travaux publiés (20).

En pratique, l'ultrafiltration doit sans doute être considérée comme un traitement de seconde intention dans la prise en charge des poussées d'insuffisance cardiaque réfractaires au traitement médical. Selon les recommandations de la Société européenne cardiologie de 2005, ce traitement doit être réservé aux patients en surcharge hydrosodée ne répondant pas aux traitements par inotropes et diurétiques (21).

## Rein et hypertension artérielle maligne

L'hypertension artérielle (HTA) maligne se définit comme une HTA sévère avec une PAD supérieure à 130 mmHg, compliquée de retentissement sur les organes cibles et d'une rétinopathie hypertensive de stade III ou IV. L'atteinte artériolaire est importante avec hypertrophie de la paroi et réduction de la lumière des vaisseaux. Il en résulte une ischémie tissulaire responsable d'une hypersécrétion de rénine qui accentue la vasoconstriction et aggrave encore l'ischémie. Au stade ultime, la paroi des vaisseaux se nécrose, des thromboses artériolaires apparaissent ainsi qu'une anémie hémolytique de type microangiopathique attribuée à une fragmentation des hématies sur les dépôts de fibrine de la paroi des vaisseaux.

Lors de l'HTA maligne, l'atteinte rénale est fréquente, de sévérité variable et définit la néphroangiosclérose maligne. Elle est caractérisée par une insuffisance rénale rapidement progressive et par une protéinurie variable. Le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire dans environ 15 % des cas (22, 23). Une altération récente et rapide de l'état général, un syndrome polyuropolydipsique avec déshydratation précèdent souvent l'hospitalisation avec perte de poids et amaigrissement. Une créatinine plasmatique supérieure à 200  $\mu\text{mol/L}$  à la prise en charge est retrouvée chez 30 % des patients, avec des chiffres souvent plus élevés chez les sujets afro-américains. La protéinurie est généralement inférieure à 1 g/j et une protéinurie plus élevée doit faire rechercher une atteinte rénale sous-jacente. Macroscopiquement, et en absence de pathologie rénale préexistante, les reins sont de taille normale. Ils présentent des lésions hémorragiques corticales et sous-capsulaires ; la médullaire est hyperhémique. L'examen histologique met en évidence des lésions vasculaires caractéristiques associant des lésions exsudatives de nécrose fibrinoïde artériolocapillaire, et une prolifération intinale (« endartérite ») qui va progressivement occlure la lumière artérielle en donnant des aspects dits « en bulbe d'oignon ». L'atteinte artérielle entraîne une ischémie glomérulaire et l'activation du système rénine-angiotensine qui exacerbe probablement l'HTA.

L'insuffisance rénale est pour partie responsable de la mortalité, qui survient, en absence de traitement, dans 50 % des cas à deux mois et dans 90 % des cas à un an. Dans les séries anciennes, l'insuffisance rénale apparaissait comme la première cause de mortalité (50 à 60 %) (24). Le devenir de la fonction rénale est lié à la fois à l'état préexistant et au degré de l'atteinte initiale. Les poussées d'insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique préexistante sont de plus mauvais pronostic. Une récupération de la fonction rénale est possible avec un traitement adapté de la pression artérielle, tout particulièrement si l'atteinte rénale lors de la prise en charge est encore modérée. Si la créatinine plasmatique est supérieure à 315  $\mu\text{mol/L}$ , une aggravation progressive est plus fréquente (24). Néanmoins, une récupération peut survenir, même en cas d'insuffisance rénale terminale dialysée, dans un délai d'une semaine à deux ans (24). La présence d'une anémie hémolytique de type microangiopathique est un critère prédictif de l'atteinte rénale : elle est associée à la fois à l'apparition d'une insuffisance rénale et à la possibilité d'une récupération (23). En cas d'HTA maligne, elle est associée à une atteinte rénale plus sévère, évaluée sur des taux de créatinine et des protéinuries plus élevés. Paradoxalement, elle semble être aussi un indicateur de récupération de la fonction rénale, puisque dans une étude rétrospective de 97 patients hospitalisés pour HTA maligne, la présence d'une anémie hémolytique était associée à des taux supérieurs de récupération de la fonction rénale (23).

Dans la mesure où une réversibilité de l'insuffisance rénale peut être espérée, le traitement antihypertensif est une urgence, à la fois pour protéger le rein de la progression des lésions et pour limiter le retentissement de l'HTA maligne sur les autres organes. Il doit être prudent pour éviter le retentissement systémique et rénal d'une hypovolémie. Dans ce contexte, les inhibiteurs calciques apparaissent comme le traitement de choix avec, à leur tête sur le marché français, la nifédipine. Son association à des bêtabloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion semble judicieux pour renforcer l'efficacité du traitement en jouant sur la complémentarité des mécanismes d'actions, et en raison de l'hyperactivité du système rénine-angiotensine dans l'HTA maligne (23, 24). Néanmoins, le traitement antihypertenseur peut réduire la filtration glomérulaire et aggraver temporairement l'insuffisance rénale. Dans ces conditions, un apport de cristalloïdes peut optimiser la perfusion rénale. Les diurétiques n'ont pas leur place en première intention en dehors de situations de surcharge patente et d'œdème pulmonaire (24).

La néphropathie hypertensive, définie comme toute insuffisance rénale survenant chez un sujet hypertendu de longue date sans qu'aucune étiologie n'ait fait ses preuves, correspond à une atteinte rénale chronique progressive, qui n'entre donc pas dans le cadre de ce chapitre.

## Rein et chirurgie cardiaque

L'IRA postopératoire est une complication reconnue de la chirurgie cardiaque. Elle survient, en fonction de sa définition, chez 1 à 30 % des patients (25, 26), sans que son incidence n'ait régressé depuis plusieurs années

malgré les progrès réalisés dans la prise en charge périopératoire (26). L'incidence de l'IRA impliquant le recours à l'épuration extra rénale (EER) est de l'ordre de 1 % (25, 27). L'IRA est associée à une hausse de la mortalité évaluée à 15 à 30 % (25) et atteignant jusqu'à 60 % chez les patients nécessitant une EER (27-28). La dysfonction rénale postopératoire est un marqueur prédictif indépendant du pronostic (29). Ces travaux soulignent que l'interprétation des variations de la créatinine doit être faite avec prudence puisqu'à la phase d'installation de l'IRA son dosage sous-estime l'altération de la fonction rénale. C'est ainsi que même de faibles augmentations de la créatinine plasmatique sont associées à une hausse de la mortalité (27). L'IRA postopératoire influence aussi le pronostic tardif. À travers l'étude d'une cohorte de 843 malades bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, Loef *et al.* ont observé que les patients développant une IRA (définie par une hausse de 25 % de la créatininémie une semaine après la chirurgie) subissaient non seulement une hausse de mortalité intrahospitalière, ce qui était déjà plusieurs fois observé, mais objectivaient aussi un taux de mortalité à 5 ans plus élevé (30). Après analyse multivariée, cet effet était indépendant d'une normalisation de la créatininémie à la sortie de l'hôpital. Si ce travail ne permet pas d'expliquer les mécanismes reliant altération rénale postopératoire et devenir à long terme, même si le rôle des complications périopératoires est évoqué, il confirme que l'IRA postopératoire est un marqueur du pronostic à long terme. Les mêmes effets ont été rapportés pour les patients ayant bénéficié de procédures coronaires percutanées, avec une mortalité à un an plus élevée (31).

### **Mécanismes**

Les conséquences rénales de la circulation extracorporelle (CEC) dépendent de facteurs tels que l'hypoperfusion, l'hémolyse, la réserve fonctionnelle rénale et de la survenue d'embolies cruoriques ou de cholestérol. Les AINS, qui diminuent la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices, peuvent précipiter une IRA.

### **Facteurs de risque**

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risques associés au développement d'une IRA postopératoire. Des facteurs liés au patient ont été associés de façon répétée à une augmentation du risque, ils incluent le sexe féminin, la bronchite chronique obstructive, le diabète, les pathologies vasculaires périphériques, l'insuffisance cardiaque congestive ou une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche, la nécessité d'une chirurgie en urgence, le recours à un ballon de contre-pulsion intra-aortique, et l'insuffisance rénale préopératoire (25, 32). Cette dernière est un des critères les plus prédictifs ; le risque de recourir à une suppléance rénale est estimé à 10 à 20 % chez les patients présentant une créatinine préopératoire entre 180 et 360  $\mu\text{mol/L}$ . Pour des valeurs de base plus élevées, le risque dépasse 25 %. L'incidence de l'IRA

dépend aussi du type de chirurgie : le risque d'IRA est trois fois plus important en cas de chirurgie valvulaire qu'en cas de pontage coronaire, et augmente encore d'avantage en cas de chirurgie combinée (25). Enfin, d'autres critères sont moins établis. Un des facteurs de risque les plus controversés est le mode de chirurgie : CEC *versus* chirurgie à cœur battant. En effet, si la chirurgie à cœur battant a pour avantage d'éviter le débit non pulsatile, de diminuer le processus inflammatoire et de réduire le risque micro-embolique, elle expose au demeurant à des variations hémodynamiques plus marquées liées aux manipulations du cœur, à des périodes de bas débit cardiaque et à un recours plus large aux vasoconstricteurs. Les premières études comparatives ont suggéré que la morbidité rénale était moins marquée en absence de CEC, mais elles souffraient de l'absence de randomisation, il s'agissait d'analyses monocentriques et de groupes hétérogènes, en particulier en matière de fonction rénale préopératoire. Bucerius *et al.*, par l'analyse prospective de 9 631 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de revascularisation coronaire, ont montré une diminution du recours à l'épuration extrarénale lors de la chirurgie à cœur battant, la prévalence de la suppléance rénale passant de 4,3 % après CEC, à 1,8 % sans CEC (33). Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé de différence (34-36). Il a été suggéré que la chirurgie à cœur battant pouvait améliorer le pronostic des patients avec insuffisance rénale préexistante (25), mais ce bénéfice n'a pas été retrouvé par d'autres travaux (35). La question reste donc en suspens en absence d'études méthodologiquement correctes.

### **Aprotinine**

L'aprotinine est d'emploi fréquent en chirurgie cardiaque, essentiellement pour obtenir une réduction du saignement, mais aussi dans l'espoir de diminuer la réaction inflammatoire et pour bénéficier de son pouvoir antioxydant. Si son efficacité en termes de réduction du saignement est probable, sa tolérance n'a été l'objet que de peu de travaux. La récente étude de Mangano soulève cette question. Cette analyse multicentrique internationale non randomisée de 4 374 patients opérés de pontages aorto-coronariens et recevant ou non un agent antifibrinolytique a suggéré que l'usage d'aprotinine était accompagné non seulement d'une fréquence accrue des événements thrombotiques graves (myocardiques, cérébraux) mais surtout de deux fois plus « *d'événements rénaux* » que les analogues de la lysine (environ 5-8 %) avec un *odd-ratio* de 2,41 par rapport au contrôle (37). Ces événements rénaux étaient définis d'une part par une IRA avec créatininémie postopératoire supérieure à 177  $\mu\text{mol/L}$  et augmentation supérieure à 62  $\mu\text{mol/L}$  comparée à la période préopératoire, d'autre part par une défaillance rénale nécessitant EER et enfin par un décès intrahospitalier avec preuve anatomopathologique d'IRA. Les auteurs concluaient à la nécessité de remplacer l'aprotinine par l'usage des analogues de la lysine, qui de plus sont moins coûteux. Cette étude va dans le sens de résultats déjà observés par des petites séries (38, 39) et sa puissance est suffisante pour devenir très prudent à l'égard de l'usage de l'aprotinine. Il semble donc raisonnable de réduire le recours



à l'aprotinine en cas d'insuffisance rénale, jusqu'à ce que des études prospectives randomisées axées sur la tolérance soient réalisées.

## Insuffisance rénale aiguë et cœur

Les complications cardiaques de l'IRA sont dominées par l'œdème aigu pulmonaire de surcharge et les risques rythmiques de l'hyperkaliémie et sont liées au rôle du rein dans le maintien des volumes et de la composition ionique des fluides.

### Surcharge hydrosodée

L'hyperhydratation, intracellulaire, extracellulaire ou globale, est une des manifestations des insuffisances rénales aiguës constituées oliguriques. L'œdème pulmonaire aigu est une des complications, favorisé par les apports liquidiens excessifs, les néphropathies glomérulaires ou vasculaires aiguës, l'insuffisance cardiaque et la défaillance multiviscérale. C'est un critère d'indication à l'épuration extrarénale en urgence lorsqu'il est associé à une oligoanurie (1, 40). Les moyens de sa prévention comprennent une pesée quotidienne, une évaluation rigoureuse du bilan entrées-sorties et une restriction des apports en sodium comme en volume chez les patients oliguriques (1).

### Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie, définie par un taux de potassium sérique supérieur à 5 mEq/L en absence d'hémolyse du prélèvement, est, par sa toxicité cardiaque, la principale complication métabolique pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital (1). Longtemps première cause de décès au cours de l'IRA, elle ne représente plus aujourd'hui que la quatrième ou cinquième cause depuis que l'accès à l'épuration plasmatique et les techniques de dosages biologiques se sont développés. Elle est secondaire à un défaut d'élimination ou à un excès de libération endogène. Par conséquent, elle est plus marquée dans les formes oliguriques que dans les formes non oliguriques et, puisque le potassium est le principal cation intracellulaire et qu'il se trouve très majoritairement au niveau des muscles, les insuffisances rénales des patients à fort catabolisme ou présentant un syndrome de lyse (rhabdomyolyse, hémolyse, brûlures étendues) sont les plus pourvoyeuses d'hyperkaliémies menaçantes et d'installation rapide (1). Enfin, l'hyperkaliémie est aggravée par les facteurs de transfert du potassium cellulaire vers le milieu extracellulaire telle l'acidose plasmatique.

La gravité de l'hyperkaliémie provient de sa cardiotoxicité caractérisée par une altération de la conduction intracardiaque, une dépression de l'automatisme et une élévation du seuil de stimulation. Les modifications de l'électrocardiogramme surviennent pour des kaliémies supérieures à 5,5 mEq/L. Il

existe une relation approximative entre la concentration plasmatique de potassium et les signes électriques : apparaissent d'abord des ondes T amples, pointues et symétriques surtout dans les dérivations précordiales liées à une repolarisation plus rapide, associées, lorsque la kaliémie dépasse 6,5 mEq/L, à des troubles de la conduction caractérisés par un aplatissement de l'onde p, un allongement de l'espace PR, un élargissement du QRS avec un rythme ventriculaire jonctionnel. Le risque est alors à l'apparition d'une fibrillation ventriculaire ou d'une asystolie.

Les thérapeutiques classiques de l'hyperkaliémie, souvent sujettes à contreverse (41), ont été récemment revues dans une méta-analyse du groupe Cochrane (42) : l'emploi de bêta2- agonistes a montré son efficacité à rapidement réduire la kaliémie, que ce soit en administration intraveineuse, en nébulisation ou en doses répétées de spray. La combinaison d'insuline (1 unité d'insuline pour 2 grammes de glucose, en perfusant 200 à 300 mL de glucosé à 30 % en 1 heure par exemple) et de glucose permet une baisse de la kaliémie en 15 à 30 minutes, et n'expose qu'à de rares hypoglycémies si le monitoring est régulier (toutes les 30 minutes) (42). Son association aux bêta2- agonistes conduit probablement à une diminution plus marquée. Ces traitements, tout comme l'administration de bicarbonate, ont pour but théorique de transférer le potassium de l'espace extracellulaire vers l'espace intracellulaire pour maintenir la polarisation électrique des membranes cellulaires. Les sels de calcium (chlorure ou gluconate) intraveineux sont stabilisateurs de membrane, ils restaurent le potentiel de repos membranaire et diminuent l'excitabilité en 1 à 3 minutes, réduisant ainsi l'incidence des troubles du rythme. Les auteurs recommandent le recours, éventuellement répété, au chlorure de calcium en présence d'anomalies de l'électrocardiogramme ou d'arythmies. En cas de traitement par digitaux, le traitement par sels de calcium est contre-indiqué.

Bien qu'aucune étude randomisée n'ait montré l'efficacité des résines échangeuses d'ions, et en absence de pathologie digestive, celles-ci peuvent être employées pour un possible bénéfice tardif, à 24 heures, mais ne trouvent que peu de place dans la prise en charge en urgence (41, 42).

Les diurétiques de l'anse favorisent l'élimination de la surcharge potassique en augmentant son excrétion rénale. Ils nécessitent la persistance d'une filtration glomérulaire.

L'absence ou le caractère transitoire du bénéfice du traitement médical doivent faire rapidement envisager le recours à la dialyse avec des bains pauvres (1 à 2 mmol/L de chlorure de potassium) ou dépourvus de potassium (42). Son usage s'impose en cas d'insuffisance rénale oligoanurique ou d'hyperkaliémie menaçante.

Il est à noter que contrairement aux recommandations habituelles de prise en charge (40), les auteurs de cette méta-analyse restent prudents à l'encontre des solutés au bicarbonate, la seule étude réalisée contre placebo n'ayant pas observé de réduction de la kaliémie dans l'heure suivant l'administration (43). Ils ne recommandent pas l'usage du bicarbonate en monothérapie et concluent que les bénéfices escomptés, les effets sur le pH et l'expansion volémique extracellulaire

doivent être chaque fois mis en balance (42). D'autres limitent son usage aux patients présentant une acidose marquée (tableau I) (41).

**Tableau 1** – Moyens thérapeutiques de l'hyperkaliémie. Exemples de posologies.

Médicaments	Modalités d'administration	Remarques
Sels de calcium	10 à 30 mL IV lent, scope	Digitaliques = contre-indication
Bicarbonate de sodium	Isotonique 14 ‰ Hypertonique 42 ou 84 ‰	Précipitation avec le calcium
Insuline	0,5 à 2 U/g de glucose ; 0,5 à 1 l de G10 ‰ ou 30 ‰ en 1h	Risque d'hypoglycémie
Salbutamol	10 à 20 mg en aérosols ; 0,5 mg IVD	Risque de tachycardie
Furosémide	0,5 à 1 mg/kg IV	Si diurèse conservée
Kayexalate	15 à 30 g PO ; 50 à 100 g en lavement	

Les hypocalcémies observées au cours des IRA, et tout particulièrement en cas de rhabdomyolyse, ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de signes électrocardiographiques.

Les péricardites au cours de l'IRA sont rares, et les tamponnades sont exceptionnelles (44).

## Épuration extrarénale et cœur

### Accès vasculaires et cœur

#### *Sites des accès vasculaires*

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale définitive, tels les patients polyvasculaires, diabétiques, ou porteurs d'une néphropathie préexistante, les recommandations actuelles sont d'éviter l'utilisation des veines sous-clavières (45). En effet, ces dernières présentent des taux de sténose de 42 à 50 % après l'insertion d'un cathéter d'épuration extrarénale, contre 0 à 10 % au niveau des veines jugulaires. En cas d'évolution vers une insuffisance rénale terminale définitive, ces sténoses compromettent la réalisation de fistules artérioveineuses sur le membre supérieur homolatéral (46-48).

#### *Complications cardiaques des cathéters*

Les complications cardiaques des cathéters se répartissent en deux groupes en fonction du délai de survenue. Les complications précoces surviennent dans les minutes ou les heures qui suivent leur pose. Elles comprennent les embolies

gazeuses et, pour les cathéters insérés dans le territoire cave supérieur, les troubles du rythme (extrasystolie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) et les perforations de structures anatomiques telles que l'oreillette, la veine cave inférieure. Les complications cardiaques tardives, quant à elles, surviennent plusieurs jours après la pose du cathéter. L'endocardite secondaire à l'infection du cathéter est une complication peu fréquente mais redoutée. La thrombose de l'oreillette droite, spécifique des cathéters thoraciques, est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital. Enfin, la migration dans les cavités cardiaques de l'extrémité distale fragmentée du cathéter est une complication décrite mais rare.

## Hémofiltration à haute clairance

Lors des états septiques sévères, l'indication la mieux établie des techniques d'hémofiltration demeure la suppléance rénale ; toutefois l'utilisation de haut volume convectif a été proposée dans un but qui dépasse celui de cette suppléance. L'existence d'effets cardiovasculaires lors d'emploi de hautes clairances est probable, et des effets bénéfiques sur la survie sont possibles.

L'un des effets les plus précocement suspectés de l'hémofiltration continue a été l'amélioration des conditions hémodynamiques. Il faut au préalable mettre de côté les situations d'insuffisance cardiaque relative, avec sepsis ou non, où l'hémofiltration agit essentiellement par réduction de la charge hydrosodée et ne nécessite pas pour cela d'être réalisée à haut débit. La clairance minimale de 35 mL/kg.h représente le standard actuel en matière d'épuration continue en dehors du sepsis (49). On ne parle donc de « haut débit » ou plus précisément de « haute clairance » qu'au-delà de ces valeurs.

Dans une étude comparant, dans un ordre tiré au sort, deux clairances (11/h *versus* 61/h) Cole *et al.* ont mis en évidence une réduction du débit de noradrénaline nécessaire pour maintenir la pression artérielle moyenne de patients en état de choc septique en suivant un strict algorithme de prescription (50), et ont ainsi confirmé les résultats de leur étude préliminaire. Honoré *et al.* ont évalué l'impact sur les variables hémodynamiques d'une hémofiltration à très haute clairance (autour de 100 mL/kg.h) pendant 4 heures suivies de 4 heures minimum d'hémofiltration à bas débit chez 20 patients en choc septique réfractaire (51). Les patients étaient considérés comme répondeurs s'ils amélioraient leurs variables hémodynamiques à la 2<sup>e</sup> et à la 4<sup>e</sup> heure, ce qui a été le cas de près de la moitié des patients (11 sujets). Alors que les scores d'Apache II et IGS ne différaient pas, à l'inclusion, entre le groupe de patients survivants et celui des malades décédés, la mortalité observée a finalement été près de 20 % plus basse qu'attendue, suggérant une réduction de la mortalité imputable à la technique. Par la suite, Joannes *et al.* ont également observé une réduction de mortalité du choc septique de 70 à 46 % à 28 jours par rapport au taux de mortalité attendu sur la base de scores de gravité (52). Dans une étude rétrospective monocentrique, Piccinni *et al.* ont comparé l'hémofiltration précoce isovolémique (45 mL/kg.h) à l'hémofiltration conventionnelle, chez des patients en choc

septique. Ces auteurs ont observé une amélioration de l'hématose, de l'état hémodynamique caractérisée par une augmentation de la pression artérielle et une réduction des besoins en catécholamines, ainsi qu'une amélioration de la survie à 28 jours (53). Les limitations liées au caractère rétrospectif de ce travail, à la multiplicité des critères de jugement et au possible biais né de l'amélioration de la qualité des soins au cours du temps rendent nécessaire une étude multicentrique contrôlée randomisée portant sur les effets de l'hémofiltration précoce à haute clairance dans le choc septique sévère.

## Place des diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse (furosémide et bumétamide) ont une réputation de grande efficacité et de bonne tolérance, ils font partie des médicaments les plus prescrits en réanimation. L'enquête de prévalence réalisée en 2003 dans sept services de réanimation d'hôpitaux universitaires de Lyon a confirmé cette large utilisation, montrant que 49 % des patients recevaient un diurétique, qui s'avérerait chaque fois être le furosémide, prescrit à la dose moyenne de  $88 \pm 164$  mg par jour. Les indications retenues étaient principalement les insuffisances rénales et cardiaques (54).

### Diurétiques de l'anse et insuffisance cardiaque

Les diurétiques de l'anse trouvent une indication non contestée dans la prise en charge de l'œdème pulmonaire cardiogénique. Ils sont administrés le plus souvent par voie intraveineuse comme le furosémide et le bumétamide (40 mg de furosémide équivaut à 1 mg de bumétamide). Injectés en bolus intraveineux, les diurétiques de l'anse ont un effet vasodilatateur de courte durée, accompagné de la libération de prostacycline, et à l'origine d'une baisse rapide des pressions de remplissage ventriculaires droites, qui explique l'amélioration clinique rapide obtenue avant même l'apparition d'une diurèse induite, qui apparaît néanmoins rapidement (55, 56). En effet, les diurétiques de l'anse, fortement liés à l'albumine sérique, ont un faible volume de distribution ; la diurèse est obtenue environ 15 minutes après injection et l'effet persiste deux à trois heures. Leur demi-vie d'élimination courte, d'1 heure pour le bumétamide et d'1,5 à 2 heures pour le furosémide (57), explique la nécessité d'effectuer au moins deux injections par jour ou bien de les administrer en perfusion continue, pour obtenir une meilleure natriurèse et moins d'effets indésirables, en particulier moins d'ototoxicité (58, 59). Si la fonction rénale est conservée, les doses de diurétiques doivent être modérées (40 à 80 mg de furosémide maximum) (57). La réponse peut être optimisée en augmentant non pas les posologies mais plutôt la fréquence des prises (57).

## Diurétiques de l'anse et insuffisance rénale

L'administration de diurétiques de l'anse, et en particulier de furosémide, lors de la prise en charge de l'IRA est de pratique courante et se justifie par des arguments essentiellement théoriques. En effet, ils augmentent le débit urinaire, ce qui permet la dilution des substances néphrotoxiques filtrées par les glomérules et concentrées dans les néphrons et favorise l'élimination des débris cellulaires présents dans la lumière des tubules, telles la myoglobine et l'hémoglobine, prévenant ainsi l'obstruction tubulaire. Ils diminuent aussi les besoins énergétiques des cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tubule distal : ils inhibent la pompe  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ , et ainsi la réabsorption active du sodium et du chlore au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tubule distal, ce qui réduit alors la consommation tubulaire d'oxygène et provoque diurèse et natriurèse. Enfin, les diurétiques de l'anse inhibent la synthèse des prostaglandines  $\text{PGE}_2$ , entraînant ainsi vasodilatation et redistribution du flux (60).

Cependant, même si plusieurs modèles expérimentaux ont montré un effet protecteur rénal rattaché au furosémide, le bénéfice des diurétiques de l'anse dans la prise en charge de l'IRA n'a pas été démontré en clinique humaine. Il est probable que leur administration prophylactique ne semble pas efficace pour prévenir la survenue d'une IRA et qu'elle puisse même être délétère préalablement à l'administration de produits de contraste iodés (61). En revanche, leur place dans le traitement de l'IRA établie est l'objet de davantage de controverses, liées à l'absence de méthodologie rigoureuse, à la difficulté du choix d'un critère de jugement et à l'interprétation des résultats. En effet, de nombreux travaux sont rétrospectifs, sujets à divers biais, ou de faibles effectifs, tandis que dans d'autres, de surcroît non randomisés, le bénéfice apporté par les diurétiques et celui lié au remplissage vasculaire ne peuvent être différenciés (62).

Néanmoins, et malgré le manque d'arguments cliniques, la pratique consiste fréquemment à recourir aux diurétiques de l'anse pour augmenter le débit urinaire, comme l'a souligné une enquête lyonnaise de prévalence de l'utilisation des diurétiques. En effet, la principale indication (40 % des cas) d'un traitement par diurétiques était l'existence d'une diurèse insuffisante (54). Or, cette pratique, qui vise à limiter la progression de l'IRA et à convertir les IRA oligoanuriques en IRA à diurèse conservée pour simplifier la gestion du bilan entrées-sorties, se heurte aux résultats des études publiées. S'il est vrai que les diurétiques peuvent transformer une IRA oligurique en IRA non oligurique (63, 64), et que les patients oliguriques ont un plus mauvais pronostic que ceux dont la diurèse est conservée (64, 65), il n'a pas été montré d'effet bénéfique des diurétiques de l'anse que ce soit en termes de durée de l'IRA (64), de fréquence du recours aux techniques d'épuration extrarénale (64), de durée d'hospitalisation ou de mortalité (63, 64). Au contraire, des effets secondaires sur l'équilibre acido-basique, la balance hydroélectrolytique et le métabolisme leur sont rattachés (66). De plus, les diurétiques peuvent être délétères pour le rein, en particulier en situation d'hypovolémie antérieure ou induite par le traitement, puisqu'ils perturbent la redistribution corticomédullaire protectrice du flux

sanguin rénal et favorisent ainsi l'hypoxie médullaire (60). Ceci souligne la nécessité de s'assurer de l'absence de réduction de la précharge rénale avant d'envisager l'induction pharmacologique d'une diurèse, pour ne pas aggraver une IRA encore fonctionnelle et favoriser ainsi la constitution d'une nécrose tubulaire aiguë ischémique. Une éventuelle prise de poids ou la présence d'œdèmes périphériques même importants ne reflètent pas l'état de réplétion du compartiment vasculaire et encore moins l'hémodynamique rénale.

Les études cliniques randomisées explorant l'effet des diurétiques au cours de l'IRA ne disposaient pas d'une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence un éventuel bénéfice. Forts de ce constat, Mehta et le groupe d'étude Picard, à travers une étude de cohorte, ont réalisé l'analyse de 552 patients en IRA en soins intensifs ayant bénéficié d'une consultation de néphrologie. Ils ont observé un accroissement de 68 % de la mortalité hospitalière et de 77 % de la probabilité cumulée de décès ou de non récupération de la fonction rénale, associé à l'administration de diurétiques au cours de l'IRA. Il faut surtout noter que, si les patients répondeurs aux diurétiques (débit de diurèse élevée par dose unitaire de diurétique) évoluaient de façon comparable aux patients ne recevant pas de diurétiques, les malades non répondeurs quant à eux voyaient leur probabilité de décès ou de non-récupération rénale augmenter comparativement aux patients ne recevant pas de diurétique. Si, dans cette étude, l'association de l'usage de diurétiques à une hausse de la mortalité peut être imputée à une toxicité des diurétiques, d'autres explications doivent être considérées, comme, en particulier, le retard de mise en œuvre d'une épuration extrarénale que leur emploi peut induire, comme d'autres études l'ont déjà suggéré (67). Les auteurs concluaient qu'en absence d'étude clinique prospective randomisée de qualité, l'emploi de fortes doses de diurétiques ne trouvait pas sa place dans la prise en charge en réanimation des patients atteints d'IRA.

Leur conclusion est en apparente contradiction avec l'étude observationnelle prospective multicentrique multinationale rapportée par Uchino *et al.* qui ont observé, contrairement à la précédente et selon trois méthodes statistiques redondantes, que l'usage des diurétiques n'était pas associé à une hausse de la mortalité (68). Ces deux travaux suffisent pour conclure à la nécessité et à la faisabilité éthique d'une étude prospective randomisée pour déterminer si les diurétiques ont un bénéfice dans la prise en charge de l'insuffisance rénale. Dans l'attente de ces résultats et de ceux, probablement plus précoces, de la méta-analyse du groupe Cochrane (69), il semble sage de recommander un usage prudent et réfléchi des diurétiques de l'anse, toujours après optimisation de l'état hémodynamique rénal.

## Conclusion

Les études cliniques publiées ont confirmé les données expérimentales obtenues chez l'animal et ont démontré les liens étroits unissant le système cardiovasculaire et le rein. Ces interactions multiples doivent être prises en considération

dans la prise en charge des pathologies et défaillances, qu'elles soient cardiaques ou rénales. D'autres travaux sont nécessaires pour optimiser la pratique clinique, en particulier en ce qui concerne les modalités de l'épuration extrarénale et la place des diurétiques.

## Références

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365: 417-30
2. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H (1998) Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 13 Suppl 4: 51-5
3. Canaud B, Andrianatony M, Amigues L, Leray-Moragues H (2001) Hémofiltration: un complément thérapeutique logique au traitement de l'ICC. *Cardioscopies* 86: 61-7
4. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ *et al.* (2000) Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102: 203-10
5. Brosius FC, 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E *et al.* (2006) Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease. A Science Advisory From the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Circulation* 114 (10): 1083-7
6. Delles C, Schmieder RE (2001) The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 38: 99-107
7. Schwartz D, Kornowski R, Schwartz IF *et al.* (1996) Prediction of renal impairment in elderly patients with congestive heart failure treated with captopril. *Cardiovasc Drugs Ther* 10: 75-9
8. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure (1987). Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 316: 1429-35
9. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure (1993). The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 342: 821-8
10. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S *et al.* (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-10
11. Pitt B, Segal R, Martinez FA *et al.* (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349: 747-52
12. Davies MK, Gibbs CR, Lip GY (2000). ABC of heart failure. Management: diuretics, ACE inhibitors, and nitrates. *BMJ* 320: 428-31
13. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V (2001) Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physician and the heart failure specialist. *Arch Intern Med* 161: 342-52
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ *et al.* (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-17
15. Farquharson CA, Struthers AD (2000) Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 101: 594-7



16. Marenzi G, Guazzi M, Lauri G *et al.* (1994) Body fluid withdrawal with isolated ultrafiltration effects persistent improvement of functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. Furosemide does not produce the same result. *Cardiologia* 39: 763-72
17. Marenzi G, Lauri G, Grazi M *et al.* (2001) Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 963-8
18. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P *et al.* (1987) Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 83: 43-8
19. Marenzi GC, Lauri G, Guazzi M, Perego GB, Agostoni PG (1995) Ultrafiltration in moderate heart failure. Exercise oxygen uptake as a predictor of the clinical benefits. *Chest* 108: 94-8
20. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG (1996) Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage chronic heart failure with oedema refractory to high dose frusemide. *Heart* 75: 349-51
21. Swedberg K, Cleland J, Dargie H *et al.* (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 1115-40
22. Ohta Y, Tsuchihashi T, Ohya Y *et al.* (2001) Trends in the pathophysiological characteristics of malignant hypertension. *Hypertens Res* 24: 489-92
23. van den Born BJ, Honnebiér UP, Koopmans RP, van Montfrans GA (2005) Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 45: 246-51
24. Kitiyakara C, Guzman NJ (1998) Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 9: 133-42
25. Rosner M, Okusa M (2006) Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 19-32
26. Mehta RL (2005) Acute renal failure and cardiac surgery: marching in place or moving ahead? *J Am Soc Nephrol* 16: 12-4
27. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104: 343-8
28. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP (2005) Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 67: 1112-9
29. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL *et al.* (1997) Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95: 878-84
30. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD *et al.* (2005) Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 16: 195-200
31. Gupta R, Gurm H, Bhatt D, Chew D, Ellis S (2005) Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 64: 442-8
32. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG *et al.* (1998) Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 128: 194-203
33. Bucerius J, Gummert JF, Walther T *et al.* (2004) On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. *Ann Thorac Surg* 77: 1250-6
34. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, 3rd *et al.* (2004) Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 99: 959-64

35. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M *et al.* (2005) Renal dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 80: 2148-53
36. Asimakopoulos G, Karagounis AP, Valencia O *et al.* (2005) Renal function after cardiac surgery off- versus on-pump coronary artery bypass: analysis using the Cockcroft-Gault formula for estimating creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 79: 2024-31
37. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C (2006) The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354: 353-65
38. Porte RJ, Leebeek FW (2002) Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 62: 2193-211
39. Horl WH (2000) Aprotinin and renal function in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 84: 3-5
40. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence (1998) Épuration extrarénale continue en réanimation. *Réan Urg* 7: 183-8
41. Kamel KS, Wei C (2003) Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2215-8
42. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS *et al.* (2005) Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003235
43. Allon M, Shanklin N (1996) Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28: 508-14
44. Zakynthinos E, Theodorakopoulou M, Daniil Z, Konstantinidis K, Zakynthinos S (2004) Hemorrhagic cardiac tamponade in critically ill patients with acute renal failure. *Heart Lung* 33: 55-60
45. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease (2003) *Am J Kidney Dis* 41: I-IV: S1-91
46. Barrett N, Spencer S, McIvor J, Brown EA (1988) Subclavian stenosis: a major complication of subclavian dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 3: 423-5
47. Cimochowski GE, Worley E, Rutherford WE *et al.* (1990) Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 54: 154-61
48. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T (1991) Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 6: 722-4
49. Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al.* (2000) Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30
50. Cole L, Bellomo R, Journois D *et al.* (2001) High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 27: 978-86
51. Honore PM, Jamez J, Wauthier M *et al.* (2000) Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28: 3581-7
52. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G (2004) Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *Asaio J* 50: 102-9
53. Piccinni P, Dan M, Barbacini S *et al.* (2006) Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 32: 80-6
54. Wallet F, Mohammedi I, Argaud L, Martin O, Robert D (2004) Diuretics use in the intensive care unit: results of a prevalence study. *Ann Fr Anesth Reanim* 23: 161-2
55. Gupta S, Neyses L (2005) Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *Eur Heart J* 26: 644-9
56. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS *et al.* (1973) Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 288: 1087-90
57. Brater DC (1998) Diuretic therapy. *N Engl J Med* 339: 387-95

58. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG *et al.* (1996) Diuretic efficacy of high dose furose-  
mide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll*  
*Cardiol* 28: 376-82
59. Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S *et al.* (1997) Effect of bolus injection versus conti-  
nuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients  
with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 57: 361-7
60. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla- its implications for disease. *N*  
*Engl J Med* 332: 647-55
61. Gerlach AT, Pickworth KK (2000) Contrast medium-induced nephrotoxicity: pathophy-  
siology and prevention. *Pharmacotherapy* 20: 540-8
62. Better OS, Stein JH (1990) Early management of shock and prophylaxis of acute renal  
failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825-9
63. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS (1981) High dose frusemide in acute renal failure: a  
controlled trial. *Clin Nephrol* 15: 90-6
64. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME (1997) Loop diuretics in the management of acute  
renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study.  
*Nephrol Dial Transplant* 12: 2592-6
65. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS *et al.* (1977) Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J*  
*Med* 296: 1134-8
66. Wilcox CS (1999) Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 19: 557-68
67. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F *et al.* (2002) Nephrology consultation in acute renal  
failure: does timing matter? *Am J Med* 113: 456-61
68. Uchino S, Doig GS, Bellomo R *et al.* (2004) Diuretics and mortality in acute renal failure.  
*Crit Care Med* 32: 1669-77
69. Anijeet H, Ganugapenta M, Fenwick S, Prasad B (2005) Loop diuretics for treating acute  
renal failure in adults (protocol). *The Cochrane Database of systematic Reviews* 1:  
Art.No.: CD005132.DOI: 10.1002/14651858.CD005132

# **Insuffisances rénales aiguës toxiques (dont la chimiothérapie)**

M.-L. Cittanova-Pansard

## **Introduction**

La plupart des insuffisances rénales aiguës (IRA) sont multi-factorielles (1). L'insuffisance rénale d'origine toxique est très souvent une cause associée, et ce mécanisme, associé à l'insuffisance rénale fonctionnelle, est impliqué dans de nombreuses insuffisances rénales.

Il faut être prudent lorsque l'on s'intéresse à l'incidence des atteintes rénales liées à l'utilisation de produits néphrotoxiques. En effet, cette incidence dépend en grande partie de la méthode utilisée pour détecter l'insuffisance rénale (2). La méthode la plus fréquemment utilisée est l'élévation de la créatininémie. Cette méthode a l'avantage de sa reproductibilité, de sa fiabilité et de sa spécificité. Le problème de cette méthode est son absence de sensibilité. En d'autres termes, une augmentation de la créatinine sérique signe toujours une toxicité rénale, l'absence d'élévation ne permet pas de l'éliminer.

En effet, la créatinine sérique chez un sujet à capital néphronique normal ne s'élève que lorsque 50 à 75 % des néphrons sont lésés (3). Pour cette raison, les patients ayant une atteinte rénale préexistante, comme les diabétiques par exemple, sont de bons candidats à la détection de l'insuffisance rénale par l'élévation de la créatininémie. Il importe toutefois de garder présent à l'esprit les limites de ce paramètre.

L'utilisation de médicaments néphrotoxiques constitue un risque important sur le plan rénal. Les classes médicamenteuses les plus concernées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, certains hydroxyéthylamidons, les diurétiques de l'anse, la dopamine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antirécepteurs de l'angiotensine II (ARAII), le sévoflurane, la ciclosporine, les chimiothérapies et l'amphotéricine B. Chacune de ces classes médicamenteuses sera envisagée successivement.

Le mécanisme de la néphrotoxicité est variable pour ces différents produits. En effet, le rein peut faire l'objet de trois sortes d'agressions par des médicaments toxiques : a) un effet sur la vascularisation rénale, conduisant à une vasoconstriction et à une ischémie rénale, b) un effet toxique direct dose-dépendant sur les cellules tubulaires rénales, ou c) un effet de nature immunologique (1).

## AINS

Les AINS sont des produits largement utilisés. Ces médicaments font partie de l'arsenal analgésique postopératoire ; néanmoins leur prescription à cette période doit se faire en s'entourant de certaines précautions. En effet, à l'état stable, le rein est un système en équilibre entre les forces vasoconstrictrices et vasodilatrices qui règnent au niveau du glomérule (3). Au cours de l'anesthésie, qui aboutit à une vasodilatation et à une hypovolémie efficace dans la plupart des cas, pour maintenir la perfusion cardiaque et cérébrale, survient une cascade de phénomènes : activation du système sympathique, du système rénine-angiotensine, et relargage d'hormone antidiurétique aboutissant notamment à une vasoconstriction au niveau rénal. Pour maintenir la perfusion glomérulaire et la fonction de filtration par le glomérule, des mécanismes compensateurs sont mis en jeu, notamment la synthèse intrarénale de prostaglandines vasodilatrices (3).

Les principaux événements aboutissant à la toxicité des AINS sont liés à cette inhibition de la synthèse des prostaglandines, effet attendu des AINS. Ce déficit de synthèse des prostaglandines vasodilatrices, notamment intraglomérulaires (3), conduit à la prédominance des forces vasoconstrictrices au niveau du glomérule. Cet effet est potentialisé dans certaines circonstances : l'anesthésie, le saignement, la déshydratation et l'hypovolémie vraie. Les AINS dégradent donc les capacités d'adaptation du rein à l'hypovolémie, vraie ou relative, et peuvent donc convertir l'hypoperfusion rénale, phénomène quasi physiologique en période périopératoire en insuffisance rénale fonctionnelle ou ischémique.

D'autre part, au niveau de la médullaire rénale, l'absence de prostaglandines vasodilatrices, liée aux AINS, aggrave l'hypoxie physiologique de cette partie du rein.

Le mécanisme le plus généralement connu de la toxicité des AINS est celui de néphrite interstitielle allergique, mais ce risque est au demeurant faible (1).

En considérant la cascade d'événements survenant lors de l'administration d'AINS et malgré le rôle bénéfique joué par ces produits dans l'analgésie, il convient d'être prudent dans leur utilisation, notamment dans la période périopératoire. De nombreux cas d'insuffisances rénales concomitantes de l'administration de ces produits sont publiés dans la littérature. L'ancienneté de ces produits explique l'absence d'étude de niveau I concernant la néphrotoxicité des AINS (4). Les articles tendant à démontrer l'absence de néphrotoxicité de ces produits sont paradoxalement plus nombreux. Certains d'entre eux sont randomisés. Il faut être

très prudent dans l'analyse des conclusions. En effet, la méthodologie utilisée ne permet pas toujours de repérer une atteinte rénale (5), notamment quand le nombre de sujets est très faible ou lorsque la durée d'observation de la fonction rénale postopératoire est exceptionnellement courte : 15 minutes dans l'étude de Fredman *et al.* (6). La cumulation de deux facteurs de risque met généralement en évidence une toxicité, non pas qu'elle n'existait pas auparavant, mais parce que cela permet de sensibiliser la méthode (5, 7). Il existe néanmoins un consensus, des experts néphrologues notamment, sur la néphrotoxicité des AINS (3). L'utilisation de ces produits en périopératoire nécessite certaines précautions : réaliser un remplissage par des solutés contenant du sel pour éviter l'hypovolémie vraie ou relative, et s'assurer que la fonction rénale est correcte, en utilisant pour l'évaluation de celle-ci la formule de Cockcroft (8). On peut proposer comme critère d'insuffisance rénale une clairance de la créatinine estimée en dessous de  $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , ce critère ayant été retenu dans une étude de grande envergure sur la stratification du risque préopératoire (9).

Les anti-cox2 récemment commercialisés font encore l'objet d'une discussion concernant leur toxicité rénale. Si ces produits paraissent avoir un intérêt sur le plan de leurs effets sur le tube digestif, leurs effets sur le rein sont plus complexes. La cyclo-oxygénase de type 1 est une enzyme constitutionnelle qui est présente dans la majorité des tissus. Elle peut augmenter son niveau d'expression par trois ou quatre dans des situations particulières. Ses principales localisations sont le rein, le tube digestif, le système vasculaire. La cyclo-oxygénase de type 2 est une enzyme inductible qui siège essentiellement sur le site de la réaction inflammatoire. À l'occasion d'une inflammation ou d'une circonstance douloureuse, cette cyclo-oxygénase de type 2 peut avoir un taux multiplié par 10 à 80 fois. Le blocage de la cyclo-oxygénase de type 2 préserve en principe les effets bénéfiques de la cox-1 au niveau du rein et du tube digestif. Au niveau du rein, la distinction entre la cyclo-oxygénase de type 1 et la cyclo-oxygénase de type 2 est en réalité moins simple. La cyclo-oxygénase de type 1 paraît essentiellement localisée au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses dans les artérioles pré- et post-glomérulaires. La cyclo-oxygénase de type 2 joue un rôle important dans le tonus vasculaire et par conséquent interfère avec la cyclo-oxygénase de type 1, la balance hydrosodée, la croissance du rein, et l'inflammation (10). Un récent travail (11) apporte un éclairage intéressant sur cette localisation des cyclo-oxygénases au niveau rénal. Le marquage immunohistochimique par des anticorps anti cox-1 et anti cox-2 sur du parenchyme rénal de rein montre qu'en situation d'insuffisance cardiaque la cyclo-oxygénase de type 1 est davantage exprimée dans le rein. Il est intéressant de remarquer que, dans cette étude, la cyclo-oxygénase de type 2 n'est quasiment pas exprimée dans le parenchyme rénal du rein en situation stable ; en revanche si le rat est en insuffisance cardiaque, cette cyclo-oxygénase de type 2 est exprimée de façon très importante au niveau du parenchyme rénal. Ceci suggère qu'en situation instable, comme peut l'être un patient sous anesthésie, et si l'on extrapole les résultats obtenus chez le rat, la cyclo-oxygénase de type 2 pourrait être exprimée davantage, ce qui pourrait expliquer certains résultats un peu

décevants des anti cox-2 sur la toxicité rénale. L'effet potentiellement bénéfique des anti cox-2, qui pourraient agir sur moins de récepteurs suggérant un effet potentiellement moins toxique que ceux des AINS « classiques », reste à préciser par des études plus approfondies concernant la fonction rénale.

## Aminosides

La toxicité rénale des aminosides est bien connue (12-15). Il s'agit d'une toxicité tubulaire directe qui est bien corrélée à la durée d'exposition au produit (13). Cette toxicité concerne essentiellement les tubules proximaux, conduisant à une accumulation du produit dans le cortex rénal (13). Le phénomène aboutissant à la toxicité est un phénomène saturable (12). Les études pharmacocinétiques faites par De Broe chez le rat puis chez l'homme (15) ont bien montré que l'administration continue des aminosides ou leur administration plusieurs fois par jour constituaient la plus mauvaise stratégie en matière de toxicité. L'étude réalisée chez l'homme par De Broe *et al.* (15) est une étude prospective, randomisée, de niveau I. Sur le plan pharmacocinétique, à la phase initiale, les aminosides sont très peu métabolisés et éliminés essentiellement par filtration glomérulaire, puis ils sont réabsorbés et s'accumulent dans le rein conduisant à une atteinte des cellules tubulaires proximales (16). Au niveau cellulaire, l'absorption d'aminoside par la cellule conduit à des modifications morphologiques caractéristiques des lysosomes, les corps myéloïdes, qui ont été largement étudiés notamment sur des modèles de culture cellulaire (17). La réabsorption au niveau proximal est sous la dépendance de récepteurs situés au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales expliquant le caractère saturable du phénomène (18, 19), ce qui a conduit à émettre des recommandations concernant la prescription des aminosides de façon unijournalière sur une perfusion courte (20). La dose à recommander chez l'insuffisant rénal n'est pas à ce jour codifiée. Ce qui est habituellement préconisé est soit de diminuer les doses en conservant le même intervalle entre les prises, soit d'espacer les prises. Aucune étude publiée dans la littérature à ce jour ne permet de répondre à cette question. Il me paraît logique de choisir la première solution pour des raisons de toxicité : la période où la dose circulante d'aminosides est toxique et de plus courte durée, une pleine dose pouvant mettre 4 ou 5 jours à être éliminée. Si l'on opte pour la solution consistant à prescrire, le plus souvent pour une durée de 2 ou 3 jours, une dose plus faible d'aminoside toutes les 24 heures, il paraît logique compte tenu de la pharmacocinétique des aminosides (12) d'adapter la dose injectée à la filtration glomérulaire, c'est-à-dire par exemple chez un patient ayant une filtration glomérulaire à 50 mL/min, soit la moitié du débit de filtration glomérulaire (DFG) normal, de diviser la dose journalière d'aminosides par 2. En tout état de cause, la prescription d'aminosides chez un patient insuffisant rénal, notamment en périopératoire, comporte un risque de dégradation de la fonction rénale plus élevé que chez le sujet normal, en particulier

lorsque le patient est âgé (21). L'existence de l'un de ces deux facteurs de risque impose la surveillance étroite de la fonction rénale en estimant la filtration glomérulaire par la mesure de la clairance de la créatinine (20). Une fois de plus, la correction d'une éventuelle hypovolémie évite de surajouter un facteur aggravant l'agression rénale (18, 20).

## Produits de contraste iodés

Les anesthésistes réanimateurs sont particulièrement concernés par cette toxicité, nombre d'interventions étant précédées par l'administration de produit de contraste, cette toxicité se surajoutant à celle d'autres médicaments néphrotoxiques.

L'incidence rapportée de cette néphropathie diffère donc selon les études. Lautin *et al.* dans leur étude, considèrent qu'elle est inférieure à 5 % chez le sujet à rein normal, si l'on utilise comme critère une élévation de la créatinine plasmatique de plus de 0,3 mg/dL ( $= 26 \mu\text{mol.L}^{-1} = 26 \mu\text{M}$ ), de 16 % chez des patients diabétiques, non insuffisants rénaux patents, mais très probablement porteurs d'anomalies rénales et de 38 % chez des patients diabétiques et insuffisants rénaux patents (22). Un travail récent a utilisé comme critère d'insuffisance rénale une augmentation de 1 mg/dL ( $= 88 \mu\text{M}$ ). Cette étude a retrouvé une incidence globale de 5 % dans une population comprenant à la fois des patients à fonction rénale normale, des diabétiques, des insuffisants rénaux, des patients porteurs de ces deux pathologies (23). D'autres travaux sont plus alarmistes sur ce sujet, et retrouvent une fréquence de 10 à 40 % chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale modérée à moyenne, et de 50 à 90 % chez les insuffisants rénaux sévères (24, 25).

Quelle que soit la méthode utilisée pour diagnostiquer cette insuffisance rénale, de façon évidente, certaines sous-populations de patients sont plus exposées à la survenue d'une néphropathie aux produits de contraste. Il existe un consensus dans la littérature pour considérer que les diabétiques, insulino-dépendants ou non, les patients atteints de myélome et les insuffisants rénaux chroniques constituent des groupes à risque (23, 25-28). L'existence de cette susceptibilité particulière a plusieurs explications.

En ce qui concerne les diabétiques, ces patients sont porteurs d'anomalies vasculaires multifocales, en particulier rénales. Ces anomalies comprennent une diminution du flux sanguin rénal, en rapport avec une augmentation des résistances intrarénales (28). Cette augmentation des résistances s'accompagne paradoxalement d'une susceptibilité particulière aux agents vasodilatateurs, comparativement à une population témoin (28). Les modifications hémodynamiques survenant lors de l'administration de produits de contraste pourraient être potentialisées par ces altérations vasculaires.

Concernant les malades atteints de myélome, cette population est particulièrement exposée à l'anurie après l'administration de produits de contraste, et



la survenue d'une IRA grève le pronostic vital de ces patients pour des raisons peu claires (29, 30). L'indication de l'administration de ces produits doit donc être particulièrement pesée chez ce type de patients.

Les patients déjà atteints d'une insuffisance rénale méritent que l'on clarifie leur problème. La plupart des études mettent en évidence une incidence augmentée de la néphropathie aux produits de contraste chez ce type de patients (23-25, 27). Cette affirmation doit être nuancée par la méthode de détection utilisée. En effet, la quasi-totalité des études utilisent la créatininémie pour diagnostiquer l'insuffisance rénale, et on a vu précédemment que ce test était sensible chez le patient déjà atteint d'une insuffisance rénale, mais ne l'était absolument pas chez le patient à fonction rénale normale. L'incidence plus élevée de la néphropathie aux produits de contraste chez les insuffisants rénaux est donc au moins en partie en rapport avec ce phénomène. Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les insuffisants rénaux constituent un groupe de patients chez qui la survenue d'une néphropathie aux produits de contraste est un événement particulièrement grave, car elle peut précipiter la nécessité d'une épuration extrarénale.

Le mécanisme de la toxicité rénale des produits de contraste est double. Il existe, d'une part, une toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires, et d'autre part, des modifications hémodynamiques intrarénales lors de l'administration de ces produits. Le mécanisme global n'est pas totalement élucidé à ce jour. Une vasoconstriction rénale transitoire survient après l'administration de produit de contraste. L'endothéline, très puissant vasoconstricteur local, est impliquée dans cette vasoconstriction (31). Il apparaît que les produits de contraste moins néphrotoxiques entraîneraient un relargage moins important d'endothéline (32). Cette vasoconstriction est un phénomène calcium-dépendant (33). Malheureusement, aucune étude n'a pu démontrer un effet bénéfique des inhibiteurs calciques sur la toxicité des produits de contraste. Cette vasoconstriction locale entraîne une baisse du flux sanguin rénal et éventuellement une diminution du DFG (34). La médullaire rénale est particulièrement vulnérable au cours de ces phénomènes de vasoconstriction, en raison de l'ischémie physiologique de cette région du rein (26).

Concernant la toxicité directe des produits de contraste au niveau tubulaire, cette toxicité pourrait mettre en jeu des phénomènes de peroxydation lipidique souvent impliqués dans la toxicité tissulaire (34). Ces phénomènes de peroxydation lipidique aboutissent à la production de radicaux oxygènes réactifs. À l'appui de cette hypothèse, Bakris *et al.* ont montré un effet protecteur de la superoxyde dismutase qui agit en piégeant les radicaux libres (35). Sur le plan histologique, les anomalies prédominent au niveau du tubule proximal. Des foyers de nécrose tubulaire, une atteinte des bordures en brosse et des débris dans la lumière tubulaire ont été retrouvés chez des rats ayant reçu des produits de contraste iodés (34). Chez l'homme, des travaux ont montré l'existence d'une intense vacuolisation conduisant à une néphrose osmotique (27, 36, 37). L'origine de ces vacuoles n'est pas claire, et il n'a jamais été retrouvé d'iode à l'intérieur de celles-ci.

Contrairement à d'autres mécanismes de néphrotoxicité, une prévention est possible pour la néphrotoxicité liée aux produits de contraste.

La principale mesure de prévention est une large hydratation par le sérum salé. Solomon *et al.* ont démontré, dans une étude randomisée effectuée chez des patients diabétiques devant subir une coronarographie, une aggravation de la fonction rénale chez les patients recevant du mannitol ou du furosémide. Il s'agissait d'une étude randomisée de niveau I. Le protocole comprenait une hydratation commençant 12 heures avant l'examen, et se poursuivant 12 heures après celle-ci (26). L'effet protecteur de l'hydratation préventive pourrait reposer en partie sur la correction d'un état de déshydratation préexistant, dont on sait qu'il favorise la néphrotoxicité des produits de contraste. Il existe d'autre part une hypovolémie liée à la diurèse osmotique des produits de contraste iodés, ces deux phénomènes concourant à la survenue d'une hypovolémie, et donc d'une vasoconstriction rénale.

Cette même étude de niveau I a clairement montré un effet délétère du furosémide, significative au plan statistique, et du mannitol, celle-ci n'étant pas significative. L'insuffisance rénale fonctionnelle et l'hypovolémie induites par ces drogues expliquent bien leur effet délétère potentiel.

Certaines autres drogues ont été proposées pour prévenir la néphropathie aux produits de contraste. Aucune d'entre elles (antagonistes calciques, théophylline, dopamine, et facteur atrial natriurétique (38-40)) n'a montré d'effet bénéfique sur la fonction rénale, à l'exception d'une d'entre elles : la N-acétylcystéine (41). Cette récente étude, de niveau I, a comparé, chez des patients insuffisants rénaux recevant ce médicament, la créatininémie 48 heures après l'administration de produit de contraste. Le protocole d'administration reposait sur un traitement la veille et le jour de l'examen par la N-acétylcystéine. Cette thérapeutique, combinée à une hydratation préventive par du sérum salé, permettait une diminution significative de la créatininémie (41). Le produit de contraste utilisé dans cette étude était un produit non ionique de faible osmolalité. L'effet bénéfique pourrait s'expliquer par l'effet vasodilatateur de la N-acétylcystéine (42-43), et par un rôle de prévention de la toxicité directe des produits de contraste iodés. En effet, la N-acétylcystéine est un antioxydant ayant un rôle de piégeage des radicaux libres. À l'appui de cette hypothèse, une étude expérimentale a montré un rôle inhibiteur de la N-acétylcystéine sur l'expression de la protéine VCAM et d'un facteur nucléaire, dans les cellules glomérulaires mésangiales (44). La protéine VCAM est une protéine d'adhésion et les phénomènes d'adhésion sont largement impliqués dans les mécanismes de toxicité. L'inhibition de l'expression de cette protéine par la N-acétylcystéine limiterait les phénomènes de toxicité directe. D'autres études, de qualité variable, ont été publiées sur la N-acétylcystéine ces derniers mois (45-50). Certaines sont moins dithyrambiques sur l'intérêt de ce produit, mais il s'agit de travaux dont la méthodologie est discutable le plus souvent : faibles effectifs, critères d'atteinte rénale grossiers. Pour ces différentes raisons, associées au faible coût et à la quasi-inocuité de ce produit, l'analyse de l'ensemble des études publiées à ce jour sur le sujet plaide pour une utilisation large de ce produit.

Il existe une relation effet-dose entre la quantité de produit de contraste administrée et l'importance de la toxicité (23, 25, 27, 51), qui a été largement démontrée. La dose la plus faible possible de produit de contraste devra être injectée.

La réponse est moins évidente concernant les produits ioniques et non ioniques. Il existe *in vitro* une moindre atteinte cellulaire avec les produits non ioniques (52). Ce bénéfice potentiel, en dehors des moindres effets cardiovasculaires et allergiques des produits non ioniques, n'a pas été mis en évidence dans toutes les populations exposées. Dans une étude comprenant trois groupes, Rudnick *et al.*, n'ont montré d'effet bénéfique que chez les patients insuffisants rénaux, ou insuffisants rénaux diabétiques (23). L'absence de bénéfice démontré des produits de contraste non ioniques chez les sujets normaux et les diabétiques non insuffisants rénaux patents pourrait, là encore, être en rapport avec la faible sensibilité de la créatininémie.

L'osmolalité des produits de contraste iodés et leur néphrotoxicité a fait l'objet de nombreuses études. Une méta-analyse portant sur 45 études a montré une diminution de la néphrotoxicité avec les produits de faible osmolalité (53). Le mécanisme de cette moindre toxicité est mal élucidé à ce jour. Une étude de niveau 1 a comparé un produit de faible osmolalité à un produit iso-osmotique, chez des patients diabétiques, montrant une moindre toxicité du produit iso-osmotique (54).

La néphrotoxicité des produits de contraste iodés est donc un phénomène quasiobligatoire. Les seules mesures thérapeutiques à recommander à ce jour avant l'administration de produits iodés, en particulier chez les patients à risque, sont le sérum salé et la N-acétylcystéine.

Le gadolinium, largement utilisé en IRM, avait initialement été considéré comme dépourvu de toxicité rénale. De récentes études ont montré que le gadolinium était lui aussi néphrotoxique (55, 56)

## Hydroxyéthylamidons

À ce jour, on peut considérer que plusieurs travaux ont conclu de façon certaine à la présence de vacuoles situées dans le cytoplasme des tubules rénaux après l'administration d'hydroxyéthylamidons, et d'Elohes® en particulier (57-59). Ces lésions ont été baptisées « osmotic nephrosis like lesions » par les premiers auteurs à les avoir identifiées (58), en référence avec ce qui avait été observé avec le mannitol et le saccharose, diurétiques dits osmotiques (60). En fait, les vacuoles présentes après l'administration d'hydroxyéthylamidons ont une topographie particulière qui les distingue de celles qui ont été observées avec le mannitol et le saccharose. Elles sont tubulaires, mais présentes à la fois dans les tubules proximaux et distaux. D'autre part, les lésions observées après l'administration des hydroxyéthylamidons sont encore observées chez certains transplantés rénaux 2 ans après la transplantation, alors que les lésions observées après l'administration intraveineuse de saccharose, de mannitol, et de dextrans

sont réversibles en moins de 24 heures, sauf chez les sujets insuffisants rénaux, chez qui ce délai est augmenté dans le cas du dextran, mais reste de l'ordre de quelques jours. Le délai d'apparition de ces vacuoles n'est pas connu pour les hydroxyéthylamidons ; en revanche, on sait qu'il est très bref pour le mannitol, pour lequel la vacuolisation apparaît en 15 minutes (60).

Le problème essentiel qui nous est posé concernant les hydroxyéthylamidons est celui du retentissement fonctionnel de la présence de ces vacuoles, de topographie proximale et distale, au sein des tubules rénaux. En effet, cet aspect suscite une polémique. Certains considèrent qu'il n'y a pas lieu de contre-indiquer les hydroxyéthylamidons chez les donneurs de rein et chez les transplantés. Ce point de vue est loin d'être partagé par l'ensemble des intervenants sur ce type de patients, en France notamment. Le groupe d'experts sur la réanimation des sujets en mort cérébrale a recommandé d'éviter l'administration de ce type de produits, et la plupart des équipes ayant des greffés rénaux ont contre-indiqué ces produits. En effet, un travail réalisé chez des patients en mort encéphalique comparant un hydroxyéthylamidon (l'Elohes®) à une gélatine (le Plasmion®) en tant que produit de remplissage a montré que les receveurs de transplants rénaux du groupe traité par l'Elohes® étaient dialysés 6 fois plus durant les 10 premiers jours et que leur courbe de décroissance de la créatininémie était beaucoup moins rapide (59) durant cette période, ces deux critères étant significatifs sur le plan statistique. Ceci n'est probablement pas sans conséquence à long terme puisque les transplants dialysés à la phase initiale développent davantage de syndromes de rejet.

Par ailleurs, une récente étude française, randomisée, prospective, de niveau I, a montré que l'Elohes® était responsable d'un plus grand nombre d'insuffisances rénales chez des patients de réanimation, recevant soit un hydroxyéthylamidon, soit une gélatine, en l'occurrence le Plasmion® (61). Ceci corrobore les données obtenues chez les patients en état de mort cérébrale, et plusieurs études de cas publiées entre-temps dans la littérature démontrant la toxicité rénale de ce produit (62, 63). Les deux études de niveau I publiées sur le sujet ont conduit au retrait de l'Elohes® du marché.

À ce jour, le problème est essentiellement celui d'une toxicité rénale des hydroxyéthylamidons de dernière génération. Ce problème n'est aujourd'hui pas réglé. Il existe avec ces produits de nouvelle génération des modifications histologiques superposables à celles observées avec l'Elohes® (64). D'autre part, on ne peut pas se prévaloir d'une demi-vie plasmatique plus courte des nouveaux hydroxyéthylamidons pour les considérer comme non toxiques sur le plan rénal, la demi-vie plasmatique de ces produits n'étant manifestement pas du tout corrélée à la demi-vie tissulaire, qui est de plusieurs années pour l'Elohes® (58, 59). À ce titre, aucun élément ne permet de connaître la demi-vie tissulaire des nouveaux hydroxyéthylamidons. D'autre part, la méthodologie d'évaluation de la fonction rénale est un élément-clé de la fiabilité des résultats. En effet, l'absence d'élévation de la créatininémie ne pourra pas être considérée comme un critère de jugement, puisque ce paramètre est stable tant que 75 % des néphrons ne sont pas lésés (3). Pour mémoire,

l'Elohes® avait été considéré comme non toxique sur ce critère de jugement. Il existe donc de nombreuses incertitudes sur cette classe de produit. L'existence de modifications histologiques superposables à celles de l'Elohes® pour l'ensemble des produits de cette classe, y compris le Voluven®, et l'absence de réponse dans la littérature à ce jour doit faire peser le rapport coût-bénéfice de cette classe de produits chez les patients présentant un risque rénal, même faible.

## **Antibiotiques de la classe des glycopeptides**

Les préparations initiales de vancomycine étaient toxiques pour le rein. Les nouvelles préparations conservent une néphrotoxicité, qui font recommander le dosage de la vancomycinémie. Il semble que la teicoplanine soit moins néphrotoxique (65, 66), pouvant faire préférer ce produit. L'incidence de la néphrotoxicité liée à la teicoplanine est de 4,8 % *vs* 10,7 %, cette différence étant significative au plan statistique. Les méthodologies des articles ayant conduit aux résultats de cette méta-analyse restent néanmoins discutables, puisqu'il s'agit essentiellement d'articles utilisant la créatininémie, avec les limites connues de ce paramètre.

## **IEC et ARAII**

Les IEC et les ARAII font partie des agents pharmacologiques pouvant favoriser la survenue d'une insuffisance rénale, notamment périopératoire. L'essentiel de la littérature concerne les IEC, néanmoins le blocage du système rénine-angiotensine par ces deux types de produits conduit à émettre des recommandations similaires les concernant.

Concernant les IEC, les résultats peuvent paraître contradictoires (67-70). Ces produits ont initialement été proposés pour leur bénéfice thérapeutique éventuel sur le rein. Leur intérêt théorique repose sur la vasodilatation qu'ils induisent : l'angiotensine II possédant une action vasoconstrictrice préférentielle sur l'artériole efférente, les IEC antagonisent cet effet. L'absence de consensus définitif concernant l'action bénéfique ou délétère des IEC sur la fonction rénale en période périopératoire pourrait être en rapport avec les conditions d'administration différentes selon les travaux. Dans les travaux de Colson (68) et de Licker (69, 70), il s'agissait d'un traitement prophylactique par les IEC administré chez des patients normotendus. L'étude de Colson *et al.* (68) montrait qu'après un traitement de 48 heures avant une intervention de chirurgie cardiaque, le DFG était maintenu pendant la circulation extracorporelle (CEC) dans le groupe ayant reçu des IEC, alors que le DFG était diminué dans le groupe n'en ayant pas reçu. Quoi qu'il en soit, cette amélioration du

DFG par les IEC n'était pas maintenue dans le groupe ayant reçu des IEC dès 30 à 60 minutes après la CEC. Licker *et al.* (69) ont analysé 22 patients de chirurgie aortique recevant une dose unique d'IEC en intraveineux. La clairance de la créatinine était meilleure dans le groupe ayant reçu une dose d'IEC. On peut néanmoins s'interroger sur la signification clinique de modifications si courtes de la fonction rénale sur de petits effectifs de patients.

En revanche, plusieurs travaux ont montré qu'il existait une plus grande incidence des épisodes hypotensifs sous anesthésie. Chez des patients de chirurgie cardiaque, les patients traités au long cours par les IEC reçoivent moins de produits anesthésiques et les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline sont diminués (70). Les patients traités de façon chronique par les IEC nécessitent d'avantage de vasoconstricteurs pendant l'anesthésie (71-74). L'étude de Ryckwaert (74) montre clairement que la pression artérielle moyenne après l'induction diminue d'avantage chez les patients traités au long cours par les IEC. D'autre part, un travail prospectif a été mené en chirurgie aortique afin d'identifier les facteurs de risque préopératoires de dysfonction rénale postopératoire (67). Le critère de jugement retenu a été une diminution de 20 % au moins du DFG et donc du capital néphronique du patient. Ce travail a montré que le seul facteur significativement associé à une dégradation postopératoire de la fonction rénale était l'existence d'un traitement préopératoire par les IEC (67). L'ensemble de ces résultats explique bien l'effet délétère des IEC et des ARAII sur la pression de perfusion rénale.

L'action protectrice des IEC vis-à-vis du rein dans certaines circonstances, notamment le rein diabétique, est probablement ici à mettre en balance avec la perte d'un système de régulation immédiat de la pression dans l'artériole afférente. En d'autres termes, lorsque le patient est sous IEC, il perd la possibilité d'augmenter la pression dans l'artériole éfférente pour faire face à une diminution éventuelle de celle-ci. Compte tenu des variations hémodynamiques et volémiques quasi inévitables durant la période peropératoire, le fait de priver le rein d'un des systèmes de protection de sa pression de perfusion retentit sur le DFG, et a donc un effet délétère durant la période périopératoire.

En pratique, il paraît raisonnable d'arrêter ces produits, IEC et ARAII, 48 heures avant l'intervention, bien qu'ils n'aient pas tous la même demi-vie, dans un souci de simplification. Il faut néanmoins savoir que malgré cet arrêt, il persiste une imprégnation partielle, qui explique pourquoi dans une étude portant sur des patients de chirurgie aortique, malgré l'arrêt des IEC 48 heures avant l'intervention, il existait néanmoins davantage d'insuffisances rénales dans le groupe traité par IEC (67).

Sous anesthésie, l'administration de vasoconstricteurs type éphédrine ou néosynéphrine doit être large, notamment quand les IEC ou ARAII n'ont pas été arrêtés. De même, en chirurgie « lourde », l'arrêt des IEC et ARAII évite essentiellement les collapsus à l'induction, mais n'empêche pas la pression artérielle moyenne d'être plus basse qu'elle ne le serait en l'absence de tout traitement par ces produits (71-74).

## Diurétiques et dopamine

Ces produits ont aussi été proposés initialement pour un effet protecteur sur la fonction rénale. Les produits concernés sont le mannitol et le furosémide. Aucune étude clinique de méthodologie correcte n'a démontré une quelconque amélioration du pronostic de l'insuffisance rénale en termes de nécessité de dialyse et de nombre de patients dialysés sous l'effet du furosémide, y compris dans la période postopératoire (75-77). Il s'agit essentiellement de prescriptions systématiques empiriques. En revanche, il existe un réel risque d'aggravation de l'insuffisance rénale en question par une insuffisance rénale fonctionnelle surajoutée en raison de l'augmentation brutale de diurèse. Ce mécanisme a été clairement mis en évidence par deux études de niveau I (26, 78). La première d'entre elles, déjà citée ci-dessus, concernait l'administration systématique de furosémide ou de mannitol après un examen aux produits de contraste iodés (26). Dans cette étude, les deux groupes de patients recevant le furosémide associé à du sérum salé ou le mannitol associé à du sérum salé développent davantage d'insuffisances rénales que le groupe ne recevant que du sérum salé. La deuxième étude montrant clairement un effet délétère du furosémide a été réalisée chez 120 patients de chirurgie cardiaque, recevant de faibles doses (40 mg par 24 heures) de furosémide à titre systématique (78). Ces deux études montrent clairement que non seulement les diurétiques n'ont pas d'effet bénéfique, mais que leur administration à titre systématique est délétère.

Au sein des multiples thérapeutiques qui ont été proposées afin d'améliorer la fonction rénale, l'une des plus classiques est l'administration de dopamine à dose dite « rénale ». L'effet théorique d'augmentation du flux sanguin rénal, essentiellement par vasodilatation de l'artériole afférente du glomérule (79), a conduit à considérer que ce produit pourrait être bénéfique pour la fonction rénale à titre préventif et curatif. De nombreuses études menées en réanimation (80), en chirurgie cardiaque et hépatique (81) ont failli à démontrer en pratique clinique un tel effet bénéfique. Au mieux observe-t-on une augmentation de la diurèse que l'on peut expliquer par l'effet inhibiteur de la dopamine sur la pompe Na-K-ATPase (79), notamment dans le tube proximal et l'anse de Henlé. Plus récemment, une possible action délétère potentielle de la dopamine par le biais de son action diurétique a été mise en évidence par l'étude de Lassnigg *et al.* en chirurgie cardiaque (78). Cet effet n'est pas surprenant compte tenu de l'effet diurétique de la dopamine.

## Sévoflurane

Ce produit a fait l'objet lors de sa commercialisation d'une discussion concernant son innocuité sur le plan rénal (82-84). Deux éléments sont intervenus dans cette discussion : les ions fluorures issus du métabolisme du

sévoflurane et l'existence du composé A issu du métabolisme avec la chaux sodée.

La dysfonction rénale induite par les agents halogénés produisant des ions fluor est principalement une diminution de la capacité à concentrer les urines (82, 83). Physiologiquement, la capacité rénale à émettre des urines concentrées est sous la dépendance de deux portions du néphron : la branche large ascendante de l'anse de Henlé et le canal collecteur. Certains arguments plaident en faveur d'une atteinte de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Notamment, le gradient cortico-papillaire, généré au niveau de l'anse par un cotransporteur Na-K-2Cl apical spécifique, est diminué par la perfusion de fluor (84), ce qui suggère une toxicité pour la branche ascendante de l'anse de Henlé (84, 85). En revanche, la diminution de la réponse à l'injection de vasopressine, qui doit conduire à l'émission d'urines concentrées, suggère une atteinte du tube collecteur (85-87). En effet, le fluor bloque la réponse du tube collecteur à la vasopressine, comme le démontrent un certain nombre d'études expérimentales (88, 89). En fait, la toxicité de l'ion fluor au niveau rénal dépend davantage d'une « aire sous la courbe » que d'un pic plasmatique de fluor. La constitution d'un gradient intrarénal explique le pic urinaire de fluor retardé par rapport au pic plasmatique, et la poursuite de l'élimination urinaire plusieurs jours après l'arrêt de l'enflurane ou du sévoflurane (90). Au niveau cellulaire, l'étude du mécanisme de la néphrotoxicité des agents anesthésiques fluorés a permis de montrer que la mitochondrie est la cible principale de la toxicité du fluor au niveau du canal collecteur (91) où le fluor est responsable d'une ballonnisation puis de l'apparition de cristaux, dont la taille est dose-dépendante et temps-dépendante (91). Le déficit en ATP explique le trouble de la concentration des urines.

La dégradation du sévoflurane dans la chaux sodée lors de l'utilisation d'un circuit fermé, ou semi-fermé, peut conduire à une réaction particulière entre la chaux sodée et le sévoflurane (92, 93). Le composé issu de cette réaction est le composé A. Ce composé n'est produit que lorsqu'on utilise le sévoflurane en circuit fermé. Ce produit exerce un effet réel puisqu'il est responsable d'une protéinurie et d'une augmentation de l'excrétion urinaire de la NAG, enzyme relativement spécifique d'une toxicité rénale (93). Cette toxicité du sévoflurane aboutirait à une « up-régulation » des gènes impliqués dans l'apoptose, le stress oxydatif et la réponse inflammatoire. À l'inverse, des gènes impliqués dans les métabolismes intermédiaires seraient down-régulés. Ceci a été suggéré par un récent travail de l'équipe de Kharasch *et al.* réalisé chez le rat (94).

À l'évidence, il existe un faisceau d'arguments pour penser que le sévoflurane ne possède pas une parfaite innocuité sur le plan rénal. Le retentissement clinique des modifications fonctionnelles observées est un problème non résolu, mais la très large utilisation de ce produit avec un recul supérieur à 10 ans permet d'être assez serein vis-à-vis de sa toxicité rénale. Les modifications observées sont réelles mais *a priori* de faible relevance clinique. Par ailleurs, ce produit est capital dans l'arsenal thérapeutique, notamment en anesthésie pédiatrique.



## Ciclosporine

La ciclosporine, médicament immuno-suppresseur le plus fréquemment administré aux patients greffés, a considérablement amélioré le pronostic des greffons. Ce produit est aussi administré aux syndromes néphrotiques résistant aux corticoïdes. Il induit à la fois une toxicité aiguë réversible et une toxicité chronique irréversible (95). L'administration de ce médicament génère des « radicaux oxygène » actifs et des phénomènes de peroxydation lipidique, directement impliqués dans la néphrotoxicité de la ciclosporine (96). Ceci a donc amené à proposer les antioxydants pour prévenir la survenue d'une néphrotoxicité. Un récent travail a montré une amélioration par les antioxydants de l'architecture cellulaire, une diminution de la peroxydation lipidique et des radicaux oxygène- réactifs (96).

## Chimiothérapies

Même si les mécanismes en jeu, et les circonstances favorisantes – déshydratation, causes associées – sont les mêmes que chez les autres patients, l'IRA chez les patients d'oncohématologie se distingue par la toxicité rénale spécifique de certaines chimiothérapies (97).

Le cisplatine est la chimiothérapie la plus souvent responsable d'IRA. Il s'agit d'une tubulopathie aiguë. Une étude réalisée sur des cultures cellulaires rénales a montré que la présence de cisplatine était associée à une élévation du calcium intracellulaire, et à une élévation des radicaux oxygène actifs (98). L'ifosfamide (Holoxan®) est aussi responsable d'IRA par tubulopathie.

Le méthotrexate-haute-dose engendre des IRA par précipitation intratubulaire de méthotrexate et de son métabolite inactif. Ce médicament se fixant sur l'albumine plasmatique, certains médicaments sont proscrits car ils inhibent sa fixation à l'albumine : le Bactrim®, les AINS et l'aspirine (97). Le méthotrexate étant plus soluble en milieu alcalin, il est indispensable d'alcaliniser les urines et d'hyperhydrater les patients. L'acide folinique est un antidote qui est utilisé systématiquement dans la prévention de l'IRA liée au méthotrexate. L'insuffisance rénale induite par ce produit est en principe réversible, mais peut nécessiter une épuration extrarénale transitoire (99).

Les agents alkylants, comme l'Endoxan®, sont responsables de cystites hémorragiques. Il s'agit en fait d'une toxicité urothéliale, mais pas d'une IRA.

En dehors des phénomènes de toxicité spécifiques à certaines chimiothérapies, il est important de garder à l'esprit que les mécanismes physiopathologiques de l'IRA chez ces patients sont superposables à ceux de la population générale. En revanche, l'incidence en est beaucoup plus élevée (100, 101) et le pronostic beaucoup plus sombre : l'IRA nécessitant une EER entraîne une mortalité de 42 % en réanimation (100).

## Amphotéricine B

L'amphotéricine B est un agent antifongique fréquemment utilisé et dont la néphrotoxicité est connue. Son mécanisme d'action est lié au fait qu'il possède une partie hydrophile et une partie lipophile, ce qui permet à la molécule de former un complexe avec la membrane cellulaire, de rompre celle-ci et d'augmenter sa perméabilité (95). Plus récemment, des travaux ont démontré que l'administration en continu à la seringue électrique était moins toxique et aussi efficace que l'administration sur 4 heures (102).

En conclusion, dans tous les cas, l'IRA d'origine toxique est un facteur d'aggravation chez les patients à haut risque rénal. Par conséquent, la prescription des produits néphrotoxiques doit prendre en compte le rapport coût-bénéfice. Les mesures thérapeutiques indispensables accompagnant la prescription d'un médicament néphrotoxique sont le remplissage et le maintien d'une pression de perfusion suffisante au niveau du rein.

L'importance du risque rénal en termes économique – prolongation de la durée d'hospitalisation, coût de la dialyse aiguë et chronique – et pronostique – diminution de la durée de vie, incite, malgré le caractère retardé des manifestations rénales par rapport à l'agression, à davantage prendre en compte ce risque rénal à l'avenir.

## Références

1. Ronco PM, Flahaut A (1994) Drug-induced end-stage renal disease. *N Engl J Med* 331: 1711-12
2. Cittanova ML (2001) Is perioperative renal dysfunction of no consequence? *Br J Anaesth* 86: 1-3
3. Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W (2000) Acute renal failure. In: Brenner BM, ed. *The kidney*. 6th ed. Brenner & Rector's p1201
4. Sivarajan M, Wasse L (1997) Perioperative acute renal failure associated with preoperative intake of ibuprofen. *Anesthesiology* 86: 1390-2
5. Jaquenod M, Ronnhedh C, Cousins MJ, Eckstein RP *et al.* (1998) Factors influencing ketorolac-associated perioperative renal dysfunction. *Anesth Analg* 86: 1090-97
6. Fredman B, Zohar E, Golan E, Tillinger M *et al.* (1999) Diclofenac does not decrease renal blood flow or glomerular filtration in elderly patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* 88: 149-54
7. Kim H, Xu M, Lin Y *et al.* (1999) Renal dysfunction associated with the perioperative use of diclofenac. *Anesth Analg* 89: 999-1005
8. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41
9. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL *et al.* (1997) Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95: 878-84
10. Rossat J, Maillard M, Nussberger J *et al.* (1999) Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted patients *Clin Pharmacol Ther* 66: 76-84
11. Abassi Z, Brodsky S, Gealekman O *et al.* (2001) Intrarenal expression and distribution of cyclooxygenase isoforms in rats with experimental heart failure. *Am J Renal Physiol* 280: F43-53

12. De Broe ME, Giuliano RA, Verpooten GA (1986) Choice of drug and dose regimen. Two important risk factors for aminoglycosides nephrotoxicity. *Am J Med* 30: 115-8
13. Giuliano RA, Verpooten GA, De Broe ME (1986) The effects of dosing strategy on kidney cortical accumulation aminoglycosides in rats. *Am J Kidney Dis* 8: 297-303
14. Verpooten GA, Giuliano RA, Pattyn VM *et al.* (1986) Renal cortical uptake kinetics of gentamicin in rats with impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 8: 304-7
15. De Broe ME, Paulus GJ, Verpooten GA *et al.* (1984) Early effects of gentamycin, tobramycin, and amikacin on the human kidney. *Kidney Int* 25: 643-52
16. Appel GB (1990) Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 88: 16S-20S
17. Sens MA, Hennigar GR, Hazen-Martin DJ *et al.* (1988) Cultured human proximal tubule cells as a model for aminoglycoside nephrotoxicity. *Ann Clin Lab Sci* 18: 204-14
18. Fillastre JP (1999) Is it possible to reduce the incidence of aminoglycosides-induced nephrotoxicity? *Bull Acad Natl Med* 183: 973-82
19. Ardaillou R, Ronco P, Rondeau E *et al.* (2000) Biology of renal cells in culture. In Brenner BM, ed. *The kidney* 6th ed. Brenner & Rector's, p93
20. Olyaei Y, De Mattos AM, Bennett WM (2000) Prescribing drugs in renal disease. In Brenner BM, ed. *The kidney* 6th ed. Brenner & Rector's, p2606
21. Ducher M, Maire P, Cerutti C *et al.* (2001) Renal elimination of amikacin and the aging process. *Clin Pharmacokinet* 40: 947-53
22. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH *et al.* (1991) Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR* 157: 59-65
23. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L *et al.* (1995) Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Ioxehol Cooperative Study. *Kidney Int* 47: 254-61
24. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ *et al.* (1989) Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 320: 143-9
25. Rich MW, Crecelius CA (1990) Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 150: 1237-42
26. Solomon R, Werner C, Mann D *et al.* (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416-20
27. Cronin RE, Heinrich WL (2000) Toxic nephropathies. In: Brenner BM, Brenner BM, eds. *The Kidney*; Philadelphia: WXB Saunders p1563
28. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR (1994) Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 45: 259-65
29. Byrd L, Sherman RL (1979) Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine (Balt)* 58: 270-9
30. McCarthy CS, Becker JA (1992) Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 183: 519-21
31. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N *et al.* (1992) Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 3: 58-65
32. Heyman SN, Clark BA, Cantley L *et al.* (1993) Effects of ioversol versus iothalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy. *Invest Radiol* 28: 313-18
33. Bakris GL, Burnett JC Jr (1985) A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 27: 465-68
34. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R (1989) Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 24: 697-702
35. Bakris GL, Lass N, Gaber AO *et al.* (1990) Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen-free radicals. *Am J Physiol* 258: F115-20
36. Moreau JF, Droz D, Sabto J *et al.* (1975) Osmotic nephrosis induced by water-soluble triiodinated contrast media in man. *Radiology* 115: 329-26

37. Moreau JF, Droz, Noel LH *et al.* (1980) Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 15 Suppl 6: 54-60
38. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S *et al.* (1994) Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 45: 1425-31
39. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK *et al.* (1996) Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure – a randomised study. *Int J Cardiol* 53: 233-36
40. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC *et al.* (1998) Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-80
41. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C *et al.* (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-4
42. Jones AL, Haynes W, MacGilchrist AJ *et al.* (1994) N-acetylcysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator. *Gut* 35 Suppl: 5-10
43. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN *et al.* (1995) Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res* 27: 292-300
44. Khachigian LM, Collins T, Fries JW (1997) N-acetyl cysteine blocks mesangial VCAM-1 and NF-kappa B expression in vivo. *Am J Pathol* 151: 1225-29
45. Kefer JM, Hanet CE, Boitte S *et al.* (2003) Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient? *Acta Cardiol* 58: 555-60
46. Szakmany T, Marton S, Molnar Z (2003) Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Anaesth Intensive Care* 31: 267-71
47. Kay J, Chow WH, Chan TM *et al.* (2003) Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 289: 553-8
48. Baker CS, Wragg A, Kumar S *et al.* (2003) A rapid protocol for prevention of contrast induced renal dysfunction: the RAPPID Study. *J Am Coll Cardiol* 41: 2114-8
49. Tadros GM, Mouhayar EN, Akinwande AO *et al.* (2003) Prevention of radiocontrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine in patients undergoing coronary angiography. *J Invasive Cardiol* 15: 311-4
50. Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R (2003) Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9: 481-90
51. Cronin RE (1989) Renal failure following radiologic procedure. *Am J Med Sci* 296: 342-56
52. Messana JM, Cieslinski DA, Nguyen VD *et al.* (1988) Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents, iopamidol and diatrizoate, to rabbit renal proximal tubule cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 1139-44
53. Barrett BJ, Carlisle EJ (1993) Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrasted media. *Radiology* 188: 171-8
54. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG *et al.* (2003) Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348: 491-9
55. Moranne O, Willoteaux S, Pagniez D *et al.* (2005) Effects of iodinated contrast agents on residual renal function in PD patients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1040-5
56. Brigori C, Colombo A, Airolidi F *et al.* (2006) Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 8: 175-80
57. Coronel B, Laurent V, Mercatello A *et al.* (1994) L'hydroxyéthylamidon peut-il être utilisé lors de la réanimation des sujets en mort cérébrale pour don d'organe ? *Ann Fr Anesth Réanim* 13: 10-16
58. Legendre C, Thervet E, Page B *et al.* (1993) Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 342: 248-9

59. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre Ch *et al.* (1996) Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 348: 1620-2
60. Fournier A, Watchi JM, Réveillaud RJ (1968) Les néphroses dites osmotiques ou vacuolisations hydropiques diffuses des tubes proximaux. *Actualités néphrologiques*, Necker
61. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F *et al.* (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911-16
62. Waldhausen P, Kieseewetter H, Leipnitz G *et al.* (1991) Hydroxyethylstarch-induced transient renal failure in preexisting glomerular damage. *Acta Med Austriaca* 18 Suppl 1: 52-55
63. Dickemann MJ, Filipovic M, Schneider MC *et al.* (1998) Hydroxyethylstarch-associated transient acute renal failure after epidural anaesthesia for labour analgesia and Caesarean section. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2706
64. Lipfert B, Standl T, Dullmann J *et al.* (1999) Histology and ultrastructure of liver and kidney following blood exchange with ultrapurified, polymerised bovine hemoglobin in comparison with hydroxyethyl starch. *Lab Invest* 79: 573-82
65. Wood MJ (2000) Comparative safety of teicoplanine and vancomycin. *J Chemother* 12 Suppl 5: 21-5
66. Wood MJ (1996) The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 37: 209-22
67. Cittanova ML, Zubicki A, Savu C *et al.* (2001) The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg* 93: 1111-5
68. Colson P, Ribstein J, Minran A *et al.* (1990) Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure and renal function during open heart surgery. *Anesthesiology* 72: 23-7
69. Licker M, Bednarkiewicz M, Neidhart P *et al.* (1996) Preoperative inhibition of angiotensin-converting enzyme improves systemic and renal haemodynamic changes during aortic abdominal surgery. *Br J Anaesth* 76: 632-9
70. Licker M, Neidhart P, Lustenberger (1996) Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 84: 789-800
71. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ *et al.* (1995) Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 80: 473-9
72. Licker M, Schweizer A, Höhn L *et al.* (1999) Chronic angiotensin converting inhibition does not influence renal hemodynamic and function during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 46: 626-34
73. Coriat P, Richer C, Douraki T *et al.* (1994) Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 81: 299-307
74. Ryckwaert F, Colson P (1997) Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 84: 945-9
75. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS (1981) High dose furosemide in acute renal failure: a controlled failure. *Clinical Nephrology* 15: 90-96
76. Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzales-Duque LA *et al.* (1976) Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 17: 51-58
77. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME (1997) Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2592-96
78. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G *et al.* (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
79. Denton MD, Chertow GM, Brady HR (1996) "Renal dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 49: 4-14

80. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA (1994) Renal support in critically ill patients: low dose dopamine or low dose dobutamine. *Crit Care Med* 22: 1919-25
81. Swygert TH, Roberts LC, Valek TR *et al.* (1991) Effects of intraoperative low dose dopamine on renal function in liver transplant recipients. *Anesthesiology* 75: 571-6
82. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT (1977) Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 46: 265-71
83. Frink EJ, Malan TP, Isner RJ *et al.* (1994) Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 80: 1019-25
84. Roman RJ, Carter JR, North WC *et al.* (1977) Renal tubular sites of action of fluoride in Fischer 344 rats. *Anesthesiology* 46: 260-64
85. Whitford GM, Taves DR (1973) Fluoride-induced diuresis: Renal-tissue solute concentrations, functional, hemodynamic, and histologic correlates in the rat. *Anesthesiology* 39: 416-27
86. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT (1977) Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 46: 265-71
87. Higuchi H, Sumikura H, Sumita S *et al.* (1995) Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83: 449-58
88. Wallin JD, Kaplan RA (1977) Effect of sodium fluoride on concentrating and diluting ability in the rat. *Am J Physiol* 232: 335-40
89. Frascino JA (1972) Effect of inorganic fluoride on the renal concentrating mechanism: Possible nephrotoxicity in man. *J Lab Clin Med* 79: 192-203
90. Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J *et al.* (1992) Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 74: 753-7
91. Cittanova ML, Lelongt B, Verpont MC *et al.* (1996) Fluoride ion toxicity in human kidney collecting duct cells. *Anesthesiology* 84: 428-35
92. Morio M, Fujii K, Satoh N *et al.* (1992) Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. *Anesthesiology* 77: 1155-64
93. Higuchi H, Sumita S, Wada H *et al.* (1998) Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of toxicity. *Anesthesiology* 89: 307-22
94. Kharasch ED, Schroeder JL, Bammler T *et al.* (2006) Gene expression profiling of nephrotoxicity from the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether ("compound A") in rats. *Toxicol Sci* 90: 419-31
95. Cronin RE, Henrich WL (2000) Toxic Nephropathies. In: Brenner BM, ed. *The kidney*. 6th ed. Brenner & Rector's, p1563
96. Rezzani R (2006) Exploring cyclosporine A-side effects and the protective role-played by antioxidants: the morphological and immunohistochemical studies. *Histol Histopathol* 21: 301-16
97. Ciroidi M, Darmon M, Azoulay E (2005) Insuffisance rénale aiguë chez le malade d'oncohématologie. *Réanimation* 14: 508-18
98. Kawai Y, Nakao T, Kunimura N, Kohda Y *et al.* (2006) Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to Cisplatin-related renal injury. *J Pharmacol Sci* 100: 65-72
99. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B *et al.* (2004) High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 100: 2222-32
100. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM *et al.* (2003) Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Int Care Med* 31: 104-112
101. Azoulay E, Moreau D, Alberti C *et al.* (2000) Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intens Care Med* 26: 1817-23
102. Lewis RE, Wiederhold NP, Prince RA *et al.* (2006) In vitro pharmacodynamics of rapid versus continuous infusion of amphotericin B against *Candida* species in the presence of human serum albumin. *J Antimicrob Chemother* 57: 288-93

# Syndrome hépato-rénal

S. Jacqmin, Y. Ozier, P. Sogni

## Introduction

La survenue d’une insuffisance rénale est fréquente en cas d’insuffisance hépatocellulaire, aiguë ou chronique. Ces insuffisances rénales peuvent appartenir à des entités nosologiques variées, dont certaines ne sont pas spécifiques, mais simplement plus fréquentes en cas d’insuffisance hépatique (1). En revanche, le

**Tableau I** – Critères diagnostiques du syndrome hépato-rénal.

<p><b>Critères majeurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie hépatique chronique ou aiguë avec insuffisance hépatocellulaire et hypertension portale</li><li>• Diminution du débit de filtration glomérulaire (créatininémie &gt; 15mg/L – <i>i.e.</i> 133 <math>\mu</math>mol/L - ou clairance de la créatinine &lt; 40 mL/min)</li><li>• Absence d’état de choc, d’infection bactérienne, de pertes liquidiennes ou d’utilisation de substances néphrotoxiques</li><li>• Pas d’amélioration de la fonction rénale après arrêt des diurétiques et expansion volémique plasmatique par administration IV de 1,5 litre d’une solution de remplissage vasculaire.</li><li>• Protéinurie &lt; 0,5 g par 24 heures et échographie rénale normale</li></ul>
<p><b>Critères mineurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diurèse &lt; 500 mL/j</li><li>• Natriurèse &lt; 10 mmol/L</li><li>• Osmolarité urinaire supérieure à l’osmolarité plasmatique</li><li>• Hématurie &lt; 50 éléments/mm<sup>3</sup></li><li>• Natrémie &lt; 130 mEq/L</li></ul>

syndrome hépato-rénal (SHR) est une entité particulière et spécifique, aujourd'hui bien définie. Par le passé, ce terme a été utilisé pour qualifier toute situation associant un ictère et une insuffisance rénale aiguë (IRA), notamment après intervention chirurgicale sur les voies biliaires. Il doit être aujourd'hui réservé à la désignation d'une insuffisance rénale fonctionnelle compliquant l'évolution de l'insuffisance hépatocellulaire avec hypertension portale en phase terminale.

Le SHR a longtemps été synonyme d'évolution inexorablement fatale. L'avènement de la transplantation hépatique a constitué une grande avancée thérapeutique. Toutefois, l'existence d'un SHR n'a pas pesé, jusqu'à une période récente, dans les priorités d'attribution d'un greffon. Les perspectives ont aujourd'hui changé. Non seulement la signification d'un SHR est mieux prise en compte dans l'urgence d'une transplantation hépatique, mais il est devenu possible d'espérer une efficacité de traitements médicamenteux. De plus, la qualité de la fonction rénale préopératoire est un facteur intervenant dans la qualité du résultat de la transplantation (2). Ces raisons justifient un regain d'intérêt actuel pour le SHR.

## Généralités - Définition

La définition du SHR répond à des critères stricts (tableau I) établis de façon consensuelle en 1996 (3). Le caractère fonctionnel de la défaillance rénale est attesté par une histologie rénale normale, la capacité préservée des tubules à réabsorber le sodium, l'amélioration après transplantation hépatique (4) et le fait que des reins de patients décédés avec un SHR ont pu être transplantés avec récupération rapide d'une fonction rénale satisfaisante (5). Sa nature fonctionnelle est la caractéristique essentielle la distinguant des autres insuffisances rénales pouvant émailler le cours évolutif d'une insuffisance hépatocellulaire (tubulopathies en cas de choc hémorragique ou septique, etc.).

Le SHR survient dans la grande majorité des cas chez des patients ayant une cirrhose évoluée avec hypertension portale (quelle qu'en soit l'étiologie), mais peut aussi survenir dans d'autres hépatopathies graves (hépatite alcoolique aiguë grave, hépatite fulminante). Le SHR survient en règle à une phase tardive d'une maladie qui a déjà été marquée par la survenue d'autres complications (décompensation ascitique notamment). Son apparition signe l'entrée dans la phase terminale de la maladie.

Il existe deux expressions cliniques du SHR différant par leur évolution : le SHR de type 1 ou forme « aiguë » et le SHR de type 2 ou forme « chronique ». Globalement, l'évolution spontanée se fait vers le décès, de façon rapide (souvent en moins d'un mois) pour les SHR de type 1. La transplantation hépatique est considérée depuis longtemps comme l'option thérapeutique logique et efficace permettant la guérison. Elle est malheureusement loin d'être toujours entreprise à temps.



## Épidémiologie

Elle est assez mal connue. Dans une enquête multicentrique multinationale récente, le SHR représente 5,7 % des IRA hospitalisées en réanimation (définies par la nécessité d'une épuration extrarénale (EER) ou une urémie  $> 30$  mmol/L) (6). La fréquence relative du SHR en regard des autres causes d'insuffisance rénale pouvant survenir chez un cirrhotique est mal connue (7). Dans une étude rétrospective récente portant sur 358 patients ayant une cirrhose et une insuffisance rénale, 20 % d'entre eux avaient un SHR de type 1 (8). Dans une population de patients cirrhotiques ayant une ascite mais pas d'insuffisance rénale patente, la probabilité de survenue d'un SHR est de 18 % à 1 an et de 39 % à 5 ans (9). Les facteurs prédictifs de la survenue d'un SHR en analyse multivariée sont une hyponatrémie ( $< 134$  mmol/L), une activité rénine plasmatique (ARP) élevée et l'absence d'hépatomégalie.

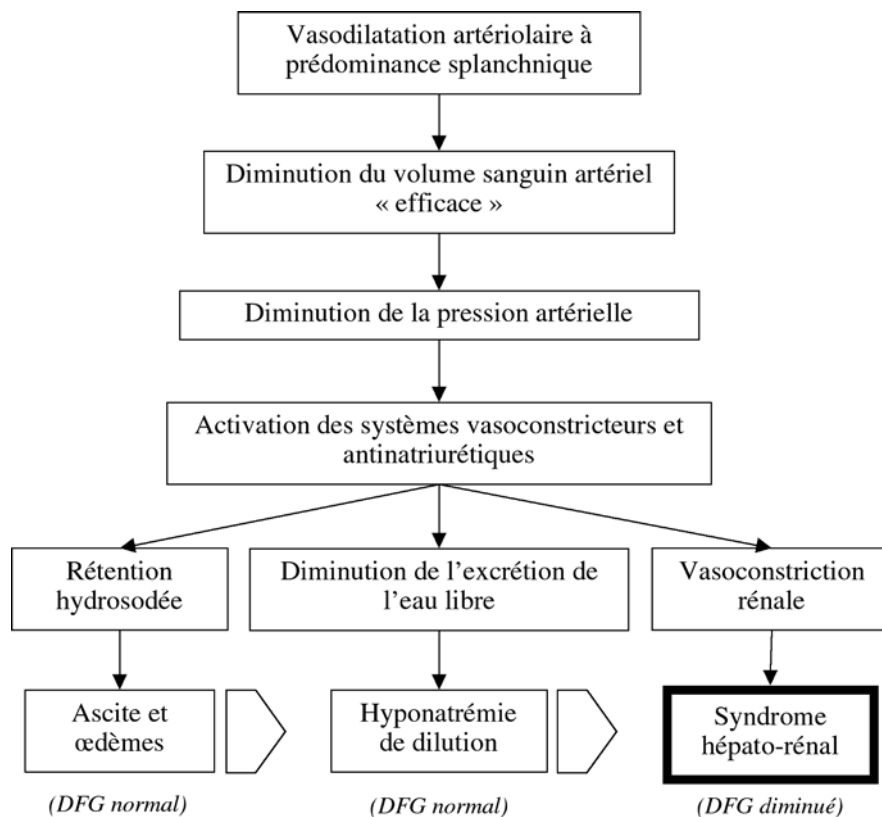
Le SHR peut survenir spontanément, mais un certain nombre d'événements sont connus pour précipiter sa survenue, notamment pour les SHR de type 1 (tableau II). Environ 30 % des patients ayant une infection du liquide d'ascite (ILA) développent un SHR de type 1 en dépit de l'efficacité du traitement antibiotique. C'est le cas de 5 % environ des hémorragies digestives (10). Les évacuations abondantes ( $\geq 5$  L) de liquide d'ascite (paracentèses) non compensées par un apport d'albumine sont un facteur précipitant bien identifié (11) et les paracentèses totales sans compensation sont suivies d'un SHR de type 1 dans 10 % des cas (9). Enfin, 25 % des hépatites aiguës alcooliques (HAA) graves développent un SHR de type 1 (12).

## Physiopathologie

La pathogénie n'est pas connue avec certitude, bien que des hypothèses solides existent. Le SHR représenterait la forme extrême et ultime de la dysfonction circulatoire de l'insuffisance hépatocellulaire grave (fig. 1). Il est lié à une vasoconstriction intense de la circulation rénale dont la cause est encore mal déterminée, et nécessite probablement la conjonction de plusieurs facteurs.

## Les déterminants sous-jacents

Les principaux déterminants sous-jacents sont les éléments composant l'hypothèse de la vasodilatation artérielle périphérique (« peripheral arterial vasodilatation hypothesis ») (13). Cette théorie est aujourd'hui reconnue comme permettant de décrire la dysfonction circulatoire et la constitution de l'ascite en cas de cirrhose (14). Elle associe : a) des modifications circulatoires systémiques aboutissant à une diminution de la pression de perfusion rénale ; b) une activation des systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs (fig. 1).



**Fig. 1** – Schéma des mécanismes physiopathologiques de la dysfonction circulatoire de la cirrhose conduisant au syndrome hépato-rénal. DFG : débit de filtration glomérulaire.

### **Modifications circulatoires systémiques**

Elles conduisent à une diminution de la pression de perfusion rénale. Les anomalies circulatoires systémiques en cas de cirrhose sont bien connues. Il existe une hypercinésie circulatoire associée à une vasodilatation et à une hypervolémie. La vasodilatation est systémique et surtout splanchnique, et est liée à l'hypertension portale. L'abaissement de la pression artérielle (PA) moyenne est souvent important (vers 60-65 mmHg), à des valeurs devenant inférieures au seuil d'autorégulation du débit sanguin rénal. L'origine de cette vasodilatation n'est pas connue, et plusieurs hypothèses sont discutées : rôle du monoxyde d'azote (NO), de la prostacycline, d'une activation des canaux potassiques, d'endotoxine et de cytokines, du glucagon (15, 16). L'hypersécrétion de NO au niveau artériel et artériolaire semble jouer un rôle important. Elle serait expliquée par une stimulation de l'activité de la NO synthase constitutive endothéliale liée au « shear stress », mais aussi par une induction de la forme inducible de la NO synthase en cas de cirrhose sévère.

### **Mise en jeu de voies neuro-hormonales vasoconstrictrices**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé pour compenser, de façon insuffisante, la vasodilatation systémique et splanchnique. L'activation de ce système limite la baisse de la PA. L'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II portant essentiellement sur l'artériole efférente du glomérule, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est initialement préservé en dépit de la réduction du débit sanguin rénal. Ce système joue un rôle important dans la rétention sodée conduisant à la formation d'ascite. L'activation du système nerveux sympathique conduit aussi à une vasoconstriction rénale et une rétention sodée. Des afférences situées dans la circulation portale ont été mises en évidence chez l'animal : dans des modèles d'hypertension portale, la dénervation hépatique retarde la rétention sodée et la formation d'ascite, sans toutefois la prévenir (17). Aux précédents s'ajoute une sécrétion de vasopressine contribuant à la vasoconstriction et à la rétention hydrique. Toutefois, la vasopressine entraîne plutôt une vasoconstriction splanchnique qu'une vasoconstriction rénale. La mise en jeu des systèmes vasoconstricteurs est d'autant plus importante que la maladie hépatique est sévère et culmine dans le SHR. D'autres territoires que le rein sont alors concernés (territoires musculocutanés). Le lit vasculaire splanchnique reste dilaté, probablement du fait de la production locale intense de substances vasodilatatrices.

### **Éléments déclencheurs**

Au-delà de la mise en jeu des voies neuro-hormonales résultant de la dilatation du réseau vasculaire splanchnique, d'autres éléments interviennent vraisemblablement dans la genèse d'un SHR. Il s'agit : a) d'un facteur de réduction du débit cardiaque, et b) du rôle encore peu clair de facteurs humoraux et hormonaux vasoactifs d'origine systémique ou rénale.

### **Rôle du débit cardiaque**

L'hypothèse selon laquelle une limitation de l'augmentation du débit cardiaque jouerait un rôle dans la genèse du SHR et dans la détermination de son type est alimentée par les travaux de Ruiz-del-Arbol *et al.* (18, 19). Dans une étude récente, cette équipe a suivi une cohorte de 66 patients cirrhotiques, parmi lesquels 27 développeront un SHR (18). Les patients qui développeront un SHR ont une PA moyenne, un débit cardiaque et un volume d'éjection systolique significativement plus bas, en dépit d'une ARP et de concentrations plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline significativement plus élevées. La seule différence initiale entre les 12 patients qui vont développer un SHR de type I et les 15 qui auront un SHR de type 2 est une ARP et des concentrations plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline plus élevées chez les premiers. Après le développement du SHR, les patients ont une activité hormonale vasoconstrictrice

encore accrue, et une réduction de leur débit cardiaque, de leur volume d'éjection systolique, de leur PA, alors que leur fréquence cardiaque et leurs pressions de remplissage restent inchangées. Des différences notables existent entre le groupe SHR de type 1 et le groupe SHR de type 2, permettant de donner un substratum hémodynamique à la distinction des deux types de SHR. Alors que, dans le premier cas, la baisse du débit cardiaque et de la PA moyenne est marquée et accompagnée d'une baisse du débit sanguin hépatique et d'une élévation des hormones vasoconstrictrices, les modifications dans le second cas sont limitées à une baisse de la PA moyenne (18). Cette évolution est interprétée comme une vasodilatation progressivement croissante conduisant à une activation réactionnelle de plus en plus intense des systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs. La PA peut ainsi initialement être maintenue. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les mécanismes vasoconstricteurs s'intensifient, mais sont incapables de maintenir la PA, et affectent la circulation rénale (20). De même, il a été montré qu'au sein d'une cohorte de patients ayant une ILA, ceux évoluant vers le SHR ont initialement un débit cardiaque significativement diminué par rapport à ceux indemnes de défaillance rénale (19). On peut ainsi imaginer que tout facteur de diminution du débit cardiaque précipite la survenue d'un SHR. Il peut s'agir d'une hypovolémie : paracentèse trop abondante, hémorragie, ILA. Il peut s'agir aussi d'une altération de la fonction myocardique. Le rôle d'une incompétence cardiaque relative a été précisé récemment. En effet, de nombreux arguments convergent vers l'existence d'une dysfonction myocardique chez les patients cirrhotiques (21). Cette cardiomyopathie reste latente, l'abaissement des résistances vasculaires dans le territoire splanchnique constituant une forme de réduction de la post-charge ventriculaire gauche et d'« autotraitement ». Elle peut se révéler dans certaines circonstances, notamment lors de contraintes d'augmentation aiguë de la précharge. Il s'agit d'une dysfonction diastolique au minimum, éventuellement aggravée d'une dysfonction systolique. Les mécanismes supposés sont multiples (21-24).

### ***Facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs***

Des modifications de l'équilibre intrarénal entre facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs sont évoquées, mais leur rôle est mal connu. Chez les patients cirrhotiques avec ascite, les effets de la vasoconstriction rénale sont atténués par la production locale de substances vasodilatrices, notamment le NO et des prostaglandines ( $\text{PGE}_2$  et  $\text{PGI}_2$ ). Il semble que l'efficacité de ces substances vasodilatrices soit éteinte en cas de SHR. Inversement, la production locale de substances vasoconstrictrices (adénosine, leucotriènes, isoprostane- $\text{F}_2$ , endothéline-1) serait accrue, peut-être du fait de la diminution extrême du débit sanguin rénal. Par ailleurs, une autre hypothèse a été soulevée, impliquant une contraction des cellules mésangiales et une réduction du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire sous l'influence de l'endothéline-1 ou d'autres médiateurs (25). Ce déséquilibre peut permettre d'expliquer le temps de

latence existant entre la correction des facteurs hémodynamiques systémiques et l'augmentation du DFG (14, 26). Il peut également permettre de comprendre l'absence de reproduction après arrêt du traitement de certains SHR traités efficacement (27).

## Diagnostic

### Évaluation de la fonction rénale en cas de cirrhose

L'évaluation de la fonction rénale est particulièrement difficile chez le patient atteint de cirrhose. La créatininémie est habituellement plus basse que le laisse anticiper l'amplitude de la réduction du DFG (28). Ceci est lié à la diminution de la masse musculaire et de la production endogène de créatinine, ainsi qu'à une sécrétion tubulaire de créatinine. La créatininémie sous-estime donc largement l'altération de la fonction rénale. La mesure de la clairance de la créatinine est difficile en raison de l'oligurie et n'est pas non plus très fiable dès que la fonction rénale est altérée (28, 29). La formule de Cockcroft et Gault la surestime notablement du fait de la présence d'une ascite majorant le poids. Le seuil de 133  $\mu\text{mol/L}$  retenu dans les critères majeurs consensuels de diagnostic du SHR correspond donc à une réduction très importante du DFG (3).

### Diagnostic positif du SHR

Il n'y a pas de tests diagnostiques pathognomoniques pour le SHR. Le diagnostic repose donc sur la conjonction des critères figurant dans le tableau I. Les critères majeurs sont indispensables au diagnostic (3). La plupart d'entre eux sont des critères d'exclusion.

### Présentation clinique des deux types de SHR

C'est le mode de progression de l'insuffisance rénale qui permet la distinction clinique entre SHR de type 1, le plus préoccupant, et SHR de type 2, de pronostic moins péjoratif.

#### *SHR de type 1*

L'élévation de la créatininémie est rapide, définie par un doublement de sa valeur atteignant ou dépassant en moins de deux semaines 221  $\mu\text{mol/L}$  (soit 25 mg/L), ou encore par une réduction de moitié de la clairance de la créatinine jusqu'à une valeur  $< 20 \text{ mL/min}$ . La dégradation de la fonction rénale domine le tableau. Elle suit souvent un événement déclenchant (tableau II). En l'absence

**Tableau II** – Facteurs susceptibles de précipiter la survenue d'un syndrome hépato-rénal.

- Ponction évacuatrice abondante d'ascite, sans compensation
- Infection du liquide d'ascite (péritonite bactérienne spontanée)
- Intervention chirurgicale (notamment résection hépatique pour carcinome hépatocellulaire)
- Hémorragie digestive
- Hépatite aiguë alcoolique
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Produits de contraste iodés (controversé)
- Traitement diurétique ? (controversé (46))

de traitement, la durée de survie est très réduite en regard de l'évolution des SHR de type 2 : la moitié des patients décèdent dans le mois suivant le diagnostic (30).

Les éléments associés sont des stigmates d'insuffisance hépatocellulaire sévère clinique (ictère, éventuellement encéphalopathie) et biologique (TP bas, albuminémie basse en l'absence d'apports, bilirubinémie élevée), ou résultant d'une rétention hydrosodée intense (ascite péritonéale et éventuellement pleurale, œdèmes). Il existe habituellement une hyponatrémie : la rétention d'eau n'est pas proportionnée à la rétention sodée, et la clairance de l'eau libre est fortement réduite, résultat de la sécrétion de vasopressine. Une hyperkaliémie, en général modérée, est présente surtout en cas de traitement par spironolactone. Une acidose métabolique est possible, mais rarement sévère en l'absence de complication. Les manifestations circulatoires sont dominées par une PA basse, avec une valeur systolique habituellement inférieure à 100 mmHg et une moyenne inférieure à 75 mmHg.

### ***SHR de type 2***

C'est une forme moins aiguë, dans laquelle l'élévation de la créatininémie est plus lente et souvent insidieuse, avec des valeurs modérément augmentées sur de longues durées. La présentation clinique dominante est celle de poussées récurrentes d'ascite ou d'une ascite réfractaire aux traitements. En moyenne, l'insuffisance hépatocellulaire évaluée par le score de Pugh est moins sévère (30). La médiane de survie est de 7 mois dans une étude récente (30). Un passage du type 2 au type 1 est possible, notamment à l'occasion d'une complication (ILA, hémorragie digestive, etc.).

### ***Diagnostic différentiel***

Le diagnostic de SHR est souvent porté en excès devant toute insuffisance rénale chez un patient cirrhotique (31). Toutes les causes possibles d'IRA peuvent être discutées. Seules celles qui sont les plus attendues dans le contexte d'une cirrhose seront évoquées. La plupart d'entre elles partagent une ischémie rénale

comme facteur pathogénique sous-jacent (1). Ce mécanisme serait à l'origine de plus de 90 % des défaillances rénales observées en cas de cirrhose (1).

### **L'insuffisance rénale fonctionnelle réversible avec une expansion volémique**

Elle est le premier diagnostic à exclure. Elle partage avec le SHR le caractère fonctionnel, « pré-rénal », et les mêmes facteurs précipitants. Elle survient, à l'occasion d'une déplétion volémique, chez des patients cirrhotiques ayant le plus souvent une ascite. Habituellement, elle fait suite à des pertes hydrosodées d'origine gastro-intestinale ou rénale, comme un traitement diurétique ou une hémorragie digestive. Environ 5 % des patients cirrhotiques admis pour hémorragie digestive présentent ce type d'insuffisance rénale (10). Pour éviter les effets délétères d'une inflation volémique sur la pression portale et la persistance d'un saignement variqueux, la correction *a minima* de l'hypovolémie est recommandée (32), mais est de nature à favoriser la dégradation de la fonction rénale. Ce qui la distingue fondamentalement du SHR est sa réversion en moins de 7 jours avec le traitement de la cause et la correction de la déplétion volémique. En l'absence de reconnaissance et de prise en charge adaptée, le risque en est la transformation en SHR.

### **Nécrose tubulaire aiguë**

Première cause d'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse ou organique, la nécrose tubulaire aiguë (NTA) fait le plus souvent suite à une agression rénale sévère et prolongée de nature ischémique (choc hémorragique ou septique) et/ou toxique (produits de contraste iodés, antibiotiques de la classe des glycopeptides).

Une place particulière doit être faite aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) très utilisés à visée antalgique en périopératoire. La synthèse intrarénale de prostaglandines vasodilatatrices fait partie des mécanismes compensateurs mis en jeu pour maintenir la perfusion glomérulaire et la fonction de filtration en cas d'hypoperfusion rénale (33). La toxicité des AINS est essentiellement liée à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines qui conduit à la prédominance des forces vasoconstrictrices au niveau du glomérule. Cet effet est particulièrement délétère dans toute circonstance de réduction du débit sanguin rénal (déshydratation, hypovolémie vraie ou relative). Les AINS dégradent les capacités d'adaptation du rein à l'hypoperfusion rénale menaçant en permanence le patient cirrhotique, et favorisent ainsi la survenue d'une NTA ischémique (33). Notons qu'il est vraisemblable que les AINS puissent également induire également une insuffisance rénale fonctionnelle de type réversible ou de type SHR.

### **Atteintes glomérulaires**

Plus rarement, il est possible d'observer une glomérulonéphrite à dépôts d'IgA avec protéinurie et insuffisance rénale modérée dont le pronostic est rarement sombre. Les cirrhoses d'origine virale C peuvent se compliquer de glomérulo-

néphrite membranoproliférative en cas de cryoglobulinémie. Ces entités sont rarement à l'origine d'une IRA.

## Facteurs pronostiques

Le type de SHR est évidemment un élément majeur. La médiane de survie des SHR de type 1 est de 1 mois, alors que celle des SHR de type 2 est proche de 7 mois (30). La sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire est un élément pronostique fréquemment retrouvé (30, 34, 35). Chez les patients ayant un SHR de type 1 traités par terlipressine, les survivants à un mois ont un score de Pugh significativement plus bas que les patients décédés (35). L'existence d'une bonne réponse au traitement par terlipressine est un élément associé à un meilleur pronostic (35). Il est à noter qu'une dose de 3 mg de cet agent est associée à un meilleur pronostic. L'absence de facteur déclenchant serait associée à un meilleur pronostic (35). Chez les patients ayant un SHR de type 2, la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire est également un élément déterminant.

## Prévention et traitement

Compte tenu du pronostic très sévère à court terme du SHR de type 1, il est essentiel de tout mettre en œuvre pour prévenir son développement. Le traitement du SHR constitué se rapprochant actuellement le plus de l'idéal est naturellement la transplantation hépatique, qui corrige à la fois l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire (sous réserve d'un fonctionnement satisfaisant du foie greffé). En pratique, l'obtention d'un greffon requiert souvent de longs délais, ce qui souligne l'importance des traitements permettant d'améliorer le pronostic à court et moyen terme, dans l'attente de la transplantation. Ils incluent des approches pharmacologiques diverses, mais aussi l'utilisation de dérivations porto-systémiques ou de techniques d'épuration extrarénale.

## Mesures préventives

### *Éviter l'induction iatrogène d'une insuffisance rénale*

Tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques doivent être proscrits, qu'ils agissent par effet direct sur le néphron (aminoglycosides, glycopeptides) ou par effet osmotique sur le tubule rénal (produits de contraste iodés). Les traitements perturbant l'équilibre précaire du tonus vasculaire rénal chez le cirrhotique sont à éviter. C'est le cas des AINS (*cf. supra*). Même si une étude suggère que les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 sont moins toxiques (36),



l'inocuité de ces médicaments demande à être mieux établie. Sont également à éviter les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes spécifiques des récepteurs de l'angiotensine II, qui induisent une vasodilatation artériolaire glomérulaire efférente associée à une hypotension artérielle délétère chez le cirrhotique (37-39). Enfin, tous les médicaments vasodilatateurs (dérivés nitrés, etc.) abaissant la PA moyenne ne sont pas recommandés (40, 41).

### ***Corriger l'hypovolémie***

La perfusion de sérum salé à 0,9 %, susceptible d'entretenir la rétention hydrosodée majeure responsable du syndrome oedémateux, et d'augmenter l'abondance de l'ascite, ne saurait être recommandée. Pour les mêmes raisons, en l'absence d'acidose métabolique ou d'hyperkaliémie menaçante, l'administration de bicarbonate de sodium doit être évitée (7, 42). Toutefois, une expansion volémique prudente et adaptée peut être nécessaire, ne serait-ce que pour confirmer le diagnostic de SHR selon les critères de l'International Ascites Club (3), mais également lors du traitement des hémorragies digestives ou lors de la compensation des évacuations d'ascite (paracentèses thérapeutiques). Indiquées en cas d'ascite tendue, mal tolérées et mal contrôlées par l'association d'un régime désodé et de diurétiques, les paracentèses de grand volume induisent une amélioration immédiate, mais très transitoire, de l'état circulatoire. Celle-ci est rapidement suivie d'une aggravation prolongée de la dysfonction circulatoire caractérisée par une accentuation de la vasodilatation artériolaire splanchnique et une élévation marquée de l'ARP. Ces patients tendent à reconstituer rapidement une ascite, à développer une insuffisance rénale pouvant prendre l'allure péjorative d'un SHR et à avoir une durée de survie réduite (43). Une expansion volémique au décours de la paracentèse thérapeutique réduit l'incidence de ce tableau iatrogène connu sous le nom de « dysfonction circulatoire post-paracentèse ». Les paracentèses de grand volume doivent être évitées, et il est souhaitable de ne pas excéder 3 à 5 L à chaque soustraction (41). Une compensation par l'administration intraveineuse de solutés colloïdes est indispensable afin de diminuer cette dysfonction circulatoire et le risque de SHR (11). Dans cette indication, l'albumine, à raison de 6 à 8 g par L d'ascite évacuée (41) a une meilleure efficacité que les autres colloïdes (43).

Les diurétiques doivent être utilisés de façon prudente. En l'absence d'efficacité, c'est-à-dire s'ils ne permettent pas une augmentation significative de la natriurèse ( $> 30$  mmol/j), ils doivent être interrompus (44). L'effet d'une « dose-test » d'un diurétique de l'anse sur l'excrétion urinaire de sodium pourrait permettre de prédire la réponse ultérieure à ce traitement, et d'éviter ainsi les complications liées à leur utilisation par excès (45). L'emploi de la spironolactone requiert des précautions particulières en raison d'un risque d'hyperkaliémie. Certains auteurs recommandent son arrêt systématique en cas de SHR de type 1 (7, 42). Il semble raisonnable de limiter la dose maximale de furosémide à 160 mg par jour (fractionnée en deux prises) et celle de spironolactone à 400 mg par jour (46). Une surveillance rapprochée de la

diurèse, des ionogrammes (sanguin et urinaire) et de la fonction rénale (au minimum par la créatininémie) est indispensable.

### ***Détecter et traiter précocement des complications aiguës***

#### **Infection du liquide d'ascite**

Toute dégradation clinique ou biologique chez un patient cirrhotique présentant une ascite doit conduire à effectuer une ponction à la recherche d'une ILA. Celle-ci s'accompagne, avec une fréquence allant jusqu'à 30 % dans certaines séries, d'une dégradation de l'état circulatoire et de la fonction rénale, associée à une augmentation importante de l'ARP (47, 48). L'antibiothérapie comporte classiquement une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération. Il a été montré que l'administration concomitante d'une dose d'1,5 g/kg d'albumine intraveineuse lors du diagnostic, puis à nouveau d'1 g/kg au 3<sup>e</sup> jour, diminuait significativement la fréquence d'une altération de la fonction rénale (de 33 à 10 %), la mortalité hospitalière (de 29 à 10 %) et à 3 mois (de 41 à 22 %) (48). Cet effet n'est pas observé lors de l'utilisation d'autres colloïdes, comme par exemple les hydroxy-éthyl-amidons (49).

#### **Hémorragie digestive**

Une hémorragie digestive chez un patient à la fonction hépatique altérée doit être prise en charge en soins intensifs, afin de surveiller étroitement l'état circulatoire, les chiffres d'hémoglobémie, l'hémostase biologique, et mettre en œuvre au plus vite les traitements pharmacologiques et endoscopiques d'hémostase, une expansion volémique adaptée et éventuellement une transfusion. Une antibioprophylaxie associée a montré un bénéfice en diminuant la mortalité et la récurrence hémorragique précoce (50, 51).

#### **Hépatite alcoolique aiguë grave**

L'apparition d'une insuffisance rénale au cours de l'évolution d'une HAA a une signification péjorative, l'élévation de la créatininémie constituant un des facteurs prédictifs indépendants de mortalité (12, 52). Le mécanisme de cette défaillance pourrait être lié à l'expression de certaines cytokines, notamment le TNF $\alpha$ , observée dans la réponse inflammatoire de l'HAA. Le traitement de référence est la corticothérapie systémique par 40 mg de prednisolone pendant 28 jours en cas de gravité de l'HAA objectivée par une biopsie hépatique et un score de Maddrey (alcoholic hepatitis discriminant function) > 32 ou une encéphalopathie hépatique (53, 54). Des données préliminaires ont suggéré que la pentoxifylline, par ses propriétés inhibitrices de la synthèse du TNF $\alpha$ , pouvait prévenir la dégradation de la fonction rénale dans cette indication. Une étude contrôlée en double insu de la même équipe a confirmé ces données (12). Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude française testant l'apport de pentoxifylline à des patients atteints d'HAA grave corticorésistante.

## Traitement curatif

Dans le SHR de type 1, l'utilisation de ces traitements ne se conçoit qu'en hospitalisation en milieu spécialisé de soins intensifs, sous surveillance étroite clinique et biologique. Dans le SHR de type 2, qui revêt le plus souvent l'aspect d'une ascite réfractaire avec dégradation progressive de la fonction rénale, l'hospitalisation n'est pas systématique, et l'emploi de ces traitements est actuellement à l'étude. Leur intérêt par rapport à l'attitude classique associant paracentèses répétées et compensation par albumine intraveineuse est encore en cours d'évaluation.

## Traitements pharmacologiques

### Vasopresseurs

Leur emploi peut paraître paradoxal dans une maladie caractérisée par une activation majeure de tous les systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs endogènes. Il peut toutefois être très efficace dans le SHR de type 1. Le mécanisme de cet effet bénéfique serait une redistribution volémique du lit vasculaire splanchnique vers le compartiment central (augmentation de la volémie « efficace »), et une augmentation de la PA moyenne et de la pression de perfusion rénale. Ces traitements pourraient être également administrés avec succès dans le SHR de type 2 (55).

### Analogues de la vasopressine

Ces agents exercent un effet agoniste sur les récepteurs V1 à la vasopressine présents à la surface des cellules musculaires lisses vasculaires. Deux d'entre eux ont été étudiés : l'ornipressine et la terlipressine. Seule la terlipressine est encore utilisée en clinique actuellement.

a) *Ornipressine* : Son administration s'accompagne d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques et splanchniques, et provoque une élévation de la PA et de la pression de perfusion rénale. L'augmentation du débit sanguin rénal et du DFG aboutit à une diminution de la créatininémie. On constate également une réduction de l'ARP et des concentrations plasmatiques de catécholamines endogènes (adrénaline et noradrénaline). Son efficacité a été testée seule (56) et en association (26) à des perfusions d'albumine. Toutefois, de fréquents effets secondaires de nature ischémique périphérique ou coronaire, et la survenue de troubles du rythme cardiaque ou d'une hypertension artérielle, touchant jusqu'à 30 % des patients, contre-indiquent son utilisation (26, 57).

b) *Terlipressine* : Son efficacité a été examinée dans le cadre d'études préliminaires ou rétrospectives, uni- ou multicentriques (8, 58-60), mais aussi d'études prospectives randomisées (61). Elle a été utilisée seule ou en association à des perfusions d'albumine (27, 62). Elle a parfois été administrée de façon prolongée jusqu'à 3 semaines (62), voire 2 mois (60). À des doses variant

de 2 à 12 mg par jour, elle permet en général une amélioration significative de la clairance de la créatinine et de la créatininémie, de la diurèse et de la natriurèse. Il est possible qu'une administration d'albumine puisse en améliorer l'efficacité (27, 62). La survie à un 1 varie, selon les études, entre 36 et 69 %, et a permis d'amener 13 à 38 % des patients jusqu'à une transplantation hépatique (8, 27, 62). Des effets indésirables, identiques à ceux qui sont observés avec l'ornipressine, ont été observés, mais avec une fréquence nettement moindre. Des facteurs prédictifs d'une amélioration de la fonction rénale et de la survie lors du traitement par terlipressine ont été recherchés (8, 35). Un score de Pugh inférieur à 13 est associé à une amélioration de la défaillance rénale. La baisse de la créatininémie sous traitement, et peut-être un score de Pugh inférieur à 11, des doses de terlipressine supérieures à 3 mg et l'absence de facteur déclenchant sont associés à une meilleure survie. En d'autres termes, le traitement par terlipressine est d'autant plus efficace que les sujets à traiter ne sont pas arrivés à un stade trop avancé de la maladie hépatique.

### **Agonistes des récepteurs dopaminergiques**

Utilisée à faibles doses ( $<5 \mu\text{g/kg/min}$ ) pour ses effets vasodilatateurs rénaux, diurétiques et natriurétiques, la dopamine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Un effet sur le DFG et sur la diurèse n'est pas démontré de façon probante, même dans des travaux anciens sur le sujet (63, 64). Elle ne prévient pas la dégradation de la fonction rénale, même administrée précocement, chez les patients de soins intensifs présentant une insuffisance rénale débutante (65).

### **Agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques**

Leur effet vasoconstricteur systémique et splanchnique s'exerce par une stimulation alpha-adrénergique de récepteurs sympathiques vasculaires. L'étude de ces agents est ancienne (66), mais leur intérêt dans le traitement du SHR est récent, motivé notamment par la non-disponibilité des analogues de la vasopressine dans certains pays et leur coût nettement moindre.

a) *Midodrine* : Prodrogue d'un agoniste sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques périphériques, elle présente l'avantage de pouvoir être administrée *per os*. La midodrine a été utilisée initialement à dose unique (15 mg) chez le patient cirrhotique ascitique, et a permis d'améliorer l'état hémodynamique systémique et rénal en dehors de toute insuffisance rénale, mais avec une efficacité nettement moindre en cas de SHR de type 2 (67). En association avec la perfusion intraveineuse d'octréotide et d'albumine, elle paraît efficace dans le SHR de type 1. Dans une étude ayant inclus un petit nombre de patients (5 patients traités pendant 20 jours par 7,5 à 12,5 mg de midodrine 3 fois par jour, en association à de l'octréotide et des perfusions d'albumine, et huit témoins traités par albumine et dopamine à doses non pressives), Angeli *et al.* notent une baisse de l'ARP et de l'aldostérone plasmatiques, une baisse de la créatininémie, ainsi que de la diurèse et de la natriurèse dans le groupe traité (68). Seul un patient présente une amélioration de la fonction rénale dans le groupe témoin.

La survie à un mois est significativement supérieure dans le groupe traité (80 vs 13 %), au sein duquel un patient est transplanté avec succès avant sa sortie du service, et trois patients sortent vivants de l'hôpital (68). À des doses beaucoup plus faibles et avec une voie d'administration différente pour l'octréotide, Wong *et al.* obtiennent les mêmes résultats chez 10 des 14 malades traités, et tentent d'obtenir une normalisation complète de la fonction rénale en utilisant un TIPSS (transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt) chez les cinq patients ne présentant aucune contre-indication à cette technique (69). Trois patients sont transplantés entre 15 jours et 13 mois, et sept patients sont encore vivants à 1 an, alors que tous les patients non répondeurs sont décédés au 2<sup>e</sup> mois. Sans qu'une différence significative ne soit mise en évidence dans ces études de faibles collectifs, une impression de moindre efficacité est notée chez les patients qui présentent une fonction rénale plus altérée et une activation plus importante des systèmes hormonaux vasoconstricteurs endogènes, plaçant une fois de plus pour un traitement précoce et énergique du SHR, avant que la dégradation des fonctions rénale et hépatique ne soit devenue irréversible.

b) *Noradrénaline* : Un travail récent a évalué l'efficacité de cet alpha-1 adrénergique puissant administré par voie intraveineuse à débit continu sur voie veineuse centrale en milieu de soins intensifs (70). Dans cette étude pilote, 12 patients consécutifs présentant un SHR de type 1 et un score de Pugh inférieur ou égal à 13 ont été traités par noradrénaline, à des doses variant de 0,5 à 3 mg/h pour une durée moyenne de 10 jours, associée à de l'albumine et à des diurétiques de l'anse. Ce traitement a permis d'obtenir une baisse de l'ARP, de l'aldostérone plasmatique et de la créatininémie, une augmentation de la PA moyenne, de la natriurèse et de la clairance de la créatinine, avec réversion complète de l'insuffisance rénale (créatininémie < 130 µmol/L ou clairance de la créatinine > 40 mL/min) dans 83 % des cas. La survie à 2 mois est de 58 %, et le seul effet indésirable relevé est un cas d'ischémie myocardique réversible à l'arrêt du traitement (70). Ces résultats encourageants mériteraient d'être confirmés. Si ce traitement a l'avantage d'avoir un coût direct moins élevé que les analogues de la vasopressine, il ne saurait se concevoir à l'heure actuelle en dehors d'une structure de soins intensifs, en raison de contraintes liées à son administration continue au pousse-seringue électrique et à la nécessité d'une surveillance rapprochée.

### Octréotide

Dérivé synthétique de la somatostatine, l'octréotide entraîne une diminution de la vasodilatation splanchnique, plus par inhibition de la synthèse de peptides vasodilatateurs (notamment le glucagon), que par un effet propre sur la musculature vasculaire lisse. Utilisée seule, son efficacité dans le SHR n'est pas formellement établie. Les résultats favorables d'une première étude (71) de très faible effectif (cinq patients) n'ont pas été confirmés par un travail plus récent, randomisé contre placebo avec double insu, en dépit de l'association à de l'albumine (72). En revanche, ce produit semble efficace en association avec un alpha 1-sympathomimétique. L'imputabilité de l'efficacité à l'un ou l'autre de ces deux agents n'est pas évidente (68, 69).

## **Perfusions d'albumine humaine**

L'albumine fait figure de solution idéale pour l'expansion volémique en cas de cirrhose, en raison de sa supériorité sur les colloïdes de synthèse dans la prévention de l'aggravation aiguë de la dysfonction circulatoire résultant d'une ILA ou d'une paracentèse de grand volume. Cet effet bénéfique peut être en relation avec son effet oncotique, sa longue demi-vie (18 jours), mais il n'est pas exclu que les propriétés de liaison de la molécule et la capture de médiateurs vasodilatateurs (tel le monoxyde d'azote) interviennent dans cette supériorité. Si des améliorations soutenues de la fonction rénale ont été obtenues en associant une expansion volémique à l'administration prolongée d'agents vasoconstricteurs, la nécessité d'adjoindre ce remplissage vasculaire aux vasoconstricteurs ne repose pas sur une évidence. L'expansion volémique seule ne procure pas d'amélioration de la fonction rénale en cas de SHR, cet échec constituant d'ailleurs un critère diagnostique majeur. Ceci est également vrai pour les perfusions d'albumine humaine qui, seules, ne sont pas un traitement efficace du SHR.

## **Autres traitements pharmacologiques**

### **La N-acétyl-cystéine (NAC)**

Précurseur du glutathion, l'acétylcystéine exerce sur les hépatocytes un effet protecteur antioxydant, bien connu en cas d'intoxication par le paracétamol. Elle pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge du SHR, par un effet vasodilatateur sur la circulation rénale. Une étude prospective a inclus 12 patients présentant une cirrhose compliquée de SHR, traités par NAC à la dose de 150 mg/kg IV en 2 h, puis 100 mg/kg/j pendant 5 jours. Une augmentation de la clairance de la créatinine, de la diurèse, de la natriurèse et une diminution de la créatininémie ont été observées, avec des taux de survie à 1 et 3 mois respectivement de 67 et 58 % (73). Ces données préliminaires demandent à être confirmées par des essais cliniques incluant des collectifs plus importants avant que puisse être recommandée l'administration systématique de NAC dans le traitement du SHR.

### **Antagonistes du récepteur de l'endothéline**

L'endothéline-1 joue probablement un rôle dans l'intense vasoconstriction rénale responsable du SHR. Dans une étude pilote, trois malades ont reçu un antagoniste spécifique des récepteurs à l'endothéline, le BQ123, pendant 60 minutes, permettant d'observer une augmentation de la filtration glomérulaire dose-dépendante (74). Ces résultats encourageants mais anciens n'ont pas connu de développement.

### **Prostaglandines**

En lien avec l'hypothèse physiopathologique d'une baisse de la synthèse intrarénale de prostaglandines dans le SHR, l'administration de prostaglandine E1 ou E2 a été testée par différents auteurs (75, 76). Les résultats sont discordants, globalement plutôt défavorables, et il n'existe pas à l'heure actuelle d'argument convaincant pour recommander leur utilisation en pratique clinique.

## **Traitements non pharmacologiques**

### **Dérivation porto-systémique intrahépatique (tranjugular intrahepatic portosystemic stent shunt : TIPSS)**

Il s'agit d'une dérivation porto-systémique sous forme d'un stent mis en place sous contrôle radiologique après cathétérisation de la veine jugulaire interne, puis de la veine cave et d'une veine sus-hépatique. Son effet sur la baisse de la pression portale a été largement étudié dans la prévention ou le traitement de complications de l'hypertension portale, telles les hémorragies variqueuses ou l'ascite réfractaire. Le support théorique de son utilisation dans le SHR est à la fois le retour au compartiment veineux central du sang séquestré dans le territoire splanchnique et la réduction de la vasodilatation splanchnique entretenue par différents médiateurs. Malheureusement, la mise en œuvre de cette technique peut s'accompagner d'une aggravation de la fonction hépatocellulaire, au mieux transitoire, au pire accompagnée de complications. L'apparition ou la majoration d'une encéphalopathie hépatique n'est pas rare, et fait, pour l'ensemble des auteurs, contre-indiquer cette procédure chez les malades présentant une atteinte hépatique sévère. Par ailleurs, il existe un risque de thrombose ou de sténose du dispositif à moyen et long termes, qui peut être responsable de complications aiguës parfois mortelles (hémorragie variqueuse, etc.). Différents travaux ont démontré une amélioration lente, nécessitant au moins un mois, avec une baisse de la créatininémie, de l'ARP, et une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, avec une survie moyenne de 4 mois et demi, et une survie à 1 an évaluée à 56 % (77, 78). Dans l'étude prospective ayant inclus le plus grand nombre de cas de SHR de type 1 ou 2 suivis pendant 24 mois après la pose d'un TIPSS, les investigateurs ont noté une baisse de la créatininémie en l'espace de 2 semaines. La survie à 1 an a été estimée à 50 % (77). Cette technique pourrait avoir un intérêt en complément d'un traitement pharmacologique efficace pour tenter d'obtenir une quasi-normalisation de la fonction rénale, avec diminution de l'activité des systèmes vasoconstricteurs endogènes (69). Dans tous les cas, il faut noter que les candidats ont été soigneusement sélectionnés, et ont été exclus tous les patients présentant un score de Pugh supérieur à 11, une complication récente ou en cours (infection, hémorragie digestive, etc.), une comorbidité notable, des troubles de la coagulation (INR > 2) ou une thrombose porte. Au total, le TIPSS a une efficacité claire, surtout dans le SHR de type 2 pour tenter d'assécher l'ascite et d'enrayer la progression de l'insuffisance rénale. Il pourrait également être utilisé dans le SHR de type 1 chez des patients très sélectionnés ne présentant pas une atteinte trop évoluée de la fonction hépatique (79).

### **Épuration extrarénale**

Dans le SHR, l'hémodialyse conventionnelle et l'hémofiltration n'ont pas d'autre intérêt que de suppléer le rein défaillant et de prévenir les complications (hyperkaliémie, acidose métabolique, surcharge hydrosodée, saignement digestif, etc.) dans l'attente d'une transplantation. Elles permettent en général

un contrôle satisfaisant des chiffres d'urée et de créatinine plasmatiques. L'identification des patients atteints de SHR pouvant réellement bénéficier de l'EER a récemment fait l'objet d'une étude : le recours à la ventilation mécanique, ainsi que les scores de Pugh et de MELD (*model of end-stage liver disease* - score développé pour les candidats à une transplantation hépatique) élevés sont significativement associés à une mortalité accrue à 30 jours (80). L'EER pourrait donc éventuellement trouver son intérêt chez les malades présentant un SHR et n'ayant pas atteint un stade de gravité justifiant l'intubation et la ventilation mécanique, dans l'attente d'une transplantation hépatique. Il existe un risque non négligeable de complications hémorragiques et hémodynamiques. Au-delà, son utilisation est probablement vaine, surtout s'il n'existe pas de projet de transplantation hépatique à court terme.

### **Épuration extrarénale et « extrahépatique » (système MARS® = molecular adsorbent recirculating system)**

Il s'agit d'un procédé d'EER utilisant un circuit accessoire comportant un bain d'albumine circulant sur une colonne de charbon et une résine échangeuse d'ions. Il est censé permettre l'épuration des substances liées à l'albumine endogène du patient, et des cytokines pro-inflammatoires participant à la genèse du SHR (TNF $\alpha$ , IL-6, etc.) (81). Cette technique a été étudiée de façon quasi exclusivement rétrospective, sur de petits effectifs (sept à huit patients), pour lesquels cinq à six séances de MARS® semblent permettre une baisse de la créatininémie, de la bilirubinémie et une correction de la dysnatrémie, mais aussi, souvent, une disparition de l'ascite, une reprise de la diurèse et une amélioration du score de Pugh avec régression de l'encéphalopathie et augmentation du TP (82, 83). La seule étude prospective randomisée comporte huit malades ainsi traités et cinq témoins traités de façon symptomatique, tous cirrhotiques Child C (score de Pugh moyen de 12) et présentant un SHR de type 1. Dans le groupe traité par MARS®, on note une baisse de la créatinine et de la bilirubine plasmatiques, une augmentation de la natrémie et du TP, et une amélioration de l'état hémodynamique systémique associée à une baisse de l'ARP. L'amélioration de la survie, certes significative, reste modeste, puisque la mortalité dans le groupe traité par MARS® est encore voisine de 75 % à 1 mois (84). Au total, même si elle semble prometteuse, cette technique extrêmement coûteuse doit pour l'instant être réservée à une utilisation dans le cadre d'essais cliniques prospectifs, afin d'en préciser l'efficacité et les indications. Une utilisation ponctuelle en suppléance transitoire dans l'attente d'une transplantation hépatique imminente peut être parfois discutée.

### **Transplantation hépatique**

Elle constitue le traitement de choix chez le patient éligible. En cas de succès, elle supprime à la fois l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire. La reprise de la fonction rénale est habituelle en cas de bonne fonction du greffon, avec amélioration progressive du DFG et disparition des anomalies circulatoires et



neurohormonales (85, 86). De ce fait, il n'existe aucune justification à proposer une transplantation rénale combinée. La présence d'un SHR est un élément qui doit conduire à envisager une transplantation hépatique rapide. Notons que, à score MELD identique, l'existence d'un SHR est associée à une durée de survie plus réduite que dans le reste de la population des patients en attente d'un greffon. Par ailleurs, on note une augmentation de la morbidité postopératoire précoce, un recours plus fréquent à l'EER postopératoire, une augmentation de la durée d'hospitalisation et une mortalité plus élevée, qui reste significativement différente, durant toute la durée du suivi, de celle des patients transplantés sans insuffisance rénale (85, 87). Il semble donc indispensable, chez les patients éligibles, d'envisager la transplantation hépatique avant même l'apparition d'un SHR, à partir du moment où ils sont à risque élevé (ascite réfractaire, hyponatrémie, natriurèse effondrée, hypotension artérielle, etc.). Une stratification de l'attribution des greffons basée sur le score de MELD (disponible à l'adresse Internet [www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html/](http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html/)), comme c'est le cas aux États-Unis, trouve là tout son intérêt (30, 88, 89). Par ailleurs, un traitement efficace du SHR par les différents moyens évoqués ici est essentiel, afin de tenter d'améliorer l'état hémodynamique et la fonction rénale, et ainsi de diminuer la morbidité périopératoire, et de permettre l'attente du temps nécessaire à l'obtention d'un greffon.

Au total, une association des différents traitements évoqués ci-dessus peut permettre de contrôler, au moins transitoirement, l'évolution du SHR, à condition d'être mis en œuvre suffisamment tôt. Dans tous les cas, une prévention attentive évitant tous les agents néphrotoxiques, et traitant précocement toutes les complications, prend une grande importance. La prise en charge du SHR de type 1 associera de façon variable les traitements vasopresseurs, l'expansion volémique par albumine, et chez certains patients bien sélectionnés, la mise en place d'un TIPSS ou l'utilisation de l'épuration extrarénale ou hépatique. Dans le SHR de type 2, une évacuation répétée de l'ascite compensée par albumine constitue le traitement de référence actuel. Un TIPSS peut parfois être discuté, afin de tenter d'assécher définitivement l'ascite, et la place éventuelle des vasopresseurs reste à préciser. Quel que soit le type du SHR, une transplantation hépatique doit toujours être discutée chez les patients éligibles, dans la mesure où cette complication grave des hépatopathies chroniques traduit toujours une évolution très avancée de la maladie, qui va mettre en jeu le pronostic vital dans un avenir très proche. L'objectif est de réussir, par ces différents traitements mis en œuvre, à obtenir une rémission suffisamment prolongée dans l'attente de l'attribution d'un greffon, en sachant que le sursis sera de plus courte durée dans le SHR de type 1.

## Conclusion

La connaissance du syndrome hépato-rénal a beaucoup progressé au cours de la dernière décennie. La définition et les critères diagnostiques sont à présent largement partagés, voire consensuels. La physiopathologie reste incomplètement

connue, mais le lien avec la dysfonction circulatoire observée en cas d'insuffisance hépatique sévère est établi. Outre la transplantation hépatique qui en est le traitement pouvant apporter une guérison définitive, il existe dans plusieurs situations des méthodes de prévention et de traitement issues de la réflexion sur les mécanismes pathogéniques.

## Références

1. Moreau R, Lebrech D (2003) Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 37: 233-43
2. Moreau R (2004) The growing evidence that renal function should be improved in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome before liver transplantation. *J Hepatol* 40: 159-61
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL *et al.* (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 23: 164-76
4. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL *et al.* (1973) Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 289: 1155-9
5. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM *et al.* (1969) Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 280: 1367-71
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-8
7. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J (2003) Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362: 1819-27
8. Moreau R, Durand F, Poynard T *et al.* (2002) Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122: 923-30
9. Gines A, Escorsell A, Gines P *et al.* (1993) Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229-36
10. Cardenas A, Gines P, Uriz J *et al.* (2001) Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 34: 671-6
11. Gines P, Tito L, Arroyo V *et al.* (1988) Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94: 1493-502
12. Akriviadis E, Botla R, Briggs W *et al.* (2000) Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119: 1637-48
13. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M *et al.* (1988) Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-7
14. Arroyo V, Colmenero J (2003) Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 38 Suppl 1: S69-89
15. Dagher L, Patch D, Marley R *et al.* (2000) Review article: pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 515-21
16. Iwakiri Y, Groszmann RJ (2006) The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology* 43: S121-31
17. Levy M, Wexler MJ (1987) Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 253: F664-71

18. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C *et al.* (2005) Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42: 439-47
19. Ruiz-del-Arbol L, Uрман J, Fernandez J *et al.* (2003) Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 38: 1210-8
20. Lenz K (2005) Hepatorenal syndrome- is it central hypovolemia, a cardiac disease, or part of gradually developing multiorgan dysfunction? *Hepatology* 42: 263-5
21. Lee SS (2003) Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* 38: 1089-91
22. Torregrosa M, Aguade S, Dos L *et al.* (2005) Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 42: 68-74
23. Pozzi M, Grassi G, Ratti L *et al.* (2005) Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 100: 1110-6
24. Moller S, Henriksen JH (2002) Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 87: 9-15
25. Dagher L, Moore K (2001) The hepatorenal syndrome. *Gut* 49: 729-37
26. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G *et al.* (1998) Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35-41
27. Uriz J, Gines P, Cardenas A *et al.* (2000) Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43-8
28. Caregaro L, Menon F, Angeli P *et al.* (1994) Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 154: 201-5
29. Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G (1998) Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 50: 342-6
30. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M *et al.* (2005) MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 41: 1282-9
31. Watt K, Uhanova J, Minuk GY (2002) Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features, and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol* 97: 2046-50
32. Pateron D (2004) Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Évaluation et prise en charge non spécifique. *Gastroenterol Clin Biol* 28 B179-85
33. Laffi G, La Villa G, Pinzani M *et al.* (1997) Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol* 17: 530-48
34. Serra MA, Puchades MJ, Rodriguez F *et al.* (2004) Clinical value of increased serum creatinine concentration as predictor of short-term outcome in decompensated cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 39: 1149-53
35. Colle I, Durand F, Pessione F *et al.* (2002) Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 882-8
36. Claria J, Kent JD, Lopez-Parra M *et al.* (2005) Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 41: 579-87
37. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G *et al.* (1993) Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 104: 588-94
38. Schepke M, Werner E, Biecker E *et al.* (2001) Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 121: 389-95
39. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R *et al.* (2001) Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 121: 382-8
40. Salmeron JM, Ruiz del Arbol L, Gines A *et al.* (1993) Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 17: 800-6

41. Duvoux C (2004) Comment traiter un syndrome hépatorénal. *Gastroenterol Clin Biol* 28: B 270-7
42. Guevara M, Gines P (2005) Hepatorenal syndrome. *Dig Dis* 23: 47-55
43. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A *et al.* (1996) Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111: 1002-10
44. Planas R, Bataller R, Rodes J (2000) Hepatorenal Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 3: 445-50
45. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G (2001) Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 33: 28-31
46. Wong F, Blendis L (2001) New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 34: 1242-51
47. Follo A, Llovet JM, Navasa M *et al.* (1994) Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20: 1495-501
48. Sort P, Navasa M, Arroyo V *et al.* (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-9
49. Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X *et al.* (2005) A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 42: 627-34
50. Hou MC, Lin HC, Liu TT *et al.* (2004) Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 39: 746-53
51. Bernard B, Grange JD, Khac EN *et al.* (1999) Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 29: 1655-61
52. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr. *et al.* (2002) Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 36: 480-7
53. Ramond MJ, Poinard T, Rueff B *et al.* (1992) A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 326: 507-12
54. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ *et al.* (1996) Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 110: 1847-53
55. Alessandria C, Venon WD, Marzano A *et al.* (2002) Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 1363-8
56. Lenz K, Hortnagl H, Druml W *et al.* (1991) Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 101: 1060-7
57. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL (1999) Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 30: 870-5
58. Hadengue A, Gadano A, Moreau R *et al.* (1998) Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 29: 565-70
59. Halimi C, Bonnard P, Bernard B *et al.* (2002) Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 153-8
60. Mulkey JP, Louis H, Donckier V *et al.* (2001) Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 64: 15-9

61. Solanki P, Chawla A, Garg R *et al.* (2003) Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 152-6
62. Ortega R, Gines P, Uriz J *et al.* (2002) Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non randomized study. *Hepatology* 36: 941-8
63. Barnardo DE, Baldus WP, Maher FT (1970) Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 58: 524-31
64. Bennett WM, Keefe E, Melnyk C *et al.* (1975) Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med* 135: 964-71
65. Bellomo R, Chapman M, Finfer S *et al.* (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43
66. Badalamenti S, Borroni G, Lorenzano E *et al.* (1992) Renal effects in cirrhotic patients with avid sodium retention of atrial natriuretic factor injection during norepinephrine infusion. *Hepatology* 15: 824-9
67. Angeli P, Volpin R, Piovan D *et al.* (1998) Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 937-43
68. Angeli P, Volpin R, Gerunda G *et al.* (1999) Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 29: 1690-7
69. Wong F, Pantea L, Sniderman K (2004) Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 40: 55-64
70. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C *et al.* (2002) Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 36: 374-80
71. Kaffy F, Borderie C, Chagneau C *et al.* (1999) Octreotide in the treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *J Hepatol* 30: 174
72. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z *et al.* (2003) Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 38: 238-43
73. Holt S, Goodier D, Marley R *et al.* (1999) Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 353: 294-5
74. Soper CP, Latif AB, Bending MR (1996) Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. *Lancet* 347: 1842-3
75. Fevery J, Van Cutsem E, Nevens F *et al.* (1990) Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol* 11: 153-8
76. Gines A, Salmeron JM, Gines P *et al.* (1993) Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol* 17: 220-6
77. Brensing KA, Textor J, Strunk H *et al.* (1997) Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 349: 697-8
78. Guevara M, Gines P, Bandi JC *et al.* (1998) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 28: 416-22
79. Brensing KA, Textor J, Perz J *et al.* (2000) Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 47: 288-95
80. Witzke O, Baumann M, Patschan D *et al.* (2004) Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 19: 1369-73
81. Awad SS, Sawada S, Soldes OS *et al.* (1999) Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *Asaio J* 45: 47-9

82. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P *et al.* (2001) Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 5: 417-22
83. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH (2002) Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction. *Clin Nephrol* 58: 376-83
84. Mitzner SR, Stange J, Klammt S *et al.* (2000) Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6: 277-86
85. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M *et al.* (1995) Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 59: 361-5
86. Cassinello C, Moreno E, Gozalo A *et al.* (2003) Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 48: 179-86
87. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM *et al.* (1991) Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome—experience in 300 patients. *Transplantation* 51: 428-30
88. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M *et al.* (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464-70
89. Wiesner R, Edwards E, Freeman R *et al.* (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124: 91-6

# Insuffisance rénale aiguë par atteinte rénale autre que la nécrose tubulaire aiguë

A. Hertig, C. Ridel et É. Rondeau

## Atteintes glomérulaires aiguës ou subaiguës

Il s'agit le plus souvent de glomérulonéphrites prolifératives extracapillaires caractérisées par une insuffisance rénale rapidement progressive qui justifie parfois le passage en réanimation.

En l'absence de traitement, le pronostic de ces glomérulonéphrites est mauvais avec une mortalité qui pouvait atteindre près de 90 % à la fin des années 60. Aujourd'hui, le pronostic rénal et vital a été bien amélioré mais dépend de la sévérité de l'atteinte rénale initiale, et 20 à 30 % des cas conduisent à l'insuffisance rénale terminale. La ponction biopsie rénale est souvent indiquée dans ces circonstances et permet de guider les indications thérapeutiques. La survie des patients dépasse 90 % à un an.

## Physiopathologie

Différents mécanismes immunologiques ont été impliqués dans l'apparition des atteintes sévères glomérulaires (tableau I).

La *forme la plus typique* mais qui n'est pas la plus fréquente correspond à la glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire ou glomérulonéphrite extracapillaire de *type I*. Le principal épitope reconnu par ces anticorps anti-membrane basale glomérulaire a été caractérisé et correspond à une séquence peptidique située dans le domaine non collagénique (NC1) de la chaîne alpha3 du collagène de type IV. Cet épitope est aussi exprimé par la membrane basale alvéolaire pulmonaire expliquant l'association possible avec des hémorragies intra-alvéolaires, l'ensemble constituant le syndrome de Goodpasture (1).

**Tableau I** – Les différents types de glomérulonéphrites extracapillaires

Types	Marqueurs immunologiques	Immunofluorescence sur la biopsie rénale
Type 1	Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG)	dépôts linéaires d'IgG
Type 2	Immuns complexes circulants ou <i>in situ</i>	dépôts granuleux d'IgG et de C3
Type 3	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA)	peu ou pas de dépôts d'Ig ou de complément (pauci immunes)
Type 4	Anti-MBG et ANCA	dépôts linéaires d'IgG et pauci immune
Type 5	?	négative

Le type II correspond à un autre mécanisme classique d'atteinte glomérulaire, à savoir le dépôt local d'immuns complexes circulants avec une activation secondaire de la cascade du complément. Des signes extrarénaux sont fréquents, témoignant du dépôt d'immuns complexes dans d'autres organes.

Le troisième mécanisme classique correspond à la glomérulonéphrite extracapillaire de *type III* ou glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune sans dépôt linéaire d'IgG, ni d'immuns complexes (2). Dans ces formes 75 % à 90 % des patients ont des autoanticorps dirigés contre les antigènes cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile appelé ANCA pour *anti-neutrophile cytoplasmic antibody*. Les deux principaux antigènes impliqués sont la myéloperoxydase et la protéinase 3 mais dans environ 10 % des cas, d'autres antigènes peuvent être cibles de l'auto-immunité tels que la cathepsine G ou la lactoferrine. L'atteinte rénale peut être isolée ou bien associée à des manifestations systémiques constituant alors les tableaux de polyangéite microscopique, de granulomatose de Wegener et plus rarement de syndrome de Churg et Strauss (2, 3).

Le *type IV* correspond à l'association entre une atteinte liée à des anticorps anti-membrane basale glomérulaire et des ANCA. Dans ce cas, la glomérulonéphrite extracapillaire est associée à une angéite nécrosante et à un dépôt linéaire d'IgG ; ces cas pourraient représenter 10 à 30 % des glomérulonéphrites avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (4).

Enfin le *type V*, relativement rare, correspond à une glomérulonéphrite extracapillaire sans dépôt linéaire d'IgG, ni ANCA détectable, ni immuns complexes, et sans dépôts d'immunoglobuline dans le rein.

## Présentation clinique et biologique

L'hématurie, qui est toujours observée et qui peut être macroscopique, et la protéinurie parfois de débit néphrotique ainsi que l'insuffisance rénale d'installation rapide sont les principales caractéristiques des glomérulonéphrites extracapillaires ou glomérulonéphrites rapidement progressives.



La pression artérielle est habituellement normale mais peut être élevée chez certains patients et les œdèmes des membres inférieurs, témoins de la rétention hydrosodée, peuvent aussi être constatés.

L'évolution rapidement progressive de l'insuffisance rénale en quelques jours ou quelques semaines est très évocatrice de la glomérulonéphrite extracapillaire. À côté de ces manifestations rénales, il est important de rechercher des signes extrarénaux qui, s'ils sont présents, indiquent la possibilité d'une forme secondaire d'atteinte rénale : hémorragie intra-alvéolaire, éruption cutanée ou purpura, déficit neurologique central ou périphérique, arthrite, douleur abdominale, etc.

L'asthénie, un train sub-fébrile, une anorexie sont des symptômes généraux qui sont parfois rencontrés chez ces patients et qui témoignent du syndrome inflammatoire.

Une étude biochimique, bactériologique et immunologique complète est nécessaire pour déterminer l'intensité du syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation, CRP, fibrine), pour détecter une éventuelle maladie infectieuse sous-jacente (hémoculture, uroculture) et pour déterminer la cause de cette glomérulonéphrite extracapillaire à savoir le dosage du complément sérique, la recherche des anticorps anti-membrane basale glomérulaire, la recherche d'ANCA, de facteurs anti-nucléaires et d'anticorps anti-ADN, d'immuns complexes circulants et de cryoglobulinémie.

L'élément diagnostique principal repose évidemment sur la ponction biopsie rénale qui confirmera le mécanisme de l'insuffisance rénale par atteinte glomérulaire sévère. La biopsie a un intérêt diagnostique et pronostique et guide les indications thérapeutiques. Elle doit être pratiquée par un médecin entraîné à ce geste invasif après contrôle de la pression artérielle et de l'hémostase et sous repérage rénal par échographie.

## Résultat de l'anatomopathologie

En microscopie optique, la prolifération extracapillaire est évaluée sur le pourcentage de glomérules atteints, la taille des croissants qui peuvent être segmentaires ou circonférenciels, l'importance des infiltrats inflammatoires périglomérulaires et le degré de fibrose dans les croissants eux-mêmes ou dans l'interstitium. Des lésions tubulo-interstitielles sévères et des croissants fibrocellulaires ont en général un mauvais pronostic.

La rupture de la capsule de Bowman indique également une atteinte glomérulaire sévère et est associée à une mauvaise réponse au traitement.

Une prolifération endocapillaire mésangiale et/ou endothéliale associée à une infiltration inflammatoire est associée aux glomérulonéphrites extracapillaires de type II par immuns complexes alors que cela est relativement peu fréquent dans les types I et les types III. En revanche, dans les glomérulonéphrites de type III, une nécrose des capillaires glomérulaires est fréquente sans prolifération endocapillaire.

En immunofluorescence indirecte, différents aspects peuvent être mis en évidence. Un dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale indique la présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire. Celui-ci peut également être retrouvé dans le sang circulant dans environ 90 % des cas. Il y a peu de dépôt de C3 et de C1q dans les glomérules ; il y a d'importants dépôts de fibrine dans la chambre urinaire des glomérules associés à la prolifération extracapillaire. Dans 10 à 30 % des cas, des lésions de nécrose du capillaire glomérulaire ou d'angéite nécrosante peuvent aussi être observées (1).

Le deuxième aspect est celui de dépôts granuleux d'IgG, d'IgM et de C3 dans l'aire mésangiale et en position sous-endothéliale qui indiquent un rôle des immuns complexes dans l'apparition de cette atteinte glomérulaire. Il existe habituellement une prolifération endo-capillaire nette. Des dépôts d'IgA sont parfois observés de façon prédominante correspondant à une maladie de Berger ou à un purpura rhumatoïde. Des dépôts prédominant d'IgM monoclonal associés à des thrombi intraglomérulaires sont observés au cours des cryoglobulinémies mixtes essentielles.

Enfin, l'absence de dépôt significatif d'immunoglobuline est la règle au cours des glomérulonéphrites associées au ANCA, bien que, dans certains cas, les dépôts fins d'IgG et de complément puissent être observés. La nécrose des capillaires glomérulaires, associée au dépôt de fibrine et des lésions d'angéite nécrosante, est fréquemment observée dans cette forme d'atteinte rénale. Il n'y a pas de prolifération endocapillaire (3).

## **Formes diagnostiques de glomérulonéphrite extracapillaire**

Comme cela est indiqué dans le tableau I, les glomérulonéphrites peuvent être classées selon les mécanismes de l'atteinte glomérulaire et les données de l'immunofluorescence à la biopsie rénale. Il est important aussi de noter que sur le plan clinique, quatre grands types de glomérulonéphrites rapidement progressives peuvent être individualisés : les formes primitives sans manifestation extrarénale, les formes survenant dans le contexte de maladies auto-immunes diffuses systémiques, les formes compliquant des maladies infectieuses et enfin les formes compliquant des prises médicamenteuses. Les glomérulonéphrites rapidement progressives liées aux infections sont habituellement médiées par des immuns complexes circulants, excepté dans la périartérite noueuse associée à l'hépatite B où environ 30 à 40 % des cas sont associés à la présence d'ANCA.

Les glomérulonéphrites rapidement progressives secondaires à des prises médicamenteuses peuvent être liées à la présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire (D-pénicillamine), la formation d'immuns complexes circulants (pénicilline) ou à l'apparition d'ANCA (hydralazine).

### ***Glomérulonéphrites extracapillaires avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (1)***

Elles peuvent survenir sans manifestation pulmonaire ou bien s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture avec hémorragie intra-alvéolaire. Des hémoptysies, une anémie microcytaire et des opacités radiologiques pulmonaires doivent y faire penser. Le scanner pulmonaire montre des images caractéristiques en verre dépoli. Le complément sérique est habituellement normal et les anticorps anti-GBM sont détectables dans plus de 90 % des cas. Il s'agit d'une maladie rare dans sa forme primitive probablement liée à un terrain génétique particulier caractérisé par une prévalence élevée des antigènes HLA de classe II DR2 retrouvés dans plus de 85 % des cas des patients atteints et des allèles, DRB1\*1505 et DRB1\*0602.

Dans de rares cas, comme déjà indiqué, cette maladie peut s'observer après la prise de D-pénicillamine ou après l'inhalation d'hydrocarbures toxiques.

### ***Glomérulonéphrites par immuns complexes***

#### **En présence d'un complément sérique diminué**

Il faut évoquer une glomérulonéphrite extracapillaire postinfectieuse (glomérulonéphrite endo- et extracapillaire, parfois membranoproliférative). L'association à des manifestations extrarénales qui témoignent d'une atteinte au cours d'une maladie systémique doit faire évoquer les glomérulonéphrites lupiques (5), les atteintes rénales au cours des endocardites (6) ou des shunts atrioventriculaires infectés ou des cryoglobulinémies mixtes (7). La présentation clinique et les marqueurs immunologiques circulants permettent le diagnostic.

#### **En présence d'un complément sérique normal**

Il faut évoquer une néphropathie par dépôts mésangiaux d'IgA ou une atteinte glomérulaire au cours des abcès profonds. La glomérulonéphrite par dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger est rarement responsable d'un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive mais a, dans ce cas, un mauvais pronostic. Elle peut survenir de façon isolée ou dans le contexte de cirrhose hépatique, d'une maladie de Crohn, d'une maladie coéliqua ou d'une spondylarthrite ankylosante. Elle peut aussi être observée dans le cadre d'un purpura rhumatoïde avec l'association de purpura cutané, d'arthrite et de douleurs abdominales. Un taux élevé d'IgA polyclonale dans le sérum est habituellement observé (8).

Les glomérulonéphrites associées à des abcès profonds sont plus rarement décrites, mais peuvent s'observer chez des patients sévèrement atteints avec des foyers de suppuration intrathoraciques ou intra-abdominaux. Différentes anomalies immunologiques non spécifiques peuvent être observées mais habituellement le complément sérique est normal.

Plus récemment, différentes formes de glomérulonéphrites y compris des glomérulonéphrites rapidement progressives ont été décrites à l'occasion d'infection par un *Staphylococcus aureus* méthicilline- résistant. Dans ce cas, il apparaît que les toxines bactériennes peuvent jouer le rôle de superantigène et induire une activation polyclonale des lymphocytes B et des lymphocytes T avec des dépôts massifs dans le rein (9).

### **Glomérulonéphrites pauci immunes** (10, 11)

Ces formes peuvent apparaître primitives sans manifestation extrarénale et sont très proches de l'atteinte rénale des vascularites de type polyangéite microscopique et granulomateuse de Wegener. Dans une étude rétrospective de 44 glomérulonéphrites pauci immunes diagnostiquées par biopsie rénale, Bindi *et al.* ont rapporté 14 patients qui pouvaient être classés comme ayant une granulomateuse de Wegener, 15 ayant une polyangéite microscopique et 11 ayant une glomérulonéphrite nécrosante primitive dont cinq avec une vascularite histologique intrarénale (12).

Dans cette étude, confirmée par d'autres travaux, plus de 90 % des glomérulonéphrites primitives pauci-immunes sont associées à la présence d'ANCA essentiellement de type anti-myéloperoxydase. La présence de granulomes essentiellement en situation périvasculaire et périglomérulaire peut témoigner d'une maladie de Wegener souvent associée à des ANCA de type anti-protéinase 3 (2).

## **Traitement**

Le traitement des glomérulonéphrites rapidement progressives avec prolifération extracapillaire est une urgence médicale. Il va comprendre l'association de différents médicaments : corticoïdes à fortes doses, agents cytotoxiques de type cyclophosphamide, anticorps anti-lymphocytes T, échanges plasmatiques (13, 14).

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire et immuno-suppresseur important et leur efficacité a été bien démontrée dans le traitement des glomérulonéphrites extracapillaires. Trois bolus de 500 mg de Solumedrol® sont habituellement administrés relayés par une corticothérapie de 1 mg/kg/j.

L'agent cytotoxique le plus fréquemment employé est le cyclophosphamide (Endoxan®) sous forme de bolus à raison de 700 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines à 1 mois en fonction de l'activité de la maladie ou sous forme orale de 50 à 100 mg/j en fonction de la tolérance hématologique. Six cures d'Endoxan® sont habituellement répétées avec une décroissance progressive de la corticothérapie. Se pose ensuite le difficile problème du traitement d'entretien qui habituellement fait appel à l'Endoxan® à faibles doses ou bien à l'azathioprine, (Imurel®) 50 à 100 mg/j ou encore plus récemment mycofénoate mofétile ou Cellcept® 1 à 2 g/j.

Il n'y a pas d'intérêt aujourd'hui à prescrire un traitement anticoagulant malgré l'importance des dépôts de fibrine observés à la phase initiale de la maladie ; de même les traitements anti-fibrinolytiques n'ont pas prouvé d'efficacité particulière.

Les échanges plasmatiques restent d'indication presque certaine lors des syndromes de Goodpasture (15) avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire circulants (une à deux masses plasmatiques 1 jour sur 2 pendant 8 à 16 échanges plasmatiques). En revanche, leur indication est plus discutée au cours des atteintes rénales du lupus ou des angéites nécrosantes. Elle garde une indication certaine au cours de certaines périartérites noueuses avec antigène HBS positif, mais dans ce cas l'atteinte rénale n'est pas liée à une glomérulonéphrite extracapillaire (16).

Il existe des rapports anecdotiques d'efficacité des immunoglobulines polyvalentes à forte dose ou du rituximab dans le contexte de maladie auto-immune avec prolifération extracapillaire mais au jour d'aujourd'hui cela ne peut être une recommandation forte.

L'évaluation des résultats de ces différents traitements reste difficile du fait souvent de l'hétérogénéité des séries, du faible nombre de patients inclus, de l'absence d'étude prospective randomisée, et des différents critères utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement. Globalement, le pronostic du syndrome de Goodpasture est nettement amélioré aujourd'hui avec une mortalité variant de 6 à 30 % et une évolution vers une insuffisance rénale terminale d'environ 40 % des cas (1). De même, le pronostic des glomérulonéphrites pauci immunes associées aux ANCA a été considérablement amélioré par la prise en charge et le traitement immunosuppresseur puisque la mortalité est aujourd'hui inférieure à 10 % et que plus de 80 % des patients vont répondre favorablement au traitement (10).

Le pronostic rénal dépend essentiellement de l'intensité de l'atteinte rénale initiale justifiant donc de considérer la glomérulonéphrite extracapillaire comme une urgence thérapeutique. Le pronostic vital dépend de l'intensité des manifestations extrarénales, notamment des hémorragies intra-alvéolaires mais aussi de la tolérance aux traitements immunosuppresseurs et de l'âge (13).

## **IRA des néphropathies vasculaires**

L'atteinte artérielle ou artériolaire rénale se manifeste par les principaux syndromes suivants :

- le syndrome hémolytique et urémique ;
- la néphroangiosclérose bénigne et maligne ;
- les insuffisances rénales athéromateuses : les embolies de cristaux de cholestérol, les sténoses artérielles et les thromboses des artères rénales.

### **Syndrome hémolytique et urémique**

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est caractérisé par l'association d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), d'une anémie hémolytique de type microangiopathique et d'une thrombopénie sans coagulation intravasculaire

disséminée. Il a plusieurs causes, et est parfois impossible à distinguer d'une autre forme de microangiopathie thrombotique (MAT), le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) où l'atteinte neurologique est au premier plan.

### **Physiopathologie**

Deux phénomènes semblent jouer un rôle important : l'agrégation plaquettaire intravasculaire et la lésion de la cellule endothéliale, qu'elle soit toxique, infectieuse ou immunologique. Dans tous les cas, des microthromboses surviennent et l'anémie hémolytique est secondaire à la fragmentation des érythrocytes sur ces microthromboses.

Dans le PTT, il existe un déficit constitutionnel ou acquis de l'activité de la protéase du facteur von Willebrand, ADAMTS-13. Les complexes de hauts poids moléculaires, dits ultralarges complexes du vWF, contenus dans les cellules endothéliales, sont libérés dans la circulation où ils entraînent l'agrégation plaquettaire, tout particulièrement dans les capillaires où le « shear stress » est important. Les thromboses sont riches en plaquettes et en vWF mais pauvres en fibrine (17, 18).

Les SHU épidémiques typiques associés à des diarrhées sont dues à certaines souches d'entérobactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* principalement) sécrétant des vérotoxines aussi appelées des shiga-toxines, toxiques pour la cellule endothéliale. Les microthromboses sont riches en plaquettes et en fibrine et pauvres en vWF. Dans les SHU atypiques sporadiques ou familiaux, un déficit constitutionnel en facteur H, en facteur I ou en protéine CD46 (MCP) a été retrouvé. Le facteur H est le plus important régulateur de la voie alterne du complément. Son déficit entraîne donc l'hyperréactivation du complément. L'anomalie du facteur H combinée à d'autres facteurs viraux ou circulants explique probablement la prédisposition au SHU de certains patients ou de certaines familles. Récemment des formes auto-immunes de déficit en facteur H ont été identifiées, par autoanticorps anti-facteur H (19).

La lésion endothéliale peut aussi être d'origine auto-immune, puisque des anticorps cytotoxiques anti-cellules endothéliales ont été mis en évidence dans certains cas de SHU.

### **Signes cliniques**

Les symptômes les plus fréquents comprennent : asthénie, troubles psychiques, purpura, hémorragie, douleur abdominale et fièvre. Plus rarement, ictère, myalgies, arthralgies sont notés. Les troubles neurologiques centraux vont de la simple céphalée avec confusion aux déficits moteurs, aphasie, troubles visuels, crises convulsives et coma. L'atteinte rénale, au premier plan dans le SHU, et plus rare au cours du PTT, est caractérisée par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique et une protéinurie. L'IRA souvent oligoanurique est associée habituellement à une HTA sévère. L'examen du fond d'œil peut

retrouver un œdème papillaire, des hémorragies rétinienne et du vitré. Plus rarement, sont observés une arythmie ou une insuffisance cardiaque, une IRA en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires, un diabète par atteinte pancréatique ou une rhabdomyolyse par atteinte musculaire (20).

### **Signes biologiques**

Parmi les *signes hématologiques*, l'anémie hémolytique de type microangiopathique est caractéristique avec formation d'hématies fragmentées ou schizocytes. Parallèlement, la réticulocytose est augmentée, ainsi que le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique. L'haptoglobine sérique est diminuée. Le test de Coombs est négatif. La thrombopénie est constante, parfois très profonde (moins de 10 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>), liée à une consommation périphérique importante non compensée par l'augmentation de production médullaire dont témoigne l'augmentation des mégacaryocytes sur le frottis de moelle. Il n'y a pas de signe de coagulation intravasculaire disséminée. Les temps de Quick et temps de céphaline activée sont normaux. Les taux de fibrinogène et des autres facteurs de coagulation sont normaux dans plus de 90 % des cas. Il existe cependant une discrète augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (PDF) dans le sang et l'urine témoignant d'une activation minime de la fibrinolyse (20).

L'urée et la créatinine sérique sont augmentées ; la protéinurie est variable, parfois néphrotique. Une baisse du complément sérique (CH50, C3 et C4) a été observée chez certains malades, témoignant d'un déficit en facteur H ou en facteur I du complément. La protéase du FvW est en général normale, sauf dans les rares cas d'IRA au cours du PTT.

### **Anatomopathologie**

La ponction-biopsie rénale (PBR) au cours du SHU avec IRA a un intérêt diagnostique et pronostique. La thrombopénie empêche souvent de réaliser ce geste par voie percutanée mais la technique de biopsie rénale par voie transjugulaire permet maintenant d'obtenir de bons fragments de rein chez ces patients. Les lésions peuvent toucher les glomérules, les artérioles préglomérulaires et les artères intrarénales.

Les lésions glomérulaires typiques associent un gonflement des cellules endothéliales et des dépôts clairs sous-endothéliaux. Des thrombi composés de plaquettes et de fibrine polymérisée obstruent ces capillaires. Rarement, une expansion mésangiale, une nécrose inflammatoire, voire une prolifération extracapillaire sont observées. En immunofluorescence, la fibrine est abondamment présente (20).

Les lésions artériolaires et artérielles sont irrégulières et constituées de thromboses faites d'agrégats plaquettaires et de fibrine, associées à une prolifération cellulaire intima. Contrairement aux angéites nécrosantes, il n'y a pas de réaction inflammatoire à l'intérieur et autour de la paroi vasculaire. Cette

obstruction artériolaire entraîne une rétraction ischémique des glomérules en aval. Au maximum, une nécrose corticale est possible. Les lésions artérielles sont de moins bon pronostic, une insuffisance rénale plus ou moins sévère pouvant persister après l'épisode initial. D'autres lésions, glomérulaires ou vasculaires chroniques, préexistantes peuvent être découvertes à l'occasion du SHU et sont propres à chaque étiologie. L'existence en revanche d'une nécrose tubulaire aiguë associée sur la biopsie est de bon pronostic (20).

### ***Circonstances étiologiques particulières***

Elles sont nombreuses et variées chez l'adulte (tableau II). Les étiologies retrouvées peuvent être classées en deux grands groupes : les SHU *de novo* c'est-à-dire sur rein antérieurement sain (environ 75 % des cas) et les SHU surajoutés compliquant une néphropathie sous-jacente (environ 25 % des cas). Cette distinction est essentielle car le pronostic rénal est radicalement différent, la récupération étant la règle pour les SHU *de novo*, alors que l'insuffisance rénale chronique parfois terminale peut faire suite à un SHU sur néphropathie antérieure (20).

### **Formes postinfectieuses**

L'incidence du SHU post- *Escherichia coli* O157 : H7 est particulièrement importante chez l'enfant et justifie la recherche systématique de la toxine dans les selles de tous les patients présentant un SHU. D'autres germes sont parfois en cause : *Salmonella*, *Shigella*. Le traitement symptomatique par hémodialyse et antihypertenseurs a bouleversé le pronostic de ces formes autrefois catastrophiques. Avant l'avènement des trithérapies du VIH, certains patients ont présenté des SHU très sévères, parfois avec nécrose corticale, dont le mécanisme n'est pas clair (21). L'infection par le cytomégalovirus était un facteur de risque de MAT chez ces patients.

**Tableau II** – Étiologies des SHU. Les SHU *de novo* surviennent sur rein antérieurement sain alors que les SHU secondaires surviennent sur une néphropathie sous-jacente.

SHU <i>de novo</i>	SHU secondaires
1) post-infectieux : <i>E. coli</i> O157: H7, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ; HIV ; CMV 2) Grossesse et <i>post-partum</i> 3) Toxique : mitomycine C, cisplatine, quinine, ciclosporine, tacrolimus, clopidrogel, 4) Idiopathique, sporadique ou familial (déficit en facteur H ou facteur I, ou en protéine MCP (CD46))	1) Néphroangiosclérose – primitive – secondaire 2) Glomérulonéphrite chronique 3) Sclérodermie 4) Néphropathie lupique 5) Syndrome des antiphospholipides 6) Néphrite radique 7) Rejet hyperaigu de greffe de rein



## **Syndrome hémolytique et urémique et grossesse**

Le SHU de la grossesse survient habituellement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse et pose des problèmes diagnostiques avec certaines formes de pré-éclampsie et HELLP syndrome. Les signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) absents dans le SHU sont habituellement présents dans la pré-éclampsie. En l'absence de traitement, une mortalité foetale d'environ 80 % a été rapportée. À l'inverse, la perfusion de plasma frais a permis de contrôler le SHU, de prolonger la grossesse et d'améliorer considérablement le pronostic foetal et maternel.

Le SHU peut également apparaître dans le post-partum après un accouchement normal et un intervalle libre sans symptôme de quelques semaines à quelques mois. Ce SHU du post-partum est souvent plus sévère que celui qui survient au cours de la grossesse, avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Il correspond pratiquement toujours à un déficit en facteur H ou en facteur I du complément (19).

## **Microangiopathies thrombotiques des cancers et après chimiothérapie**

Des signes évocateurs de MAT ont été observés au cours des leucémies aiguës promyélocytaires, des cancers de la prostate, des carcinomes gastriques ou pancréatiques (22). Des signes de CIVD sont souvent associés et les lésions pourraient être en rapport avec des embolies tumorales. La MAT peut être en rapport avec la maladie elle-même ou son traitement. Les MAT après chimiothérapie ont été observées essentiellement chez les malades traités par mitomycine C et plus récemment gemcitabine. D'autres drogues (cisplatine, associée à la bléomycine, la vinblastine ou la vindésine) ont aussi été incriminées. L'arrêt de la chimiothérapie et les échanges plasmatiques permettent le plus souvent de traiter efficacement ces SHU. L'évolution est surtout celle de la maladie cancéreuse (22).

## **Autres causes médicamenteuses**

De très nombreux médicaments ont été aussi mis en cause dans des cas de SHU sur reins sains : entre autres le tacrolimus (1 à 5 % des patients), la ciclosporine A (22, 23), l'interféron- $\alpha$ , le clopidogrel et la quinine. Tous les tableaux peuvent être observés, de la simple constatation histologique, à la défaillance multiviscérale. Le mécanisme n'est souvent pas expliqué, mais on peut parfois – comme après une prise de clopidogrel – retrouver des anticorps anti-protéase du facteur de Willebrand, ou après une prise de quinine, retrouver dans le sérum du patient différents autoanticorps, en particulier contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire GpIIb/IIIa mais aussi contre les érythrocytes, les leucocytes et les cellules endothéliales.

## Syndrome hémolytique et urémique et sclérodermie

L'insuffisance rénale aiguë de la sclérodermie est rare mais connue. Elle peut survenir selon les séries chez 10 à 40 % des malades sclérodermiques. Elle se manifeste par un syndrome hémolytique et urémique, le plus souvent avec HTA maligne. La sclérodermie, de type acrosclérose, est habituellement connue lors de l'apparition de l'insuffisance rénale mais celle-ci peut être révélatrice dans 5 à 10 % des cas. Une majoration des signes viscéraux, une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire peuvent précéder la « crise vasculo-rénale ». La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticoïdes a été incriminée comme étant un facteur déclenchant (24).

La biopsie rénale montre des lésions essentiellement vasculaires, touchant surtout les artères interlobulaires, siège d'une endartérite proliférante ou fibreuse circonférencielle réduisant la lumière vasculaire. L'endartère est infiltrée par un matériel mucoïde, assez caractéristique de la sclérodermie ou par un matériel fibrinoïde. Des nécroses corticales ou corticomédullaires segmentaires sont possibles, détectables aussi par l'angiographie rénale. Plus tardivement, des lésions de néphroangiosclérose dues à l'HTA maligne peuvent se surajouter touchant principalement les artérioles pré- et post-glomérulaires avec endartérite proliférative et nécrose fibrinoïde (24).

Le pronostic de l'IRA au cours de la sclérodermie, autrefois catastrophique, reste péjoratif, la mortalité pouvant atteindre 50 % dans la 1<sup>re</sup> année, par accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou cachexie. Il s'améliore depuis l'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Hémodialyse et transplantation peuvent être pratiquées. On observe des récupérations tardives de la fonction rénale après plusieurs semaines ou mois d'hémodialyse, la correction des chiffres tensionnels permettant la régression lente des lésions d'endartérite et de nécrose fibrinoïde.

## Traitement

Le traitement symptomatique a considérablement participé à l'amélioration du pronostic des SHU avec IRA (25).

Les *vasodilatateurs puissants*, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, associés ou non à l'hydralazine, les inhibiteurs calciques ou les bêtabloquants permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. Il s'agit d'un élément essentiel du traitement symptomatique avec un objectif tensionnel strict ne dépassant pas 120 mmHg de systolique.

La *correction des troubles hydroélectrolytiques* par l'hémodialyse avec ou sans ultrafiltration permet de prévenir les complications métaboliques et volumiques de l'IRA, quelle qu'en soit la cause.

Les traitements étiologiques qui ont été testés sont nombreux et d'efficacité inconstante. Il est nécessaire si possible d'identifier le facteur responsable et de

le traiter. Cependant pour le SHU postinfectieux, secondaire à *Escherichia coli* O157: H7, le traitement antibiotique n'améliore pas et même aggrave le pronostic de la maladie. L'emploi de perfusion de plasma frais (20 à 30 mL/kg/j) ou les échanges plasmatiques ont permis dans de nombreux cas, de corriger l'hémolyse et la thrombopénie des SHU et PTT de l'adulte. Dans le PTT, ces perfusions ont prouvé leur efficacité avec un effet parallèle à la dose. Le recours aux échanges plasmatiques est nécessaire en cas de surcharge volumique et/ou d'anticorps dirigés contre la protéase du vWF (25).

La corticothérapie, 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone, pourrait avoir un effet bénéfique chez environ 30 % des malades adultes atteints de PTT. Elle semble essentielle chez les patients ayant une maladie auto-immune comme un lupus érythémateux disséminé, ou les patients porteurs d'un auto-anticorps inhibant la protéase du vWF. Elle doit être discutée au cas par cas selon l'étiologie.

Le rituximab semble donner de très bons résultats dans les formes auto-immunes récidivantes ou réfractaires de déficit en protéase du vWF. Il a remplacé la vincristine et la splénectomie qui étaient employées, parfois avec succès, dans les formes réfractaires aux traitements classiques (26).

## Néphroangiosclérose

### *Néphroangiosclérose bénigne*

Elle est la conséquence d'une HTA ancienne non ou mal traitée, primitive ou secondaire à une néphropathie chronique, souvent glomérulaire. Elle se manifeste par une HTA, une HVG, parfois une insuffisance cardiaque, une rétinopathie hypertensive au fond d'œil, une insuffisance rénale, lentement progressive, avec protéinurie minime, sans hématurie ni leucocyturie pathologique. Les reins sont de contours réguliers. À la PBR, on observe une artériosclérose avec endartérite proliférative des artères de moyens et petits calibres des glomérules ischémiques rétractés ou fibreux.

Le traitement de choix est le traitement antihypertenseur strict, avec IEC ou ARA II ; l'objectif tensionnel est 125/75 mmHg ; la fonction rénale, après une aggravation initiale temporaire, peut se stabiliser longtemps si la PA est bien contrôlée. Si l'HTA n'est pas contrôlée, la fonction rénale se dégrade progressivement pour aboutir au stade de la dialyse. Une HTA maligne peut compliquer cette évolution terminale.

### *Néphroangiosclérose maligne*

Elle peut être primitive chez le sujet jeune, mais fait suite le plus souvent à une néphroangiosclérose bénigne, elle-même secondaire à une HTA ancienne non ou mal contrôlée, quelle qu'en soit l'étiologie.

Elle se manifeste par une HTA maligne avec une pression artérielle diastolique supérieure à 130 mmHg, et un retentissement viscéral majeur : œdème

pulmonaire, encéphalopathie hypertensive, convulsions, flou visuel, cécité, insuffisance rénale. L'atteinte rénale est marquée par une IRA ou une insuffisance rénale rapidement progressive pouvant devenir oligoanurique. Les malades signalent volontiers une phase polyuropolydipsique précédant leur hospitalisation, associée à une asthénie et un amaigrissement. Des états de cachexie peuvent s'installer rapidement. La protéinurie est minime. Il n'y a pas d'hématurie. Les troubles visuels et les lésions au fond d'œil sont habituelles : hémorragies, exsudats, œdème papillaire. L'encéphalopathie hypertensive est parfois au premier plan avec céphalées, confusion, somnolence, voire coma, convulsions généralisées ou hémorragie cérébroméningée. Une insuffisance ventriculaire gauche, liée à l'importante augmentation des résistances vasculaires périphériques, peut entraîner un œdème pulmonaire.

Au plan biologique, une anémie hémolytique de type microangiopathique est fréquente ; la thrombopénie est absente ou peu marquée (27). Une augmentation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase [CPK], aldolase) peut témoigner de l'ischémie musculaire due à la vasoconstriction périphérique extrême. La rénine plasmatique est constamment extrêmement élevée. Le volume plasmatique, qui peut être mesuré par dilution isotopique de l'albumine marquée à l'iode<sup>125</sup> ou par dilution du bleu Evans, est souvent diminué du fait de la polyurie induite par l'HTA.

Après contrôle de l'HTA et des troubles de l'hémostase, une PBR peut être pratiquée. Elle montre des lésions caractéristiques d'endartérite proliférative majeure touchant les artères interlobulaires et surtout les artérioles pré- et post-glomérulaires. La prolifération exubérante des cellules musculaires lisses en position intimale aboutit à la formation des lésions classiques en « bulbe d'oignon » qui peut être retrouvée aussi dans le SHU de la sclérodermie.

De façon plus caractéristique, une nécrose des cellules musculaires lisses et des infiltrats de fibrine dans la paroi vasculaire peuvent être observés, constituant les lésions de nécrose fibrinoïde. Une nécrose fibrinoïde de l'artériole afférente, éventuellement étendue au glomérule, est très caractéristique de la néphroangiosclérose maligne et n'est pas observée dans les autres néphropathies vasculaires.

Outre l'hémodialyse qui permet de corriger les désordres hydroélectrolytiques, le traitement de l'IRA au cours de l'HTA maligne fait essentiellement appel au traitement antihypertenseur. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion seuls ou associés à d'autres vasodilatateurs, en particulier les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sont remarquablement efficaces et ont complètement remplacé la binéphrectomie qui était autrefois nécessaire. La normalisation des chiffres tensionnels s'accompagne habituellement d'une aggravation de l'insuffisance rénale, voire d'une réduction de la diurèse. Elle est cependant indispensable pour prévenir l'installation de nouvelles lésions artériolaires. Cette aggravation à court terme n'empêche pas une amélioration à long terme de la fonction rénale en quelques semaines ou quelques mois (28). Ce délai pourrait correspondre au temps nécessaire à la régression de l'endartérite proliférative. Durant cette période, l'hémodialyse itérative et le

traitement antihypertenseur doivent être rigoureusement maintenus. Les autres traitements étiopathogéniques (corticoïdes, plasma frais congelé) n'ont pas été évalués dans cette circonstance et ne nous semblent pas justifiés.

## Insuffisance rénale d'origine athéromateuse

### *Insuffisance rénale aiguë par embolie de cristaux de cholestérol*

C'est une cause souvent méconnue d'insuffisance rénale aiguë et chronique. Les embolies de cristaux de cholestérol s'observent essentiellement chez le sujet athéromateux, âgé de plus de 60 ans, ayant des antécédents d'artérite des membres inférieurs, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'infarctus du myocarde. Ils peuvent survenir spontanément ou à la suite de facteurs déclenchants tels que la chirurgie de l'aorte sus-rénale ou des artères rénales athéromateuses, le cathétérisme de l'aorte au cours des angiographies, ou enfin un traitement anticoagulant ou fibrinolytique, avec ou sans surdosage (29).

L'atteinte rénale se caractérise par l'association d'une IRA et d'une hypertension artérielle sur un terrain athéromateux, souvent déjà insuffisant rénal chronique et hypertendu. La protéinurie est peu abondante et le sédiment urinaire normal. Simultanément, d'autres territoires que le rein sont atteints tels que les vaisseaux cutanés ou les vaisseaux rétinien, mais aussi le cerveau, le tube digestif ou le pancréas à l'origine de manifestations cliniques variées, mimant parfois une vascularite.

Certaines anomalies biologiques, inconstantes et non spécifiques, ont été observées au cours des embolies de cholestérol telles que l'hyperéosinophilie, l'hypocomplémentémie et la présence d'autoanticorps.

La certitude diagnostique est apportée par la biopsie rénale, ou la biopsie d'autres territoires atteints, cutanés ou musculaires, et le fond d'œil lorsqu'il montre des embolies de cristaux dans les vaisseaux rétinien. Les cristaux, aux angles très aigus, ou plutôt leur spectre après fixation, sont retrouvés dans la lumière des artérioles de moyen calibre, de 150 à 200  $\mu\text{m}$  de diamètre. Ils sont entourés par un matériel amorphe et associés à une prolifération cellulaire de la paroi vasculaire qui joue un rôle majeur dans l'obstruction des vaisseaux. Ils sont biréfringents en lumière polarisée sur les coupes non fixées.

Outre le traitement symptomatique, il n'existe pas actuellement de traitement efficace des IRA par embolies de cristaux de cholestérol : perfusion de dextran, vasodilatateurs, sympatheolytiques se sont avérés inefficaces. Les corticoïdes pourraient avoir un intérêt à la phase aiguë initiale. Le traitement de l'hypertension doit être progressif, utilisant préférentiellement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il doit être prudent également car les sténoses athéromateuses des artères rénales sont fréquentes sur ce terrain. Le plus important est certainement d'éviter les récurrences en interdisant les examens invasifs et l'anticoagulation chez ces patients (29).

L'évolution est habituellement peu favorable : le plus souvent, il persiste une insuffisance rénale chronique, nécessitant ou non l'hémodialyse itérative, ou plus rarement la fonction rénale s'améliore de façon progressive et incomplète. Les cas secondaires à un cathétérisme aortique ou à un traitement anticoagulant auraient un meilleur pronostic que les embolies de cholestérol spontanées (29).

### ***Insuffisance rénale au cours des sténoses athéromateuses des artères rénales***

Il faut évoquer la sténose des artères rénales chez les patients ayant une HTA sévère ou réfractaire, une HTA ayant débuté après 50 ans, une dégradation expliquée de la fonction rénale, avec ou sans HTA, sous IEC ou ARAII, ou lors d'une normalisation de la pression artérielle, une hypokaliémie spontanée, des œdèmes aigus des poumons (OAP) à répétition, d'apparition brutale, un athérome diffus, un souffle systolique abdominal latéralisé, ou des embolies de cristaux de cholestérol (30).

De nombreux cas d'IRA induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez les malades ayant des artères rénales sténosées ou simplement athéromateuses, sans sténose visible à l'angiographie, ont été rapportés. Fait très important, cette IRA, d'autant plus sévère qu'il existe une hypovolémie ou un bas débit cardiaque, est rapidement réversible à l'arrêt du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et réhydratation. L'angio-IRM des artères rénale peut permettre de confirmer le diagnostic de façon non invasive. L'angiographie rénale, malgré les risques d'embolie de cholestérol qu'elle comporte chez ces malades, est alors indiquée pour tenter une angioplastie ou décider d'une intervention chirurgicale de revascularisation.

L'occlusion brutale d'une artère rénale athéromateuse sur un rein fonctionnel unique peut aussi être observée. Elle entraîne une IRA, souvent oligoanurique, avec HTA et œdème pulmonaire. L'artériographie permet de confirmer l'occlusion artérielle et montre parfois une vascularisation de suppléance par les artères périrénales. Cette vascularisation, qui peut être appréciée par la scintigraphie rénale, bien que faible, empêche la nécrose complète du rein et explique les succès de revascularisation rénale observés quelques jours, voire quelques semaines après l'occlusion de l'artère rénale.

## **Néphropathies interstitielles aiguës**

Les néphropathies interstitielles sont caractérisées par l'infiltration diffuse du parenchyme rénal par des leucocytes (polynucléaires ou lymphocytes). L'inflammation, l'œdème interstitiel et les lésions tubulaires peuvent rapidement compromettre la fonction rénale. Dans ces formes aiguës, l'infiltration répond à l'invasion du rein par un agent étranger, lequel est souvent médicamenteux, parfois infectieux, et, rarement, inconnu. La diurèse est conservée, et l'insuffisance rénale

a un profil organique sur les examens fonctionnels urinaires. La protéinurie est faible ; le sédiment urinaire est toujours actif, avec une leucocyturie abondante. Le traitement repose sur l'éradication de l'agent médicamenteux ou infectieux, et parfois sur une corticothérapie. Le pronostic est variable, selon l'étiologie.

## Néphropathies intersitielles aiguës infectieuses

### Formes bactériennes

#### *Escherichia coli*

La pyélonéphrite bilatérale (ou unilatérale sur rein unique fonctionnel) est une cause rare et méconnue d'IRA organique. Dans le peu de cas décrits dans la littérature, la présentation est relativement constante : c'est une pathologie de l'adulte (typiquement de la cinquantaine), constamment due à *Escherichia coli*, et parfois favorisée par une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou un terrain débilisé (infection à VIH, éthyliste) (31, 32). L'infection peut suivre une manœuvre urologique et particulièrement un cathétérisme vésical. Le syndrome urémique peut masquer la fièvre, et les douleurs lombaires peuvent manquer, notamment sous anti-inflammatoires. Le diagnostic est alors évoqué devant une IRA de profil organique, avec une leucocyturie, une uroculture positive, et quasi constamment une bactériémie. Ici, l'absence de défaillance hémodynamique aide à écarter la nécrose tubulaire aiguë ischémique, qui est le principal diagnostic différentiel dans ce contexte septique. L'évolution est typiquement lente, avec une régression souvent incomplète de l'insuffisance rénale. L'imagerie rénale peut apporter des arguments positifs en faveur de ce diagnostic. Ainsi, l'échographie montrera deux reins de taille augmentée et au cortex hyperéchogène. L'imagerie par résonance magnétique (préférée au scanner pour ne pas ajouter la toxicité des produits de contraste iodé) recherchera des micro-abcès corticaux. Enfin, la PBR montre une infiltration cellulaire massive par des polynucléaires neutrophiles, dans l'interstitium et en péritubulaire. Le traitement comporte une antibiothérapie adaptée et prolongée (au minimum 6 semaines). La corticothérapie doit être discutée.

La rareté de cette affection, ainsi que le caractère parfois catastrophique de la présentation clinique, font discuter sa physiopathologie et en pratique nous recommandons, pour cette pathologie rare, de rechercher les facteurs de virulence d'*E. coli*, une altération de la fonction des polynucléaires neutrophiles (mesure *in vitro* de la capacité des polynucléaires neutrophiles à produire les agents du stress oxydatif en présence d'endotoxine) (33).

#### Leptospirose

La leptospirose est une maladie infectieuse causée par les spirochètes de la famille des *Leptospira*. Parmi les spirochètes virulents chez l'homme, *Leptospira icterohaemorrhagiae* est le plus prévalent. L'infection est transmise à l'homme

lors la pénétration des spirochètes au travers d'une plaie cutanée ou muqueuse, ou par l'ingestion d'eau contaminée par les souillures des rongeurs porteurs. Elle peut induire une défaillance multiviscérale et conduire au décès. La présentation clinique est facilement reconnaissable : les patients touchés ont une profession à risque (égoutiers) ou une exposition privilégiée (certains territoires français sont des régions endémiques : Île-de-France, Aquitaine, Poitou-Charente) ; surtout l'insuffisance rénale aiguë – à diurèse conservée – est associée à un ictère franc, et fébrile (34-36). La thrombopénie manque rarement dans les formes graves, et une insuffisance hépatique peut survenir. Le diagnostic est confirmé par sérologie. L'échographie rénale met en évidence une augmentation modérée de la taille des reins, sans anomalie de l'échogénicité. La biopsie rénale n'est pas systématique si le diagnostic est évident : elle montre un infiltrat cellulaire tubulo-interstitiel avec œdème interstitiel. Outre le traitement symptomatique, une antibiothérapie adaptée (pénicilline ou tétracycline) accélère la guérison. La fonction rénale se normalise en quelques jours à semaines, mais il peut persister un trouble de concentration des urines, qu'il faut systématiquement rechercher à distance par des explorations fonctionnelles urinaires. En effet, les leptospires ont une toxicité – parfois durable – sur le tube contourné proximal et sur l'anse de Henlé. Des travaux expérimentaux chez la souris ont permis de reconstituer l'histoire de l'atteinte rénale : les spirochètes atteignent par voie vasculaire l'interstitium rénal en 48 heures, infectent les cellules tubulaires épithéliales en dix jours, et sont détectables dans la lumière urinaire au quatorzième jour. Les toxines qu'ils produisent sont capables d'inhiber la pompe Na/K/ATPase de l'épithélium, qui est la principale source de gradient électrochimique de ces cellules polarisées : cela aboutit à une diminution de la fonction apicale de réabsorption, et à une augmentation de la natriurèse, puis de la kaliurèse (par effet secondaire, distal). De plus, certaines protéines de la membrane externe des spirochètes interagissent avec les cellules tubulaires et induisent une réponse pro-inflammatoire de leur part : production de NFκB, de MCP-1, etc.

### ***Formes virales : fièvres hémorragiques : Hantaan virus***

Les Hantaan virus sont une cause de « fièvre hémorragique virale » compliquée d'IRA (37). Endémique en Europe de l'ouest et, en France, de l'Île-de-France aux Ardennes, cette maladie est surtout présente en milieu rural, où elle est transmise par contact cutané ou par inhalation de particules virales contaminant les fèces des campagnols (changement de litières par exemple). Il n'existe pas de vaccin. Elle évolue typiquement en cinq phases :

- 1/ fièvre, frissons, myalgies, thrombopénie et souvent CIVD ;
- 2/ hypotension artérielle par trouble de la perméabilité capillaire ;
- 3/ oligurie ;
- 4/ polyurie hypotonique ;
- 5/ convalescence. L'IRA est liée à une néphropathie interstitielle aiguë avec exsudats hémorragiques de l'interstitium. Le diagnostic est établi par sérologie



(en France, le virus causal est le Puumala virus). Le traitement est symptomatique (correction de l'hypovolémie, épuration extrarénale si besoin) et peut comporter de façon plus spécifique de la ribavirine (efficace lorsqu'elle est prescrite précocement c'est-à-dire avant le quatrième jour).

## Néphropathies interstitielles aiguës immunologiques

### *Néphropathies immunoallergiques*

De nombreux médicaments peuvent induire une réponse immunologique dirigée contre les structures tubulaires. L'agent médicamenteux peut y être repéré et perçu comme un antigène étranger, ou susciter une réaction croisée avec un antigène tubulaire, ou encore se déposer le long de la membrane basale tubulaire (MBT) et jouer un rôle d'haptène. C'est moins souvent l'immunité humorale (production d'anticorps et activation du complément) qui est à l'œuvre que l'immunité cellulaire (38). Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> pénètrent la MBT et provoquent des phénomènes de tubulite. Les cellules épithéliales tubulaires peuvent d'ailleurs elles-mêmes participer au phénomène lésionnel, en synthétisant des facteurs de croissance ou des cytokines pro-inflammatoires, qui facilitent l'infiltration par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, sources de protéases et autres dérivés réactifs de l'oxygène. Le tableau clinique est variable selon le médicament en cause, mais dans une grande majorité des cas l'insuffisance rénale apparaît une dizaine de jours après son introduction. Il n'y pas d'hypertension artérielle, ni d'œdèmes des membres inférieurs. Les symptômes courants sont la fièvre (parfois élevée), les douleurs lombaires, et un sédiment urinaire anormal avec une pyurie, et une hématurie parfois macroscopique. L'examen cytologique du sang et des urines est souvent contributif. Une hyperéosinophilie est fréquente, et l'hyperéosinophilurie (définie par une proportion d'éosinophiles supérieure à 1 % des leucocytes urinaires) est un argument positif important (mais pas spécifique). La protéinurie est faible (inférieure à un gramme par 24 h). L'insuffisance rénale est de gravité variable, mais rarement sévère au point de nécessiter l'hémodialyse. La biopsie rénale ne doit pas être systématique. Elle s'impose pourtant lorsque l'interruption du médicament suspecté ne résout pas l'insuffisance rénale en quelques jours : en effet, c'est dans cette situation que la corticothérapie peut apporter un bénéfice. Cela suppose que le diagnostic soit certain. Sur la biopsie, l'infiltrat cellulaire est irrégulier, massif, et préférentiellement localisé dans la partie profonde du cortex et dans la médullaire externe. Il est surtout composé de lymphocytes et de macrophages, allant parfois jusqu'à former des granulomes (non nécrotiques). Des images de tubulite peuvent aussi être observées. Le traitement repose sur l'arrêt définitif du médicament en cause et, si nécessaire, sur une corticothérapie courte (à la dose de 1 mg/kg de prednisone par jour, rapidement dégressive puis arrêtée sur plusieurs semaines). Les corticoïdes ont pour effet

d'accélérer la récupération de la fonction rénale, qui n'est pas toujours complète (au moins un tiers des patients conserve une altération de la fonction rénale).

### ***Tubulo-interstitial nephritis with uveitis syndrome***

Le TINU syndrome (*tubulo-interstitial nephritis with uveitis*) est une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë parfois sévère qui survient typiquement chez une femme jeune, dans les semaines qui suivent une uvéite antérieure (39). La biopsie rénale montre une infiltration tubulo-interstitielle diffuse par des lymphocytes (en majorité des lymphocytes T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>). L'évolution est en règle favorable sous corticoïdes.

### ***Diffuse interstitial lymphocytosis syndrome***

Le DILS est un acronyme pour *diffuse interstitial lymphocytosis syndrome* (40, 41). Il définit une affection systémique rarissime, touchant les sujets infectés par le virus VIH, caractérisée par l'infiltration de plusieurs tissus par des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. La physiopathologie reste mal comprise, mais il s'agirait d'une réponse immune exubérante au virus VIH, responsable de lésions inflammatoires typiquement localisées : dans les glandes salivaires (syndrome sec), dans le poumon (pneumopathie interstitielle) et dans le rein (néphropathie interstitielle aiguë). Le traitement repose sur la corticothérapie et le traitement antirétroviral.

### ***Syndrome de reconstitution immunitaire***

L'instauration d'un traitement antirétroviral de type HAART chez les patients séropositifs pour le VIH s'accompagne rapidement d'une restauration de l'immunité cellulaire : augmentation de la population lymphocytaire T CD4<sup>+</sup>, avec un phénotype prédominant initialement de type mémoire (CD45RO) puis naïf (CD45RA). Lorsque cette reconstitution immunitaire survient chez un patient ayant une infection évolutive (typiquement une mycobactérie ou une cryptococcose), on assiste à une symptomatologie bruyante, qui témoigne d'une réponse désormais appropriée – et incontrôlée – à cette infection (42, 43). Ainsi, et généralement dans les 2 mois qui suivent l'introduction du traitement, apparaissent une fièvre élevée, des adénopathies, et, selon le ou les organes infectés, une défaillance viscérale. L'atteinte rénale au cours du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) est de description récente (44). Les cas rapportés sont jusqu'ici tous associés à une infection à *Mycobacterium tuberculosis* ou *avium*, responsable d'une IRA organique rapidement progressive avec sur la biopsie rénale une néphrite interstitielle aiguë sévère et le plus souvent un granulome épithélio-giganto-cellulaire. Le traitement est surtout préventif : chaque fois qu'une infection opportuniste à mycobactérie ou cryptocoque est documentée, et si elle est « massive », il faut discuter la possibilité de patienter quelques semaines

avant d'introduire les antiviraux (HAART). Le traitement curatif de l'IRIS n'est pas encore bien codifié. L'infection opportuniste en cause doit naturellement être éradiquée. L'interruption du traitement antiviral améliore souvent les symptômes mais là aussi cette décision doit être portée en fonction du rapport bénéfice/risque. Dans les formes sévères, une corticothérapie peut s'avérer utile.

## Conclusion

Le réanimateur doit être vigilant et doit savoir reconnaître les insuffisances rénales aiguës non liées à une nécrose tubulaire aiguë. La prise en charge thérapeutique est radicalement différente, et le pronostic en l'absence de traitement adapté peut être très péjoratif à la fois pour l'évolution de la fonction rénale et la survie du patient.

## Références

1. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey Charles D (2001) Goodpasture's disease. *The Lancet* 358: 917-20
2. Bosch X, Guilabert A, Font J (2006) Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 368: 404-18
3. Buhaescu I, Covic A, Levy J (2005) Systemic vasculitis: still a challenging disease. *Am J Kidney Dis* 46: 173-85
4. Rutgers A, Slot M, Van Paassen P *et al.* (2005) Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 46: 253-62
5. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariety J (2005) Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 68: 2288-97
6. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA *et al.* (2000) Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1783-7
7. Kamar N, Rostaing L, Alric L (2006) Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 69: 436-9
8. Haas M. Histology and immunohistology of IgA nephropathy. *J Nephrol* (2005) 18: 676-80
9. Kai H, Shimizu Y, Hagiwara M *et al.* (2006) Post-MRSA infection glomerulonephritis with marked *Staphylococcus aureus* cell envelope antigen deposition in glomeruli. *J. Nephrol* 19: 215-9
10. Little MA, Pusey CD (2004) Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 17: 10-9
11. Little MA, Pusey CD (2005) Glomerulonephritis due to antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: an update on approaches to management. *Nephrology (Carlton)* 10: 368-76
12. Bindi P, Mougenot B, Mentre F *et al.* (1993) Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits: a clinical and serological study. *Q J Med* 86: 55-68
13. Rondeau E, Levy M, Dosquet P *et al.* (1989) Plasma exchange and immunosuppression for rapidly progressive glomerulonephritis: prognosis and complications. *Nephrol Dial Transplant* 4: 196-200

14. Rondeau E, Kourilsky O, Peraldi MN *et al.* (1993) Methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in crescentic glomerulonephritis: safety and effectiveness. *Ren Fail.* 15: 495-501
15. Levy JB, Turner N, Rees AJ, Pusey CD (2001) Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 134: 1033-42
16. Guillevin L, Le Toumelin P, Pagnoux C *et al.* (2005) Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine* 84: 323-30
17. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A *et al.* (2004) Severe ADAMTS12 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine* 83: 233-44
18. Coppo P, Wolf M, Veyradier A *et al.* (2006) Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 132: 66-74
19. Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V, Loirat C *et al.* (2004) Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with haemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 15: 787-95
20. Tostivint I, Mougenot B, Flahault A *et al.* (2002) Adult haemolytic and uraemic syndrome: cause and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 17: 1228-34
21. Hertig A, Couprie R, Haymann JP *et al.* (1997) Acute cortical necrosis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Nephrol Dial Transplant* 12: 585-7
22. Qu L, Kiss JE (2005) Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost* 31: 691-9
23. Schech SD, Brinker A, Shatin D, Burgess M (2006) New-onset and idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: incidence, diagnostic validity, and potential risk factors. *Am J Hematol* 81: 657-63
24. Manadan AM, Harris C, Block JA (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 34: 683-8
25. George JN (2006) Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354: 1927-35
26. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A *et al.* (2005) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 106: 1932-7
27. Van den Born BJH, Honnebiere UPE, Koopmans RP, Van Montfrans GA (2005) Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 45: 246-51
28. Meyrier A, Simon P (1996) Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2116-20
29. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C (1999) Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33: 840-50
30. Tobe SW, Burgess E, Lebel M (2006) Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol* 22: 623-8
31. Jones SR (1992) Acute renal failure in adults with uncomplicated acute pyelonephritis: case reports and review. *Clin Infect Dis* 14: 243-6
32. Nahar A, Akom M, Hanes D *et al.* (2004) Pyelonephritis and acute renal failure. *Am J Med Sci* 328: 121-3
33. Khouri N, Beauregard MA, Tassart M *et al.* (2006) An unusual case of dramatic acute bilateral pyelonephritis with systemic bacterial dissemination caused by uropathogenic *Escherichia coli*. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1423-6

34. Pertuiset E, Fen Chong M, Duval G, Genin R (1988) Clinical aspects and prognostic factors of icterohemorrhagic leptospirosis in adults. Apropos of 249 cases in La Reunion. *Rev Med Int* 9: 487-93
35. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M (2003) A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1128-34
36. Yang CW, Wu MS, Pan MJ (2001) Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16: 73-7
37. Peters CJ, Simpson GL, Levy H (1999) Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 50: 531-45
38. Rossert J (2001) Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 60: 804-17
39. Sessa A, Meroni M, Battini G, Vigano G *et al.* (2000) Acute renal failure due to idiopathic tubulo-intestinal nephritis and uveitis: "TINU syndrome". Case report and review of the literature. *J Nephrol* 13: 377-80
40. Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille JD (1996) The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 10: 385-91
41. Viard JP, Noel LH, Droz D, Bach JF (1992) A1B8DR3-associated CD8-positive T-cell expansion in HIV infection. *Lancet* 340: 1347
42. Lipman M, Breen R (2006) Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 19: 20-5
43. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M (2004) Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159-66
44. Jehle AW, Khanna N, Sigle JP *et al.* (2004) Acute renal failure on immune reconstitution in an HIV-positive patient with miliary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 38: e32-5

# **Insuffisances rénales aiguës secondaires à une rhabdomyolyse ou à une hémolyse**

V. Das, V. Ioos et B. Guidet

## **Introduction**

La rhabdomyolyse est une lésion du muscle strié, réversible ou non, altérant suffisamment l'intégrité de la membrane des cellules pour permettre la libération de leur contenu dans le milieu extracellulaire (1). Depuis la description princeps, par Bywaters, de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) secondaire au « syndrome d'écrasement » (« crush syndrome »), au cours des bombardements de Londres durant la seconde Guerre mondiale, de nombreuses autres causes médicales de rhabdomyolyse ont été identifiées, qui peuvent aussi être responsables d'IRA (2). Selon les définitions utilisées et le contexte (traumatique ou non), 4 à 80 % des patients ayant une rhabdomyolyse développent une IRA (1, 3, 4), et une rhabdomyolyse serait à l'origine de 4 à 9 % des épisodes d'IRA, en général (5, 6) comme en réanimation (7). La littérature médicale s'est enrichie ces dernières années d'études menées dans un contexte de médecine « de catastrophe », situation à part où l'IRA est souvent sévère, accompagnée d'une mortalité élevée, et où les contraintes logistiques ont autant d'importance que l'application de l'« evidence-based medicine ».

Cette revue a pour but de décrire la physiopathologie de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse à partir des études expérimentales menées chez l'animal et des études épidémiologiques menées chez l'homme, et de proposer une attitude thérapeutique, préventive ou curative. L'IRA secondaire à une hémolyse est plus rare et moins bien connue.

## **Modèles animaux de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse**

Les études expérimentales ont mis en évidence deux facteurs principaux prédisposant à l'IRA en cas de rhabdomyolyse : l'hypovolémie et l'acidurie. À l'échelle du néphron, trois mécanismes principaux contribuent à la toxicité

de la myoglobine et de l'hémoglobine : une vasoconstriction rénale associée à une diminution du flux sanguin rénal, l'obstruction tubulaire par des cylindres protéiques pigmentés intraluminaux, et la cytotoxicité directe de la myoglobine sur les cellules tubulaires.

Le modèle animal classique pour étudier l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse est l'induction d'une myoglobinurie par injection intramusculaire de glycérol hypertonique dans les membres de rongeurs (rats ou lapins). Dans ce modèle, l'IRA apparaît chez tous les animaux hypovolémiques mais de façon inconstante chez les animaux normovolémiques (8, 9). Dès 10 minutes après l'injection de glycérol, le flux sanguin rénal (FSR) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) chutent (10). Des études morphologiques ont mis en évidence une vasoconstriction des artéioles glomérulaire afférente et efférente (11). Une vasoconstriction des artères rénales de gros et de moyen calibre a aussi été observée dans des études angiographiques précoces (12). De plus, le FSR se redistribue des néphrons corticaux vers les néphrons juxtamédullaires. Durant cette phase précoce, la perfusion de soluté salé peut prévenir l'IRA jusqu'à 6 heures après l'injection de glycérol (13). Dix-huit heures après l'injection de glycérol, l'expansion volémique améliore le FSR mais pas le DFG, ce qui suggère que des mécanismes tubulaires (nécrose tubulaire, obstruction luminale, rétrofiltration) participent à l'IRA à ce moment (13).

Ainsi, il est possible d'identifier deux phases dans l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse observée dans le modèle au glycérol : une phase précoce, où interviennent principalement des phénomènes hémodynamiques, et une phase tardive, où interviennent principalement des phénomènes tubulaires.

## **Phase précoce**

La séquestration liquidienne dans les muscles lésés induit une hypovolémie, qui s'accompagne d'une diminution du débit cardiaque et du FSR.

De nombreux facteurs pourraient médier la vasoconstriction initiale observée au cours de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse.

## **Activation du système rénine-angiotensine**

La suppression de l'activité rénine rénale par une charge en sel chronique protège les animaux contre l'IRA induite par l'injection de glycérol (14). L'administration simultanée de glycérol et d'angiotensine II induit une IRA même chez les animaux normovolémiques (9). Cependant, l'injection d'antagonistes de l'angiotensine II ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans les 3 heures après l'injection de glycérol ne permet pas de prévenir l'IRA observée à la 24<sup>e</sup> heure (15).

## Prostaglandines

Dans le modèle d'IRA secondaire à une rhabdomyolyse induite par le glycérol, la synthèse des prostaglandines (PG) vasoconstrictrices est augmentée à la phase précoce, alors que la réponse aux PG vasodilatatrices est altérée (16). De plus, l'indométhacine aggrave la vasoconstriction des artères rénales et les lésions rénales observées en cas d'IRA secondaire à une rhabdomyolyse induite par le glycérol, ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle joué par les PG (17). L'injection de glycérol à des rats s'accompagne aussi d'une augmentation de la concentration urinaire de F2 isoprostanes, puissants vasoconstricteurs issus de la peroxydation lipidique (18).

## Autres médiateurs

D'autres médiateurs pourraient jouer un rôle : la vasopressine, le monoxyde d'azote (NO), etc. Le rôle du NO est fortement suggéré par des études récentes, où l'IRA induite par le glycérol est aggravée par les inhibiteurs de la NO synthase, et améliorée par la supplémentation en NO (19).

Des microthrombi glomérulaires résultant d'une coagulation intravasculaire disséminée pourraient aussi contribuer à la réduction du FSR (20).

L'obstruction tubulaire par des débris cellulaires et des cylindres pigmentaires pourrait aussi intervenir durant la phase précoce. Bien que les pressions intraluminales, mesurées par microponction, soient normales ou même diminuées durant cette période, elles pourraient augmenter après expansion volémique (13). La rétrofiltration, elle, ne semble pas jouer de rôle. En effet, la réabsorption tubulaire de marqueurs radioactifs est faible durant cette phase précoce.

Des cytokines comme le *tumor necrosis factor* (TNF) pourraient aussi jouer un rôle à la phase précoce de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse induite par le glycérol (21). Une production de TNF est détectée dès 30 minutes après l'injection de glycérol, avec un pic à 1 heure et une diminution après la 3<sup>e</sup> heure. Dans ce modèle, le prétraitement des animaux par un anticorps anti-TNF prévient l'IRA.

## Phase tardive

Des études histologiques ont mis en évidence une nécrose des tubules proximaux – en particulier des segments S1 et S2 – et une obstruction tubulaire des segments S3 et des tubules distaux par des cylindres pigmentaires. Les rôles respectifs de la nécrose et de l'obstruction tubulaire dans la chute du DFG restent sujet à controverse.

Il n'y a pas de relation claire entre l'importance de la nécrose tubulaire et la diminution de la clairance de l'inuline (11, 13). En revanche, il y a une bonne



corrélation entre la sévérité de l'IRA et la présence de cylindres pigmentaires tubulaires (11, 22, 23). L'expansion volémique précoce diminue la formation de cylindres pigmentaires et prévient l'IRA en cas de rhabdomyolyse (24). Cet effet pourrait être lié à la préservation du FSR ou à l'inhibition de la formation de cylindres pigmentaires tubulaires (13). Par ailleurs, les mécanismes des lésions cellulaires tubulaires et de la formation de cylindres pigmentaires restent débattus.

### ***Mécanismes de formation des cylindres pigmentaires***

Deux facteurs déterminent la formation des cylindres : la concentration, dans le néphron distal, de la protéine contenant le groupement hème, et les caractéristiques de l'urine à ce niveau.

La myoglobine (Mb) est une protéine contenant du fer, d'un poids moléculaire de 18 kD, liant l'oxygène par son groupement hème contenant un atome de fer. Le muscle squelettique en contient 4 mg par gramme de muscle. De très petites quantités de Mb sont normalement présentes dans le plasma, et elle est l'objet d'une endocytose dans le tube proximal. Son seuil de réabsorption rénal est de 0,5–1,5 mg/dl, c'est-à-dire que la concentration plasmatique de Mb doit atteindre 1,5 mg/dL pour être détectée dans l'urine. En dessous d'une concentration plasmatique de 23 mg/dL, 50 % de la Mb est liée aux alpha2- globulines, et seuls 50 % de la Mb seront donc filtrés. La concentration urinaire de Mb doit dépasser 100 mg/dl pour qu'il existe une myoglobinurie macroscopique. La concentration urinaire de Mb dépend donc, une fois le seuil de réabsorption rénal atteint, de la quantité de Mb libérée par les muscles squelettiques lésés, du DFG, de l'importance de la liaison de la Mb aux protéines plasmatiques, et du débit urinaire.

La Mb a une demi-vie plasmatique courte, d'environ 3 heures. En cas de retard au diagnostic, la Mb peut ne plus être détectable dans le sang, alors que le patient a une IRA constituée (20, 25, 26).

L'injection de Mb purifiée n'induit une IRA chez l'animal que s'il a une hypovolémie ou une acidurie (20, 27, 28). La solubilité de la Mb dans un soluté salé ou dans l'urine dépend fortement du pH de la solution, diminuant en milieu acide (29). L'aggrégation de la protéine de Tamm-Horsfall, mais aussi l'hyperuricémie, pourraient être responsable de cette précipitation accrue dans l'urine (20, 30). Dans les modèles animaux, l'alcalinisation atténue la sévérité de l'insuffisance rénale induite par la perfusion de myoglobine purifiée (29). Il faut noter que l'effet protecteur de l'alcalinisation des urines passe peut-être aussi par la réduction de la peroxydation lipidique des membranes des cellules tubulaires (18).

Le rôle des cylindres granuleux dans l'obstruction tubulaire reste débattu. L'obstruction luminale pourrait aussi favoriser la nécrose des cellules tubulaires par le biais de l'augmentation de l'endocytose de la Mb par les cellules du tubule proximal.

## **Mécanismes de la nécrose tubulaire**

Deux facteurs semblent jouer un rôle important dans la nécrose tubulaire : les lésions d'ischémie-reperfusion et le stress oxydant lié à la toxicité de l'hème.

La Mb diffuse facilement à travers la membrane cellulaire, y compris en l'absence de lésion de celle-ci. La surcharge lysosomiale en protéines contenant l'hème induit une déplétion des stocks cellulaires énergétiques. Ainsi, Zager a montré que les concentrations d'ADP et d'ATP dans le cortex rénal de rat sont diminuées de 25 % après injection de 500 mg/kg de Mb (31). Les chélateurs du fer, comme la déféroxamine, préviennent cette diminution, ce qui suggère que le fer contenu dans l'hème est impliqué dans cette déplétion des stocks énergétiques (31). Par ailleurs, il semble qu'il existe une synergie entre la toxicité de l'hème et les lésions d'ischémie-reperfusion observées au cours du « syndrome d'écrasement » (24).

De nombreuses études ont suggéré que la toxicité des protéines contenant l'hème pouvait être liée à la formation de radicaux libres dérivés de l'oxygène (32).

- Le contenu du cortex rénal de rat en malondialdéhyde augmente après injection de glycérol. Le malondialdéhyde est un marqueur de peroxydation lipidique, dont l'augmentation du contenu tissulaire est directement liée à la production de radicaux libres (33, 34).

- Les « scavengers » et la déféroxamine réduisent les lésions histologiques et améliorent le DFG (34, 35).

- Le glutathion réduit (GSH) est le principal agent antioxydant non enzymatique intracellulaire. Le contenu du cortex rénal de rat en GSH diminue après injection de glycérol. L'administration d'un inhibiteur de la synthèse de GSH aggrave les lésions rénales, tout comme le blocage de la réduction du glutathion oxydé. À l'inverse, la perfusion intraveineuse de GSH atténue les lésions histologiques et l'altération de la fonction rénale (35).

- L'injection de glycérol à des animaux hypovolémiques s'accompagne d'une augmentation de la concentration en peroxyde d'hydrogène dans le cortex rénal de rat (36, 37), et d'une augmentation de la concentration urinaire de F2-isoprostanes, vasoconstricteurs issus de la peroxydation lipidique (18).

La production de radicaux libres dérivés de l'oxygène peut résulter à la fois des lésions d'ischémie-reperfusion induites par le choc hypovolémique et la levée de la compression du membre (38) et de la libération du fer lié à l'hème. Le fer pourrait jouer le rôle d'un métal de transition conduisant à la formation de radicaux libres (39) ou se combiner à l'oxygène pour former des radicaux ferryl et perferryl, agents oxydants puissants impliqués dans la peroxydation de la membrane cellulaire (18). Le rôle toxique du fer est aussi suggéré par la mise en évidence des effets protecteurs de la déféroxamine (33, 34).

D'autres dérivés de la Mb que le fer pourraient aussi être impliqués dans l'IRA. À un pH inférieur à 5,6, la Mb se dissocie en ferrihemate qui est néphrotoxique (40, 41).

# IRA secondaire à une rhabdomyolyse chez l'homme

## Épidémiologie

Selon les études, la rhabdomyolyse serait à l'origine de 4 à 9 % des IRA en général (5, 6). Dans l'étude multicentrique PICARD, réalisée uniquement dans des services de réanimation, 4 % des IRA en réanimation étaient attribuées à une rhabdomyolyse (7).

Le risque de développer une IRA au cours d'un épisode de rhabdomyolyse dépend de la définition de la rhabdomyolyse (valeur seuil de créatine-kinase [CK] ou myoglobinurie), du contexte de survenue de la rhabdomyolyse (traumatique ou non), mais aussi de la définition de l'IRA utilisée (valeur seuil de créatininémie ou nécessité d'épuration extrarénale). Les résultats des principales études réalisées en dehors d'un contexte de médecine « de catastrophe » sont présentés dans le tableau I.

**Tableau I** – Fréquence de l'IRA après rhabdomyolyse, selon les définitions utilisées.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Définition et Type de rhabdomyolyse	Définition de l'IRA	IRA	IRA nécessitant l'EER
Gabow (1)	1982	77	CK > 500 UI/L	?	33 % dont 21 % fonctionnelles	45 %
Ward (3)	1988	157	CK > 1 000 UI/L	Cr > 221 µM excluant IRA fonctionnelles	16,5 %	31 %
Feinfeld (77)	1992	8	CK > 500 UI/L	Cr > 440 µM > 48H Ou ΔCr > 177 µM	50 %	Inconnue
Veenstra (52)	1994	93	CK > 5 000 UI/L	Cr > 200 µM	51 %	40 %
De Meijer(51)	2003	26	CK > 10 000 UI/L	Nécessité d'EER	65 %	100 %
Sharp (78)	2004	148	CK > 1 000 UI/L Réanimation chirurgicale	Cr > 177 µM	29 %	44 %
Brown (50)	2004	1 771	CK > 520 UI/L	Cr > 177 µM 100 % traumatiques	10 %	50 %
Fernandez (49)	2005	97	CK > 1 000 UI/L Non traumatique Aux urgences	Cr > 235 µM malgré hydratation et bicarbonate	17,5 %	47 %
Melli (53)	2005	475	CK > 1 000 UI/L	Cr > 114 µM	46 %	Inconnue

Cr : créatininémie.

Le « syndrome d'écrasement » (« crush syndrome ») associe une compression musculaire prolongée (> 1 h, en général 4-6 h), une altération de la circulation locale et des conséquences systémiques après reperfusion (IRA secondaire à la rhabdomyolyse, choc hypovolémique). L'intensité de ces complications dépend de la durée et de l'étendue de la compression (42, 43). Dans les séries récentes de « syndromes d'écrasement » secondaires à un tremblement de terre, le pourcentage de patients nécessitant l'épuration extrarénale est nettement plus important (50-75 %) que dans les séries de patients ayant une rhabdomyolyse, traumatique ou non, non liée à un tremblement de terre (44-48).

Plusieurs études ont cherché à identifier les facteurs prédictifs de survenue d'une IRA en cas de rhabdomyolyse, afin de permettre de réserver le(s) traitement(s) préventif(s) les plus agressif(s) aux patients les plus à risque de développer une IRA. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau II.

**Tableau II** – Facteurs de risque d'IRA en cas de rhabdomyolyse.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Facteurs de risque en analyse univariée	Facteurs de risque en analyse multivariée
Gabow(1)		77	Origine traumatique à l'admission : Créatininémie, uricémie	Indice combiné $R = 0,7 \times K + 1,1 \times Cr$ (mg/dL) + 0,6 $\times$ Alb (g/dL) – 6,6 $R < 0,1$ : risque d'IRA = 0 % Si $R > 0,1$ : risque d'IRA = 41 %
Ward (3)	1988	157	Âge, antécédent d'HTA Origine traumatique, exposition à un néphrotoxique, Déshydratation, hypotension Traitement par bicarbonate Pic de CK, Kaliémie, phosphorémie, albuminémie, pH artériel, pH urinaire	CK > 6 000 Déshydratation Sepsis Kaliémie Phosphorémie Albuminémie
Feinfeld (77)	1992	8	Myoglobulinurie	Non déterminés
Veenstra (52)	1994	93	Pic de CK	Non déterminés
Brown (50)	2004	1771	Pic de CK > 5 000 UI/L	Pic de CK > 5 000 UI/L Âge > 55 ans <i>Injury Severity Score</i> (ISS) > 16 Sexe masculin BMI > 30
Fernandez (49)	2005	97	Antécédent d'HTA, de néphropathie À l'admission : $CO_2$ total plasmatique, urémie, créatininémie, calcémie, bandelette urinaire : sang +	Créatininémie à l'admission

En analyse univariée, plusieurs facteurs, différents selon les études, étaient associés à la survenue d'une IRA. On notera que les facteurs prédisposant à l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse dans les modèles animaux – l'hypovolémie et l'acidurie – se retrouvent dans les études épidémiologiques chez l'homme, au moins en analyse univariée. Peu d'analyses multivariées ont été effectuées. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 157 patients, Ward a identifié les facteurs de risque d'IRA indépendants suivants : taux de CK plasmatique, déshydratation, sepsis, kaliémie, phosphorémie, albuminémie. Ces facteurs de risque permettaient de calculer un score, présenté dans le tableau III, qui permettrait de classer les patients dans un groupe à faible ou à haut risque d'IRA. Ce score a été validé sur des échantillons aléatoires issus de la même population d'étude (3).

**Tableau III** – Score de prédiction du risque d'IRA en cas de rhabdomyolyse.

Points															
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Phosphorémie (mM)					0,65	0,97	1,29	1,61	1,94	2,26	2,58	2,91	3,23	3,55	
Kaliémie (mM)							2,5	3,1	3,7	4,4	5,0	5,6	6,2	6,8	7,4
Albuminémie (g/L)	46	35	23												
CK > 6 000 UI/L						+									
Déshydratation								+							
Sepsis								+							

+ signifie présent. Les points obtenus pour chaque facteur sont additionnés. Un score total de 5 ou moins indique que le risque d'IRA est faible (< 5 %). Un score total de 7 ou plus indique un risque d'IRA élevé (> 50 %). D'après Ward (3).

Fernandez a étudié 97 patients. En analyse univariée, le risque d'IRA était associé aux antécédents d'hypertension et de néphropathie, aux valeurs à l'admission du CO<sub>2</sub> total plasmatique, de l'urémie, de la créatininémie, de la calcémie, et à la présence d'une myoglobulinurie à la bandelette urinaire. Cependant, après analyse multivariée, seule la créatininémie à l'admission était associée à la survenue d'une IRA. Dans cette étude, aucun patient avec une créatininémie à l'admission inférieure à 150 µM n'a développé d'IRA (49).

La valeur prédictive du taux de CK plasmatique (à l'admission ou au pic) reste débattue. Dans certaines études, ni le taux de CK à l'admission, ni le pic de CK, n'étaient prédictifs de l'apparition d'une insuffisance rénale (1, 49). Dans d'autres, en revanche, le pic de CK et le taux de CK à l'admission étaient corrélés au risque d'IRA (50-52). Cependant, le chevauchement des valeurs de CK des patients avec et sans IRA rend difficile l'utilisation du taux de CK en pratique

clinique (51). Dans une étude rétrospective portant sur 475 patients, il existait une corrélation statistiquement significative entre le taux de CK et la créatininémie, mais cette corrélation était faible, ce qui suggère que le risque d'IRA est lié non seulement à l'importance de la rhabdomyolyse, mais aussi aux facteurs surajoutés évoqués plus haut (hypovolémie, acidurie, etc.) (53). En revanche, dans les études de Ron et de Brown, après analyse multivariée, un taux de CK plasmatiques  $> 6\,000$  UI/L ou  $> 5\,000$  UI/L était un facteur de risque indépendant de survenue d'une IRA (50, 54). Au total, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus sur une valeur seuil de CK au-dessus de laquelle le risque d'IRA serait suffisamment significatif pour justifier un traitement plus agressif (4).

L'incidence de l'IRA au cours d'un épisode d'hémolyse est mal connue, mais pourrait aller jusqu'à 50 % des cas en cas d'hémolyse massive. Ainsi, dans une série de dix cas d'hémolyse aiguë liés à l'administration de solutés très hypotoniques, cinq patients ont présenté une IRA (55).

## Étiologie

Les principales causes de rhabdomyolyse sont résumées dans le tableau IV (4, 26). Selon les séries, les types de recrutement (urgences, réanimation chirurgicale, néphrologie, etc.) et les définitions de la rhabdomyolyse utilisées (valeur seuil de CK, exclusion ou non des rhabdomyolyses traumatiques) ainsi que la prédominance des causes varient. Gabow a rapporté en 1982 une série de 77 patients hospitalisés à Denver ayant eu des CK  $> 500$  UI/L. Les trois causes

**Tableau IV** – Principales causes de rhabdomyolyse.

Traumatismes : syndrome d'écrasement, contusion musculaire, électrisation, brûlures, etc.
Ischémie-reperfusion : compression prolongée (coma, pantalon antichoc, mauvais positionnement pendant une intervention chirurgicale), obstruction vasculaire
Efforts musculaires intenses : rhabdomyolyse induite par l'exercice, convulsions, tétanos, delirium tremens, psychostimulants, etc.
Infection : virus (influenza, VIH, etc.), bactéries (légionellose, streptococcie, tularémie, salmonellose, etc.), champignons, parasites (paludisme, etc.), etc.
Causes médicamenteuses : statines, fibrates, neuroleptiques, corticoïdes, curares, salicylés
Causes toxiques : Alcool, héroïne, cocaïne, amphétamines, éthylène-glycol, morsure de serpent, monoxyde de carbone
Causes métaboliques : hyperosmolarité, hypothyroïdie, hypokaliémie, hypophosphorémie, dysnatrémie
Hyperthermie maligne : syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne per-anesthésie, coup de chaleur
Maladies inflammatoires : polymyosite, dermatopolymyosite
Désordres génétiques : anomalies du métabolisme des hydrates de carbone ou des lipides, dystrophie musculaire

D'après Gabow (1) et Vanholder (26).

les plus fréquemment identifiées étaient l'alcool (67 % des cas), une compression prolongée (non traumatique) (39 %) et des convulsions (24 %) (1). Veenstra a rapporté une série de 93 patients hospitalisés à Amsterdam avec des CK > 5 000 à l'admission ou en cours d'hospitalisation. La première cause de rhabdomyolyse était l'ischémie d'origine vasculaire (38 %), la deuxième regroupait les intoxications et les comas (30 %) (52). Dans une série de 97 patients admis aux urgences à New York entre 1992 et 1995 avec des CK > 1 000 UI/L, la 1<sup>re</sup> cause de rhabdomyolyse identifiée était la cocaïne (31 %), suivie par l'exercice (30 %) et l'immobilisation prolongée (19 %) (49). Dans une large série plus récente portant sur 475 patients hospitalisés ayant eu une rhabdomyolyse, la cause la plus fréquemment identifiée était l'alcool et l'usage de drogues illicites (34 %), mais la deuxième cause par ordre de fréquence (11 %) était l'usage de médicaments (antipsychotiques, statines, mais aussi inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et zidovudine) (53).

Parmi les médicaments incriminés dans la survenue de rhabdomyolyse, les statines ont récemment fait l'objet d'une couverture médiatique intense. Les facteurs de risque de rhabdomyolyse sous statine sont : l'administration de céri-vastatine, certaines interactions médicamenteuses et notamment l'association à un traitement par fibrate, mais aussi l'insuffisance rénale et hépatique et l'hypothyroïdie (56).

Des cas de rhabdomyolyse postopératoires ont été rapportés à l'immobilisation du patient dans certaines positions à risque (nephrectomie par laparoscopie, lithotomie, chirurgie du rachis, etc.) (57).

On notera que la présence combinée de plusieurs causes potentielles de rhabdomyolyse est un phénomène fréquent (1, 53).

Toutes ces causes, y compris les causes non traumatiques, sont susceptibles d'induire une IRA (5, 53, 58).

Les causes d'hémolyse sont nombreuses, mais plus rarement rencontrées en pratique courante. L'IRA se rencontre probablement le plus souvent au cours d'épisodes de réaction transfusionnelle par incompatibilité ABO, ou éventuellement de poussée d'hémolyse aiguë sur déficit en G6PD.

## Diagnostic

Le tableau le plus caractéristique de l'IRA secondaire à une rhabdomyolyse associe des symptômes musculaires (faiblesse musculaire, douleurs, œdème) et cutanés (érythème, phlyctènes) à une IRA et à une myoglobinurie. Les signes musculaires fonctionnels et locaux ne sont qu'inconstamment présents en cas de rhabdomyolyse non traumatique, et peuvent n'apparaître qu'après réhydratation (1, 5, 58). La présence de myoglobine dans les urines, lorsqu'elle n'est pas évidente macroscopiquement (coloration brun-rouge des urines), est affirmée par la positivité de la bandelette urinaire (test à l'orthotoluidine) en l'absence de globule rouge visible à l'examen cytobactériologique des urines, dans un contexte évocateur de rhabdomyolyse. La myoglobinurie est cependant très inconstante (1, 26, 53, 58), en raison

d'une demi-vie d'élimination assez rapide, même en cas d'insuffisance rénale (25), et le diagnostic de rhabdomyolyse repose sur la mesure du taux plasmatique de CK (26). En revanche, il n'y a pas de consensus sur le niveau de CK plasmatiques nécessaires pour considérer qu'une rhabdomyolyse est « significative » (4).

On notera que l'aspect du plasma est habituellement normal en cas de myoglobinurie, alors qu'il est rouge-brun en cas d'hémoglobinurie (26). En effet, l'hémoglobine est assez mal filtrée par le glomérule en raison de sa taille et de sa liaison à l'haptoglobine, et une hémoglobinurie s'associe habituellement à une concentration plasmatique élevée d'hémoglobine libre. L'hémolyse, mais pas la rhabdomyolyse, s'associe habituellement à une chute de l'haptoglobinémie, et éventuellement à une anémie (20).

L'IRA secondaire à une rhabdomyolyse pourrait s'accompagner d'une élévation plus importante de la créatininémie que ne le voudrait l'altération de la fonction rénale (5, 58), par transformation de la créatine libérée par les muscles en créatinine, mais cette caractéristique pourrait s'expliquer par le fait que la rhabdomyolyse concerne souvent des hommes plutôt jeunes et musclés, produisant donc plus de créatinine que les patients ayant une autre forme d'IRA (59).

L'IRA secondaire à une rhabdomyolyse s'accompagne de la libération de composants des cellules musculaires (1, 5, 20, 26, 45, 58, 60) : l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie et l'hyperuricémie sont fréquentes et précoces, il peut exister une acidémie par acidose métabolique à trou anionique élevé. Il existe souvent une hypocalcémie précoce, attribuée à la précipitation de phosphate de calcium dans les muscles lésés, mais aussi à une inhibition de la production de 25-OH-D2 par l'hyperphosphorémie (1, 45, 58, 61-63). À l'inverse, 20 à 30 % des patients développeront une hypercalcémie durant la phase de récupération d'une IRA secondaire à une rhabdomyolyse (1, 58, 62, 63). Il est donc recommandé de ne pas corriger l'hypocalcémie initiale sauf si elle est symptomatique ou si le patient a une hyperkaliémie sévère (26, 62). L'intensité des troubles hydroélectrolytiques initiaux serait mieux corrélée à la sévérité de l'IRA (créatininémie) qu'à celle de la rhabdomyolyse (pic de CK) (52).

Comme de nombreuses autres causes d'IRA, la rhabdomyolyse et l'hémolyse peuvent s'accompagner d'une excrétion sodée faible, malgré l'existence d'une IRA organique constituée (64). La différence entre une IRA fonctionnelle et une IRA organique se fera donc sur la réponse au remplissage.

Peu d'études histologiques ont été réalisées chez l'homme. L'association de lésions de nécrose tubulaire et de cylindres lumaux dans les tubules distaux a été décrite. Les techniques d'immuno-peroxydase ont mis en évidence des granulations intracytoplasmiques contenant la Mb dans les cellules tubulaires (65). La comparaison des lésions histologiques rénales observées chez l'homme et dans les modèles animaux après injection de glycérol a montré qu'il n'y a pas de relation claire entre l'étendue des lésions histologiques et la sévérité de l'IRA, et que l'IRA chez l'homme semble plus sévère que chez l'animal, alors que les cylindres tubulaires sont plus nombreux chez l'animal (60).

Comme dans les néphropathies tubulaires aiguës, le pronostic rénal est excellent, et la récupération sans séquelle est la règle (1, 51).



## Stratégies thérapeutiques

En l'absence d'étude prospective randomisée, elles sont fondées sur les études animales et sur les études épidémiologiques menées chez l'homme. La prise en charge d'une rhabdomyolyse sévère repose sur un traitement précoce et parfois même agressif.

## Stratégies préventives

Les objectifs proposés du traitement préventif sont la correction de l'hypovolémie et la prévention de la formation des cylindres intratubulaires. Les deux types de traitement proposés sont : 1) l'expansion volémique et 2) la diurèse alcaline forcée induite par une association bicarbonate-mannitol (66). Idéalement, l'intensité du traitement préventif devrait être fonction du risque de développer une IRA associée à une rhabdomyolyse.

L'émission de recommandations thérapeutiques paraît difficile. En effet :

- il n'existe pas d'étude randomisée prospective portant sur un grand nombre de patients. Les études publiées sont rétrospectives, parfois sans groupe contrôle ;

- lorsque le traitement semble avoir été bénéfique, la part attribuable à l'expansion volémique n'est pas dissociable de celle liée à l'alcalinisation et/ou au mannitol ;

- dans les études publiées, les facteurs qui influent probablement sur le pronostic rénal et général du patient, comme l'efficacité de l'expansion volémique, la présence de facteurs aggravants (sepsis, hypotension, médicaments), le délai d'intervention, ne sont généralement pas décrits ;

- la majorité des études porte sur la rhabdomyolyse traumatique. La généralisation des protocoles thérapeutiques aux cas de rhabdomyolyse non traumatique n'est pas évidente.

Le premier traitement préventif est bien sur le traitement de la cause, c'est-à-dire la levée de l'ischémie musculaire (désobstruction d'un vaisseau, levée d'une compression). Un délai d'ischémie supérieur à 6 heures serait associé à un moins bon pronostic (4).

Au cours d'un syndrome d'écrasement, une grande quantité de fluide peut rapidement être séquestrée dans les muscles lésés. Better a ainsi estimé que jusqu'à 12 litres peuvent être stockés dans les muscles lésés d'un homme de 75 kg dans les 60 heures suivant un « syndrome d'écrasement » (67). Par conséquent, la correction rapide et efficace de l'hypovolémie constitue une des pierres angulaires du traitement de la rhabdomyolyse. Better a recommandé une perfusion de soluté salé isotonique de 1,5 L/h dès qu'un accès vasculaire est disponible et avant la levée de la compression. Après la levée de la compression, et quand la diurèse a repris, il a proposé un relais par du glucosé 5 % additionné de NaCl à 110 mmol/L, de bicarbonate de sodium à 40 mmol/L, et de

mannitol à 10 g/L, à une vitesse de 12 L/jr. Les objectifs thérapeutiques étaient d'obtenir une diurèse d'au moins 8 L/j avec un pH urinaire supérieur à 6,5 jusqu'à disparition de la myoglobinurie (67). Ce schéma thérapeutique, susceptible de contrôler aussi l'acidose et l'hyperkaliémie, semble prévenir l'IRA. Ron a ainsi comparé l'évolution d'un groupe de sept patients avec une rhabdomyolyse traumatique ( $CK > 30\,000$  UI/L) secondaire à l'écroulement d'un immeuble, traités par ce protocole en 1982, avec un groupe historique de sept patients traités en 1979 plus de 6 heures après l'extraction des décombres. Tous les patients du groupe historique avaient développé une IRA, contre aucun des patients traités en 1982 (54). De même, 16 patients victimes d'un tremblement de terre, extraits des décombres après 10 heures en moyenne, ont reçu du soluté salé à 0,9 % à 1 L/h puis par une association bicarbonate-mannitol. Chez les quatre patients qui ont nécessité l'épuration extrarénale, ce traitement avait été commencé en moyenne 9 heures après l'extraction, alors qu'il avait été commencé en moyenne 4 heures après l'extraction chez ceux qui ont eu une évolution rénale favorable (46).

Dans le contexte de la rhabdomyolyse traumatique, de nombreux auteurs recommandent donc une expansion volémique par soluté salé à 0,9 %, débutée avant l'extraction, à une vitesse de 1 à 2 L/h, poursuivie à environ 500 mL/h jusqu'à obtenir une hémodynamique satisfaisante (ou des signes de surcharge) et une diurèse d'environ 200 mL/h (4, 42, 54). Sur la base d'études animales et d'études cliniques rétrospectives, une alcalinisation est proposée en relais du soluté salé isotonique ( $G5 + NaCl\ 6\text{ g/L} + \text{bicarbonate}\ 70\text{ mmol/L}$ ), afin de réduire la précipitation intratubulaire de Mb et de protéine de Tamm-Horsfall et de limiter la toxicité tubulaire de la Mb, en réduisant par exemple la peroxydation lipidique des membranes des cellules tubulaires (18). L'objectif est d'obtenir un pH urinaire supérieur à 6,5 (4, 42).

En cas de diurèse insuffisante, il est proposé d'ajouter un diurétique. L'association bicarbonate-mannitol (par exemple mannitol 20 % 10 g/L de soluté bicarbonaté) a ainsi été largement recommandée (60, 66) et utilisée en pratique (43, 46, 50, 51). L'effet protecteur du mannitol serait lié avant tout à son effet diurétique et pas à un effet antioxydant (68). Cette association n'est cependant pas dénuée de risques potentiels : aggravation de l'hypocalcémie et de la précipitation de phosphate de calcium par l'alcalinisation, hyperosmolarité plasmatique induite par le mannitol. L'utilisation de mannitol doit être prudente, surtout en cas d'insuffisance rénale, et on pourra surveiller le trou osmolaire et arrêter le mannitol si le trou osmolaire dépasse  $55\text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ . Alors que les études animales suggèrent que cette association est bénéfique, les résultats des études chez l'homme sont discutables (69). En particulier, Brown a étudié rétrospectivement 382 patients ayant eu une rhabdomyolyse traumatique ( $CK > 5\,000$ ). L'évolution des 154 patients qui avaient reçu une association bicarbonate-mannitol et celle des patients qui n'en avaient pas reçu étaient comparable : 22 et 18 % des patients ont eu une IRA (définie comme une élévation de la créatininémie au-dessus de  $177\text{ }\mu\text{M}$ ), 7 et 6 % des patients ont nécessité l'épuration extrarénale, et 15 et 18 % des patients sont décédés. Le

traitement par bicarbonate-mannitol était même statistiquement un facteur de risque indépendant d'IRA ! Il existait cependant une tendance à un certain bénéfice de l'association bicarbonate-mannitol dans le sous-groupe des patients ayant une rhabdomyolyse très sévère ( $CK > 30\,000$ ) (50). Au total, bien que largement recommandé, le bénéfice de la combinaison bicarbonate-mannitol n'est donc pas établi (66). L'utilisation de furosémide est possible, même s'il pourrait théoriquement favoriser la précipitation tubulaire de la Mb (70, 71) en acidifiant l'urine. L'acétazolamide pourrait ainsi être utilisé quand le pH plasmatique s'élève au-dessus de 7.45, notamment après perfusion de bicarbonates, sans obtenir un pH urinaire supérieur à 6,5 (4, 42, 70).

Il est proposé empiriquement que ce traitement soit maintenu jusqu'à disparition de la myoglobinurie macroscopique et diminution des CK en dessous de 5 000 UI/L ou disparition de l'hémolyse (4).

Le traitement préventif de l'IRA (type de soluté et rythme d'administration, adjonction de diurétique) n'a pas été spécifiquement étudié dans un contexte de rhabdomyolyse non traumatique. Par analogie avec le traitement proposé en cas de rhabdomyolyse traumatique, les équipes appliquent toujours le principe d'une hydratation parentérale, et souvent celui d'une alcalinisation, combinée ou non au mannitol. La quantité de fluides à perfuser est cependant probablement moins importante qu'en cas de rhabdomyolyse traumatique (66). Eneas a ainsi perfusé une solution de bicarbonate-mannitol à un débit de 250 mL/h (72).

L'administration de sel de calcium n'est pas recommandée, sauf en cas d'hyperkaliémie menaçante (26, 62). Par ailleurs, la calcémie doit être surveillée régulièrement, surtout en cas d'utilisation de bicarbonate.

La prise en charge d'une IRA associée à une rhabdomyolyse doit faire rechercher un syndrome de loge (4, 42), qui peut tout à fait se voir en dehors des syndromes d'écrasement, et notamment après une immobilisation prolongée (coma, intoxication) (73, 74). L'élévation des pressions intramusculaires par la compression puis l'œdème des muscles contenus dans une loge inextensible (notamment avant-bras et mollet), lorsqu'elle est suffisamment importante, peut altérer la perfusion artériolaire et le retour veineux, ce qui aggrave à son tour l'ischémie et l'œdème musculaires. À l'examen, les muscles du compartiment sont tendus, œdématisés, douloureux à l'étirement passif des extrémités (doigts ou orteils), des troubles sensitifs (paresthésies, anesthésie) et un déficit moteur peuvent être présents. Surtout, l'abolition des pouls distaux est tardive et inconstante, et la palpation d'un pouls distal n'élimine en rien la présence d'une telle complication. L'évolution se fait vers le syndrome de Volkmann (rétraction musculaire ischémique et déficits neurologiques), et l'aggravation de la rhabdomyolyse. L'hypotension, en altérant la pression de perfusion artériolaire, est un facteur aggravant (42, 75). La mesure de la pression dans la loge musculaire lésée pourrait permettre de poser l'indication d'une aponévrotomie. L'indication de l'aponévrotomie ne devrait pas se faire sur un chiffre absolu de pression intramusculaire, mais en comparant la pression artérielle diastolique et la pression intramusculaire. L'aponévrotomie est recommandée quand la différence entre les deux pressions est inférieure à 30 mmHg (4, 42, 60, 75).

## Traitement de l'IRA constituée

La prise en charge d'une IRA constituée secondaire à une rhabdomyolyse ne diffère pas de celle des autres types d'IRA.

## Cas particulier de la médecine « de catastrophe »

La survenue de tremblements de terre de grande amplitude dans les 20 dernières années a contribué à développer la prise en charge de la rhabdomyolyse traumatique et de l'IRA qui s'ensuit dans des situations logistiques difficiles (26).

– La *rhabdomyolyse traumatique* par « syndrome d'écrasement » et l'IRA qui l'accompagne sont fréquentes. Trois à 6 % des victimes d'un tremblement de terre pourraient développer un « syndrome d'écrasement ». Ainsi, après le tremblement de terre en Arménie en 1988, 600 à 1 000 patients ont nécessité une prise en charge pour IRA (67). Après celui de Kobe au Japon en 1995, sur 6 107 patients hospitalisés, 372 (6 %) ont développé un syndrome d'écrasement, dont 54 % ont eu une IRA nécessitant l'épuration extrarénale (4, 47). Après celui de Marmara en Turquie en 1999, parmi les 24 000 patients hospitalisés, 639 (2,7 %) ont eu une IRA, dont 75 % ont été traités par épuration extrarénale (44, 45, 48).

– Les *symptômes musculaires et rénaux* sont fréquemment sévères (hyperkaliémie, syndrome de loge). Ainsi, lors du tremblement de terre de Kobe au Japon en 1995, Oda a estimé que 14 % des décès (26 % des décès précoces avant le 5<sup>e</sup> jour) étaient liés à un arrêt cardiaque par hyperkaliémie (47).

– L'*IRA secondaire à un syndrome d'écrasement* est associée à une mortalité importante : 13 % dans la série d'Oda sur les victimes du tremblement de Kobe (47), 15 % et 38 % dans celles d'Erek et de Demirkiran sur les victimes de celui de Marmara (44, 45).

– La réalisation large d'*aponévrotomies précoces préventives*, non guidée par la prise de pression intramusculaire, a été remise en cause, car elle semble associée à un risque de surinfection, même si l'absence de randomisation des études, ou même d'analyse multivariée, atténue la force de ces conclusions (45, 46, 48, 76). Les aponévrotomies réalisées en dehors de ce contexte de médecine de catastrophe ne semblent pas être associées à un risque élevé de surinfection (74).

La prise en charge des victimes nécessite un transport rapide (hélicoptère, bateau) vers des structures adéquates, où le choix de la technique d'épuration dépend principalement des disponibilités locales : l'hémodialyse est probablement la technique de choix (contrôle de la kaliémie, possibilité de s'affranchir de l'anticoagulation, et surtout possibilité de traiter plusieurs patients par jour avec le même générateur). Cependant, elle nécessite un circuit d'eau fonctionnel, non garanti après un tremblement de terre, et la prise en charge des patients devient dépendante de leur transport rapide dans des centres de dialyse à distance de la zone sinistrée (26). L'hémofiltration artérioveineuse permettrait de s'affranchir des contraintes d'approvisionnement en électricité (4). Afin

d'améliorer la prise en charge de l'IRA après syndrome d'écrasement dans ce contexte, et notamment d'assurer rapidement le soutien logistique nécessaire, l'*International Society of Nephrology* a créé la *Renal Disaster Relief Task Force* en 1995, dont les tâches sont de préparer les stocks de matériel et les listes de volontaires susceptibles d'être mobilisés rapidement en cas de besoin. Selon certains acteurs de ces événements, l'application de ces mesures a montré une efficacité certaine et a permis d'obtenir que les patients, dans des conditions favorables, ne meurent pas d'IRA (26, 45).

## Conclusion

De nombreuses études ont permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des modèles animaux d'IRA secondaire à une rhabdomyolyse. Ces études ont notamment mis en évidence les rôles aggravants joués par l'hypovolémie et l'acidurie. Dans un contexte de médecine de catastrophe, la communauté internationale a mis en place des structures destinées à optimiser le soutien logistique (transport, disponibilités en matériel et en personnel) indispensable à la prise en charge de l'IRA dans ce contexte. Pourtant, à l'échelon individuel, la place des différents traitements préventifs de l'IRA en pratique clinique reste à préciser : si l'expansion volémique est primordiale à la phase initiale, l'alcalinisation et le mannitol restent discutés. Ces traitements mériteraient d'être évalués par des études méthodologiquement satisfaisantes.

## Références

1. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP (1982) The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* (Baltimore) 61: 141-152
2. Bywaters EG, Beall D (1998) Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephrol* 9: 322-32
3. Ward MM (1988) Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 148: 1553-7
4. Slater MS, Mullins RJ (1998) Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 186: 693-716
5. Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn AS, Goldberg M (1974) Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med* 291: 807-11
6. Thomas MA, Ibels LS (1985) Rhabdomyolysis and acute renal failure. *Aust N Z J Med* 15: 623-8
7. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S *et al.* (2004) Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 66: 1613-21
8. Thiel G, Wilson DR, Arce ML, Oken DE (1967) Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. II. The experimental model, predisposing factors, and pathophysiologic features. *Nephron* 4: 276-97
9. Dach JL, Kurtzman NA (1976) A scanning electron microscopic study of the glycerol model of acute renal failure. *Lab Invest* 34: 406-14

10. Ayer G, Grandchamp A, Wyler T, Truniger B (1971) Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circ Res* 29: 128-35
11. Venkatachalam MA, Rennke HG, Sandstrom DJ (1976) The vascular basis for acute renal failure in the rat. Preglomerular and postglomerular vasoconstriction. *Circ Res* 38: 267-79
12. Solez K, Altman J, Rienhoff HY, Riela R, Finer PM, Heptinstall RH (1976) Early angiographic and renal blood flow changes after HgCl<sub>2</sub> or glycerol administration. *Kidney Int Suppl* 6: S153-9
13. Cushner HM, Barnes JL, Stein JH, Reineck HJ (1986) Role of volume depletion in the glycerol model of acute renal failure. *Am J Physiol* 250: F315-21
14. Oken DE, Cotes SC, Flamenbaum W, Powell-Jackson JD, Lever AF (1975) Active and passive immunization to angiotensin in experimental acute renal failure. *Kidney Int* 7: 12-8
15. Ishikawa I, Hollenberg NK (1976) Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 6: S183-90
16. Sraer JD, Moulonguet-Doleris L, Delarue F, Sraer J, Ardaillou R (1981) Prostaglandin synthesis by glomeruli isolated from rats with glycerol-induced acute renal failure. *Circ Res* 49: 775-83
17. Torres VE, Strong CG, Romero JC, Wilson DM (1975) Indomethacin enhancement of glycerol-induced acute renal failure in rabbits. *Kidney Int* 7: 170-8
18. Moore KP, Holt SG, Patel RP *et al.* (1998) A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 273: 31731-7
19. Maree A, Peer G, Schwartz D *et al.* (1994) Role of nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 78-81
20. Honda N (1983) Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 23: 888-98
21. Shulman LM, Yuhas Y, Frolkis I, Gavendo S, Knecht A, Eliahou HE (1993) Glycerol induced ARF in rats is mediated by tumor necrosis factor-alpha. *Kidney Int* 43: 1397-401
22. Richards CJ, DiBona GF (1974) Acute renal failure: structural-functional correlation. *Proc Soc Exp Biol Med* 146: 880-4
23. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD (1979) The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore)* 58: 362-76
24. Odeh M (1991) The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 324: 1417-22
25. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Manttari M (2002) Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 30: 2212-5
26. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N (2000) Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1553-61
27. Garcia G, Snider T, Feldman C, Clyne D (1981) Nephrotoxicity of myoglobin in the rat: relative importance of urine pH and prior dehydration (abstract). *Kidney Int* 19: 200
28. Zager RA (1992) Heme protein-ischemic interactions at the vascular, intraluminal, and renal tubular cell levels: implications for therapy of myoglobin-induced renal injury. *Ren Fail* 14: 341-4
29. Zager RA (1988) Precipitable tissue proteins can cause experimental acute renal failure. *Lab Invest* 59: 798-808
30. Hostetter T, Brenner B (1988) Renal circulatory and nephron function in experimental acute renal failure. *Acute renal failure*. BM Brenner and JM Lazarus editors Second edition: 67-89
31. Zager RA (1991) Myoglobin depletes renal adenine nucleotide pools in the presence and absence of shock. *Kidney Int* 39: 111-9
32. Zager RA, Burkhardt KM, Conrad DS, Gmur DJ (1995) Iron, heme oxygenase, and glutathione: effects on myohemoglobinuric proximal tubular injury. *Kidney Int* 48: 1624-34

33. Paller MS (1988) Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol* 255: F539-44
34. Shah SV, Walker PD (1988) Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 255: F438-43
35. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV (1991) Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 9833-7
36. Guidet B, Shah SV (1989) Enhanced in vivo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation by rat kidney in glycerol-induced renal failure. *Am J Physiol* 257: F440-5
37. Guidet BR, Shah SV (1989) In vivo generation of hydrogen peroxide by rat kidney cortex and glomeruli. *Am J Physiol* 256: F158-64
38. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF (1984) Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 74: 1156-64
39. Guidet B, Staikowsky F, Offenstadt G, Amstutz P (1991) Rôle des prostanoïdes et des métabolites actifs de l'oxygène au cours du syndrome de défaillance multi-viscérale. In syndrome de défaillance multi-viscérale. Monographie de la Société de Réanimation de Langue Française: 69-86
40. Blachar Y, Fong JS, de Chadarevian JP, Drummond KN (1981) Muscle extract infusion in rabbits. A new experimental model of the crush syndrome. *Circ Res* 49: 114-24
41. Braun SR, Weiss FR, Keller AI, Ciccone JR, Preuss HG (1970) Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubule necrosis. *J Exp Med* 131: 443-60
42. Gonzalez D (2005) Crush syndrome. *Crit Care Med* 33: S34-41
43. Kantarci G, Vanholder R, Tuglular S *et al.* (2002) Acute renal failure due to crush syndrome during Marmara earthquake. *Am J Kidney Dis* 40: 682-9
44. Demirkiran O, Dikmen Y, Utku T, Urkmez S (2003) Crush syndrome patients after the Marmara earthquake. *Emerg Med J* 20: 247-50
45. Ereke E, Sever MS, Serdengeçti K *et al.* (2002) An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience. *Nephrol Dial Transplant* 17: 33-40
46. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A *et al.* (2004) Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 15: 1862-7
47. Oda Y, Shindoh M, Yukioka H, Nishi S, Fujimori M, Asada A (1997) Crush syndrome sustained in the 1995 Kobe, Japan, earthquake; treatment and outcome. *Ann Emerg Med* 30: 507-12
48. Sever MS, Ereke E, Vanholder R *et al.* (2002) Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1942-9
49. Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, Galea S, Chiang WK (2005) Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 23: 1-7
50. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC (2004) Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 56: 1191-6
51. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP (2003) Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 29: 1121-5
52. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L (1994) Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 637-41
53. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR (2005) Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 84: 377-85
54. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztein S, Better OS (1984) Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 144: 277-80

55. (1999) From the Centers for Disease Control and Prevention. Hemolysis associated with 25% human albumin diluted with sterile water-United States, 1994-1998. *JAMA* 281: 1076-7
56. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS (2006) Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 119: 400-9
57. Szewczyk D, Ovadia P, Abdullah F, Rabinovici R (1998) Pressure-induced rhabdomyolysis and acute renal failure. *J Trauma* 44: 384-8
58. Koffler A, Friedler RM, Massry SG (1976) Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 85: 23-8
59. Oh MS (1993) Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 63: 255-7
60. Better OS (1990) The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron* 55: 97-103
61. Akmal M, Bishop JE, Telfer N, Norman AW, Massry SG (1986) Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis with and without acute renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 137-42
62. Knochel JP (1981) Serum calcium derangements in rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 305: 161-3
63. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR (1981) The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1, 25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 305: 117-23
64. Corwin HL, Schreiber MJ, Fang LS (1984) Low fractional excretion of sodium. Occurrence with hemoglobinuric- and myoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 144: 981-2
65. Cooper PN, Tapson J, Morley AR (1992) Immunoperoxidase techniques and histology in the diagnosis of rhabdomyolysis related acute renal failure. *J Clin Pathol* 45: 825-7
66. Zager RA (1996) Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 49: 314-26
67. Better OS, Stein JH (1990) Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825-9
68. Zager RA (1992) Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest* 90: 711-9
69. Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM (1997) Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 19: 283-8
70. Dubrow A, Flamenbaum W (1988) Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria. Acute renal failure. BM Brenner and JM Lazarus editors Second edition: 279-93
71. Knottenbelt JD (1994) Traumatic rhabdomyolysis from severe beating-experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma* 37: 214-9
72. Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH (1979) The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Intern Med* 139: 801-5
73. Owen CA, Mubarak SJ, Hargens AR, Rutherford L, Garetto LP, Akeson WH (1979) Intramuscular pressures with limb compression clarification of the pathogenesis of the drug-induced muscle-compartment syndrome. *N Engl J Med* 300: 1169-72
74. Shaw AD, Sjolín SU, McQueen MM (1994) Crush syndrome following unconsciousness: need for urgent orthopaedic referral. *BMJ* 309: 857-9
75. McQueen MM, Court-Brown CM (1996) Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression. *J Bone Joint Surg Br* 78: 99-104
76. Duman H, Kulahci Y, Sengezer M (2003) Fasciotomy in crush injury resulting from prolonged pressure in an earthquake in Turkey. *Emerg Med J* 20: 251-2
77. Feinfeld DA, Cheng JT, Beysolow TD, Briscoe AM (1992) A prospective study of urine and serum myoglobin levels in patients with acute rhabdomyolysis. *Clin Nephrol* 38: 193-5
78. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV (2004) Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 188: 801-6



# Troubles de l'hémostase et insuffisance rénale

C. Pépion

## Introduction

Les anomalies de l'hémostase développées au cours de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique (IRC) ont largement été étudiées en raison de l'incidence élevée des complications hémorragiques et thrombo-emboliques observées au cours de l'évolution de la maladie. Toutefois, la physiopathologie des troubles de l'hémostase survenant chez ces patients reste débattue en raison d'une grande variabilité interindividuelle, et certainement aussi à cause de la diversité des pathologies qui conduisent à l'insuffisance rénale. Cependant, les anomalies de l'hémostase observées au cours de l'insuffisance rénale semblent être indissociables d'un état inflammatoire accru, et ont en commun d'être associées à un dysfonctionnement endothélial aboutissant à activer les mécanismes de la coagulation.

## Insuffisance rénale chronique

Les troubles de l'hémostase primaires expliquent le syndrome hémorragique qui est identifié depuis longtemps chez ces patients. Plusieurs anomalies du métabolisme endothélial et plaquettaire ont été décrites, aboutissant à une altération des interactions plaquettes-endothélium et à des troubles de l'agrégation plaquettaire. L'anémie, la réduction de l'élimination rénale de certaines molécules, des modifications du métabolisme du NO et de l'acide arachidonique, ainsi que des anomalies de l'expression de certains récepteurs plaquettaires, semblent en être les principaux déterminant (1-7). Ces troubles de l'hémostase sont partiellement mais inconstamment corrigés par la dialyse.

Mais paradoxalement, l'étude des anomalies de l'hémostase des patients en insuffisance rénale terminale a révélé un état prothrombotique, objectivé par une activation permanente de la coagulation associée à un déficit relatif de la

fibrinolyse (8-10). Ces anomalies contribuent à expliquer les complications thrombotiques et l'incidence des pathologies cardio-vasculaires particulièrement élevée dans cette population.

Les modifications des paramètres de l'hémostase qui surviennent au cours de l'IRC sont nombreuses, et ont longtemps été ajoutées les unes aux autres sans qu'il ne soit possible d'établir une relation entre elles. Ce n'est seulement qu'en 1996 que Mezzano suggérait qu'il existait une relation entre les troubles de la coagulation et de la fibrinolyse d'une part et les anomalies de l'hémostase primaire d'autre part (11). Une étape supplémentaire a été franchie plus récemment, avec les études s'intéressant à l'inflammation et la fonction endothéliale chez ces patients.

Les liens entre la dysfonction endothéliale, l'inflammation et les modifications de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique apparaissent aujourd'hui de plus en plus évident. En effet, les marqueurs d'un dysfonctionnement endothélial (modifications des concentrations plasmatiques de facteur Willebrand, de thrombomoduline ou encore de PAI-1) apparaissent à un stade précoce de la maladie et sont constamment décrits au cours de l'IRC (12). Les trois déterminants importants qui sont associés à ce dysfonctionnement endothélial semblent être l'intensité de l'inflammation systémique, le degré de stress oxydatif, et l'hyperhomocystéinémie si elle est présente (13-15). Chacun de ces paramètres engendre des dommages endothéliaux et interfère de manière directe avec l'hémostase rendant compte finalement de l'activation des plaquettes, de la coagulation et du déficit relatif de la fibrinolyse.

## **Insuffisance rénale aiguë**

Au cours des atteintes rénales aiguës, l'identification des troubles de l'hémostase directement induite par la dégradation de la fonction rénale est plus difficile, en raison des effets souvent majeurs de la maladie causale sur l'hémostase et d'un syndrome de défaillance multiviscérale fréquemment présent. Cependant, comme au cours de l'IRC, il apparaît que la dysfonction endothéliale, l'inflammation et l'activation de la coagulation sont intriquées au cours de l'IRA. De plus, alors que les situations pathologiques conduisant à l'IRA sont nombreuses, elles ont le plus souvent en commun d'être associés à des degrés variables à une vasoconstriction rénale, à des lésions tissulaires d'ischémie, à une inflammation locale ou systémique, et enfin à l'activation de la coagulation.

### **Ischémie/reperfusion**

Il est clairement démontré que l'altération de la fonction rénale après un épisode ischémique n'est pas seulement la conséquence de la nécrose tissulaire initiale. Au décours d'une ischémie, la reperfusion rénale induit les mécanismes

de l'inflammation et d'apoptose cellulaire, jouant un rôle majeur dans l'évolution de l'insuffisance rénale (16, 17).

L'augmentation des taux de  $\text{TNF-}\alpha$  joue un rôle central dans les mécanismes inflammatoires et l'aggravation des lésions tissulaires observés après un épisode d'ischémie/reperfusion rénale (18). Dans le même temps, il semble exister une dépression du système anti-inflammatoire, avec en particulier une diminution durable de l'expression de l'IL-10, aboutissant à un déséquilibre de la balance de l'inflammation (18).

L'endothélium est la cible principale des phénomènes observés au cours de l'ischémie/reperfusion. La dysfonction endothéliale qui en résulte pourrait être expliquée initialement par les modifications histologiques de l'endothélium qui sont observées après une ischémie rénale (19-21). La dysfonction endothéliale induirait à un stade précoce un trouble de la vasomotricité et conduirait localement à l'activation de la coagulation et à la majoration de l'inflammation. Il se constituerait alors un véritable cercle vicieux aboutissant finalement à majorer l'insuffisance rénale, puisque l'ensemble de ces modifications conduirait à aggraver l'ischémie et les lésions tissulaires observées (22).

## **Dysfonction endothéliale et activation de la coagulation**

La modification de l'expression endothéliale de marqueurs tels le facteur Willebrand (vWF), la thrombomoduline ou le PAI-1, signe la dysfonction ou le dommage endothélial et témoigne d'un changement des propriétés normalement anticoagulantes de l'endothélium au cours de l'IRA (23).

En 1965, Vassalli et McCluskey suggéraient déjà que l'activation de l'hémostase jouait un rôle dans l'évolution de l'IRA au cours des atteintes glomérulaires (24) et des études plus récentes ont permis d'observer que la thrombose de la microvascularisation rénale est fréquemment associée aux modifications histologiques observées (25, 26). L'étude des différents facteurs de l'hémostase chez ces patients montre en effet qu'il existe une activation de la coagulation comme en témoigne l'augmentation des taux plasmatiques de fibrinopeptide A, de fragments F1+2, de complexes thrombine-anti-thrombine ou encore de D-dimères (23, 27, 28). Une diminution des taux plasmatiques en anticoagulants naturels (anti-thrombine III, protéine C et protéine S) est fréquemment retrouvée (29). Une diminution de production endothéliale de NO, signe précoce de la dysfonction endothéliale (30), induit localement des troubles de la vasomotricité mais pourrait aussi contribuer indirectement à activer la coagulation par diminution de l'activité inhibitrice du NO sur les cytokines de l'inflammation qui induisent l'expression du facteur tissulaire (FT).

Cet état procoagulant observé au cours de l'IRA est associé à une inhibition relative de la fibrinolyse dans laquelle PAI-1 semble jouer un rôle central. L'élévation des taux plasmatiques de PAI-1 est l'anomalie de l'hémostase la

plus constante (27). Certains auteurs incriminent cet inhibiteur des sérine-protéases dans la pathogénie de l'IRA, puisque l'augmentation de l'expression de PAI-1 est associée à l'augmentation des dépôts de fibrine intravasculaires observée sur les coupes histologiques pratiquées au cours de certaines glomérulonéphrites ou vascularites (31). L'état prothrombotique qui résulte de ce déséquilibre de la balance coagulation/fibrinolyse contraste cependant avec une thrombopathie caractérisée par une activation plaquettaire permanente et est objectivée par des anomalies de l'agrégation plaquettaire variable d'un patient à l'autre.

## Inflammation et hémostasie

Les études expérimentales et cliniques ont bien mis en évidence la relation qui pouvait exister entre l'inflammation et la coagulation au cours de l'IRA. L'état inflammatoire semble être directement impliqué dans le déséquilibre de la balance hémostatique et dans la dysfonction endothéliale observés chez ces patients (23).

Ces résultats concordent avec les observations qui établissent d'une manière générale l'inter-relation entre les mécanismes de l'inflammation et de l'hémostase (32-34). Les interactions entre ces deux systèmes sont nombreuses. L'inflammation induit une activation des mécanismes de la coagulation et une inhibition de la fibrinolyse. Elle entraîne d'autre part l'inhibition des voies d'anticoagulation naturelles en diminuant notamment l'expression endothéliale de thrombomoduline et du récepteur de la protéine C (PC) et en inhibant les effets de l'antithrombine III (AT).

L'importance de la relation entre la voie d'anticoagulation naturelle de la PC ou de l'AT et l'inflammation a été étudiée dans la pathogénie des atteintes viscérales liées aux phénomènes d'ischémie/reperfusion (35). L'administration de PC activée ou d'AT diminue en effet les lésions d'ischémie/reperfusion après clampage du pédicule rénal, et le mécanisme évoqué est celui d'une diminution de la synthèse de  $\text{TNF-}\alpha$  (36, 37). L'AT et la PCa ont d'ailleurs été proposés comme traitement adjuvant au sepsis sévère, dans le but de limiter le processus inflammatoire, mais jusqu'à présent seul l'administration de PCa a montré un bénéfice chez les patients les plus graves (38). L'activité anti-inflammatoire de la PCa pourrait s'exercer de manière indirecte par les biais d'une diminution de la formation de thrombine qui est impliquée dans l'activation des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles et des mastocytes.

## Conclusion

L'IRA et l'IRC sont associées à un état prothrombotique caractérisée par une anomalie de la balance coagulation/fibrinolyse. L'endothélium ainsi que l'inflammation semblent être au centre des troubles de l'hémostase observés chez

ces patients. L'inflammation et l'ischémie tissulaire modifient la structure et le fonctionnement endothélial. Le changement des propriétés de l'endothélium conduit à l'activation des mécanismes de la coagulation et au renforcement du processus inflammatoire, amenant à entretenir un cercle vicieux responsable de l'aggravation des lésions tissulaires.

## Références

1. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Neild GH (1988) Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 60: 83-7
2. Santos MT, Valles J, Marcus AJ *et al.* (1991) Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest* 87: 571-80
3. Zwaginga JJ, MJ JJ, de Groot PG *et al.* (1991) Defects in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding disorder can be attributed to factors in plasma. *Arterioscler Thromb* 11: 733-44
4. Noris M, Benigni A, Boccardo P *et al.* (1993) Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 44: 445-50
5. Kozek-Langenecker SA, Masaki T, Mohammad H *et al.* (1999) Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia. *Kidney Int* 56: 299-305
6. Pietrzak I, Komarnicki M, Zaremba-Drobnik D (2001) Platelet aggregation and prostaglandin metabolism in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 38: S111-4
7. Moal V, Brunet P, Dou L *et al.* (2003) Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1834-41
8. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F *et al.* (1991) Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res* 64: 81-90
9. Nakamura Y, Tomura S, Tachibana K *et al.* (1992) Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis. *Clin Nephrol* 38: 90-6
10. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M (1998) Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in acute and chronic renal failure. *Thromb Haemost* 80: 722-4
11. Mezzano D, Tagle R, Panes O *et al.* (1996) Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 76: 312-21
12. Gris JC, Branger B, Vecina F *et al.* (1994) Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 46: 807-13
13. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG *et al.* (2003) Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 18: 892-8
14. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY *et al.* (2004) Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 43: 244-53
15. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD (2005) Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation. *Clin Chem Lab Med* 43: 1026-31
16. Halloran PE, Homik J, Goes N *et al.* (1997) The "injury response": a concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 29: 79-81
17. Raafat AM, Murray MT, McGuire T *et al.* (1997) Calcium blockade reduces renal apoptosis during ischemia reperfusion. *Shock* 8: 186-92

18. Daemen MA, van de Ven MW, Heineman E, Buurman WA (1999) Involvement of endogenous interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 67: 792-800
19. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL (2001) Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F887-99
20. Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T *et al.* (2002) Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F1140-9
21. Sutton TA, Mang HE, Campos SB *et al.* (2003) Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F191-8
22. Molitoris BA, Sutton TA (2004) Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 66: 496-9
23. Garcia-Fernandez N, Montes R, Purroy A, Rocha E (2000) Hemostatic disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and associated acute renal failure (ARF). *Thromb Res* 100: 19-25
24. Vassalli P, McCluskey RT (1965) The Coagulation Process and Glomerular Disease. *Am J Med* 39: 179-83
25. Kanfer A. (1992) Glomerular coagulation system in renal diseases. *Ren Fail* 14: 407-12
26. Carraway MS, Welty-Wolf KE, Miller DL *et al.* (2003) Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1200-9
27. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak D *et al.* (1996) Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb Res* 83: 351-61
28. Stefanidis I, Frank D, Maurin N (1998) Hemostasis activation markers in acute renal failure. *Ren Fail* 20: 147-55
29. Davenport A (1997) The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis* 30: S20-7
30. Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E (2004) NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin Nephrol* 24: 316-23
31. Eddy AA (2002) Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F209-20
32. Esmon CT (2004) The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res* 114: 321-7
33. Chu AJ (2006) Role of tissue factor in thrombosis. Coagulation-inflammation-thrombosis circuit. *Front Biosci* 11: 256-71
34. Strukova S (2006) Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci* 11: 59-80
35. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW *et al.* (2005) Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis: effects of activated protein C and thrombin inhibition. *Crit Care* 9 Suppl 4: S33-7
36. Mizutani A, Okajima K, Uchiba M, Noguchi T (2000) Activated protein C reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation. *Blood* 95: 3781-7
37. Mizutani A, Okajima K, Uchiba M *et al.* (2003) Antithrombin reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation through promotion of prostacyclin production. *Blood* 101: 3029-36
38. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF *et al.* (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699-709

# La régénération après insuffisance rénale aiguë : données récentes

M.-N. Péraldi

## Introduction

Après un épisode de nécrose tubulaire aiguë, le rein a la capacité de guérir totalement sur le plan fonctionnel. Cette guérison spontanée survient grâce à :

- la disparition du mécanisme responsable de l'insuffisance rénale aiguë (arrêt du toxique ou disparition de l'ischémie, à condition toutefois que cette ischémie n'ait pas été trop sévère et source de lésions irréversibles) ;
- des mécanismes inflammatoires et non inflammatoires de réparation.

Cependant, tous les segments du néphron n'ont pas la même capacité de régénération, et il est difficile d'affirmer que toutes les structures lésées du rein vont avoir une restitution *ad integrum*. Si la récupération fonctionnelle est la règle après un épisode de nécrose tubulaire aiguë dont la cause est contrôlée, la récupération totale de chacune des structures et des fonctions du néphron reste non prouvée, du fait notamment de l'absence de tests permettant de mesurer le nombre de néphrons qui ont régénéré après une nécrose tubulaire aiguë.

## Preuves expérimentales de la régénération des cellules tubulaires

La mort de la cellule tubulaire et sa régénération sont les événements principaux caractérisant la nécrose tubulaire aiguë (NTA). D'une manière générale, une cellule a deux façons de mourir : l'apoptose et la nécrose.

Dans le cas des NTA humaines, peu de données sont disponibles concernant les lésions d'apoptose, qui sont cependant présentes de façon indiscutable dès la phase initiale de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), suggérant l'induction de

lésions précoces de l'ADN, notamment dans les cellules des tubules contournés proximaux, cellules dont les capacités de réparation de l'ADN semblent dépassées (1). Cependant, la lésion principale observée est la nécrose de certaines cellules. En effet, après une souffrance ischémique ou toxique, on observe une diminution du nombre et de la hauteur de la couche de cellules épithéliales. Ces cellules semblent plus tassées et contiennent souvent des vacuoles. Certaines sont en voie de nécrose et il existe de nombreux débris cellulaires nécrotiques dans les lumières tubulaires, lumières éventuellement obstruées par ces débris. La présence de ces débris cellulaires va favoriser l'afflux de cellules phagocytaires et déclencher un ensemble de réactions qui vont aggraver les lésions des cellules tubulaires : libération d'enzymes lysosomiales, libération de cytokines, production locale de dérivés actifs de l'oxygène, etc. Ces différents mécanismes inflammatoires vont favoriser par amplification une extension des lésions nécrotiques de proche en proche (2). Mais, contrairement aux cellules glomérulaires, les cellules épithéliales tubulaires ont la capacité de régénérer pour reconstituer un néphron normal ou quasi normal. Dans les NTA, un point anatomo-pathologique important à considérer pour la régénération est l'état de la membrane basale tubulaire. En effet, l'existence de ruptures de la membrane basale tubulaire est associée à la sévérité du tableau clinique, mais aussi à une diminution de la capacité de régénération et donc de guérison.

La plupart des études qui portent sur les mécanismes de régénération après IRA sont donc centrées sur les mécanismes de réparation de la cellule tubulaire.

À l'état normal, le turnover des cellules épithéliales rénales est relativement lent (autour de 3 semaines dans une étude chez l'homme) et peu intense. L'activité de régénération cellulaire mesurée par un marqueur tel que le *proliferative cell nuclear antigen* (PCNA) après une agression rénale est beaucoup plus importante, pour peu que le mécanisme lésionnel ait cessé. Dans les modèles d'IRA ischémique chez le rat, la régénération des tubules débute dès le 2<sup>e</sup> jour. Après 10 jours, l'activité de régénération est intense et 50 % des tubules ont déjà régénéré. Alors que la créatininémie est redevenue normale dès le 12<sup>e</sup> jour, la régénération tubulaire mesurée par l'activité mitotique persiste jusqu'à la fin de la 4<sup>e</sup> semaine (3).

Mais les mécanismes de réparation cellulaire ne se limitent pas à la mitose. En effet, les revues récentes impliquent au moins cinq mécanismes pour expliquer la réparation cellulaire (2, 4) :

- les mitoses des cellules adjacentes aux cellules lésées ;
- l'activation et la prolifération de cellules souches présentes dans le rein ;
- la migration dans le rein de cellules souches extrarénales ;
- la dédifférentiation de cellules épithéliales en cellules fibroblastiques (par exemple après ruptures des membranes basales tubulaires) ;
- la transdifférentiation de cellules fibroblastiques en cellules épithéliales.

Pour chacun de ces mécanismes, différents médiateurs ont été impliqués, rendant très complexes les mécanismes de régénération.

Dans la littérature récente, les deux grands médiateurs impliqués dans la réparation sont les facteurs de croissance et les cellules souches.



## Facteurs de croissance

Depuis les années 1980, l'expression et le rôle de nombreux facteurs de croissance ont été étudiés dans différents modèles expérimentaux ischémiques ou toxiques de NTA. Ainsi, dans ces modèles, l'*epidermal growth factor* (EGF), le *platelet derived growth factor* (PDGF) ou l'*hepatocyte growth factor-scatter factor* (HGF-SF) ont permis chez l'animal de diminuer la sévérité et la durée de l'insuffisance rénale aiguë (5, 6). Aucune étude positive n'est cependant disponible chez l'homme. Ces facteurs de croissance agissent en favorisant la régénération cellulaire, mais aussi en favorisant la migration cellulaire et pour l'HGF-SF en favorisant la différenciation cellulaire et la morphogenèse. Ce dernier facteur joue certainement un rôle primordial dans la guérison de l'IRA car il a des effets régénératifs et anti-fibrosants supérieurs à ceux observés avec les autres facteurs de croissance étudiés (7). En effet, dans le modèle de ligature transitoire de l'uretère chez la souris, on observe initialement des lésions de NTA. Rapidement, la cellule tubulaire se dédifférencie et acquiert un phénotype fibroblastique (synthèse de fibronectine et de vimentine), favorisant la fibrose rénale observée en deux semaines. Si l'animal est traité par HGF-SF avant la ligature ou juste après levée de l'obstacle, la NTA est moins sévère, il n'y a pas de dédifférenciation des cellules épithéliales et il n'y a pas de fibrose séquellaire.

Ces études soulignent et élargissent le rôle des facteurs de croissance : activité mitotique favorisée, mais aussi modifications phénotypiques cellulaires qui, selon la sévérité des lésions, vont ou non durer et favoriser la fibrose.

En cas de nécrose tubulaire sévère avec ruptures des membranes basales tubulaires, les facteurs de croissance impliqués dans la régénération ne permettent pas la reconstitution d'un épithélium tubulaire. Il y a alors accumulation locale de matrice extracellulaire et lésions de fibrose, en partie médiées par le TGFβ (8).

D'autres facteurs de croissance qui n'ont pas pour cibles habituelles les cellules épithéliales se sont avérés impliqués dans la réparation après lésions rénales.

- C'est le cas par exemple du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dont l'expression est augmentée dans les modèles d'ischémie-reperfusion. Le VEGF s'oppose aux lésions et à la perte des capillaires du rein. Son rôle précis après NTA reste à déterminer.

- C'est également le cas de l'érythropoïétine, qui a pour avantage d'être déjà largement utilisée chez l'homme. Dans un modèle de NTA ischémique (ligature artérielle transitoire) et dans un modèle de NTA toxique (injection de sels de platine), l'administration aux animaux d'érythropoïétine dès le début de l'atteinte rénale a permis un raccourcissement de la durée de l'insuffisance rénale et la présence de lésions de sévérité moindre. Dans ces modèles, la synthèse d'érythropoïétine pourrait être diminuée par des médiateurs inflammatoires tels que le TNFα ou l'interleukine-1, tout deux exprimés localement à la phase initiale de l'IRA (9). Chez l'homme, plusieurs études sont en cours dans les tubulopathies associées aux non-reprises de fonction après greffe rénale.

Ces facteurs de croissance, VEGF et érythropoïétine, semblent moduler surtout les lésions vasculaires et inflammatoires d'ischémie-reperfusion. Dans ces modèles, interviennent une série de réactions biochimiques centrées en partie sur l'expression du facteur de transcription appelé l'*hypoxia inducible factor* (HIF). Cette molécule est produite en situation d'ischémie par de nombreux types cellulaires grâce à l'action d'une enzyme : la HIF prolyl hydroxylase. La HIF est alors synthétisée et stimule entre autres la synthèse d'érythropoïétine. Des modulateurs de la HIF prolyl hydroxylase sont actuellement en cours d'essai dans diverses pathologies, et devraient être testés prochainement chez l'homme dans les NTA post-transplantation rénale.

## Cellules souches et régénération rénale

Une cellule souche a par définition le potentiel de se différencier en toutes les cellules de l'organisme. Des expériences menées chez la souris ont montré que l'injection de cellules souches marquées dans un rein de souris embryonnaire aboutissait à la présence de cellules tubulaires proximales dérivées de ces cellules souches, cellules proximales normales avec expression de Na-K-ATPase basolaterale et de transporteurs spécifiques du tubule proximal au pôle apical (10).

De même, les cellules souches de souris, traitées par de l'acide rétinoïque, de l'activine A et du Bmp7 (antagoniste du TGFβ) se différencient en cellules mésodermiques rénales et, une fois injectées à des embryons de souris, continuent à se différencier en cellules tubulaires rénales (11).

Les cellules souches hématopoïétiques ont elles aussi la capacité de se différencier en cellules d'autres organes. Chez l'homme, on a pu mettre en évidence, dans le greffon rénal, des cellules dérivées de la moelle osseuse de la donneuse chez un patient ayant reçu une greffe rénale provenant d'un donneur de sexe féminin.

Plusieurs modèles expérimentaux accordent aujourd'hui un rôle important aux cellules souches dans la régénération des cellules rénales (12, 13).

- Dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez des souris femelles, après injection de cellules souches hématopoïétiques marquées provenant d'une souris male, on retrouve des cellules XY au niveau du segment S3 du tubule proximal, segment le plus sensible à l'ischémie.

- Dans le même modèle, les cellules contenant un chromosome Y sont présentes dans le tubule proximal mais aussi dans le tubule collecteur, dans les cellules endothéliales, dans les cellules mésangiales, dans les cellules épithéliales glomérulaires et dans les cellules interstitielles rénales.

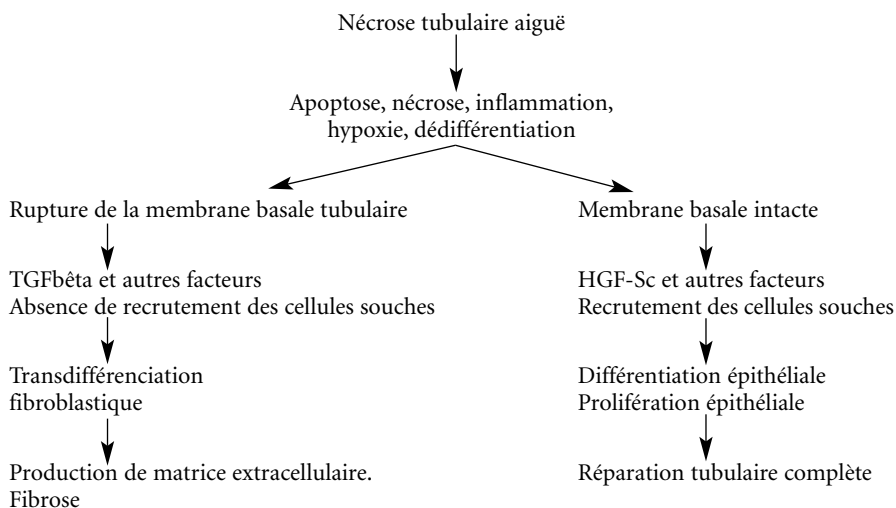
- Les cellules mésenchymateuses non différenciées, injectées dans les veines de souris ayant reçu du cisplatine et ayant une IRA, participent également à la régénération tubulaire et raccourcissent la phase d'IRA, probablement en se différenciant en cellules tubulaires. Ces cellules mises en culture sécrètent de grandes quantités d'HGF-SF, molécule peut-être responsable d'une partie des effets bénéfiques observés (14).

Ces résultats obtenus avec des cellules souche restent cependant controversés : la mise en évidence de ces cellules dans le sang circulant et dans l'organe malade n'est pas retrouvée par tous les auteurs. Mais ces cellules, lorsqu'elles sont mises en évidence sont très peu nombreuses. Un des médiateurs de la mobilisation des cellules souche serait le G-CSF, qui est augmenté dans la circulation après ischémie-reperfusion. Mais l'administration exogène de G-CSF dans le même modèle aggrave les lésions, probablement à cause de l'afflux de polynucléaires et de l'inflammation locale qui en découle.

Les études les plus récentes font intervenir, non plus les cellules souches venant de la moelle osseuse, mais les cellules souches résidentes intrarénales. En effet, dans un modèle ischémique chez des souris femelles, recevant ou non de la moelle d'une souris mâle, la régénération tubulaire se fait essentiellement à partir de cellules immatures intrarénales de sexe féminin, et non pas à partir des cellules masculines injectées. Chez l'animal adulte, la présence de cellules « potentiellement souche » a été mise en évidence au niveau de la papille rénale. Ces cellules, très actives à la phase de réparation de l'IRA, constitueraient « le réservoir » de cellules souches intrarénales (15, 16).

En conclusion, ces données restent préliminaires, et on ne sait toujours pas si l'injection de moelle accélère la guérison des NTA. De même, l'existence formelle d'une cellule souche rénale, présente au sein du parenchyme, et capable de se différencier en les vingt-cinq types cellulaires présents dans le rein, reste à confirmer. Il est cependant raisonnable de penser que le rein « abrite » des cellules capables de se différencier en cellules tubulaires après une agression rénale, différenciation facilitée par la synthèse locale de facteurs de croissance, comme par exemple l'érythropoïétine.

Les principaux mécanismes impliqués dans la régénération cellulaire après NTA sont résumées dans la figure 1.



**Fig. 1** – Les principaux événements observables au cours des nécroses tubulaires aiguës.

## Régénération des cellules rénales en dehors de la nécrose tubulaire aiguë

La régénération rénale a été essentiellement étudiée dans les modèles de NTA. Pourtant, d'autres causes d'atteintes rénales aiguës sont totalement réversibles : certaines glomérulonéphrites aiguës endo-et-extracapillaires postinfectieuses, la pyélonéphrite aiguë, l'obstacle urétéral, le rejet aigu d'allogreffe, ou encore certaines néphropathies vasculaires. Dans ces néphropathies, le TGFβ et le *connective tissue growth factor* (CTGF) sont les deux médiateurs principaux impliqués dans les lésions de cicatrisation et dans la fibrose rénale en cas de non-réversibilité.

Dans les modèles expérimentaux se rapprochant de certaines de ces pathologies, comme dans les NTA, les facteurs de croissance et les cellules souches interviennent dans la cicatrisation des lésions (17).

Par exemple, dans les glomérulonéphrites aiguës endo-et-extracapillaires postinfectieuses chez l'homme, des lésions d'apoptose glomérulaire sont présentes. Dans le modèle de glomérulonéphrite induite chez l'animal par injection d'un anticorps anti-Thy1, la phase d'apoptose des cellules mésangiales et d'inflammation locale est suivie d'une phase de régénération mésangiale et de disparition progressive de l'inflammation, restaurant une architecture glomérulaire normale. Dans d'autres modèles, la raréfaction des capillaires est corrélée à l'insuffisance rénale chronique et à la fibrose, mais cette raréfaction est inconstante, soulignant le rôle du VEGF dans des modèles d'IRA en dehors de la NTA. Dans les modèles d'obstacle chronique, le blocage du TGFβ (par la molécule Bmp7) limite la fibrose.

À côté du rôle des facteurs de croissance, là encore, les cellules souches semblent jouer un rôle important. En effet, une étude récente montre, dans un modèle murin, la guérison des lésions glomérulaires du syndrome d'Alport (anomalie constitutionnelle de la membrane basale glomérulaire) après greffe de moelle osseuse, suggérant le rôle des cellules souches dans la synthèse de la membrane basale glomérulaire.

Ces expériences et d'autres montrent que la capacité de « guérison » n'est pas limitée aux cellules tubulaires et que le dogme du caractère irréversible de la fibrose rénale et donc de l'insuffisance rénale chronique est battu en brèche. Le meilleur exemple est celui de la néphropathie diabétique : les lésions de glomérulosclérose peuvent en effet régresser après optimisation du contrôle glycémique ou après greffe de pancréas.

## Conclusion

La régénération rénale, majeure après NTA, ne se limite pas à la régénération des cellules tubulaires. C'est cependant au niveau des cellules tubulaires qu'elle est le plus manifeste. Pour accélérer cette régénération, deux voies de recherche thérapeutiques se développent : l'utilisation de facteurs de croissance, avec peut-être en premier lieu, chez l'homme, l'érythropoïétine, et la « manipulation » de cellules souches (injection ou stimulation des cellules souches résidentes rénales) pour favoriser la prolifération mais aussi la différenciation, nécessaires à la guérison des lésions rénales.

## Références

1. Yang B, Johnson TS, Thomas GL *et al.* (2001) Expression of apoptosis-related genes and proteins in experimental renal scarring. *J Am Soc Nephrol* 12: 275-88
2. Mene P, Polci R, Festuccia F (2003) Mechanisms of repair after kidney injury. *J Nephrol* 16: 186-95
3. Bonventre JV (1993) Mechanisms of ischemic renal failure. *Kidney Int* 43: 1160-78
4. Humes HD, Lake EW, Liu S (1995) Renal tubule cell repair following acute renal injury. *Miner Electrolyte Metab* 21: 353-65
5. Lameire N (2005) The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:197-210
6. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996) Acute renal failure. *N Engl J Med* 334: 1448-60
7. Matsumoto K, Nakamura T (2002) HGF: renotropic role and potential therapeutics for renal diseases. *Kidney Int* 59 2023-38.
8. Morisey J, Hruska K, Guo G *et al.* (2002) Bmp-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol* 13: S14-S21
9. Rossert J, Eckardt KU (2005) Erythropoietin receptors: their role beyond erythropoiesis. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1025-8
10. Marc E. De Broe (2005) Tubular regeneration and the role of bone marrow cells: "stem cell therapy" a panacea? *Nephrol Dial Transplant* 20: 2318-20
11. Al-Awqati Q, Oliver JA (2002) Stem cells in the kidney. *Kidney Int* 6:387-95
12. Ito T, Suzuki A, Okabe M *et al.* (2001) Application of bone marrow-derived stem cells in experimental nephrology. *Exp Nephrol* 9:444-50
13. De Broe ME (2006) Tubular regeneration and the role of bone marrow cells/ Stem-celle therapy- a panacea? *Nephrol Dial Transplant* 20: 2318-20
14. Yang J, Liu Y (2002) Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 13: 96-107
15. Yang J, Liu Y (2001) Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol* 159: 1465-75
16. Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, Martens TP, Al- Awqati Q (2004) The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 114: 795-804
17. Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T *et al.* (2001) The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 12: 1401-9

# Protection rénale pharmacologique

G. Cheisson

## Introduction

Il existe de très nombreuses définitions de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans la littérature (1). Parmi celles-ci, on retiendra celle qui divise l'IRA en trois catégories. L'IRA « pré-rénale » est la conséquence d'une diminution de la perfusion rénale qui va être responsable d'une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG), l'IRA « post-rénale » est liée à une obstruction des voies urinaires dont la cause est intrinsèque ou extrinsèque et l'IRA « rénale » qui affecte les structures du greffon : les glomérules, les tubules, l'interstitium et les vaisseaux. L'IRA est une affection grave avec un taux de mortalité qui reste élevé, autour de 50 à 70 % variant selon la cause et les comorbidités associées, sans amélioration notable au cours des dernières années. Actuellement, si la dialyse a transformé le pronostic de ces patients, la mortalité reste élevée notamment lorsque l'IRA s'inscrit dans un tableau de défaillances multiviscérales. Aussi, de nombreux traitements pharmacologiques ont été développés, s'appuyant sur les mécanismes physiopathologiques pour le traitement ou la prévention de l'IRA. Ainsi, de façon schématique, il existe cinq grands mécanismes sur lesquels une intervention thérapeutique préventive est théoriquement possible : la réduction du débit sanguin rénal, le déséquilibre de synthèse entre molécules vasodilatatrices et molécules vasoconstrictrices, l'obstacle à l'écoulement du flux tubulaire, l'inflammation et la reperfusion.

## Agents qui améliorent l'hémodynamique rénale

La pression de perfusion rénale est directement influencée par le débit cardiaque, la pression artérielle moyenne et la volémie.

On ne trouve pas dans la littérature de données suffisantes qui permettent de recommander un niveau de pression artérielle moyenne (PAM) optimal qui

assureraient au rein une pression de perfusion suffisante. Dans le choc septique, des études bien conduites mais de petits effectifs ont montré qu'il n'y avait pas de différence sur la fonction rénale que la PAM soit à 65 ou 80 mmHg mais qu'elle devait être supérieure à 65 mmHg (2, 3). L'hypovolémie et la diminution du débit cardiaque sont des facteurs de risque de développer ou d'aggraver une IRA, particulièrement dans les situations à risque (4). Dans la plupart des travaux, le remplissage vasculaire fait partie du traitement ou de la prévention de l'IRA. Ainsi, la première stratégie thérapeutique dans la prévention de l'IRA va passer par le maintien d'une pression artérielle systémique et le maintien d'un transport artériel en oxygène, par la correction d'une hypovolémie vraie ou relative grâce au remplissage vasculaire plus ou moins associé à l'utilisation de vasopresseurs.

## Produits de remplissage

### *Cristalloïdes et colloïdes*

Le choix d'un produit de remplissage et sa stratégie d'utilisation sont à l'origine d'une littérature très abondante et contradictoire dans laquelle on dégage deux grands débats.

- La controverse opposant les cristalloïdes et les colloïdes est ancienne mais reste d'actualité puisqu'à l'origine d'une abondante littérature sans qu'aucune étude ne permette de privilégier les uns ou les autres.

- La deuxième controverse concerne les colloïdes et le choix entre gélatine et hydroxyléthylamidon (HEA). Les effets des HEA sur la fonction rénale ont fait l'objet de nombreuses publications depuis plusieurs années. Il convient cependant de distinguer deux situations bien distinctes : le contexte périopératoire ou la réanimation et le cas particulier de la transplantation rénale. On définit habituellement les HEA par leur poids moléculaire (PM) et leur degré de substitution (DS), caractéristiques physicochimiques qui jouent un rôle important dans leur pharmacocinétique.

Dans le cadre de la transplantation rénale, des lésions de néphrose osmotique ont été observées sur des biopsies de rein transplantés pour lesquels le donneur avait été réanimé avec des HEA. Ces lésions semblaient plus fréquentes que dans une série historique où les donneurs n'avaient pas reçu d'HEA (5). Une étude prospective randomisée, comparant une gélatine à un HEA (200/0,6), a montré une moins bonne récupération de la fonction rénale après transplantation et une plus grande fréquence des patients nécessitant une hémodialyse dans le groupe de reins exposés à l'HEA (6). Cependant, le suivi à long terme des patients inclus dans cette étude ne montrait pas de différence significative de fonction rénale avec un recul de 5 à 6 ans (7). Ces études ont été contredites à la même époque et plus récemment par d'autres travaux (8-10). En effet, Coronel *et al.* en 1996 n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'administration d'HEA (200/0,6) et la fonction rénale. Ils concluaient que le statut hémodynamique du donneur était

tout aussi important sur l'incidence de ces lésions que le soluté de remplissage choisi. Ainsi, dans le cadre de la transplantation rénale, l'emploi des HEA de haut poids moléculaire a mis en évidence une majoration de la fréquence des lésions de néphrose osmotique sans corrélation démontrée avec le pronostic fonctionnel du greffon et que, comme le suggère la Conférence d'experts SFAR-SRLF de 2004 sur la prise en charge du patient en état de mort encéphalique, la restriction concernant l'Elohes® précédemment exprimée ne saurait concerner les HEA de poids moléculaire moyen et bas degré de substitution.

Dans le cadre de la période périopératoire, l'utilisation d'HEA comme soluté de remplissage fait également l'objet de controverses quant aux conséquences pour la fonction rénale. De nombreuses études, dans de multiples situations chirurgicales (urologique, orthopédique ou aortique où l'incidence de l'IRA post opératoire est élevée) incluant des collectifs importants de malades, n'ont pas mis en évidence de majoration de l'incidence d'altération de la fonction rénale postopératoire (11-15). Il a même été montré que l'utilisation de posologies supérieures à celles recommandées d'un HEA de bas PM et bas DS n'avait pas d'impact sur la fonction rénale par rapport à l'administration des posologies habituelles (33 mL/kg/j) (15).

Dans le contexte de la chirurgie aortique, une étude rapporte un effet délétère de l'administration d'HEA sur la fonction rénale (16). Les auteurs retrouvaient une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé à partir de la formule de Cockcroft à j3 et j5 postopératoire. Cependant, l'HEA utilisé était un HEA de haut poids moléculaire et de degré de substitution élevé (650/0,75), rendant ainsi difficile la comparaison aux études où les HEA de nouvelle génération étaient utilisés.

Dans le contexte de la réanimation, une étude multicentrique randomisée a comparé les effets d'un HEA (200/0,6) à ceux d'une gélatine sur la fonction rénale de patients en sepsis sévère et en choc septique, ayant une fonction rénale préalablement altérée (143 [88-203]  $\mu\text{mol/L}$  dans le groupe HEA vs 114 [91-175]  $\mu\text{mol/L}$  dans le groupe gélatine) (17). L'administration d'HEA apparaissait être un facteur de risque indépendant d'IRA mesurée sur des différences de créatininémies plasmatiques, sans retentissement sur l'évolution des patients, mesurée en termes de mortalité, nécessité de dialyse ou durée de séjour. Par ailleurs, dans une étude réalisée dans une population de 300 patients traumatisés ou septiques, aucune différence d'évolution de la créatininémie durant les 5 premiers jours n'a été observée, que les patients reçoivent un HEA 200/0,5 ou de l'albumine (12). Dans une autre étude chez 45 patients polytraumatisés qui recevaient de façon randomisée un HEA (250/0,45) ou une gélatine, il n'a pas été observé de différence des valeurs de créatininémie ou de débit urinaire, mais il existait une diminution significative du syndrome de fuite capillaire et une augmentation du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (18).

Aussi, dans les contextes du prélèvement d'organes, du périopératoire et de la réanimation, il n'apparaît pas dans l'état actuel des connaissances une justification à appliquer le principe de précaution, qui a conduit à retirer les HEA de haut poids moléculaire du marché, aux molécules de nouvelle génération. C'est la



conclusion à laquelle sont arrivées, en 2004, la Conférence de consensus sur la protection rénale périopératoire et la Conférence d'experts SFAR-SRLF sur la prise en charge du sujet en état de mort encéphalique. Dans ces situations où l'hémodynamique systémique peut être altérée ou dans les situations à risque d'IRA, il est indispensable de restaurer une perfusion rénale. Le choix du produit de remplissage ne paraît pas déterminant par rapport à l'obtention de cet objectif.

Par ailleurs, nous retrouvons aussi la notion de remplissage vasculaire dans les situations où il est pratiqué une injection de produits de contraste iodés. S'appuyant sur les résultats d'études expérimentales, Merten *et al.* ont conduit une étude prospective et randomisée où 119 patients ont reçu, avant l'injection de produit de contraste, soit du chlorure de sodium, soit du bicarbonate de sodium (19). Les résultats retrouvaient une incidence significativement supérieure de néphropathie mesurée par une augmentation d'au moins 25 % de la créatininémie dans le groupe chlorure de sodium par rapport au groupe bicarbonate de sodium. Cette étude reste à confirmer par d'autres études pour pouvoir préconiser l'utilisation de bicarbonate de sodium dans ce type d'indication.

### **Notion d'hyperhydratation**

L'hyperhydratation et la diurèse forcée sont souvent évoquées dans les nécroses tubulaires aiguës (NTA) d'origine toxique qui font l'objet d'un autre chapitre de cet ouvrage. Ainsi, une hyperhydratation peut être indiquée lors de l'administration de certaines molécules comme le platine, l'amphotéricine B, le méthotrexate, les sulphonamides ou l'aciclovir pour prévenir ces NTA.

Les causes endogènes sont représentées par la précipitation de pigments, de cristaux ou de protéines. La myoglobine, libérée par les myocytes lors des rhabdomyolyses, peut être à l'origine de NTA par deux mécanismes associant une toxicité directe au niveau des cellules tubulaires et une réduction du flux sanguin dans la médulla externe. La diurèse forcée et l'alcalinisation étaient considérées depuis de nombreuses années comme les éléments fondamentaux de la prise en charge en prévenant notamment la précipitation de la myoglobine dans les tubules rénaux (20). Cette attitude semble aujourd'hui remise en cause depuis la publication de l'étude de Homsy *et al.* (21). Dans cette étude rétrospective incluant 24 patients présentant une rhabdomyolyse modérée (CPK < 3 300 UI/L au maximum), la prise en charge comportait soit une hyperhydratation seule, soit une hyperhydratation associée à du mannitol et une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium en intraveineux. La fonction rénale redevenait normale dans les mêmes délais (48 à 72 heures) dans les deux groupes alors que le traitement avait débuté moins de 48 heures après le début de la rhabdomyolyse. Les auteurs concluaient que l'administration de mannitol et de bicarbonate de sodium n'avait pas d'effet bénéfique supplémentaire par rapport à l'hyperhydratation seule. Aucune étude clinique randomisée sur un effectif suffisant ne nous permet actuellement de conclure de façon formelle sur l'utilisation d'un soluté particulier dans cette situation, mais une hydratation voire une hyperhydratation sont classiquement recommandées.

Dans le contexte périopératoire, le concept d'hyperhydratation est ancien, fondé sur des études qui s'intéressaient aux débuts de la transplantation rénale. Par la suite, ce concept a été développé dans le but de prévenir une dysfonction rénale et le maintien d'une stabilité hémodynamique en périopératoire. Il n'a pas été démontré de bénéfice à une hyperhydratation et certains auteurs ont même affirmé qu'elle pouvait être délétère sur les autres organes (22-24). Ainsi, sur les données actuelles, la conférence de consensus sur la protection rénale périopératoire a conclu que l'hyperhydratation n'avait aucun rôle protecteur sur la fonction rénale en périopératoire.

Plus récemment, dans le but d'améliorer la réhabilitation postopératoire, il est apparu qu'en réduisant les apports hydriques périopératoires, il existait une diminution de la morbidité notamment respiratoire et une meilleure reprise de la fonction digestive (25, 26). Cependant, cette notion d'hydratation restrictive doit être modérée par les effets délétères potentiels sur la fonction rénale. En effet, la fonction rénale n'est pas un critère principal de jugement de plusieurs de ces études et les conséquences rénales de ces stratégies restrictives sont donc difficilement appréciables.

## **Albumine**

L'analyse de 61 patients qui présentait une IRA nécessitant une dialyse a montré que les facteurs pronostiques prédictifs de mortalité en analyse multivariée étaient l'oligurie, l'hypotension, un taux de fibrinogène bas, une maladie cardiaque ou néoplasique mais que l'albuminémie était un facteur indépendant (27).

L'utilisation d'albumine pour le remplissage vasculaire ne s'accompagne d'aucune mortalité mais elle n'a pas montré sa supériorité par rapport aux autres colloïdes (28). Si son pouvoir expansif est très intéressant grâce à la pression oncotique générée, elle ne peut pas être considérée en France comme un soluté de remplissage et ses indications sont limitées. Cependant, pour certains auteurs, le remplissage par albumine aurait des effets bénéfiques sur la fonction rénale des patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire avec infection du liquide d'ascite et dans le syndrome hépato-rénal (29, 30).

## **Vasopresseurs**

### **Noradrénaline**

La noradrénaline est un vasoconstricteur puissant par stimulation des récepteurs vasculaires  $\alpha$ -adrénergiques, entraînant ainsi une augmentation de la pression artérielle systémique. L'effet vasoconstricteur de la noradrénaline est aussi retrouvé au niveau du rein chez le sujet normal et il pourrait sembler paradoxal de proposer ce traitement dans la prévention ou le traitement de l'IRA (31, 32). En fait, l'effet vasoconstricteur rénal de la noradrénaline n'a pas été montré dans les situations de vasodilatation ou d'hypotension artérielle

systémique. Une étude a montré que l'administration intraveineuse de noradrénaline (0,2-0,4 µg/kg/min), chez le chien en choc septique, produisait au contraire une élévation du flux plasmatique rénal et une baisse des résistances vasculaires rénales (33). Ceci était expliqué par une élévation de la pression artérielle systémique responsable d'une diminution du tonus sympathique (par le baroréflexe) au niveau du rein. Un autre travail chez le chien s'est intéressé aux effets spécifiques de la noradrénaline sur la vascularisation rénale (34). Les auteurs ont montré, chez des chiens en choc septique, que la noradrénaline produisait une diminution des résistances vasculaires rénales et une élévation du débit plasmatique rénal, indépendamment de l'élévation de la pression artérielle systémique. Chez l'homme, plusieurs études chez des patients en choc septique ont rapporté une diminution de la créatinine et de l'urée plasmatiques, de la fraction excrétée de sodium et une augmentation significative de la diurèse et de la clairance de la créatinine, lorsque les patients recevaient de la noradrénaline comparativement aux autres catécholamines (35-37). Plus récemment, l'équipe de Martin a confirmé ces données antérieures dans une étude prospective concernant 26 patients traumatisés crâniens ou en choc septique (38). Les patients recevaient de la noradrénaline sur des objectifs de PAM pour le choc septique ou de PPC pour le traumatisme crânien. Les auteurs mettaient en évidence chez les patients septiques une amélioration de la fonction rénale avec une augmentation significative de la diurèse, de la clairance de la créatinine et une diminution de la créatininémie alors qu'aucun de ces paramètres n'était affecté chez les patients traumatisés crâniens. Ils concluaient que la noradrénaline avait des effets positifs sur la fonction rénale des patients septiques mais qu'elle n'avait aucun effet significatif sur la fonction rénale de patients non septiques à fonction rénale normale. Dans une autre étude, la même équipe a comparé chez des patients en choc septique deux niveaux de PAM et leurs effets sur l'oxygénation tissulaire et la fonction rénale (2). Ainsi, 28 patients en choc septique traités par noradrénaline étaient randomisés pour obtenir une PAM à 65 ou 85 mmHg. Il apparaissait une augmentation de l'index cardiaque dans le groupe PAM 85 sans aucune autre modification des paramètres d'oxygénation tissulaire ou de la fonction rénale. Ainsi, la noradrénaline paraît être le vasoconstricteur de choix pour restaurer l'hémodynamique rénale des patients en choc septique.

### ***Dobutamine***

La dobutamine est une catécholamine non synthétisée par l'organisme et qui n'a pas d'effet direct sur le rein. Elle agit principalement sur le cœur par la stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques et entraîne une vasodilatation périphérique par sa stimulation sur les récepteurs  $\beta_2$ . Ainsi, les bénéfices décrits sur la fonction rénale de la dobutamine sont dus à l'augmentation du débit cardiaque et secondairement de la pression de perfusion rénale dans les situations cliniques où le débit cardiaque est abaissé. Une étude a comparé, chez des sujets à haut risque de développer une IRA, les effets sur la fonction rénale de

l'administration de dobutamine ou de dopamine (39). Sur 18 patients recevant en aveugle une perfusion de dopamine, de dobutamine ou d'un placebo, il était mis en évidence une élévation de la diurèse pendant l'administration de dopamine sans augmentation de la clairance de la créatinine. En revanche, comparée au groupe contrôle, l'administration de dobutamine entraînait une augmentation de la clairance de la créatinine sans augmentation de la diurèse. La dobutamine ne paraît pas avoir d'effet protecteur propre sur la fonction rénale.

## **Dopamine**

Il s'agit d'une catécholamine endogène dont les effets pharmacologiques varient avec la dose perfusée. Chez le sujet normal, à de faibles posologies de perfusion (0,5-1  $\mu\text{g/kg/min}$ ), elle stimule les récepteurs dopaminergiques localisés sur les cellules musculaires des vaisseaux rénaux et entraîne une vasodilatation. À des posologies de 2-3  $\mu\text{g/kg/min}$ , il existe un effet inotrope positif par stimulation des récepteurs  $\beta$ -1 cardiaques. À des posologies plus élevées, la dopamine stimule les récepteurs  $\alpha$  des cellules musculaires lisses des vaisseaux périphériques et provoque une vasoconstriction systémique. En pratique, il existe une grande variabilité entre les individus et ces courbes dose-effet ont été établies chez des sujets sans défaillance rénale et ne sont peut-être pas toujours adaptées aux situations pathologiques. Cependant, pendant des années, la dopamine a été considérée comme un protecteur rénal sans que l'on puisse tirer de conclusions solides des travaux expérimentaux, ou portant sur de petites séries non randomisées de patients. Dans la plupart des études, les patients recevaient souvent en association un diurétique et/ou un soluté de remplissage vasculaire, ce qui complique l'interprétation des résultats. Il apparaît, dans ces études anciennes, que la dopamine entraînait une augmentation du débit plasmatique rénal, de la filtration glomérulaire, de la diurèse et de la natriurèse et inhibait directement la réabsorption tubulaire proximale du sodium (40). Récemment, une étude prospective et randomisée a comparé l'administration de dopamine à la posologie de 2  $\mu\text{g/kg/min}$  à un placebo, chez 328 patients septiques présentant au moins un des critères de dysfonction rénale suivants : diurèse  $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ , créatininémie  $> 150 \mu\text{mol/L}$  ou élévation de plus de 80  $\mu\text{mol/L}$  en 24 h (41). Durant le traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le pic et l'élévation de créatininémie, le recours à une épuration extrarénale ainsi que sur les durées de séjour en réanimation, à l'hôpital et sur la mortalité. Les auteurs concluaient donc que la dopamine administrée à doses dopaminergiques ne prévenait pas une dysfonction rénale chez les patients septiques à risque d'IRA.

Dans le contexte périopératoire, dans les chirurgies à risque d'IRA comme la chirurgie cardiaque ou vasculaire, l'administration de dopamine ne prévient pas l'apparition d'une IRA postopératoire comparée au groupe contrôle (42). Une méta-analyse récente sur l'utilisation de faibles doses de dopamine pour prévenir ou traiter une IRA a été publiée à partir de 58 études dont 17 étaient randomisées. Ces études avaient évalué au moins l'un des critères suivants : la

mortalité, la nécessité de recourir à une épuration extrarénale (EER), la survenue d'une IRA et la dégradation de la fonction rénale (43). Les résultats ont montré qu'il n'existait pas de différence significative entre le groupe de patients ayant reçu de la dopamine et le groupe contrôle pour aucun des critères cités. Par ailleurs, il apparaît que la dopamine peut être responsable d'effets indésirables potentiellement sévères à type d'ischémie myocardique, artérielle périphérique ou gastrique ou de troubles du rythme (44). De plus, Van den Berghe *et al.* ont rapporté, à partir de plusieurs études, une altération de la fonction immunitaire et une suppression de la fonction hypophysaire antérieure, après administration de dopamine (45).

Ainsi, en l'absence d'autres études cliniques randomisées, il ne paraît pas licite de recommander l'utilisation de dopamine dans le seul but de prévenir ou traiter une IRA.

### **Dopexamine**

Il s'agit d'un analogue synthétique de la dopamine avec des actions agonistes sur les récepteurs  $\beta$  et les récepteurs dopaminergiques qui entraînent une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires périphériques et une élévation de la perfusion splanchnique et rénale. Quelques études se sont intéressées à l'effet protecteur de la dopexamine sur la fonction rénale, particulièrement dans la chirurgie cardiaque et vasculaire. Ainsi, chez des patients de réanimation sous noradrénaline, il apparaissait une augmentation significative de la fraction excrétée de sodium dans le groupe recevant de la dopexamine sans différence significative des autres paramètres de la fonction rénale mesurés (diurèse et clairance de la créatininémie) par rapport au groupe de patients qui recevaient de la dopamine (46). Dans une étude multicentrique, prospective et randomisée chez des patients de chirurgie abdominale, la dopexamine augmentait le débit cardiaque et l'apport d'oxygène mais ne modifiait pas la fonction rénale (47). Enfin, chez 102 patients de réanimation, il n'a pas été retrouvé d'effet de la dopexamine sur la fonction rénale appréciée par la clairance de la créatinine (48).

Il est difficile, devant ces résultats, de recommander l'utilisation de la dopexamine pour prévenir ou traiter une insuffisance rénale.

### **Fénoldopam**

Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs dopamine-1, qui entraîne une dilatation préférentielle de la vascularisation rénale et splanchnique sans modification de l'hémodynamique systémique à petites doses (49). Cette molécule a donc été à l'origine de plusieurs travaux. Ainsi, l'efficacité du fénoldopam dans la prévention de l'IRA de patients septiques a été appréciée par la diminution de son incidence, estimée sur les modifications de la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire approché par la formule de Cockcroft (50). Dans cette étude, si la durée de séjour en réanimation était

diminuée, la mortalité n'était pas différente et le recours à la dialyse n'était pas pris en compte. L'étude suivante a comparé le fénoldopam à un placebo en analysant la nécessité de dialyse à 21 jours. Les résultats n'ont pas montré de différence entre les deux groupes en termes de recours à la dialyse ou de mortalité. Cependant, une analyse secondaire montrait une différence chez les patients diabétiques (51). Ces résultats sont également retrouvés dans les domaines de la chirurgie cardiaque et dans la prévention de la néphropathie aux produits de contraste (52-54).

Devant ces résultats contradictoires, il n'existe pas de consensus pour recommander l'administration de fénoldopam dans la prévention d'une IRA. Il faut noter que cette molécule n'est pas disponible en France.

### ***Vasopressine***

La vasopressine est un vasoconstricteur puissant par activation des récepteurs V1a sur les cellules des muscles lisses, augmentant la pression artérielle systémique. Ses effets sur la fonction rénale sont complexes et associent un effet antidiurétique par stimulation des récepteurs V2 et un effet vasoconstricteur sur les artérioles efférentes glomérulaires par stimulation des récepteurs V1 (55). Il en résulte un maintien de la pression et de la filtration glomérulaires, en dépit d'une hypoperfusion rénale. Une étude s'est intéressée à 16 patients en choc septique présentant une défaillance hémodynamique. L'administration de vasopressine (0,04 unités/min sur 16 heures), malgré l'administration de catécholamines, permettait une augmentation de la pression artérielle moyenne, des résistances vasculaires périphériques et de la diurèse sans autre évaluation de la fonction rénale (56). Une autre étude randomisée, chez 24 patients en choc septique, a comparé les effets de la noradrénaline à ceux de la vasopressine et il apparaissait que la vasopressine améliorait certains paramètres de fonction rénale. À la posologie moyenne de 0,06 unités/min, la vasopressine a entraîné une augmentation significative de la diurèse et de la clairance de la créatininémie en la comparant au groupe contrôle, sans qu'elle ne modifie la fraction excrétée de sodium. Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour la PAM et de débit cardiaque (57). Enfin, une étude expérimentale chez le rat septique retrouvait une amélioration de l'hémodynamique systémique et de la fonction rénale, estimée sur la diurèse et la clairance de l'inuline (58). Enfin, il a été montré une restauration de la pression artérielle avec une amélioration de la diurèse et de la clairance de la créatinine, avec la terlipressine ou la noradrénaline chez des patients en choc septique mais sans supériorité de l'une sur l'autre (59). Ainsi, même si les résultats semblent indiquer une amélioration de la fonction rénale par la vasopressine, les études chez l'homme sont peu nombreuses et d'effectifs réduits ou utilisant des posologies différentes gênant l'interprétation. Dans l'attente de nouvelles études, l'administration de vasopressine ou de terlipressine n'est actuellement pas indiquée pour son effet de protection rénale.

Ainsi, les agents vasopresseurs peuvent être utilisés pour la correction d'une instabilité hémodynamique après optimisation du remplissage vasculaire, sans risque sur la fonction rénale. En rétablissant un niveau de pression artérielle suffisant, ils améliorent la pression de perfusion des organes et en particulier le rein, mais ils ne semblent pas avoir d'effets propres préventifs sur la fonction rénale. Cependant, chez les patients septiques, il apparaît que l'utilisation de la noradrénaline semble préférable à celle de la dopamine pour la correction de la PAM et de la pression de perfusion rénale, améliorant la fonction rénale de ces patients (35).

## **Molécules impliquées dans la balance vasoconstriction/vasodilatation**

### **Antagonistes de la vasoconstriction intrarénale**

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer la vasoconstriction intrarénale comme l'augmentation de l'activité sympathique nerveuse, la stimulation du système rénine-angiotensine, la libération d'adénosine, la formation accrue de thromboxane et d'endothéline.

Des travaux anciens expérimentaux ont étudié les effets des bêtabloquants, de la clonidine sur la fonction rénale (60-62). Certains de ces résultats étaient positifs mais ils n'ont pas été appliqués à la clinique.

### ***Bloqueurs du thromboxane***

Le thromboxane A est un médiateur important de la vasoconstriction rénale mis en évidence pour l'IRA d'origine septique ou la néphrotoxicité de la ciclosporine (63-65). L'administration d'un inhibiteur de la thromboxane synthétase réduit l'élimination du thromboxane et de ses métabolites, et augmente le débit de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal selon certains auteurs (65). D'autres auteurs ont montré les effets bénéfiques de l'administration d'huile de poisson dans un modèle de toxicité rénale de la ciclosporine et ces données ont été confirmées chez l'homme (66). Cependant, ces travaux limités n'ont pas permis de retenir les inhibiteurs du thromboxane comme un moyen préventif de l'IRA.

### ***Antagonistes de l'adénosine***

L'adénosine est présente physiologiquement dans le tissu rénal mais on la retrouve aussi lors de l'ischémie. L'adénosine augmente les résistances prégglomérulaires et abaisse les résistances artériolaires efférentes. Des travaux expérimentaux ont montré récemment le rôle de différents récepteurs de l'adénosine

dans des modèles d'ischémie rénale (67, 68). En clinique, une étude récente randomisée ne retrouvait pas d'effet de la théophylline, un antagoniste non spécifique du récepteur de l'adénosine sur la protection de la fonction rénale lors de l'utilisation de produits de contraste iodés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique préexistante, par rapport à une hydratation seule (69). D'autre part, des équipes se sont intéressées aux effets préventifs de la théophylline dans la chirurgie de l'aorte (70, 71). Ils retrouvaient un effet protecteur mais il était difficile de le distinguer des effets de l'hydratation. Les résultats de ces études sont contradictoires et il nous est difficile de conclure quant à l'effet protecteur rénal propre de la théophylline ou d'un antagoniste de l'adénosine.

### ***Antagonistes de l'endothéline***

Le rein synthétise deux isoformes de l'endothéline (ET-1 et ET-3). Après liaison à son récepteur, l'endothéline induit une augmentation du calcium intracellulaire entraînant une vasoconstriction des artérioles rénales afférentes et efférentes. Cette réactivité vasculaire est inhibée par les inhibiteurs calciques au niveau de l'artériole afférente (72). Particulièrement étudiée dans le contexte septique où des auteurs ont retrouvé une corrélation entre des taux élevés d'endothéline et la mortalité de ces malades (73), l'utilisation d'antagonistes des récepteurs à l'endothéline n'a pu apporter la preuve de son efficacité, aussi bien dans l'IRA du choc septique (74) que dans l'IRA postopératoire ou la néphropathie aux produits de contraste où son utilisation était même délétère sur la fonction rénale comparée à un placebo (75).

### ***Facteur natriurétique auriculaire***

Les peptides natriurétiques et en particulier le facteur natriurétique auriculaire (h-ANP) ont fait l'objet de nombreux travaux et revues de synthèse (76, 77). Des travaux chez l'animal ou chez l'homme ont retrouvé que des analogues du h-ANP provoquaient une vasodilatation préglomérulaire et une vasoconstriction postglomérulaire avec une augmentation du débit de filtration glomérulaire et une inhibition de la réabsorption du sodium au niveau de l'extrémité distale du tube collecteur. Cependant, leurs effets sur l'hémodynamique systémique restent un obstacle à leur utilisation. En effet, ils induisent des hypotensions artérielles importantes, engendrent une natriurèse qui complique le remplissage vasculaire et pourraient donc finalement altérer la perfusion rénale.

Les effets d'un analogue du h-ANP sur la fonction rénale de patients de réanimation oliguriques ont été étudiés (78). Cent soixante quatorze patients étaient randomisés pour recevoir des doses croissantes de peptide natriurétique ou un placebo. Malgré une augmentation de diurèse chez tous les patients, l'administration du peptide natriurétique n'a pas diminué la nécessité d'un recours à la dialyse, quelle que soit la posologie utilisée, comparée au groupe placebo.



Dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, portant chez 504 patients en IRA, la comparaison de l'administration de h-ANP de synthèse (anaritide) à un placebo a montré qu'il n'y avait pas de différence au 21<sup>e</sup> jour entre les deux groupes sur la mortalité (29 % dans le groupe traité *versus* 26 % dans le groupe placebo) et sur la survie sans dialyse (43 % dans le groupe traité *versus* 47 % dans le groupe placebo) (79). En revanche, dans le sous-groupe de patients oliguriques, il existait une augmentation significative de la survie sans dialyse dans le groupe traité : 27 % des patients traités survivaient contre 8 % dans le groupe placebo. Pour confirmer ces résultats bénéfiques chez les patients en IRA oligurique, Lewis *et al.* ont comparé dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle les effets du h-ANP (anaritide pendant 24 heures) à un placebo chez 222 patients (80). Il n'existait pas de différence significative sur la survie sans recours à la dialyse dans les 21 premiers jours et la mortalité était identique dans les deux groupes. En revanche, il existait une diminution significative entre les deux groupes de la pression artérielle systolique pendant la durée de la perfusion d'anaritide par rapport au groupe placebo.

Plus récemment, une équipe suédoise a retrouvé des résultats contradictoires dans une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle chez 59 patients de chirurgie cardiaque, en choc cardiogénique et présentant une IRA ayant reçu un analogue synthétique du h-ANP tant que la créatininémie restait supérieure à celle de l'inclusion (5,3 jours en moyenne) (81). Les auteurs retrouvaient une probabilité de dialyse significativement plus importante dans le groupe placebo et la survie sans dialyse était améliorée par le traitement par h-ANP ( $P < 0,05$ ). Cependant, la durée de séjour et la mortalité à 21 jours en réanimation n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes, ainsi que l'incidence des épisodes hypotensifs. De nombreuses critiques ont été publiées sur cette dernière étude et notamment, le petit effectif, la répartition non équivalente des diabétiques (6 dans le groupe placebo, 0 dans le groupe h-ANP) et des critères de recours à la dialyse qui incluaient une oligurie  $\leq 0,5$  mL/kg/h pendant 3 heures, critère non utilisé dans les autres études.

Dans le domaine de la transplantation rénale, des études plus anciennes retrouvaient ces mêmes conclusions (82, 83). L'utilisation en pratique clinique du h-ANP ou de ses analogues ne semble toujours pas trouver d'indications au vu des résultats contradictoires des différentes études dans l'IRA post-chirurgicale, la néphropathie aux produits de contraste ou en réanimation. Il faut mettre en balance les effets potentiellement bénéfiques sur la fonction rénale avec les effets hémodynamiques de la molécule.

## Inhibiteurs calciques

Dans des conditions d'hypoxie, le calcium intracellulaire s'élève rapidement, précédant l'apparition des lésions cellulaires. L'entrée massive de calcium dans le cytosol entraîne l'activation de nombreuses enzymes cytotoxiques comme la calpaïne et les formes constitutives de la NO-synthétase. Les inhibiteurs calciques

inhibent l'entrée du calcium dans la cellule et limitent donc ces activations enzymatiques. Ils augmentent aussi directement la filtration glomérulaire en dilatant l'artère afférente glomérulaire et exercent un effet cytoprotecteur direct (84, 85). En effet, les inhibiteurs calciques interfèrent avec le couplage excitation-contraction du muscle vasculaire lisse en inhibant l'afflux de calcium à travers les canaux voltage-dépendants de la membrane plasmique. Ainsi, l'administration intrarénale d'inhibiteur calcique améliore les capacités rénales d'autorégulation et la réponse à la stimulation nerveuse rénale (86). Plusieurs auteurs ont montré le bénéfice de leur utilisation dans le traitement de l'IRA sur des modèles animaux. Les études cliniques ont essentiellement été conduites dans le domaine de la transplantation rénale. Ainsi, un travail a comparé la fonction rénale des receveurs de greffon de 20 patients décédés et randomisés pour recevoir, avant prélèvement, du vérapamil en intraveineux ou un placebo (87). Il apparaissait que la diurèse était plus importante et qu'il existait une diminution significative de la créatininémie à j1 et j7 et un recours à la dialyse inférieur la première semaine, lorsque les greffons avaient reçu du vérapamil avant prélèvement. Une méta-analyse s'intéressant aux résultats de l'utilisation des inhibiteurs calciques dans la transplantation rénale concluait que d'autres facteurs pouvaient expliquer ces résultats bénéfiques : une moindre vasoconstriction par la ciclosporine, un effet sur les taux plasmatiques de ciclosporine et des effets immunologiques des inhibiteurs calciques (88).

En dehors du contexte de la transplantation rénale, les études sont moins nombreuses. Dans une étude randomisée publiée en 1991, Lumlertgul *et al.* ont étudié dix patients qui recevaient du furosémide et qui étaient randomisés pour recevoir, en plus du furosémide, soit du gallopamil soit un placebo (89). L'administration de gallopamil se faisait directement dans les deux artères rénales pendant 4 heures. La fonction rénale était évaluée par le temps nécessaire pour que la créatininémie à l'inclusion des patients diminue de moitié. Les résultats montraient une diurèse plus importante dans le groupe gallopamil-furosémide du 2<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour et une diminution de moitié de la créatininémie en 5,2 jours *versus* 12,6 jours dans le groupe placebo-furosémide. Le recours à la dialyse était différent dans les deux groupes : trois des cinq patients du groupe contrôle ont été dialysés alors qu'aucun ne l'a été dans le groupe gallopamil. Il faut cependant modérer les résultats de cette étude par plusieurs remarques. D'une part, l'effectif est petit et les étiologies d'insuffisance rénale peu habituelles. D'autre part, le bénéfice des inhibiteurs calciques dans l'IRA en dehors du contexte de la transplantation rénale ne semble présent que lorsque de fortes concentrations rénales du produit peuvent être obtenues. Pour obtenir de telles concentrations par voie générale, les posologies utilisées entraînent une hypotension artérielle systémique et l'administration directe d'inhibiteur calcique dans les artères rénales ne paraît pas pouvoir être une utilisation de routine. Deux autres études ont évalué l'effet protecteur rénal des inhibiteurs calciques en chirurgie cardiaque. Une première étude rétrospective montrait une plus grande mortalité chez les patients qui avaient reçu un inhibiteur calcique que chez les patients du groupe contrôle (90). La deuxième étude plus récente, conduite elle aussi en chirurgie cardiaque, montrait que le diltiazem augmentait

la diurèse, réduisait la tubulopathie estimée par une réduction de l'enzymurie mais qu'il n'y avait pas d'effet bénéfique sur les clairances de créatinine (91).

## **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Pendant une anesthésie générale, les patients traités de façon chronique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) présentent une instabilité hémodynamique plus grande et nécessitent davantage de vasoconstricteurs (92, 93). D'autre part, un travail prospectif a été mené en chirurgie aortique et a montré que le seul facteur significativement associé à une dégradation postopératoire de la fonction rénale (diminution d'au moins 20 % du DFG) était l'existence d'un traitement préopératoire par les IEC (94). L'ensemble de ces résultats explique bien l'effet délétère des IEC sur la pression de perfusion rénale durant la période périopératoire ou dans les situations à risque (hypovolémie, AINS).

Cependant, la perte du système de régulation par l'interruption de l'action de l'angiotensine II et l'effondrement de la filtration glomérulaire qui en résulte sont à mettre en balance avec l'action protectrice des IEC vis-à-vis du rein dans certaines circonstances, notamment chez le patient diabétique. Il est maintenant bien reconnu que, chez les patients diabétiques, la survenue d'une microalbuminurie, qui signe la présence d'une néphropathie diabétique, est un facteur de risque majeur d'IRA. En 2005, une méta-analyse regroupant 60 études et 7 603 patients a montré que les IEC seuls diminuaient le risque de développer une microalbuminurie chez les patients diabétiques normoalbuminuriques, et ceci indépendamment de la pression artérielle, de la fonction rénale et du type de diabète (95). Ces données ont été confirmées par des études récentes. L'étude BENEDICT a montré que les IEC avaient un effet protecteur sur le rein en diminuant l'apparition de la microalbuminurie, effet qui n'était pas retrouvé par l'association IEC- inhibiteur calcique (96, 97).

## **Diurétiques**

Les diurétiques sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement et la prévention de l'IRA sur des arguments théoriques intéressants. En effet, ils augmentent le débit urinaire favorisant l'élimination des débris cellulaires obstruant la lumière des tubules rénaux, et les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption de sodium par les cellules tubulaires de l'anse de Henlé et réduisent ainsi les besoins énergétiques de ces cellules (98).

### ***Diurétiques de l'anse***

Beaucoup de travaux ont étudié les effets des diurétiques de l'anse sur la protection de la fonction rénale dans les situations telles que l'injection de produits de contraste, la période périopératoire ou la rhabdomyolyse.

Dans le cas de la néphrotoxicité liée aux produits de contraste, on retrouve dans la littérature de nombreuses études, très différentes sur les protocoles conduits. Dans les travaux qui ont utilisé les diurétiques, on ne retrouvait pas de bénéfice à leur utilisation pour une protection rénale par rapport à l'hydratation seule (99). Salomon *et al.* ont même montré des effets délétères sur la fonction rénale lors de l'utilisation de furosémide ou de mannitol par rapport au groupe placebo : l'IRA définie par une augmentation de 44  $\mu\text{mol/L}$  de la créatininémie à 48 heures suivant l'injection de produit de contraste était présente chez 11 % des patients du groupe hydratation seule contre 28 % du groupe mannitol et 40 % du groupe furosémide.

Dans le cas de la rhabdomyolyse, les diurétiques n'apportent pas plus de bénéfice supplémentaire pour la protection rénale que les protocoles d'hyperhydratation (20, 21).

Dans le contexte périopératoire, il n'a pas été retrouvé d'effet bénéfique sur la fonction rénale en termes d'incidence d'IRA postopératoire lors de l'utilisation de diurétiques dans les situations à risque d'IRA comme la chirurgie cardiaque ou vasculaire (42, 100). Il a même été mis en évidence un effet délétère du furosémide avec un nombre de patients dialysés plus important dans le groupe recevant du furosémide (42).

Il faut noter que l'emploi des diurétiques dans l'IRA en réanimation fait aussi l'objet de controverses dans la littérature. On peut néanmoins retirer de ces débats que l'utilisation de diurétiques dans la prévention de l'IRA ne peut être faite qu'après optimisation du remplissage vasculaire, car ce traitement chez un patient hypovolémique peut aggraver voire initier une IRA, mais qu'elle ne permet ni de réduire l'incidence de l'IRA, ni sa gravité. Ainsi, comme l'a proposé la conférence de consensus sur la protection rénale périopératoire, la prescription de diurétiques dans ce contexte n'est pas justifiée.

## **Mannitol**

Il existe de nombreux travaux sur les effets du mannitol dans l'IRA après chirurgie cardio-vasculaire, transplantation rénale, chirurgie abdominale lourde ou dans les cas de rhabdomyolyse. Si le mannitol augmente la diurèse, ses effets sur l'incidence de l'IRA sont moins clairs (101).

Dans le domaine de la transplantation rénale, certaines études retrouvent des résultats intéressants lors de l'utilisation de mannitol comparée au groupe contrôle avec une diminution de l'incidence des IRA. Ces travaux sont anciens, concernant de petits effectifs et à la méthodologie incertaine (102, 103).

Dans la période périopératoire de chirurgie abdominale, par exemple, des travaux anciens avaient retrouvé un effet bénéfique, mais des études prospectives n'ont pas confirmé ces résultats (104, 105).

On ne peut conclure à un effet protecteur propre du mannitol. De plus, le mannitol peut être responsable d'effets délétères : hypervolémie initialement puis hypovolémie par la diurèse osmotique. Il a aussi été décrit des cas

d'aggravation de la fonction rénale quand il était utilisé dans la prévention de la néphropathie aux produits de contraste chez des patients diabétiques (106). Enfin, quelques cas d'IRA ont été mis en évidence par des concentrations plasmatiques de mannitol trop élevées (107).

## **Médiateurs de l'ischémie, de l'inflammation et des lésions de reperfusion**

### **Capteurs ou « scavengers » des radicaux libres**

De nombreux travaux, notamment expérimentaux, ont montré que les radicaux libres de l'oxygène sont impliqués dans les lésions cellulaires rénales au cours des NTA, qu'elles soient ischémiques ou toxiques (108). Ainsi, il apparaît que les radicaux libres ont une toxicité directe sur les cellules tubulaires rénales et que des capteurs de ces radicaux libres comme la superoxyde dismutase, le glutathion, la vitamine E ou des inhibiteurs de la production des radicaux libres comme la desferoxamine sont des molécules protectrices contre les lésions tubulaires (109, 110). Ainsi, le principe de captation de l'oxygène a été appliqué à la composition du liquide de préservation de l'Université du Wisconsin en ajoutant de l'allopurinol pour prévenir la formation de radicaux libres par la xanthine oxydase. Cependant, une étude randomisée n'a pas retrouvé d'effet bénéfique de l'administration d'allopurinol à la posologie de 250 mg/L dans le perfusat de rein pour transplantation (111). D'autres travaux se sont intéressés à l'addition de glutathion dans ces solutions de préservation et si on sait que le glutathion est normalement présent en grande quantité dans les cellules tubulaires, on ignore si sa supplémentation, qui va entraîner une augmentation du glutathion intracellulaire, a un effet bénéfique sur la fonction rénale. En effet, le produit de dégradation du glutathion, la glycine et les acides aminés apparentés sont eux aussi capables de protéger les cellules tubulaires contre l'hypoxie. Il est ainsi difficile de savoir si ces effets bénéfiques sont dus à l'effet de captation des radicaux libres plutôt qu'à la dégradation du glutathion en glycine (112, 113). De plus, il a été montré, quelques années après, que le remplacement du glutathion par de l'adénosine dans la solution de préservation UW en transplantation hépatique entraînait une protection identique (114). Enfin, une étude prospective, multicentrique, n'a pas retrouvé d'effet protecteur de la superoxyde dismutase recombinante sur la NTA après transplantation rénale par rapport à un placebo (115). Ainsi, si une réduction du délai de reprise de fonction du greffon de la solution UW a pu être observée en transplantation, il n'est pas possible actuellement d'attribuer avec certitude un effet protecteur aux substances antioxydantes (116).

## Acétylcystéine

La N-acétylcystéine (NAC) possède une activité antioxydante expliquée par sa capacité à restaurer les stocks intracellulaires de cystéine et de glutathion. C'est un capteur des radicaux libres de l'oxygène et elle diminue la synthèse des cytokines délétères pour la cellule (117). Des études publiées au début des années 2000 ont montré un bénéfice à l'utilisation de la NAC dans la prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste (118-120). La plupart de ces études, randomisées, en double aveugle, contre placebo ont été menées chez des patients insuffisants rénaux chroniques avec une fonction rénale stable. Tous les patients étaient hydratés avec des cristalloïdes mais les quantités de produits de contraste utilisées étaient différentes selon les études. Toutes ces études ont mis en évidence une réduction significative de l'incidence de l'IRA, chez les patients qui recevaient de la NAC par rapport aux patients qui recevaient un placebo. En 2002, Brophy publiait un résumé de la littérature en concluant que la NAC pourrait réduire l'incidence de la néphropathie liée aux produits de contraste, particulièrement chez les malades à risque, mais que d'autres études étaient nécessaires pour confirmer ces premiers résultats (121). À l'opposé, d'autres études ne montraient pas les mêmes résultats en faveur de la NAC par rapport aux patients ayant eu une hydratation seule avant et après administration de produits de contraste (122, 123). En 2003 et 2004, deux méta-analyses ont été publiées et ont conclu au rôle bénéfique de la NAC dans la prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste chez les patients présentant une IRA préexistante et bien hydratés (124, 125). Plus récemment, des publications remettent en cause les effets protecteurs de la NAC dans la néphropathie aux produits de contraste (126, 127) ou dans l'IRA après chirurgie aortique (128).

Ainsi, devant l'abondance des études conduites avec des protocoles d'hydratation différents, des situations à risque d'IRA multiples, même s'il n'est pas décrit d'effet indésirable grave lors de son utilisation, il est difficile de conclure définitivement à un effet protecteur propre de l'acétylcystéine. Il est en revanche admis de tous que lors d'une injection de produit de contraste, chez le patient à risque d'IRA, il était absolument nécessaire d'éviter toute hypovolémie ou déshydratation et de la corriger systématiquement le cas échéant. Les patients présentant une IRA préexistante sembleraient pouvoir bénéficier de l'administration de NAC, si elle est associée à une hydratation adéquate.

## Hormones et facteurs de croissance

Une fois lésées, les cellules tubulaires rénales ont la particularité de pouvoir se régénérer *ad integrum*. Dans les zones de tubules lésés, il existe une activité mitotique importante des cellules tubulaires indemnes, ainsi que des modifications de l'expression cellulaire et de la production de certains facteurs de croissance (129). Ces facteurs de croissance ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux : l'*epidermal growth factor*, l'*hepatocyte growth factor*, le

*transforming growth factor- $\alpha$* , le *transforming growth factor- $\beta$ 1* et l'*insulin-like growth factor I* ou IGF-I (130, 131).

### **IGF-1**

L'IGF-I a fait l'objet de quelques études chez l'homme et présente plusieurs modalités d'action : elle accélère la récupération tubulaire en stimulant la prolifération cellulaire dans les segments tubulaires lésés, elle augmente l'anabolisme et réduit le catabolisme protéique aboutissant à une production d'urée moins importante et elle entraîne une augmentation du débit plasmatique rénal et du débit de filtration glomérulaire (132, 133). Dans une étude visant à tester l'efficacité de l'IGF-I dans la prévention de l'IRA en postopératoire de chirurgies vasculaires, aortique ou rénales, 54 patients étaient randomisés pour recevoir soit de l'IGF-I soit un placebo (134). Le traitement débutait en postopératoire immédiat et durait 3 jours. Au 3<sup>e</sup> jour, il existait une différence significative de la clairance de la créatinine qui augmentait de 7 mL/min dans le groupe IGF-I alors qu'elle diminuait de 5 mL/min dans le groupe placebo. Cependant, il faut modérer ces résultats par l'absence de patients ayant développé une IRA avec un recours à la dialyse dans aucun des deux groupes. Concernant la transplantation rénale, il n'a pas été retrouvé d'effet protecteur de l'IGF-1 chez les receveurs par rapport à un groupe placebo (135). La clairance de l'inuline au 7<sup>e</sup> jour après la transplantation, la créatininémie à 6 semaines et le recours à la dialyse n'étaient pas différents entre les deux groupes étudiés.

Malgré les résultats expérimentaux encourageants, d'autres études devront être conduites chez l'homme pour pouvoir recommander l'administration de l'IGF-1 dans la prévention de l'IRA.

### **Érythropoïétine**

Une protection contre les lésions d'ischémie/reperfusion a été observée après administration d'érythropoïétine (EPO), aussi bien avant l'ischémie qu'après, juste avant la reperfusion (136, 137). Les auteurs ont retrouvé après, l'injection d'EPO à des rats, une diminution de la dysfonction rénale avec diminution de la créatininémie et augmentation de la clairance de la créatininémie et de la diurèse par rapport à un groupe placebo. Il existait aussi une diminution de la dysfonction tubulaire, estimée par la concentration urinaire de N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), une diminution de l'activité des caspases et une réduction du stress oxydatif. Ces résultats très intéressants n'ont pour l'instant pas été confirmés chez l'homme.

### **Thyroxine**

S'appuyant sur des travaux expérimentaux, la thyroxine a été proposée dans la prévention de l'IRA. Une étude randomisée, en double aveugle, a été interrompue après l'analyse intermédiaire car la mortalité était significativement augmentée dans le groupe thyroxine (138).

## Rôle de l'insuline et du contrôle glycémique

L'équipe de Louvain a évalué, en 2001, dans un travail princeps, le bénéfice d'un contrôle strict de la glycémie chez 1 548 patients de réanimation chirurgicale. Dans ce travail prospectif et randomisé, un contrôle strict de la glycémie inférieure à 6 mmol/L pendant les cinq premiers jours de la réanimation a permis une réduction spectaculaire de la mortalité par rapport à un groupe contrôle où la glycémie n'était corrigée que lorsqu'elle dépassait 11 mmol/L. Ces résultats montraient une réduction de la mortalité, mais aussi de la morbidité et notamment l'IRA significativement diminuée, estimée par un pic de créatininémie supérieur à 175  $\mu$ mol/L, un pic d'urée plasmatique supérieur à 9 mmol/L et un recours à la dialyse moins fréquent dans le groupe insulinothérapie intensive (139). Ces résultats sur l'incidence de l'IRA ont été confirmés chez 1 200 patients de réanimation médicale (140). L'équipe de Louvain explique une partie de ses résultats par une meilleure protection de l'endothélium chez les patients du groupe insulinothérapie intensive. En effet, en reprenant les données du travail princeps, ils ont mis en évidence des taux de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) et de E-sélectine significativement diminués dans le groupe insulinothérapie intensive, reflétant la réduction de l'activation endothéliale (141). D'autres équipes ont retrouvé des résultats similaires avec des effets délétères de l'hyperglycémie, mis en évidence sur des travaux expérimentaux ou chez des patients agressés, diabétiques ou non diabétiques (142-144). En effet, Melin *et al.* ont montré que chez des rats diabétiques dont ils clampaient l'artère rénale pendant 30 minutes, le traitement par insuline avant le clamage entraînait une diminution de l'apoptose, de la fibrose sur les examens histologiques, mais aussi de l'incidence de l'anurie et de l'IRA terminale et, ceci, que l'insuline soit administrée depuis plusieurs jours ou seulement quelques heures avant. Le traitement par insuline après clamage de l'artère rénale ne protégeait pas le rein contre les lésions d'ischémie/reperfusion. Depuis la publication des travaux de Van den Berghe *et al.*, il paraît licite de contrôler strictement la glycémie par l'administration d'insuline chez les patients de réanimation, puisqu'il semble exister une réduction de mortalité et des morbidités, et en particulier de l'IRA.

## Protecteurs endothéliaux

On sait que les lésions endothéliales jouent un rôle dans les lésions rénales qui conduisent à l'IRA. Des travaux expérimentaux ont récemment montré une participation du complément dans la NTA et une réduction des lésions ischémiques chez des animaux déficients en C3, C5, C6 et facteur B (145, 146). Ces effets paraissaient intéressants chez l'animal mais les données ne sont pas actuellement confirmées chez l'homme.

D'autres travaux ont mis en évidence que les molécules d'adhésion étaient aussi impliquées dans la physiopathologie de l'IRA et à l'origine d'une nouvelle voie de recherche (147). Des études chez la souris ont montré que le blocage de



molécules comme E-sélectine, P-sélectine ou ICAM-1 protégeait le rein contre les lésions d'ischémie-reperfusion (148-150).

Enfin, on peut citer les effets bénéfiques sur les lésions endothéliales d'ischémie/reperfusion, de la protéine C activée et les résultats de l'étude PROWESS sur la mortalité des patients en choc septique (151, 152). Cette large étude multicentrique avait montré une réduction de mortalité des patients en choc septique présentant plusieurs défaillances, dont une IRA, mais ces données n'ont pas été confirmées spécifiquement pour les patients présentant une IRA.

S'appuyant sur les données physiopathologiques, de nombreuses molécules ont ainsi été testées chez l'animal mais aucune d'elles n'a fait la preuve de son efficacité actuellement chez l'homme. Parallèlement à la recherche sur la modulation du stress ischémique, le préconditionnement est une importante aire de recherche actuelle. Les données récentes font apparaître des différences de résultats selon les espèces avec des pistes prometteuses chez les petits mammifères (153, 154).

## **Halogénés**

Des travaux ont montré un effet anti-inflammatoire et antinécrotyque du sévoflurane sur un modèle d'ischémie/reperfusion de culture de cellules rénales (155). Cette étude confirme les précédents travaux expérimentaux de la même équipe chez le rat, qui retrouvaient un effet protecteur des anesthésiques volatiles sur les lésions d'ischémie-reperfusion rénales (156). Actuellement, ces travaux n'ont pas été confirmés chez l'homme.

## **Conclusion**

Depuis l'avènement de la dialyse, le pronostic de l'IRA s'est considérablement amélioré. Elle permet en effet de contrôler les perturbations métaboliques et hydroélectrolytiques qui en faisaient la gravité en attendant une éventuelle récupération. Si la recherche fondamentale, expérimentale et clinique, a amélioré la connaissance des mécanismes physiopathologiques, il n'existe à l'heure actuelle que peu de traitements efficaces pour prévenir l'apparition ou le développement d'une IRA. Sur un plan pharmacologique, nous retiendrons que, parmi les vasopresseurs, l'utilisation de la dopamine ne repose sur aucun résultat clinique solide et ne paraît plus justifiée, la noradrénaline améliorerait la fonction rénale dans le choc septique. Les diurétiques augmentent la diurèse sans modification des paramètres de fonction rénale. Les autres traitements n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, sont encore du domaine de la recherche ou en cours d'évaluation en clinique humaine. Le traitement du facteur déclenchant, l'utilisation réfléchie des médicaments néphrotoxiques et l'optimisation hémodynamique restent donc les bases fondamentales de la protection rénale. Néanmoins, il apparaît

dans quelques situations particulières un bénéfice pour la fonction rénale par l'utilisation des IEC chez le diabétique et de l'insuline pour un contrôle strict de la glycémie chez les patients de réanimation.

## Références

1. Kellum J A, Levin N, Bouman C, Lameire N (2002) Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8: 509-14
2. Bourgoin A, Leone M, Delmas A *et al.* (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33: 780-6
3. Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28: 2729-32
4. Suen WS, Mok CK, Chiu SW *et al.* (1998) Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 49: 789-800
5. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A *et al.* (1993) Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 342: 248-9
6. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C *et al.* (1996) Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 348: 1620-2
7. Cittanova ML, Mavre J, Riou B, Coriat P (2001) Long-term follow-up of transplanted kidneys according to plasma volume expander of kidney donors. *Intens Care Med* 27: 1830
8. Coronel B, Laurent V, Mercatello A *et al.* (1994) Can hydroxyethylamidon be used during intensive care of brain-dead organ donors? *Ann Fr Anesth Réanim* 13: 10-6
9. Coronel B, Mercatello A, Martin X, Lefrancois N (1997) Hydroxyethylstarch and renal function in kidney transplant recipients. *Lancet* 349: 884
10. Deman A, Peeters P, Sennesael J (1999) Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1517-20
11. Godet G, Fleron MH, Vicaud E *et al.* (1997) Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 85: 1227-32
12. Boldt J, Muller M, Mentges D *et al.* (1998) Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 24: 28-36
13. Vogt N, Bothner U, Brinkmann A *et al.* (1999) Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. *Anaesthesia* 54: 121-7
14. Boldt J, Brenner T, Lehmann A *et al.* (2003) Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatin. *Intens Care Med* 29: 763-9
15. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C *et al.* (2003) Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 96: 1453-9
16. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J (2003) Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int* 64: 1046-9
17. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F *et al.* (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911-6
18. Allison KP, Gosling P, Jones S *et al.* (1999) Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *J Trauma* 47: 1114-21

19. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV *et al.* (2004) Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 2328-34
20. Better OS, Stein JH (1990) Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825-9
21. Homsi E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM (1997) Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 19: 283-8
22. Priano LL, Smith JD, Cohen JI, Everts EE (1993) Intravenous fluid administration and urine output during radical neck surgery. *Head Neck* 15: 208-15
23. Prien T, Backhaus N, Pelster F *et al.* (1990) Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 2: 317-23
24. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW (1992) Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 54: 84-8
25. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR *et al.* (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1812-8
26. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G *et al.* (2005) Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 103: 25-32
27. Wang IK, Wang ST, Lin CL *et al.* (2006) Early prognostic factors in patients with acute renal failure requiring dialysis. *Ren Fail* 28: 43-9
28. Finfer S, Bellomo R, Boyce N *et al.* (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350: 2247-56
29. Ortega R, Gines P, Uriz J *et al.* (2002) Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36: 941-8
30. Sort P, Navasa M, Arroyo V *et al.* (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-9
31. Richer M, Robert S, Lebel M (1996) Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 24: 1150-6
32. Bellomo R, Giantomasso DD (2001) Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care* 5: 294-8
33. Anderson WP, Korner PI, Selig SE (1981) Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J Physiol* 321: 21-30
34. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR (1999) Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1186-92
35. Martin C, Alaya M, Bras J *et al.* (1990) Assessment of creatinine clearance in intensive care patients. *Crit Care Med* 18: 1224-6
36. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H *et al.* (1989) Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med* 17: 1104-7
37. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G *et al.* (1993) The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intens Care Med* 19: 151-4
38. Albanese J, Leone M, Garnier F *et al.* (2004) Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126: 534-9
39. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA (1994) Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 22: 1919-25
40. Parker S, Carlon GC, Isaacs M *et al.* (1981) Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit Care Med* 9: 630-2
41. Bellomo R, Chapman M, Finfer S *et al.* (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43

42. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G *et al.* (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
43. Kellum JA (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-31
44. Denton MD, Chertow GM, Brady HR (1996) "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 50: 4-14
45. Van Den Berghe G, De Zegher F (1996) Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 24: 1580-90
46. Levy B, Nace L, Bollaert PE *et al.* (1999) Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 25: 942-8
47. Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J *et al.* (2000) Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. European Multicenter Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery. *Crit Care Med* 28: 3417-23
48. Ralph CJ, Tanser SJ, Macnaughton PD, Sinclair DG (2002) A randomised controlled trial investigating the effects of dopexamine on gastrointestinal function and organ dysfunction in the critically ill. *Intens Care Med* 28: 884-90
49. Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ *et al.* (1999) The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med* 27: 1832-7
50. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R *et al.* (2005) Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 33: 2451-6
51. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT *et al.* (2005) Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 46: 26-34
52. Bove T, Landoni G, Calabro MG, *et al.* (2005) Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 111: 3230-5
53. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA *et al.* (2003) Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2284-91
54. Sheinbaum R, Ignacio C, Safi HJ, Estrera A (2003) Contemporary strategies to preserve renal function during cardiac and vascular surgery. *Rev Cardiovasc Med* 4 Suppl 1: S21-8
55. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB (1989) Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 256: F274-8
56. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y *et al.* (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29: 487-93
57. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96: 576-82
58. Levy B, Vallee C, Lauzier F *et al.* (2004) Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H209-15
59. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33: 1897-902
60. Iaina A, Solomon S, Eliahou HE (1975) Reduction in severity of acute renal failure in rats by beta-adrenergic blockade. *Lancet* 2: 157-9
61. Solez K, Ideura T, Silvia C B *et al.* (1980) Clonidine after renal ischemia to lessen acute renal failure and microvascular damage. *Kidney Int* 18: 309-22
62. Eknayan G, Dobyan DC, Senekjian HO, Bulger RE (1983) Protective effect of oral clonidine in the prophylaxis and therapy of mercuric chloride-induced acute renal failure in the rat. *J Lab Clin Med* 102: 699-713

63. Cumming AD (1994) Acute renal failure and sepsis: therapeutic approaches. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 159-63
64. Dos Santos OF, Boim MA, Barros EJ *et al.* (1991) Nephrotoxicity of cyclosporine: the role of platelet-activating factor and thromboxane. *Lipids* 26: 1320-3
65. Smith SR, Creech EA, Schaffer AV *et al.* (1992) Effects of thromboxane synthase inhibition with CGS 13080 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 41: 199-205
66. Van Der Heide JJ, Bilo HJ, Donker JM *et al.* (1993) Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 329: 769-73
67. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M *et al.* (1996) Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 49: 1199-206
68. Lee HT, Xu H, Nasr SH *et al.* (2004) A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F298-306
69. Dussol B, Morange S, Loundoun A *et al.* (2006) A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2120-6
70. Kramer BK, Preuner J, Ebenburger A *et al.* (2002) Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 17: 910-5
71. Erley CM, Duda SH, Rehfuess D *et al.* (1999) Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1146-9
72. Edwards RM, Trizna W, Ohlstein EH (1990) Renal microvascular effects of endothelin. *Am J Physiol* 259: F217-21
73. Weitzberg E, Lundberg JM, Rudehill A (1991) Elevated plasma levels of endothelin in patients with sepsis syndrome. *Circ Shock* 33: 222-7
74. Mitaka C, Hirata Y, Yokoyama K *et al.* (1999) Improvement of renal dysfunction in dogs with endotoxemia by a nonselective endothelin receptor antagonist. *Crit Care Med* 27: 146-53
75. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM *et al.* (2000) Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 57: 1675-80
76. Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-8
77. Vesely DL (2003) Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F167-77
78. Meyer M, Pfarr E, Schirmer G *et al.* (1999) Therapeutic use of the natriuretic peptide ularitide in acute renal failure. *Ren Fail* 21: 85-100
79. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN *et al.* (1997) Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 336: 828-34
80. Lewis J, Agodoa L, Cheek D *et al.* (2001) Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38: 744-53
81. Sward K, Valsson F, Odencrants P *et al.* (2004) Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 32: 1310-5
82. Sands JM, Neylan JE, Olson RA *et al.* (1991) Atrial natriuretic factor does not improve the outcome of cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1: 1081-6
83. Radcliffe RM, Cullen CL (1991) Preservation of future options: restorative procedures on first permanent molars in children. *ASDC J Dent Child* 58: 104-8
84. Alkhunaizi AM, Schrier RW (1996) Management of acute renal failure: new perspectives. *Am J Kidney Dis* 28: 315-28
85. Schrier RW, Arnold PE, Van Putten VJ, Burke TJ (1987) Cellular calcium in ischemic acute renal failure: role of calcium entry blockers. *Kidney Int* 32: 313-21

86. Conger JD, Robinette JB, Schrier RW (1988) Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest* 82: 532-7
87. Duggan KA, Macdonald GJ, Charlesworth JA, Pussell BA (1985) Verapamil prevents post-transplant oliguric renal failure. *Clin Nephrol* 24: 289-91
88. Ladefoged SD, Andersen CB (1994) Calcium channel blockers in kidney transplantation. *Clin Transplant* 8: 128-33
89. Lumlertgul D, Wongmekiat O, Sirivanichai C *et al.* (1991) Intrarenal infusion of gallopamil in acute renal failure. A preliminary report. *Drugs* 42 Suppl 1: 44-50
90. Young E W, Diab A, Kirsh MM (1998) Intravenous diltiazem and acute renal failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 65: 1316-9
91. Piper SN, Kumle B, Maleck WH *et al.* (2003) Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 50: 285-92
92. Coriat P, Richer C, Douraki T *et al.* (1994) Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 81: 299-307
93. Ryckwaert F, Colson P (1997) Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 84: 945-9
94. Cittanova M L, Zubicki A, Savu C *et al.* (2001) The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg* 93: 1111-5
95. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC (2005) Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16: 3081-91
96. Barnett A (2006) Prevention of loss of renal function over time in patients with diabetic nephropathy. *Am J Med* 119: S40-7
97. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P (2006) Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17: S90-7
98. Heyman SN, Rosen S, Epstein FH *et al.* (1994) Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int* 45: 981-5
99. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ *et al.* (1999) A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 33: 403-11
100. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK *et al.* (1984) Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 95: 707-11
101. Kellum JA (1998) Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int Suppl* 66: S67-70
102. Wiemer GW, Bijnen Ab (1983) A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 35: 99-101
103. Van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG *et al.* (1987) Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. *Transplantation* 44: 784-8
104. Gubern JM, Sancho JJ, Simo J, Sitges-Serra A (1988) A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 103: 39-44
105. Sitges-Serra A, Carulla X, Piera C *et al.* (1992) Body water compartments in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 79: 553-6
106. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR (1994) Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 45: 259-65
107. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P (1990) Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* 69: 153-9
108. Sheridan AM, Bonventre JV (2000) Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 427-34
109. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF (1984) Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 74: 1156-64

110. Paller MS (1988) Renal work, glutathione and susceptibility to free radical-mediated postischemic injury. *Kidney Int* 33: 843-9
111. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Olson LC, Najarian JS (1977) Clinical effect of allopurinol on preserved kidneys: a randomized double-blind study. *Ann Surg* 185: 128-31
112. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Patel Y *et al.* (1996) Cytoprotection of kidney epithelial cells by compounds that target amino acid gated chloride channels. *Kidney Int* 49: 449-60
113. Weinberg JM, Roeser NF, Davis JA, Venkatachalam MA (1997) Glycine-protected, hypoxic, proximal tubules develop severely compromised energetic function. *Kidney Int* 52: 140-51
114. Yu BP (1994) Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 74: 139-62
115. Schneeberger H, Illner WD, Abendroth D *et al.* (1989) First clinical experiences with superoxide dismutase in kidney transplantation-results of a double-blind randomized study. *Transplant Proc* 21: 1245-6
116. Ploeg RJ, Van Bockel JH, Langendijk PT *et al.* (1992) Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet* 340: 129-37
117. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM (2000) Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents-a new use for an old drug. *N Engl J Med* 343: 210-2
118. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C *et al.* (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-4
119. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW (2002) Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 89: 356-8
120. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P (2002) Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 40: 1383-8
121. Brophy DF (2002) Role of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Ann Pharmacother* 36: 1466-70
122. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P *et al.* (2002) Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 40: 298-303
123. Durham JD, Caputo C, Dokko J *et al.* (2002) A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 62: 2202-7
124. Alonso A, Lau J, Jaber BL, *et al.* (2004) Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43: 1-9
125. Birck R, Krzossok S, Markowetz F *et al.* (2003) Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362: 598-603
126. Burns KE, Chu MW, Novick RJ *et al.* (2005) Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 294: 342-50
127. Barrett BJ, Parfrey PS (2006) Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 354: 379-86
128. Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R *et al.* (2006) N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 102: 1638-45
129. Bonventre JV, Weinberg JM (2003) Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 2199-210
130. Hammerman MR (1998) Potential role of growth factors in the prophylaxis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 64: S19-22
131. Hirschberg R, Ding H (1998) Growth factors and acute renal failure. *Semin Nephrol* 18: 191-207
132. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP (1993) Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 43: 387-97

133. Ding H, Kopple JD, Cohen A, Hirschberg R (1993) Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 91: 2281-7
134. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA *et al.* (1997) Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol* 272: F257-9
135. Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC *et al.* (2003) A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study postischemic ARF. *Kidney Int* 64: 593-602
136. Sharples EJ, Patel N, Brown P *et al.* (2004) Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 15: 2115-24
137. Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea S *et al.* (2004) Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney Int* 66: 983-9
138. Acker CG, Singh AR, Flick RP *et al.* (2000) A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 57: 293-8
139. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
140. Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-61
141. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D *et al.* (2005) Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 115: 2277-86
142. Melin J, Hellberg O, Larsson E *et al.* (2002) Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. *Kidney Int* 61: 1383-92
143. Moursi M, Rising CL, Zelenock GB, D'alecy LG (1987) Dextrose administration exacerbates acute renal ischemic damage in anesthetized dogs. *Arch Surg* 122: 790-4
144. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H (1999) Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99: 2626-32
145. Thurman JM, Lucia MS, Ljubanovic D (2005) Acute tubular necrosis is characterized by activation of the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 67: 524-30
146. Yamada K, Miwa T, Liu J *et al.* (2004) Critical protection from renal ischemia reperfusion injury by CD55 and CD59. *J Immunol* 172: 3869-75
147. Burne-Taney MJ, Rabb H (2003) The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 85-90
148. De Greef KE, Ysebaert DK, Persy V *et al.* (2003) ICAM-1 expression and leukocyte accumulation in inner stripe of outer medulla in early phase of ischemic compared to HgCl<sub>2</sub>-induced ARF. *Kidney Int* 63: 1697-707
149. Singbartl K, Green SA, Ley K (2000) Blocking P-selectin protects from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure. *Faseb J* 14: 48-54
150. Singbartl K, Ley K (2000) Protection from ischemia-reperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-selectin. *Crit Care Med* 28: 2507-14
151. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW *et al.* (2005) Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis: effects of activated protein C and thrombin inhibition. *Crit Care* 9 Suppl 4: S33-7
152. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF *et al.* (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699-709
153. Li FZ, Kimura S, Nishiyama A *et al.* (2005) Ischemic preconditioning protects post-ischemic renal function in anesthetized dogs: role of adenosine and adenine nucleotides. *Acta Pharmacol Sin* 26: 851-9
154. Grenz A, Eckle T, Zhang H *et al.* (2007) Use of a hanging-weight system for isolated renal artery occlusion during ischemic preconditioning in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F475-F485



155. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala CW (2006) Anti-inflammatory and anti-necrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F67-F78
156. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y *et al.* (2004) Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology* 101: 1313-24

# Diurétiques et insuffisance rénale aiguë

L. Jacob

## Introduction

L'utilité de la prescription de diurétiques dans le cadre du traitement de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est à l'origine d'une vaste littérature plus ou moins convaincante et consensuelle.

L'interprétation de cette littérature doit prendre en compte l'objectif de ce traitement. Celui-ci peut être du ressort de la prévention de la dégradation de la fonction rénale dans une situation à risque connue et identifiée ou plutôt dans le domaine du traitement d'une IRA avérée.

Dans le traitement médical d'une IRA constituée, l'évaluation de l'efficacité des diurétiques porte sur différents critères que sont la mortalité, la reprise de diurèse, le délai de récupération de la fonction rénale et la nécessité de recourir à la dialyse. Les critères d'évaluation de la prescription de diurétiques sont forcément différents selon que l'on s'adresse à une défaillance rénale aiguë isolée chez un patient sans antécédents rénaux ou, comme c'est plus souvent le cas en réanimation, à un patient en défaillance multiviscérale avec souvent une dysfonction rénale chronique préexistante (1).

Enfin, si on a pu attribuer aux diurétiques un effet gravement délétère sur la mortalité et sur la fonction rénale de patients de réanimation (2), c'est que, dans une proportion élevée de cas, l'atteinte rénale de ces patients est de type fonctionnel en rapport avec une altération de la perfusion rénale que les diurétiques ne peuvent qu'aggraver. L'indication des diurétiques ne peut en effet se discuter qu'après avoir formellement éliminé toute hypovolémie et/ou une déshydratation à l'origine de l'IRA.

## Données physiopathologiques

La majorité des IRA admises en réanimation ou survenant en période périopératoire relèvent soit d'une insuffisance rénale fonctionnelle, soit d'une nécrose tubulaire aiguë d'origine ischémique et/ou toxique (1).

## Diurétiques et obstruction tubulaire

Quel que soit le contexte étiologique, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA sont complexes et associent des modifications de l'hémodynamique intrarénale en réponse à la production de médiateurs vasoconstricteurs systémiques et/ou locaux et des phénomènes d'obstructions tubulaires secondaires aux altérations et à la destruction de l'épithélium tubulaire en réponse à l'ischémie ou aux agents toxiques (3). Dans ce contexte, l'administration de diurétiques a pu être proposée pour favoriser le maintien de la perméabilité tubulaire par un phénomène de wash-out des débris cellulaires obstructifs.

## Diurétiques et ischémie médullaire

Plus pertinente est l'hypothèse d'une influence des diurétiques de l'anse sur la balance énergétique des structures tubulaires situées dans la médullaire externe du rein. Ces structures se trouvent dans un environnement où, du fait de l'hypoxie tissulaire physiologique (4, 5), il existe une véritable fragilité vis-à-vis de tout stress ischémique.

C'est au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé que, par un mécanisme de concentration à contre-courant, se constitue le gradient osmotique cortico-médullaire permettant au rein de réguler la réabsorption d'eau libre. Cette réabsorption de sodium et de chlore se fait contre un gradient de concentration et rend compte de la consommation d'O<sub>2</sub> médullaire. Les diurétiques de l'anse, en inhibant cette réabsorption, permettraient de mettre au repos ces structures tubulaires, de diminuer le stress ischémique et de réduire les dommages tubulaires observés au cours des IRA. Expérimentalement, chez le rat, l'administration de furosémide permet d'augmenter la PO<sub>2</sub> médullaire externe confirmant cet effet métabolique (6). La traduction clinique de cette amélioration de la balance énergétique de cette portion du néphron n'a pu être confirmée dans le contexte de la prévention de l'IRA.

Néanmoins, chez l'homme, après chirurgie cardiaque et en dehors du contexte d'IRA, il a été montré que l'administration de furosémide s'accompagnait d'une réduction de 23 % de la consommation d'oxygène rénale, associée à une réduction de 28 % de la réabsorption tubulaire de sodium (7). Parallèlement, une réduction du débit de filtration glomérulaire de 12 % était rapportée. Ces résultats confirment, chez l'homme, l'effet d'épargne métabolique attribuable aux diurétiques par inhibition du transport actif de solutés au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Ils suggèrent également que la réduction de la charge filtrée, par activation du feedback tubuloglomérulaire induisant la vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule, participe à la réduction de la contrainte métabolique imposée aux structures tubulaires. Ces effets favorables sur un des déterminants physiopathologiques de l'altération de la fonction rénale n'ont pas été démontrés dans le contexte de l'IRA.

## Mécanismes d'action des diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse bloquent le cotransport Na-K-Cl au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé (8).

Tous les diurétiques sont activement sécrétés dans la lumière tubulaire par les cellules de l'épithélium tubulaire proximal. Les diurétiques de l'anse atteignent leur site d'action par voie urinaire et agissent au pôle urinaire des cellules de l'anse de Henlé.

Les diurétiques de l'anse sont fortement (> 95 %) liés à l'albumine, ce qui empêche qu'ils soient filtrés et permet qu'ils atteignent leur site de sécrétion tubulaire proximal. Les patients et les animaux hypo- ou an-albuminémiques sont susceptibles d'exprimer une résistance à l'effet diurétique du furosémide du fait d'un métabolisme rénal du furosémide libre, d'une dilution de la molécule dans le volume de distribution et d'une diminution de la concentration de la molécule au niveau de son site de sécrétion (8).

Cinquante pour cent de la dose de furosémide administrée sont sécrétés sous forme inchangée dans les urines. Le reste subit une glucuro-conjugaison au niveau rénal. Les autres diurétiques de l'anse (bumétanide-Burinex®) sont métabolisés pour 50 % au niveau hépatique. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie plasmatique du furosémide est prolongée (8).

La réponse diurétique dépend de la concentration urinaire du diurétique au site d'action. En cas d'insuffisance rénale, la quantité de diurétique sécrétée dans le tubule est significativement réduite. Ainsi, pour une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min, la quantité sécrétée n'est plus que le 1/10<sup>e</sup> de celle du sujet normal. Ceci explique que la dose administrée doit être augmentée en cas d'IRA pour obtenir l'effet natriurétique souhaité (8).

Ainsi, chez un sujet à la fonction rénale normale, une dose de 40 mg de furosémide intraveineuse entraînera une réponse maximale de 3 à 4 litres d'urines en 2 à 3 heures avec une excrétion sodée 200 à 250 mmol de sodium (20 % de la charge filtrée). En cas d'insuffisance rénale, il est recommandé de titrer la dose en fonction de la réponse urinaire observée. En administration discontinue, les doses maximales intraveineuses sont de 160 à 200 mg par injection. Des bolus de 160 à 200 mg peuvent entraîner des acouphènes qui peuvent être prévenus par l'administration lente en 20 à 30 minutes. L'administration continue peut être préférée, avec également une titration de la dose en fonction de l'effet souhaité (8).

La question de l'ototoxicité et de la posologie maximale des diurétiques de l'anse reste liée à la vitesse d'administration. Comme pour les bolus, une vitesse d'administration supérieure à 4 mg/min peut entraîner des acouphènes voire une réduction le plus souvent transitoire de l'acuité auditive. Dans les cinq études (9-13) traitant de l'administration de doses élevées – plus de 1 g – de furosémide dans l'IRA et incluant 432 patients, une réduction de l'acuité auditive a été rapportée chez six patients (1,4 %) réversible à l'arrêt du traitement chez cinq d'entre eux. Chez le 6<sup>e</sup>, le débit d'administration avait été par erreur de 12 mg/min pendant 3 jours (11). L'administration simultanée chez ces

patients de réanimation d'agents ototoxiques tels que les aminosides ou les glycopeptides peut représenter un facteur de risque d'atteinte cochléaire (11).

## **Autres agents diurétiques**

### ***Mannitol*** (14, 15)

Largement utilisé dans la pratique anglo-saxonne, l'administration de mannitol comme agent diurétique a été proposée dans les situations à risque d'IRA. Ces diurétiques osmotiques agissent en augmentant le volume du compartiment extracellulaire et par conséquent le débit sanguin rénal. Le mannitol agit également en réduisant la sécrétion de rénine et en stimulant la production rénale de prostaglandines vasodilatatrices. Bien qu'induisant une vasodilatation de l'artériole afférente et une réduction de la pression oncotique au niveau du capillaire glomérulaire, les diurétiques osmotiques n'entraînent que peu de variation de la filtration glomérulaire globale. La réabsorption de Na au niveau proximal est peu modifiée. En revanche, la quantité de soluté délivrée au niveau distal est augmentée suggérant une réduction de la réabsorption de sodium et de chlore au niveau de l'anse de Henlé. L'augmentation du débit sanguin médullaire et la « wash-out » de l'urée et des osmoles contribuant à constituer le gradient osmotique cortico-médullaire seraient le mécanisme de cet effet diurétique (16). Une limitation de l'œdème des cellules épithéliales pourrait également rendre compte d'un effet sur les phénomènes d'obstruction tubulaire.

L'utilisation de mannitol dans le cadre d'IRA oligoanurique expose, en l'absence de filtration, au risque de surcharge par augmentation majeure du volume du compartiment extracellulaire. Ces effets indésirables et l'existence d'autres alternatives thérapeutiques ne font pas du mannitol et des diurétiques osmotiques des agents utilisables dans l'IRA (8).

### ***Dopamine***

Cette amine naturelle agit sur les récepteurs dopaminergiques rénaux (DA1 et DA2) et possède des propriétés physiologiques caractérisées par une vasodilatation rénale, une augmentation de la filtration glomérulaire, une réduction de la réabsorption sodée proximale, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse. Ces effets sont également attribuables, en clinique, aux effets hémodynamiques systémiques en rapport avec l'action de la dopamine sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques. La restauration du débit cardiaque, de la pression artérielle et de la perfusion rénale peut expliquer les effets diurétiques observés (17).

Il existe maintenant un consensus international sur l'inefficacité de l'administration de dopamine à dose dite dopaminergique, dans le contexte de la prévention ou du traitement de l'IRA (18, 19).

### ***Facteur natriurétique auriculaire*** (7, 20)

Le facteur natriurétique auriculaire (h-ANP) est un facteur diurétique et natriurétique endogène qui partage ses propriétés avec d'autres peptides natriurétiques. Il induit une vasodilatation préglomérulaire, une augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Cette augmentation de la charge filtrée s'accompagne expérimentalement d'une diminution de la  $PO_2$  médullaire du fait de l'augmentation de la demande métabolique qui en résulte (21).

Chez l'homme, après chirurgie cardiaque et en dehors du contexte d'une IRA, l'administration d'h-ANP entraîne une augmentation du débit de filtration glomérulaire, de la fraction de filtration, de l'excrétion fractionnelle du sodium et du débit urinaire sans augmentation du débit sanguin rénal (7). Ces effets diurétiques s'accompagnent d'une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium (9 %) et de la consommation rénale d'oxygène (26 %). Ces données cliniques illustrent l'impact métabolique défavorable d'une intervention thérapeutique dont résulte une augmentation de la filtration glomérulaire, de la charge sodée filtrée et réabsorbée et du débit urinaire sans modification adaptée du débit sanguin rénal et de l'oxygénation des structures médullaires rénales (15). Ces données physiopathologiques expliquent les résultats négatifs des essais cliniques concernant l'effet protecteur rénal ou curatif de ces traitements dans l'IRA (22). Une étude prospective contrôlée en double aveugle, chez des patients de chirurgie cardiaque en choc cardiogénique avec IRA, a montré une amélioration de la clairance de la créatinine de j1 à j4 et une réduction significative du nombre de patients devant être dialysés (21 vs 47 %) après administration d'h-ANP *versus* placebo (20).

### ***Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, spironolactones et thiazidiques***

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) agissent en limitant la réabsorption proximale de Na et provoquent une augmentation de la quantité de soluté arrivant au niveau distal. L'activation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire induit une vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule et une réduction du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Ces effets sont à l'opposé de ceux recherchés dans la situation d'IRA (16).

Les thiazidiques agissent principalement en limitant la réabsorption de Na et de Cl au niveau du tubule distal du néphron. Cette classe de diurétique devient inefficace lorsque le débit de filtration glomérulaire devient inférieure à 30 mL/min, ce qui limite leur utilisation dans l'IRA (16).

Les antialdotérones (spironolactones) agissent par inhibition compétitive de la fixation de l'aldostérone sur son récepteur cytoplasmique au niveau de l'épithélium tubulaire distal. Ils augmentent la quantité d'eau et de sodium éliminée et la quantité de potassium réabsorbée. Ces diurétiques n'ont pas leur place dans le traitement de l'IRA (16).

## Diurétique et protection de la fonction rénale

L'administration prophylactique de diurétiques dans les situations à risques d'altération de la fonction rénale n'a pas fait la preuve d'une quelconque efficacité en termes de protection rénale.

### Néphrotoxicité des produits iodés (23)

L'exposition de patients insuffisants rénaux à des produits de contraste iodés induit le risque d'une majoration de l'altération de la fonction rénale résiduelle. L'administration contrôlée de diurétiques ou de mannitol associée à une hyperhydratation de 24 heures s'accompagne d'une majoration de l'incidence des aggravations de la fonction rénale par rapport au groupe de patients n'ayant bénéficié que de l'hyperhydratation (24). Dans l'étude PRINCE, l'administration de furosémide, de dopamine et de mannitol ne procure pas de bénéfice en termes de protection rénale par rapport à la simple hydratation des patients (25).

### Rhabdomyolyse

L'association de diurétiques de l'anse à un protocole d'hyperhydratation très important débuté très précocement n'apporte pas de protection rénale supplémentaire dans le contexte de rhabdomyolyses aiguës (26).

### Insuffisance rénale aiguë périopératoire

Au cours de la chirurgie vasculaire pour traitement d'anévrismes de l'aorte abdominale le traitement d'une oligurie peropératoire par du furosémide ou du mannitol ne réduit pas l'incidence ni l'intensité de l'altération de la fonction rénale postopératoire (27). Ceci mérite quelques commentaires. L'évaluation de la volémie peropératoire est complexe (28). La survenue d'une oligurie périopératoire doit d'abord et avant tout faire rechercher un retard de remplissage et une hypovolémie. L'optimisation de la volémie et des paramètres hémodynamiques systémiques est le traitement approprié. Dans ce contexte, le recours aux diurétiques n'est susceptible que d'aggraver ce désordre hémodynamique. Par ailleurs, l'anti-diurèse et l'anti-natriurèse sont des réponses physiologiques à l'activation des différents systèmes neurohormonaux (innervation sympathique rénale et sécrétion de catécholamines, hormone antidiurétique, système rénine-angiotensine aldostérone), contemporaine de la période opératoire et de l'augmentation de la pression intrathoracique en rapport avec la ventilation artificielle en pression positive permanente ou intermittente. Les diurétiques

dans ce contexte n'ont pas d'effet protecteur de la fonction rénale. Tout au plus peuvent-ils, dans un contexte de surcharge, permettre d'équilibrer le bilan hydrosodé.

Dans une étude prospective, contrôlée en double aveugle, chez des patients de chirurgie cardiaque, l'administration systématique de dopamine ou de furosémide, en per- et postopératoire, ne s'accompagne d'aucun effet protecteur rénal. Au contraire, l'augmentation de la créatinine est maximale chez les patients recevant des diurétiques et ce malgré un strict contrôle de la volémie par compensation volume à volume de la diurèse (29).

Au total, dans toutes les situations cliniques à risque d'IRA, l'administration prophylactique de diurétiques ne permet pas d'observer de réduction de l'incidence de survenue de l'IRA ni de sa gravité. En conséquence, comme l'a stipulé la Conférence de consensus sur la protection rénale périopératoire de 2004, la prescription de ces agents n'est pas justifiée (30).

## Diurétiques et Traitement curatif de l'IRA

La place des diurétiques de l'anse dans le traitement de l'IRA avérée a fait l'objet de nombreuses études (9-13, 31). Il se dégage de ces études que l'administration précoce de diurétiques à des patients souffrant de nécrose tubulaire aiguë permet, dans une proportion importante de cas, d'induire une diurèse. Il est néanmoins important de souligner que cet effet n'est constaté que chez des patients présentant une lésion organique du rein avec tubulopathie et que, bien évidemment, les IRA fonctionnelles et par obstruction tubulaire sont *a priori* exclues de ces études.

L'impact pronostique de la reprise d'une diurèse entraînée sous diurétiques doit être interprété avec précaution. En effet, la réduction de mortalité observée dans certaines études (32) découle du fait que sont mélangées les IRA spontanément à diurèse conservée et les IRA dont la diurèse a été relancée. L'existence d'une diurèse conservée au cours d'une tubulopathie semble traduire une agression rénale moins importante avec un pronostic global meilleur (32).

Les posologies employées pour obtenir l'effet diurétique escompté sont généralement importantes. Dans l'étude de Kleinknecht (13), portant sur 66 patients présentant une IRA organique oligurique, la dose maximale de furosémide a été de 1,2 g/j. Une réponse diurétique modeste n'est observée que chez 30 % des patients et ne réduit ni la durée moyenne d'anurie, ni les besoins de dialyse.

Dans une étude rétrospective avec comparaison de groupes historiques, l'administration de 2 g/j de furosémide a permis de relancer la diurèse chez 71 % des patients, de réduire la durée d'anurie (7 j vs 14 j), le délai nécessaire pour obtenir une diurèse supérieure à 2 000 mL/j (10 j vs 19 j) sans modifier le délai pour obtenir une restauration de la filtration glomérulaire définie comme l'obtention d'une créatinine plasmatique < 133 µmol/L (20 j vs 25 j). Ces effets ne s'accompagnaient pas de réduction de la mortalité (9).



Une efficacité diurétique est retrouvée chez 100 patients en IRA oligo-anurique après chirurgie cardiaque (31) qui sont traités par l'association furosémide, dopamine et mannitol.

Dans une étude prospective, randomisée, portant sur 56 patients chirurgicaux ou polytraumatisés, l'administration d'une dose de charge de 1 g en 4 h, puis de 2,8 g/j de furosémide jusqu'à obtention d'une créatinine plasmatique inférieure à 300  $\mu\text{mol/L}$  permet de relancer la diurèse dans les 24 heures, chez 80 % des patients contre 5 % du groupe contrôle n'ayant reçu que l'administration initiale de furosémide. La durée d'anurie et le délai pour obtenir une diurèse supérieure à 2 000 mL/j sont également réduits dans le groupe furosémide haute dose. Le délai de récupération d'une filtration glomérulaire efficace, le pourcentage de patients dialysés et la mortalité (64 vs 57 %) ne sont pas influencés par le traitement (11).

Ces résultats sont strictement superposables à ceux rapportés chez 92 patients en IRA organique oligurique traitées de façon prospective, randomisées contre placebo par du furosémide ou du torasémide (800 mg/j pendant 21 jours) (12).

Enfin, en 2004, Cantarovich publie une étude multicentrique, prospective, randomisée en double aveugle contre placebo portant sur 330 patients consécutifs en IRA organique nécessitant la dialyse (10). Tous les patients reçoivent une dose initiale de 1 g de furosémide en 4 heures. Les patients du groupe traité reçoivent ensuite une perfusion quotidienne de 25 mg/kg en 6 heures de furosémide (maximum 2 g/j). Là encore, si la reprise de diurèse est plus rapide chez les patients traités (5,7 vs 7,8 j), la mortalité globale, le nombre de patients dialysés, le nombre de dialyse par patients et le délai pour la restauration d'une filtration glomérulaire efficace ne sont pas améliorés par le traitement (10). Il est significatif de relever que si 57 % des patients traités reprennent une diurèse supérieure à 2 litres/j pendant l'étude, 33 % des patients du groupe placebo en feront autant, probablement du fait de la dose de charge initiale de diurétiques.

Récemment, le débat sur l'utilisation des diurétiques au cours de l'IRA a été marqué par une étude de cohorte suggérant une surmortalité significative attribuable aux diurétiques (2). Bien que les causes de décès ne soient pas précisées, les auteurs attribuent cette surmortalité à un retard de consultation néphrologique spécialisée et de mise en œuvre des techniques de suppléance rénale dans ce contexte. De plus, l'augmentation de la mortalité est surtout observée chez les patients non répondeurs. Enfin, malgré le calcul d'un score de « propension », les patients traités par diurétiques avant ou après la consultation néphrologique semblaient globalement présenter plus de défaillance d'organes (33).

Ce débat a été enrichi par une étude australienne portant sur 1 743 patients consécutifs présentant une IRA ou nécessitant le recours à l'EER (34). Dans cette analyse, on retrouve que 70 % des patients reçoivent des diurétiques (98 % des cas du furosémide). La mortalité brute est de 62 % des 1 117 patients traités contre 57 % des 626 patients ne recevant pas de diurétiques, l'ajustement sur les autres variables de comorbidité dans trois

modèles statistiques différents ne permet pas de confirmer une surmortalité due aux diurétiques.

## Conclusion

Le recours aux diurétiques dans le cadre de la prise en charge de l'IRA doit être discuté en fonction des étiologies et des objectifs de ce traitement.

La prescription de diurétiques ne peut se concevoir qu'après avoir formellement éliminé toute étiologie fonctionnelle en rapport avec une hypoperfusion rénale et/ou une hypovolémie. De même, les IRA obstructives doivent être reconnues précocement et traitées par levée de l'obstacle. Dans ces deux situations, les diurétiques ne peuvent qu'être délétères.

Les différentes études analysant un éventuel effet protecteur rénal de l'administration de diurétiques dans des situations à risque connues et identifiées n'ont pas pu démontrer d'effet prophylactique, à la différence des modèles expérimentaux et des potentiels effets d'épargne énergétique des diurétiques de l'anse sur les structures tubulaires médullaires les plus vulnérables vis-à-vis du risque ischémique.

L'administration de diurétiques de l'anse, dans le cadre du traitement curatif des IRA, n'a montré aucun bénéfice en termes de réduction de la mortalité, de la durée d'évolution de l'IRA, de la restauration du débit de filtration glomérulaire et de la réduction des besoins de dialyse ; aussi bien pour le nombre de patients dialysés que pour le nombre de séances de dialyse requises. Le délai de récupération d'une fonction rénale autonome n'est pas non plus amélioré.

En revanche, l'utilisation de diurétiques de l'anse permet, dans plus de deux tiers des cas, d'induire une diurèse significative et dans des délais notablement plus courts qu'en l'absence de traitement. Les posologies nécessaires pour obtenir cet effet diurétique sont nécessairement élevées compte tenu du mécanisme d'action tubulaire de ces diurétiques. L'administration continue sur 24 heures ou discontinue sur 6 heures semble donner des résultats comparables. L'effet diurétique doit être titré en adaptant la posologie et en l'absence de réponse urinaire le traitement doit être interrompu jusqu'à la reprise de diurèse qui pourra être entraînée par des doses adaptées de diurétiques. Cet effet diurétique peut contribuer à faciliter les traitements et la nutrition des patients à la phase aiguë de leur agression.

L'ototoxicité des diurétiques de l'anse est essentiellement en rapport avec le débit d'administration qui doit toujours être inférieur à 4 mg/min. De rares cas de surdité, le plus souvent mais pas toujours réversible, ont été rapportés avec des posologies moyennes ou élevées toujours en rapport avec des débits d'administration très excessifs ou l'association à d'autres agents otoxiques. La survenue d'une hypokaliémie doit être systématiquement dépistée comme chez tous les patients de réanimation en IRA.

Enfin, les autres agents diurétiques n'ont pas démontré d'effets protecteurs rénaux, d'effets sur le pronostic vital ou sur l'évolution de l'IRA.

## Références

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-8
2. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM (2002) Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288: 2547-53
3. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365: 417-30
4. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla - its implication for disease. *N Engl J Med* 332: 647-55
5. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984; 26: 375-83
6. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH (1994) Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 267: F1059-62
7. Sward K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE (2005) Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intens Care Med* 31: 79-85
8. Brater DC (1998) Diuretic therapy. *N Engl J Med* 339: 387-95
9. Cantarovich F, Galli C, Benedetti L *et al.* (1973) High dose frusemide in established acute renal failure. *Br Med J* 4: 449-50
10. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H *et al.* (2004) High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44: 402-9
11. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS (1981) High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 15: 90-6
12. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME (1997) Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2592-6
13. Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzalez-Duque LA, Fermanian J (1976) Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 17: 51-8
14. Behnia R, Koushanpour E, Brunner EA (1996) Effects of hyperosmotic mannitol infusion on hemodynamics of dog kidney. *Anesth Analg* 82: 902-8
15. Gelman S (1996) Does mannitol save the kidney? *Anesth Analg* 82: 899-901
16. Jackson EK (1995) Diuretics. In Goodman & Gilman's, eds The pharmacological basis of therapeutics ninth edition ed. New-York: Mc Graw-Hill 685-713
17. Schwartz LB, Gewertz BL (1988) The renal response to low dose dopamine. *J Surg Res* 45: 574-88
18. Bellomo R, Chapman M, Finfer S *et al.* (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43
19. Kellum JA (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-31
20. Sward K, Valsson F, Odencrants P *et al.* (2004) Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 32: 1310-5
21. Brezis M, Heyman SN, Epstein FH (1994) Determinants of intrarenal oxygenation. II. Hemodynamic effects. *Am J Physiol* 267: F1063-8
22. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN *et al.* (1997) Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculon Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 336: 828-34
23. Solomon R (1998) Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Nephrol* 18: 551-7
24. Solomon R, Werner C, Mann D *et al.* (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416-20

25. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ *et al.* (1999) A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 33: 403-11
26. Better OS, Stein JH (1990) Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825-9
27. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK *et al.* (1984) Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 95: 707-11
28. Cheisson G, Duranteau J (2005) Which benefit for patient can we expect from hyperhydration and haemodynamic per- and postoperative optimization? (II). *Ann Fr Anesth Réanim* 24: 199-205
29. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G *et al.* (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
30. Anonyme (2005) La protection rénale périopératoire; Recommandation du jury; Texte long. *Ann Fr Anesth Réanim* 24: 87-119
31. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V (2000) Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 69: 501-6
32. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS *et al.* (1977) Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296: 1134-8
33. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W (2002) Loop diuretics for patients with acute renal failure: helpful or harmful? *JAMA* 288: 2599-601
34. Uchino S, Doig GS, Bellomo R *et al.* (2004) Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-77

# **Techniques de suppléance extrarénales : place et indications**

D. Déroche, C. Vinsonneau et C. Ichai

## **Introduction**

La dialyse péritonéale, l'hémodialyse intermittente (HDI) et occasionnellement la plasmaphérèse ont été, jusqu'au début des années quatre-vingt, les techniques d'épuration extrarénale utilisées dans les services de réanimation (1). Les limites de ces différentes techniques expliquent le développement rapide des méthodes d'épuration extrarénale (EER) continues après leur description princeps en 1977 (2). Ces nouvelles modalités d'EER ont eu pour objectif d'améliorer la tolérance hémodynamique des séances, prévenir et traiter efficacement l'inflation hydrique et permettre un meilleur contrôle du syndrome urémique des patients.

Aujourd'hui, l'hémo(dia)filtration continue (HFC ou HDFC) est la méthode de suppléance rénale la plus utilisée dans le monde pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation, largement devant l'HDI (3). Pour autant, les données comparatives entre HDI et méthodes continues sont longtemps restées peu contributives en raison de problèmes méthodologiques. Des études récentes (4-6) apportent de bons éléments de comparaison en termes d'efficacité et de tolérance, permettant de dégager des indications préférentielles et de proposer une stratégie d'utilisation de ces différentes méthodes.

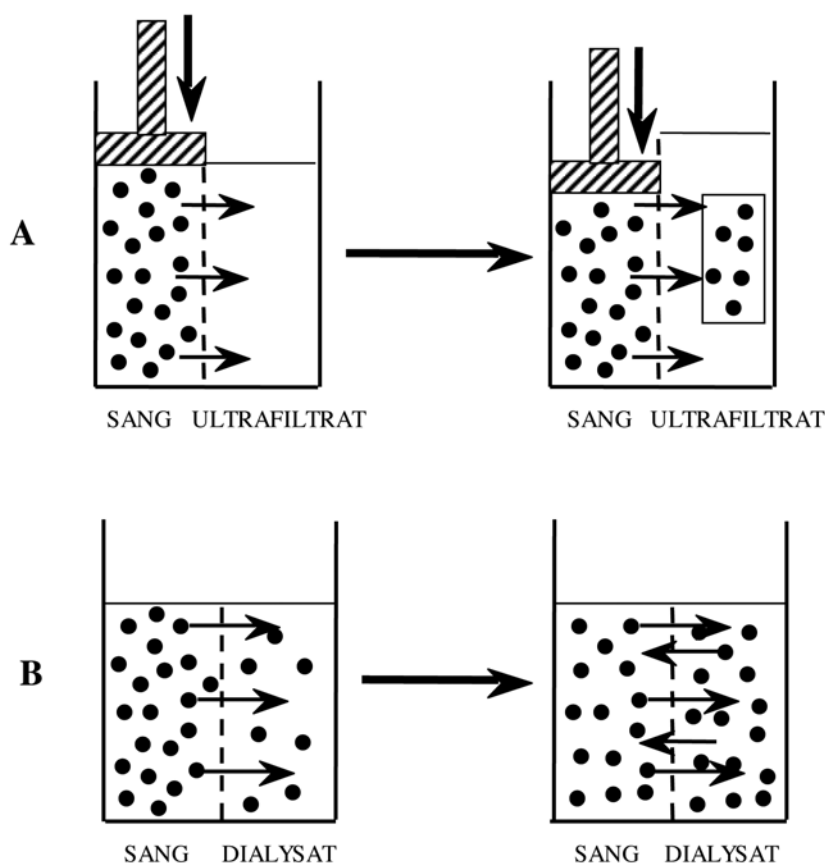
## **Principes des techniques d'épuration extrarénale**

### **Principes physicochimiques**

Quelle que soit la méthode utilisée (HFC, HDFC, HDI), il existe trois grands mécanismes physiques qui régissent les échanges à travers la membrane : la convection, la diffusion et l'adsorption (7-11). Suivant la méthode utilisée, ces différents mécanismes pourront être associés.

### Convection ou ultrafiltration

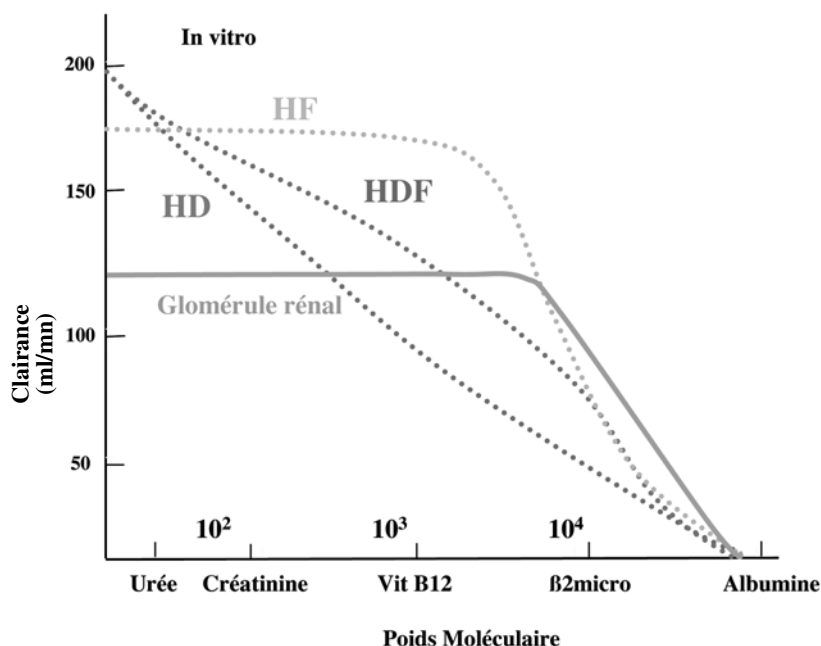
Un gradient de pression hydrostatique génère le transfert d'eau et de solutés à travers une membrane semi-perméable : c'est le débit transmembranaire de solvant qui entraîne un débit passif des solutés qu'il contient (fig. 1A). L'eau plasmatique, ayant traversé la membrane, devient ainsi l'ultrafiltrat qui contient toutes les substances de petit poids moléculaire ( $< 5\,000$  daltons) en concentration équivalente à celle du plasma. Ainsi la clairance obtenue pour les petites molécules (urée, créatinine...) est proportionnelle au débit d'ultrafiltration (UF).



**Fig. 1** – Les deux principes d'échanges au cours des techniques d'épuration extrarénale.

A. La convection = échanges par gradient de pression: le solvant entraîne passivement les solutés à travers la membrane tant que la pression transmembranaire est maintenue. B. La diffusion = échanges par gradient de concentration: les solutés passent du compartiment le plus vers le moins concentré, jusqu'à égalisation des concentrations entre les deux compartiments.

Cette efficacité modeste justifie l'utilisation continue de la méthode. Concernant les molécules de poids moyen ( $> 10$  kD), la convection permet d'en assurer une meilleure clairance qu'à l'aide de la diffusion, par effet d'entraînement lié à l'échange d'eau (fig. 2).



**Fig. 2** – Clairance des molécules en fonction de leur poids moléculaire et de la technique utilisée. HD = hémodialyse ; HF = hémofiltration ; HDF = hémodiafiltration.

Dans ces conditions, l'efficacité des échanges, en dehors des grosses molécules dépend surtout du débit d'ultrafiltration. Celui-ci dépend du débit sanguin utilisé, de la perméabilité hydraulique de la membrane, de sa surface et de la pression transmembranaire. L'efficacité des échanges convectifs dépend également du coefficient de tamisage de la membrane (perméabilité moléculaire, habituellement autour de 30 kD), ainsi que de l'interaction des solutés avec la membrane (charge électrique, capacité d'adsorption, etc.). Ainsi, on peut intervenir sur trois paramètres afin d'augmenter les échanges convectifs : élévation de la pression transmembranaire (augmenter le débit sanguin, diminuer la pression hydrostatique de l'ultrafiltrat), choix de la membrane (augmenter sa perméabilité hydraulique, sa surface et son coefficient de tamisage), augmentation de la concentration plasmatique de la substance en utilisant une réinjection en post-dilution qui induit une hémococoncentration dans la membrane.

### **Principe de diffusion**

Il est fondé sur un échange diffusif réalisé sous l'effet d'un gradient de concentration entre le secteur vasculaire et le dialysat circulant à contre-courant au sein de la membrane (fig. 1B) (7-11). Seules les substances de petit poids moléculaire traversent la membrane en allant du compartiment le plus concentré vers le moins concentré. Les molécules de taille moyenne ne sont pratiquement pas épurées par diffusion en raison d'une diffusivité trop faible (perméabilité diffusive de la membrane). L'efficacité de la méthode dépend ici surtout du gradient de concentration. Elle dépend également du poids moléculaire de la substance considérée, des interactions entre la molécule et la membrane (charge électrique), de la surface et de l'épaisseur de la membrane et des débits dialysat et sang. Ainsi, l'augmentation des échanges diffusifs peut se faire de différentes manières : choix de la membrane (surface, polarité, épaisseur), débit sanguin (élévation du débit), augmentation du gradient de concentration de la substance à épurer (dialysat).

### **Adsorption**

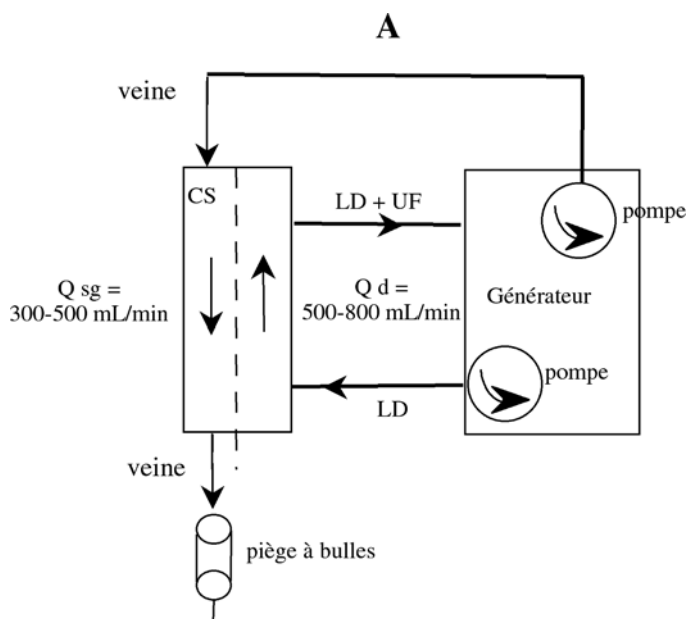
L'adsorption est un autre mécanisme à connaître, car il est probablement important au cours des états inflammatoires. Il consiste en la fixation saturable de certaines molécules directement sur la membrane (en particulier les médiateurs de l'inflammation). Ce mécanisme dépend principalement des caractéristiques individuelles des membranes et il concerne surtout les membranes de haute perméabilité. Il semblerait que les membranes en polyacrylonitrile aient un plus fort pouvoir d'adsorption que les autres membranes synthétiques (7).

## **Techniques classiques d'hémodialyse**

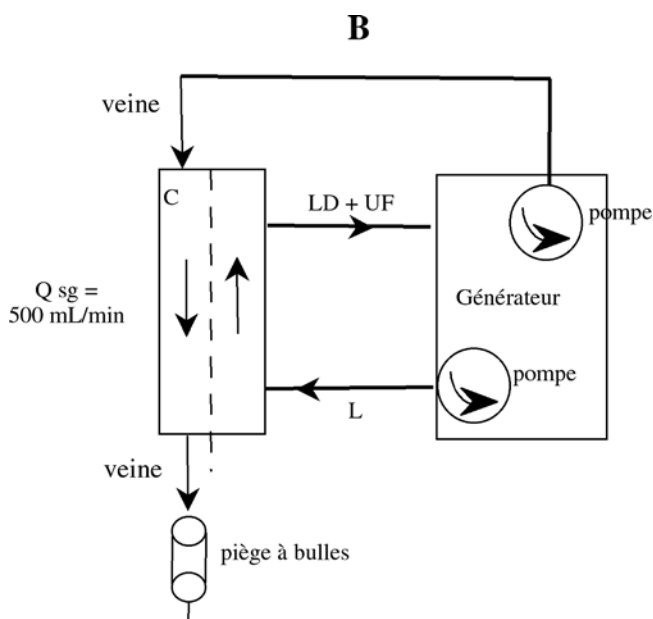
### **Généralités**

Les techniques d'hémodialyse utilisent comme principal mécanisme d'épuration la diffusion. Elles ont cependant toutes en commun d'utiliser une part de convection (ultrafiltration) en association avec la diffusion afin de réaliser une perte liquidienne nécessaire à la gestion de la balance hydrique (appelée usuellement « perte de poids ») (7-10). Ainsi, ces techniques permettent une gestion quasi indépendante des objectifs métaboliques (épuration urée, créatinine, potassium, phosphore) et volémiques. La méthode de référence reste l'hémodialyse intermittente avec comme évolutions récentes l'hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD). L'hémodialyse prolongée à faible efficacité (*sustained low efficiency dialysis* [SLED] ou *extended daily dialysis* [EDD]) représentent des techniques alternatives récentes et seront abordées dans un autre chapitre (*cf. infra*).





Hémodialyse intermittente conventionnelle (HDI)



Hémodialyse veineuse continue

**Fig. 3** – Représentation schématique des différents circuits d'hémodialyse classiques.  
 A : hémodialyse intermittente (HDI) ; B : hémodialyse continue veineveineuse (*continuous venovenous hemoDialysis*, CVVHD) ;  $Q_{sg}$  = débit de sang ;  $Q_d$  = débit de dialyse ; CS = compartiment sanguin ; LD = liquide de dialyse ; UF = ultrafiltrat.

## Hémodialyse intermittente

Il s'agit d'une méthode diffusive discontinue (4 à 6 heures) très efficace utilisant un débit dialysat de 500 mL/min (30 L/h) (fig. 3A). Elle permet une grande clairance pour les petites molécules (de l'ordre de 200 mL/min), mais la diminution rapide du gradient de concentration explique la diminution rapide du taux d'épuration et l'existence d'un plateau dans la quantité d'urée épurée que l'on peut obtenir par séance au-delà de 6 heures. En effet, les stocks d'urée extravasculaires sont importants compte tenu du volume de distribution de l'urée et la redistribution d'urée vers le secteur vasculaire est un phénomène relativement lent, ce qui explique que seul le secteur plasmatique soit correctement épuré. Ainsi, entre deux séances, on assiste à une remontée du taux d'urée plasmatique (effet rebond), qui diminue l'efficacité de la séance.

Du fait de ses caractéristiques, l'HDI peut présenter des inconvénients parfois dangereux pour des malades de réanimation. Son caractère discontinu et la rapidité des échanges au travers de la membrane vont générer de grandes variations d'osmolalité initiales et en inter-séance, ainsi que des variations brutales de volémie si l'on cherche à réaliser la perte hydrique sur 4 à 6 heures. Des modifications du tonus vasculaire liées aux variations thermiques induites par l'HDI et à l'activation de l'inflammation ont aussi été décrites à l'origine de la mauvaise tolérance hémodynamique fréquemment rapportée.

Le traitement de l'IRA par HDI à longtemps reproduit les paramètres utilisés en dialyse chronique, alors que l'état hémodynamique des patients en réanimation est totalement différent de cette population. Schortgen *et al.* (13) ont pu montrer que la modification de certains paramètres, en particulier l'enrichissement en sodium du bain de dialyse, l'hypothermie relative de celui-ci et la prescription « réaliste » de la perte de poids, pouvaient significativement améliorer la tolérance de l'HDI.

## Hémodialyse veino-veineuse continue

Il s'agit d'une méthode diffusive continue à faible efficacité réalisée à l'aide d'un moniteur d'hémofiltration, utilisant un débit de sang d'environ 500 mL/min, un débit dialysat maximal de 150 mL/min (fig. 3B). Elle offre l'avantage de diminuer les variations rapides d'osmolarité et de prolonger la durée de la séance permettant ainsi de gérer la perte de poids sur 24 heures. En revanche, elle nécessite une anticoagulation continue, offre une faible mobilité des patients, entraîne une remontée rapide des taux d'urée à chaque interruption et permet moins facilement la gestion d'urgences métaboliques (hyperkaliémie). Comparativement à l'HDI conventionnelle, cette méthode semble améliorer la tolérance hémodynamique malgré une perte de poids plus importante (14). En revanche, par rapport à l'hémofiltration continue

elle ne semble pas apporter d'avantage puisqu'elle n'améliore pas l'épuration des petites molécules et diminue celle des moyennes molécules (15).

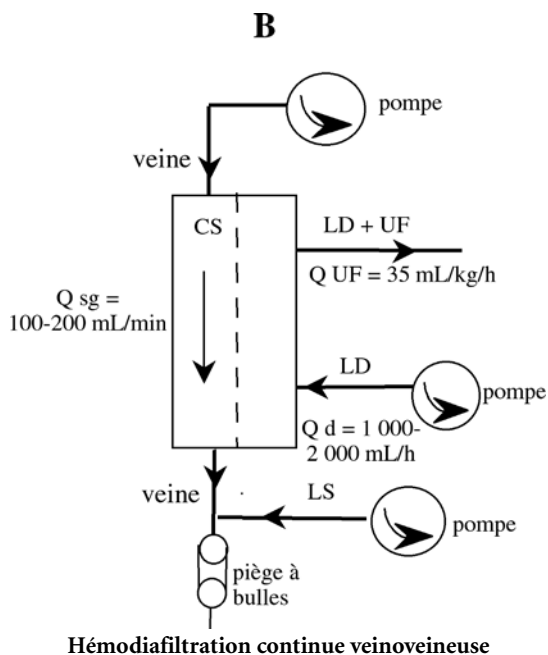
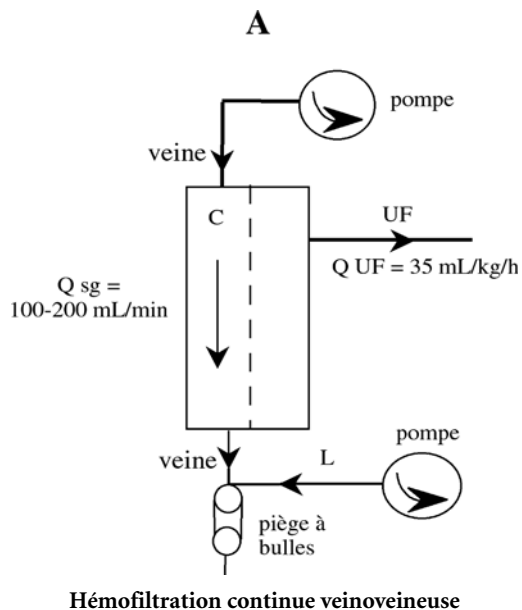
## Techniques d'hémo(dia)filtration continue

### Généralités

Ces méthodes ont en commun d'utiliser la convection comme principal mécanisme d'épuration mais aussi de gestion de la perte hydrique en intervenant sur la quantité de liquide réinjecté par rapport à la quantité ultrafiltrée. L'hémodiafiltration est une méthode mixte qui utilise un mécanisme d'épuration diffusif et convectif, où l'échange convectif reste prédominant. Historiquement les techniques continues étaient artério-veineuses (*continuous arterio-venous hemofiltration* [CAVH]) et offraient des avantages par rapport à l'hémodialyse intermittente (2). En effet, on obtenait un excellent contrôle de la volémie (UF) avec une meilleure stabilité hémodynamique. En revanche, le faible gradient de pression lié à l'absence de pompe péristaltique entraînait un débit de convection relativement modeste et donc une efficacité d'épuration métabolique insuffisante. Enfin, les risques liés à la nécessité d'une canulation artérielle prolongée et les complications hémorragiques l'ont faite abandonner au profit de méthodes veinoveineuses plus efficaces et mieux sécurisées. Ces dernières, appelées hémofiltrations veino-veineuses (*continuous veno-venous hemofiltration* [CVVH] et *continuous veno-venous hemodiafiltration* [CVVHDF]), représentent les méthodes continues de choix (fig. 4). Elles reposent sur l'abord percutané d'une veine profonde avec un cathéter double lumière. Les techniques de CVVH(DF) ont été rendues possible grâce au développement de machine faisant appel à des pompes péristaltiques qui gèrent les débits sanguins indépendamment de la pression artérielle et surtout le débit d'ultrafiltration permettant ainsi de définir la dose de convection souhaitée. Dans le même temps, l'importance des pertes hydriques est contrôlée par un système d'asservissement des pompes à des systèmes de pesons. Enfin, ces machines sont équipées de différents systèmes d'alarme de pression et d'air.

### Hémofiltration veinoveineuse continue

Il s'agit de la technique continue de référence qui présente l'avantage d'être efficace à la fois sur l'épuration des petites molécules mais aussi d'améliorer – par rapport à la diffusion – l'élimination des molécules de taille moyenne (16, 17). La clairance des petites molécules étant proportionnelle au débit d'ultrafiltration, la suppléance de la fonction rénale nécessite un débit d'ultrafiltration minimum de 15 à 20 litres par jour chez un adulte. La dose la plus appropriée et nécessaire pour le traitement de l'IRA en réanimation semble se situer aux alentours de



**Fig. 4** – Représentation schématique des différents circuits d'hémofiltration classiques.  
A : hémofiltration continue veino-veineuse (CVVH) ; B : hémodiafiltration continue veino-veineuse (CVVHDF) ;  $Q_{sg}$  = débit de sang ;  $Q_d$  = débit de dialyse ;  $Q_{UF}$  = débit d'ultrafiltration ; CS = compartiment sanguin ; LS = liquide de substitution ; LD = liquide de dialyse ; UF = ultrafiltrat.

35 mL/kg/h. En effet, une étude prospective randomisée a montré que la survie avec un débit d'ultrafiltration de 35 mL/kg/h était significativement augmentée comparé à un débit de 20 mL/kg/h (57 vs 41 %) (18). Le caractère continu de la technique impose une compensation par un liquide dit de « réinjection » ou de « substitution », dont la quantité dépend de la perte hydrique souhaitée pour le malade. Deux méthodes de réinjection sont possibles, pré- ou postdilution. La prédilution, qui consiste en l'administration de la substitution en amont de l'hémofiltre, offre l'avantage de réduire les thromboses du filtre en diminuant l'hématocrite. Au contraire, la postdilution, qui se caractérise par une réinjection en aval de l'hémofiltre, augmente le risque de thrombose. D'un point de vue théorique, en diluant le sang en amont du filtre, la prédilution diminue la clairance des petites molécules puisqu'elle en diminue la concentration à l'intérieur de la membrane alors que la postdilution aurait l'effet inverse (19). Ceci reste cependant théorique car il est possible d'augmenter le débit d'ultrafiltration en prédilution afin d'améliorer la quantité d'urée épurée. En pratique courante, il est habituel de privilégier la postdilution, mais l'association pré- et postdilution semble plus efficace et maintenant possible avec les moniteurs les plus récents. Afin d'optimiser l'efficacité, il est par ailleurs indispensable de prêter attention à la fraction de filtration qui doit rester en dessous de 30 %. Il s'agit, en postdilution, du rapport débit sang/débit UF qui témoigne de l'augmentation de la viscosité sanguine et du risque de thrombose du filtre.

Les inconvénients de l'HFC sont représentés par son caractère continu avec la nécessité d'anticoagulation, la faible mobilité des patients. Par ailleurs, les problèmes de coagulation répétés peuvent rendre la méthode faiblement efficace comme en témoigne le travail de Uchino *et al.* (20) qui montrent l'effet sur le taux d'urée des interruptions de traitement. En effet, différents travaux montrent que la durée effective du traitement est entre 16 et 20 heures par jour en intention de traitement continu (4, 20, 21).

## Hémodiafiltration veineuse continue

Cette technique qui associe les deux principes d'échange, convection et diffusion, nécessite l'utilisation d'un liquide de dialyse circulant à contre-courant du sang dans la membrane (figure 4B). Il n'existe aucune donnée publiée permettant de comparer la CVVH et la CVVHDF. Cependant, il ne semble pas logique d'associer au cours du même traitement un mécanisme convectif et diffusif dont l'association n'est non seulement pas additive en termes de clairance mais plutôt compétitive puisque chaque mode d'épuration diminue l'efficacité de l'autre. Cette thérapie a pu répondre à des nécessités techniques à une époque où les machines disponibles ne permettaient pas d'obtenir des volumes d'échanges suffisants en HFC seule. Actuellement, l'augmentation du volume d'ultrafiltration est aisément réalisée permettant sans le moindre problème d'obtenir les objectifs d'épuration souhaités avec la seule hémodiafiltration (CVVH). Finalement, dans certains cas, la CVVHDF peut être utile pour pallier les difficultés de mise en

œuvre de l'HFC. Il s'agit de situations où l'on souhaite diminuer les pressions transmembranaires durant le traitement. En effet, la diffusion associée permet de diminuer le débit d'UF et ainsi le gradient de pression nécessaire.

## Techniques alternatives et futures

### Techniques diffusives

De nouvelles modalités d'épuration extrarénale reposant sur une hémodialyse prolongée (8 à 12 heures) à faible efficacité ont été décrites. Selon les auteurs, ces techniques portent différents noms tels que dialyse lente continue (*slow continuous dialysis* ou SCD), dialyse prolongée à faible efficacité (*sustained low efficiency dialysis* ou SLED) ou encore dialyse prolongée quotidienne (*extended daily dialysis* ou EDD) (fig. 5A) (22, 23). Toutes ces méthodes reposent sur une dialyse utilisant des débits sanguins (200 mL/min) et de dialysat faibles (100 à 200 mL/min) sur une durée prolongée (10, 19, 22, 24). Il existerait ainsi un meilleur équilibre de concentration entre les secteurs vasculaire et extravasculaire, ainsi une dose de dialyse plus importante avec une diminution des variations d'osmolalité et ainsi une meilleure tolérance hémodynamique. Par rapport à la CVVH, cette nouvelle modalité permettrait d'offrir une efficacité équivalente au prix d'une tolérance comparable. Enfin, le caractère discontinu de la technique évite les débranchements en cours de traitement nécessaires pour certains actes diagnostiques ou thérapeutiques. Néanmoins, dans une étude comparant 25 patients traités par EDD *versus* 18 patients traités par CVVH, aucune différence hémodynamique n'a été observée (19, 24).

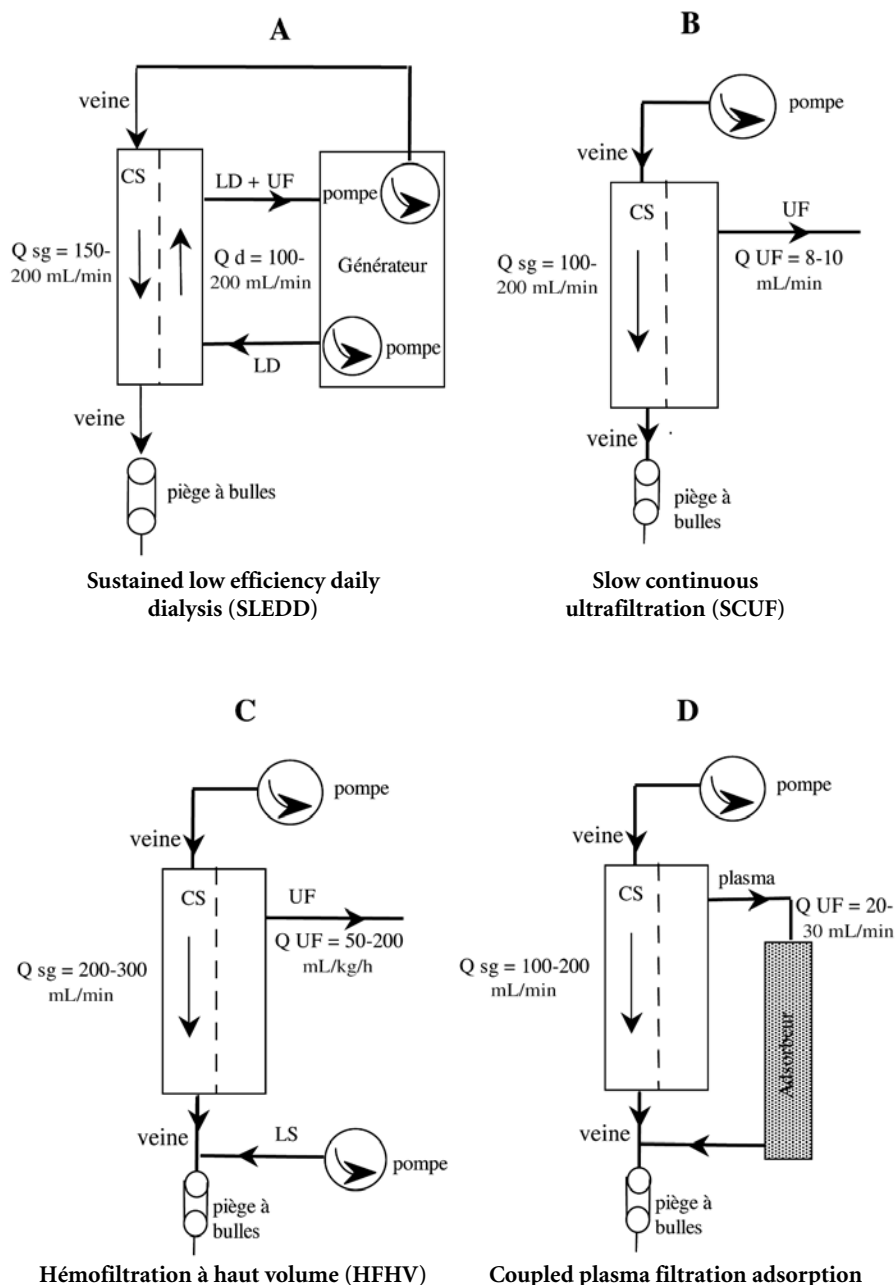
### Techniques convectives

#### **Ultrafiltration continue lente**

L'ultrafiltration continue lente ou (*slow continuous ultrafiltration* [SCUF]) est une technique plus ou moins continue utilisant une ultrafiltration adaptée aux besoins de perte hydrique dans le seul but de traiter une surcharge hydrosodée comme l'insuffisance cardiaque congestive résistante aux diurétiques (fig. 5B). Dans ce cas particulier, il n'y a pas de réinjection de liquide de substitution et de dialyse, et la clairance obtenue est très faible (8, 10, 11).

#### **Hémofiltration à haut volume ou HFHV**

L'hémofiltration à haut volume (HFHV) est une adaptation de l'HFC qui consiste simplement à utiliser de très hauts débits d'UF (entre 50 et 200 mL/kg/h) soit de manière continue soit de manière discontinue (fig. 5C)



**Fig. 5** – Représentation schématique des différents circuits alternatifs d'épuration extrarénale. A : sustained low efficiency daily dialysis (SLEDD) ; B : slow continuous hemofiltration (SCUF) ; C : hémofiltration à haut volume (HFHV) ; D : coupled plasma filtration adsorption (CPFA) ;  $Q_{sg}$  = débit de sang ;  $Q_d$  = débit de dialyse ;  $Q_{UF}$  = débit d'ultrafiltration ; CS = compartiment sanguin ; LS = liquide de substitution ; LD = liquide de dialyse ; UF = ultrafiltrat.

(10, 22, 23, 25, 26). Cette technique s'est développée à la suite de travaux expérimentaux montrant une amélioration de l'état hémodynamique des animaux au cours des pathologies inflammatoires (21, 27). Cet effet a été initialement attribué à l'élimination de cytokines plasmatiques. Ainsi, de nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont pu montrer que certaines molécules de poids moléculaire moyen ( $>10$  kD) impliquées dans les processus inflammatoires pouvaient être éliminées par convection ou adsorption au cours de l'HFC (28-30). Néanmoins, l'amélioration hémodynamique a pu être observée indépendamment d'une élimination de ces substances (29). Ainsi, l'HFHV se positionne actuellement comme un traitement pléiotrope, c'est-à-dire ayant différents champs d'action : immunomodulation, modification de facteurs intervenant dans l'hémodynamique comme le facteur dépresseur myocardique, action sur l'endothéline, interaction avec la coagulation (21). Ces données ont amené à proposer d'augmenter l'efficacité de la technique en mobilisant de haut volume. Récemment, de nombreux travaux cliniques non comparatifs, non randomisés ont retrouvé une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie observée (comparée à celle prédite par les scores de gravité) (30, 31). Ces données encourageantes restent cependant à confirmer dans une étude prospective randomisée à large échelle, ce d'autant que la réalisation technique de cette méthode est complexe et que sa sécurité d'emploi reste mal évaluée.

### ***Hémofiltration à super haute perméabilité***

L'hémofiltration à super haute perméabilité (ou *super high flux permeability* [SHFP]) est une technique utilisant des membranes « ultraporeuses » ayant une limite de perméabilité à 100 kD (contre 50 kD pour l'HFC classique) (23). Elle permet ainsi l'épuration de plus grosses molécules pro-inflammatoires, mais aussi de protéines telles que l'albumine (32, 33). L'application clinique d'une telle technique doit cependant être confirmée par des travaux à venir évaluant les possibles effets bénéfiques et risques encourus.

## **Autres techniques**

### ***Hémoperfusion ou hémoadsorption***

Cette technique consiste à ajouter en série à l'hémofiltre un cartable contenant une substance adsorbante (silicates) (23, 34). Elle offrirait une optimisation de l'élimination des divers médiateurs de l'inflammation.

### ***Adsorption couplée à la plasmafiltration***

L'adsorption couplée à la plasmafiltration ou « *coupled plasmafiltration adsorption* » (CPA) est une technique qui utilise aussi un adsorbant, mais qui vient après séparation du plasma du sang total (fig. 5D) (23, 35). Il s'agit



d'une technique qui apporterait une bonne épuration des médiateurs de l'inflammation.

### ***Plasmaphérèse***

Elle permet l'épuration du plasma après sa séparation des cellules, les deux éléments étant ensuite réunis (23). Le plasma est remplacé par certains constituants du plasma tels que l'albumine et les facteurs de coagulation. Cette technique semble essentiellement réservée à des pathologies particulières comme le syndrome de Goodpasture ou la microangiopathie thrombotique.

### ***Rein bioartificiel***

Cette nouvelle technique associe hémofiltration avec en série un 2<sup>e</sup> hémofiltre sur lequel sont implantées des cellules tubulaires humaines (23, 36-38). Elle aurait l'avantage de suppléer les fonctions rénales d'épuration mais aussi métaboliques et endocriniennes. Des études préliminaires expérimentales et cliniques semblent montrer une efficacité en cas de choc septique avec défaillance polyviscérale (37, 39, 40).

## **Méthodes convectives et diffusives : équivalence ?**

De façon théorique, les techniques diffusives offrent une meilleure épuration des petites molécules. En réalité, si l'on applique un débit d'UF suffisant (35 mL/kg/h), la convection devient tout aussi efficace. En revanche, les techniques convectives sont plus efficaces pour éliminer les molécules de PM moyen et élevé (fig. 2) (7, 11, 16). L'épuration des médiateurs de l'inflammation (cytokines) en HFC est largement démontrée (*cf. supra*). Il en est de même pour la myoglobine libérée lors des rhabdomyolyses et responsables de nécroses tubulaires aiguës (41).

L'IRA est maintenant considérée comme une vraie défaillance d'organe au même titre qu'une détresse respiratoire ou circulatoire. Sa prise en charge ne peut en aucun cas faire appel à des techniques adaptées aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Elle doit être intégrée dans un traitement global du malade de réanimation. De ce fait, l'IRA, de par sa fréquence (25 % des patients) (42), sa spécificité et sa gravité (mortalité de 30 à 50 %) (43), est devenue une préoccupation majeure des réanimateurs. Pour ces raisons, les techniques d'HFC se sont développées au profit de l'HDI classique totalement inadaptée aux situations aiguës. L'HFC a jusqu'à récemment été présentée comme la technique de choix d'EER des IRA. Comparée à l'HDI, elle améliore la tolérance hémodynamique, le contrôle métabolique permettant un meilleur équilibre azoté et une plus grande liberté de l'apport nutritionnel. Compte tenu

de la gravité des patients de réanimation et de leur fréquente instabilité hémodynamique, ces avantages permettaient d'attendre une récupération plus rapide de la fonction rénale ainsi qu'une amélioration de la survie des patients. Enfin, la plus grande efficacité d'épuration des molécules de taille moyenne laisse penser à un effet de modulation de la réponse inflammatoire au cours des pathologies septiques, susceptible d'améliorer le pronostic des patients. À côté de ces raisons théoriques, des raisons techniques sont aussi intervenues comme l'absence de nécessité de disposer d'un circuit d'eau spécifique, la mobilité du matériel au lit du patient, la facilité d'utilisation des machines et la formation plus aisée du personnel à leur utilisation. Finalement, cette méthode a ainsi permis à différentes techniques d'EER de pénétrer plus largement dans les services de réanimation en dehors des services de néphrologie, avec une gestion autonome par les réanimateurs. La connaissance physiopathologique de l'IRA, associée à l'évolution des techniques d'EER, a permis d'adapter l'HDI aux malades de réanimation dans le sens d'une optimisation de son efficacité et d'une meilleure tolérance de la technique. Ainsi, l'HDI appliquée aux patients de réanimation doit être répétée quotidiennement ou tous les 2 jours, en réalisant des séances plus longues (6 à 8 heures), en maîtrisant la perte volémique, en utilisant des bains de dialyse riche en sodium et en maintenant une discrète hypothermie (8, 13).

Une abondante littérature comparant l'HDI et l'HFC pour la prise en charge de l'IRA est disponible. Force est de reconnaître que la qualité méthodologique de la majorité de ces études est médiocre. Le caractère souvent rétrospectif des études explique que les populations comparées ne sont souvent pas superposables et sont habituellement plus sévères dans les groupes traités par HFC. Les traitements délivrés ne sont le plus souvent pas contrôlés (dose de dialyse) et il n'existe quasiment jamais de standardisation (membranes, tampons, paramètres) en particulier dans les groupes traités par hémodialyse. Enfin, en hémofiltration, différentes techniques sont le plus souvent regroupées alors qu'elles offrent des qualités d'épuration différentes. La comparaison est d'autant plus difficile que les techniques utilisées ne sont le plus souvent pas optimisées. Actuellement, il n'existe que quatre études prospectives randomisées ayant comparé les deux méthodes (HDI et HFC). L'une d'entre elles n'est malheureusement pas concluante puisque, malgré la randomisation de 160 patients, il existe une absence de comparabilité des deux groupes (21). Les trois autres retrouvent des résultats similaires (4-6). Celle ayant inclus le plus grand nombre de patients (360) actuellement en cours de publication (5) ne retrouve aucune différence de mortalité à j60 entre l'HDI et l'HFC. Dans cette étude, l'HDI a été optimisée en termes d'efficacité et de tolérance en utilisant les réglages recommandés par Schortgen *et al.* (13) et l'HFC optimisée en termes d'efficacité. Ainsi, les taux moyens d'urée sont comparables durant le traitement et l'incidence des complications, en particulier les épisodes hypotensifs non différente. Ainsi les données récentes semblent montrer que réalisées dans des conditions optimales par des équipes entraînées, l'HDI et l'HFC offrent une efficacité et une tolérance comparables lors du traitement de l'IRA.

## Mise en route et choix des techniques d'épuration extrarénale

### En présence d'une IRA

L'analyse des données de la littérature prenant en compte le critère de jugement combiné mortalité et récupération de la fonction rénale ne permet pas de privilégier une méthode par rapport à une autre. Ainsi, les conclusions de la Conférence de Consensus de la SFAR (44) et de la Conférence de Consensus de l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (45-48) laissent le choix (grade A), car l'utilisation de techniques appropriées, quel que soit le principe, donne des résultats comparables. En pratique, le choix de la technique repose principalement sur des convictions personnelles et l'expertise technique de l'équipe. Ces notions sont parfaitement confirmées par l'enquête internationale de Ricci *et al.* (49). Ces auteurs montrent que 91 % des praticiens utilisent les techniques d'HFC, mais que 69 % d'entre eux utilisent aussi l'HDI. Ainsi, la controverse HFC *versus* HDI au cours de l'IRA n'est plus d'actualité et le débat doit se refermer. En dehors de situations particulières, il faut choisir la technique pour laquelle l'équipe a la plus grande pratique. La méconnaissance ou l'utilisation occasionnelle de l'une ou l'autre des techniques peut aboutir à des complications graves.

Le choix entre HDI et HFC au lit du malade ne se pose que pour les services possédant les deux techniques. Dans ces cas-là, il existe quelques avantages et inconvénients qui peuvent faire pencher la balance vers l'une ou l'autre des techniques (7-11) (tableau I). En cas de risque hémorragique majeur, il semble licite de préférer l'HDI qui peut être facilement utilisée sans anticoagulant. L'HDI semble également préférable chez les patients qui présentent une IRA isolée sans autre défaillance avec un certain degré de mobilité ou chez des patients pour lesquels des mobilisations répétées sont nécessaires (examens radiologiques ou pansements itératifs au bloc opératoire). À l'inverse, l'HFC peut être privilégiée chez les patients avec œdème cérébral ou lorsque l'épuration de moyennes molécules est un objectif thérapeutique (rhabdomyolyse, sepsis). Néanmoins, il est important de souligner qu'aucune donnée ne permet de montrer un bénéfice quelconque dans ces choix. Ainsi, dans l'étude Hémodiafée comparant HDI et CVVH, il n'existe aucune différence de mortalité entre les deux groupes, y compris si l'on ne considère que les patients septiques (50).

Plus que comment, les vraies questions qui se posent et pour lesquelles il n'existe à ce jour pas de consensus sont pour qui et quand faut-il mettre en route ces techniques. La réponse précise à ces deux questions n'existe pas pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il n'existe à ce jour pas de définition consensuelle de l'IRA (51, 52). Selon les équipes, le diagnostic d'IRA porte sur des arguments clinicobiologiques extrêmement variables : simple valeur élevée de créatininémie, augmentation de la créatininémie par rapport à la valeur initiale

**Tableau I** – Avantages et inconvénients des différentes thérapies extrarénales.

<b>Avantages</b>	
Hémodialyse intermittente	Épuration rapide des petites molécules Mobilité des patients Disponibilité des machines Faibles besoins en anticoagulants Faible coût
Hémofiltration	Bonne tolérance hémodynamique Contrôle métabolique continu et adaptable Faibles variations d'osmolalité Gestion volémique continue Épuration des molécules de taille moyenne Liquides stériles et apyrogènes
<b>Inconvénients</b>	
Hémodialyse intermittente	Tolérance hémodynamique Variations rapides de l'osmolalité Gestion volémique sur de courtes périodes Dose de dialyse peu prévisible Sécurité microbiologique de l'eau Formation du personnel
Hémofiltration	Anticoagulation nécessaire Faible mobilité des patients Interruptions de traitement fréquentes (coagulation) Indisponibilité de la machine Stockage du consommable Charge en soins infirmiers Coût

(x 2 ou augmentation de 20 à 50 %), oligoanurie, nécessité de mise en place d'une technique d'EER (49). La Conférence d'experts organisée par la SFAR sur l'IRA périopératoire a considéré l'oligoanurie et le recours à l'EER comme des critères non pertinents (44). Une valeur seuil de créatininémie ne paraît pas non plus pertinente, et le critère retenu est un critère dynamique défini par une augmentation significative de créatininémie par rapport à la valeur préopératoire (44). La classification de RIFLE semble de nos jours la plus séduisante car elle considère des niveaux de sévérité croissante d'atteinte rénale (47, 48, 52). Dans cette classification, la défaillance rénale n'est que le stade ultime de gravité de l'IRA. Quatre stades d'IRA sont définis en fonction de la créatininémie et de la diurèse (tableau II). L'enquête de Ricci *et al.* (49) confirme que le diagnostic d'IRA reste fondé sur des critères variables selon les équipes. Ainsi, l'IRA est diagnostiquée sur la seule oligoanurie chez 24 % des médecins interrogés, sur la classification de RIFLE chez 16 % d'entre eux, sur une association élévation de la créatininémie et oligoanurie chez 51 % d'entre-eux et sur l'association de ces trois critères chez 30 % d'entre eux.

La 2<sup>e</sup> difficulté vient de l'absence de consensus quant au moment de mise en route de la technique. Plusieurs éléments contribuent à cette difficulté. Tout d'abord les objectifs thérapeutiques de l'EER ne sont pas clairement établis.

Néanmoins, le concept étrié d'épuration de l'urée et de la créatinine n'est plus acceptable. Les techniques d'EER doivent de plus en plus être considérées comme un mode de support thérapeutique multiorgane (MultiOrgan Support Therapy, MOST), permettant non seulement l'épuration de certaines molécules, mais aussi de contrôler la température, l'équilibre acide-base et la volémie (53). Selon la technique utilisée (HFHV, SCUF, CPFA), on peut la voir aussi comme un traitement immunomodulateur, détoxifiant ou protecteur pulmonaire ou hépatique (23). Ces données théoriques laissent à penser que l'initiation d'une EER lors de l'IRA doit être précoce : c'est ce que l'on nomme « prophylactic dialysis or hemofiltration ». Plusieurs études cliniques menées en traumatologie (54, 55) et en chirurgie cardiaque (56-58) vont dans ce sens. La première étude clinique prospective a comparé la mortalité de deux groupes de patients avec IRA post-traumatique : un groupe épuré précocement (créatininémie  $\geq 440$   $\mu\text{mol/L}$ , urée  $\geq 25$   $\text{mmol/L}$ ) *versus* un groupe épuré sur les critères habituels (créatininémie  $\geq 885$   $\mu\text{mol/L}$ , urée  $\geq 54$   $\text{mmol/L}$ ) (54). La mortalité était significativement plus basse dans le groupe épuré précocement (20 *vs* 64 %). Une autre étude rétrospective plus récente s'est également penchée sur les effets de l'HFC précoce chez 100 patients avec IRA post-traumatique (55). La mise en route précoce de l'HFC était définie par un taux d'urée  $\leq 21$   $\text{mmol/L}$  lors de l'initiation de la technique. Les délais de mise en route par rapport au début de l'hospitalisation étaient plus courts dans le groupe HFC précoce *versus* HFC tardive (10,5 *vs* 19,4 j,  $p = 0,0001$ ). Les auteurs rapportaient une mortalité plus basse dans le groupe HFC précoce (20,3 *vs* 39 %,  $p = 0,041$ ). En revanche, aucune différence n'était observée pour la durée de séjour, la durée d'HFC et le nombre de reprise de fonction rénale entre les deux groupes. Dans cette étude, il avait été établi que le seuil d'urée le plus approprié de mise en route de l'HFC se situait aux alentours de 20-25  $\text{mmol/L}$ . Les études menées en chirurgie cardiaque sont également en faveur d'une EER précoce (56, 58). Demirkilic *et al.* (58) ont randomisé deux groupes de patients après chirurgie cardiaque. Un groupe HFC tardive ( $n = 27$ ) bénéficiait d'une HFC si la kaliémie était inférieure à 5  $\text{mEq/L}$  et la créatininémie supérieure à 5  $\text{mg/dL}$ , alors que l'autre groupe HFC précoce était mis en HFC dès que la diurèse était inférieure

**Tableau II** – La classification de RIFLE des insuffisances rénales aiguës (45).

	Critères glomérulaires	Diurèse
Risque	Créatininémie $\times 1,5$ Baisse du DFG $> 25$ %	Diurèse $< 0,5$ $\text{mL/kg/h}$ durant 6 heures
Atteinte	Créatininémie $\times 2$ Baisse du DFG $> 50$ %	Diurèse $< 0,5$ $\text{mL/kg/h}$ durant 12 heures
Défaillance	Créatininémie $\times 3$ Baisse du DFG $> 50$ % Créatininémie $> 4$ $\text{mg/dL}$	Diurèse $< 0,3$ $\text{mL/kg/h}$ durant 24 heures Anurie durant 12 heures
Perte : insuffisance rénale aiguë persistante		
Insuffisance rénale terminale ( $> 3$ mois)		

à 100 mL/h durant 8 heures consécutives. Comme attendu, le délai d'initiation de l'HFC était plus court dans le groupe HFC précoce que tardif (0,88 vs 2,56 j). Les auteurs retrouvaient une mortalité intrahospitalière diminuée dans le groupe hémofiltré précocement (23,5 vs 55,5 %,  $p = 0,016$ ). La dialyse prophylactique en postopératoire de chirurgie cardiaque semble d'autant plus justifiée qu'une modeste élévation de la créatininémie en préopératoire ( $> 2-2,5$  mg/dL) est un facteur prédictif majeur de survenue d'IRA nécessitant une EER (57, 59). Ronco *et al.* (18) ont aussi montré que les patients de réanimation épurés en HFC et survivants avaient, au moment de l'initiation de l'EER, une urée plus basse (16-17 mmol/L) que ceux qui décédaient (20-22 mol/L), ceci quel que soit le débit d'UF. Dans une étude rétrospective incluant 107 patients de réanimation, il a été montré que le délai de mise en route de l'EER était un paramètre discriminant de la survie (60). En revanche, une récente étude randomisée menée chez 106 patients ventilés ne montre aucune différence en terme de survie ou de récupération de fonction rénale, que l'HFC soit initiée précocement ou plus tardivement (61).

Malgré toutes ces données en faveur d'une EER « prophylactique » chez les patients de réanimation, aucune conclusion réelle n'est possible du fait des nombreuses faiblesses méthodologiques de ces études (62-64). Il n'existe aucune discussion quant à la nécessité de mettre en route une EER devant les critères classiques de gravité d'IRA comme l'hyperkaliémie, la surcharge hydrosodée et toutes les complications du syndrome urémique aigu (44, 45, 48). Dans les autres situations, la Conférence de Consensus de la SFAR souligne qu'aucune étude ne permet de donner des recommandations précises, mais qu'il est opportun de commencer le plus précocement possible, dès que le diagnostic d'IRA organique est posé (44). De même, Bellomo *et al.* (45, 48) préconisent la mise en route de l'EER chez les patients présentant une IRA avant que les complications inhérentes à la pathologie n'apparaissent. La classification de RIFLE semble importante à considérer puisqu'il a été récemment démontré que la mortalité à 60 jours était liée au degré de sévérité de l'IRA (43) : 22 % dans le groupe IRA-risque, 23,5 % dans le groupe IRA-atteint et 57,7 % dans le groupe IRA-défaillance.

## En l'absence d'IRA

L'EER en dehors d'une IRA est fréquemment utilisée. Les pathologies les plus souvent retrouvées sont l'insuffisance cardiaque congestive, le sepsis, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'insuffisance hépatique et la pancréatite (24, 25, 26, 49, 60). Le rationnel à l'utilisation d'une telle thérapeutique dans ces contextes repose sur le contrôle étroit de la balance hydrosodée et/ou l'épuration de certains médiateurs.

Les situations de surcharge hydrosodée peuvent bénéficier des techniques d'EER continue avec une bonne tolérance hémodynamique (14). La SCUF est la technique de choix pour les patients avec insuffisance cardiaque congestive

résistante aux diurétiques. Ainsi, Bourge *et al.* (65) rapportent que les échanges convectifs sont sans danger et permettent de diminuer l'inflation hydrosodée ainsi que l'activité neuro-hormonale accrue de cette pathologie. En revanche, il semble que des échanges diffusifs seraient souhaitables en cas de troubles métaboliques ou de syndrome urémique. Bart *et al.* (66) confirment dans leur étude multicentrique, que traiter l'insuffisance cardiaque congestive résistante au traitement médical habituel par des séances d'HFC permet d'obtenir une perte de poids à 24 heures et une diminution de l'inflation hydrique significatives avec une excellente tolérance hémodynamique. Pour les patients en attente de transplantation cardiaque, la Société européenne de cardiologie recommande le recours à l'hémofiltration afin de stabiliser la situation clinique du patient.

L'HFHV à balance hydrique nulle en peropératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique a montré des effets bénéfiques tels que réduction du saignement périopératoire et diminution de la ventilation mécanique postopératoire (67). Cet effet bénéfique semble être en rapport avec la baisse du syndrome inflammatoire généralisé induit par la CEC. Aucune étude à ce jour n'a montré de tels résultats chez l'adulte.

Au sein des pathologies inflammatoires, les effets bénéfiques attendus de l'EER reposent sur une modulation de la réaction inflammatoire par élimination des médiateurs impliqués. Il semble que l'HFC conventionnelle à bas volume n'apporte aucun bénéfice au cours du sepsis (68). À l'heure actuelle, les données cliniques utilisant l'HFHV au cours du sepsis sont encourageantes et montrent des effets bénéfiques (31, 67-72). Une étude récente a comparé 80 patients septiques traités sur deux périodes : l'une avec CVVH conventionnelles suivie d'une période où les patients étaient traités avec HFHV précoce (45 mL/kg/h pendant 6 heures) (73). L'HFHV s'est associée à une amélioration du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , une diminution de mortalité comparé au groupe conventionnel (27,5 vs 55 %,  $p < 0,05$ ). Malgré tous ces résultats favorables, la faiblesse méthodologique des études (petits effectifs, études rétrospectives, pas de groupe contrôle ou contrôle historique) ne permet pas de conclure. Ainsi les deux conférences d'experts récentes ne recommandent pas l'utilisation de l'HFHV dans le sepsis en l'absence d'IRA, faute de preuves suffisantes (45-47, 74). D'autres pathologies inflammatoires ont été supposées pouvoir tirer profit de l'HFC. Parmi elles, le SDRA serait un bon candidat. Les deux mécanismes bénéfiques de l'HFC seraient l'élimination de médiateurs de l'inflammation et la réduction de l'eau pulmonaire extravasculaire. En outre, l'hémofiltration induirait une hypothermie susceptible de réduire la production de  $\text{CO}_2$ , ce qui diminuerait le risque de lésions induites par la ventilation. Il n'existe cependant aucune étude contrôlée de qualité chez l'homme.

Le syndrome d'ischémie-reperfusion est une autre situation où les méthodes convectives à haut débit pourraient être intéressantes. Au décours du syndrome de ressuscitation post-arrêt cardiaque, un tableau hémodynamique et inflammatoire comparable au sepsis a été décrit (75). L'utilisation d'une HFHV (200 mL/kg/h pendant 8 heures) a permis de réduire significativement les décès par choc réfractaire avec un bénéfice sur la survie à 6 mois (76).

Les intoxications médicamenteuses sont des indications potentielles lorsque les produits ingérés peuvent être épurés. Les techniques d'HFC offrent deux avantages par rapport à l'HDI conventionnelle : la possibilité d'épurer des médicaments de poids moléculaire plus élevé et une épuration de meilleure qualité pour les agents à forte fixation tissulaire permettant l'absence d'effet rebond à l'arrêt de la technique et une nette augmentation de la quantité épurée. Il existe cependant très peu d'études comparatives (77).

Dans toutes ces situations, le niveau de preuve en faveur de l'HFC reste cependant relativement faible et le recours à l'HFC ne peut se concevoir qu'en traitement de « sauvetage » après échec du traitement conventionnel bien conduit.

## Conclusion

Il semble acquis que les deux méthodes usuelles que sont l'HDI et la CVVH sont comparables pour traiter les patients de réanimation porteurs d'une IRA pour peu que l'on en maîtrise l'utilisation. Ceci nous permet désormais de nous intéresser davantage aux « meilleures » indications potentielles pour chacune d'entre elles et de définir une stratégie d'utilisation en fonction de chaque situation individuelle. En ce qui concerne le traitement de l'IRA, l'expérience de l'équipe et la disponibilité des machines semblent prépondérantes dans le choix de la méthode. Pour les pathologies inflammatoires, il reste encore du chemin à parcourir afin de définir les populations cibles, le schéma d'administration et la dose nécessaire pour montrer enfin un bénéfice clinique indiscutable et généralisable. On peut gager que ce temps là est proche au regard de l'abondante littérature récente témoignant d'un important pôle de recherche.

## Références

1. Bellomo R, Ronco C (2001) Blood purification in the intensive care unit: Evolving concepts. *World J Surg* 25: 677-83
2. Kramer P, Wigger W, Rieger J *et al.* (1977) Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Wien Klin Wochenschr* 55: 1121-2
3. Kellum JA, Ronco C, Mehta R, Bellomo R (2005) Consensus development in acute renal failure: The Acute Dialysis Quality Initiative. *Curr Opin Crit Care* 11: 527-32
4. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P *et al.* (2005) Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1630-7
5. Vinsonneau C, Camus C, Combez A *et al.* (2006) Continuous venovenous haemofiltration versus intermittent hemodialysis for the treatment of acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre, randomised trial. *Lancet* 368: 379-85
6. Gasparovic V, Filipovic-Greie I, Merkler M, Pisl Z (2003) Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) – What is the procedure of choice in critically ill patients? *Renal Failure* 25: 855-62



7. Ichai C, Theissen A, Grimaud D (2005) Hémodialyse – Hémofiltration. In: Pourriat JL, Martin C eds, Précis de réanimation chirurgicale. Arnette (2<sup>e</sup> ed), Paris, p 180-97
8. Vinsonneau C (2006) Hémofiltration versus hémodialyse intermittente en réanimation. In: Robert R, Honoré PM, Bastien O eds, Les circulations extracorporelles en réanimation. Elsevier, Paris: p 249-80
9. Déroche D, Gindre S, Orban JC *et al.* (2006) Conduite pratique de l'hémofiltration. In: Robert R, Honoré PM, Bastien O eds, Les circulations extracorporelles en réanimation. Elsevier, Paris: p 149-68
10. O'Reilly P, Tolwani A (2005) Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 21: 367-78
11. Clark WR, Ronco C (2004) Continuous renal replacement techniques. *Contrib Nephrol* 144: 264-77
12. Subramanian S, Kellum JA (2000) Convection or diffusion in CRRT for sepsis. *Curr Opin Crit Care* 6: 426-30
13. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C *et al.* (2000) Hemodynamic Tolerance of Intermittent Hemodialysis in ICU: Usefulness of Practice Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 197-20
14. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004) A randomised controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 44: 1000-7
15. Wynckel A, Cornillet J, Bene B *et al.* (2004) Improved removal of small proteins using continuous venovenous hemofiltration to treat acute renal failure. *ASAIO J* 50: 81-4
16. Brunet S, Leblanc M, Geadah D *et al.* (1999) Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 34: 486-92
17. Ronco C, Bellomo R (1998) Continuous renal replacement therapy: Evolution in technology and current nomenclature. *Kidney Int* 53 (Suppl 66): S160-4
18. Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al.* (2000) Effects of different dose in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30
19. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T *et al.* (2004) Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 43: 342-9
20. Uchino S, Fealy N, Baldwin I *et al.* (2003) Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 29: 575-8
21. Mehta R, McDonald B, Gabbai FB *et al.* (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63
22. Marshall MR, Ma T, Galler D *et al.* (2004) Sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDD-f) for critically ill patients requiring RRT: Towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 877-84
23. Ronco C, Ratanarat R, Brendolan A *et al.* (2006) Perspectives in renal replacement therapy in critically ill patients. In: Robert R, Honoré PM, Bastien O eds, Les circulations extracorporelles en réanimation. Elsevier, Paris: p 367-85
24. Honoré PM, Joannes-Boyau O (2004) High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 27: 1077-82
25. Tetta C, Bellomo R, Kellum J *et al.* (2004) High volume hemofiltration in critically ill patients: why, when and how? *Contrib Nephrol* 144: 362-75
26. Joannes-Boyau O, Janvier G (2006) Epuration extrarénale et sepsis. In: Robert R, Honoré PM, Bastien O eds, Les circulations extracorporelles en réanimation. Elsevier, Paris: p 319-36
27. Gomez A, Wang R, Unruh H *et al.* (1990) Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* 1990: 671-85

28. Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Van der Hoven B *et al.* (1992) High volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. *J Crit Care* 7: 67-75
29. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ *et al.* (1997) Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with CVVH. *Intensive Care Med* 23: 288-96
30. Sander A, Armbruster W, Sander B *et al.* (1997) Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF- $\alpha$  plasma concentration. *Intensive Care Med* 23: 878-84
31. Honore PM, Jamez J, Wauthier M *et al.* (2000) Prospective evaluation of short term, high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28: 3581-87
32. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D *et al.* (2002) Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 28: 651-5
33. Lee WC, Uchino S, Fealy N *et al.* (2004) Super high flux hemodialysis at high dialysate flows: an ex vivo assessment. *Int J Artif Organs* 27: 24-8
34. Kellum JA, Song M, Venkataraman R (2004) Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, interleukin-10, alphaB DNA binding, and improves short term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 32: 801-5
35. Bellomo R, Tetta C, Ronco R (2003) Couples plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 29: 1222-8
36. Quan A, Quigley R (2005) renal replacement therapy and acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 17: 205-9
37. Humes HD, Weitzel WF, Fissel WH (2004) Renal cell therapy in the treatment of patients with acute and chronic renal failure. *Blood Purif* 22: 60-72
38. Humes HD, Fissel WH, Weitzel WF (2002) The bioartificial kidney in the treatment of acute renal failure. *Kidney Int (suppl)*: 121-5
39. Fissel WH, Lou L, Abrishami S, *et al.* (2003) Bioartificial kidney ameliorates gram-negative bacteria-induced septic shock in uremic animals. *J Am Soc Nephrol* 14: 454-61
40. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH *et al.* (2004) Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 66: 1578-88
41. Amyot SL, Leblanc M, Geadah D, Cardinal J (1999) Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *IntensCare Med* 25: 1169-72
42. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-8
43. Bell M, Lijestam E, Granath F *et al.* (2005) Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 20: 354-60
44. Conférence de Consensus (2005) La protection rénale périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 2: 85-234
45. Bellomo R, Ronco C, Kellum A *et al.* (2004) Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 8: R204-12
46. Bellomo R, Matson R, Ronco C, Winchester J (2003) Hemofiltration and hemoperfusion in sepsis and septic shock. 3<sup>rd</sup> International Consensus Conference: Acute Dialysis Quality Initiative
47. Bellomo R, Angus D, Star RS (2002) The Acute Dialysis Quality Initiative – Part II – Patients selection for CRRT. *Advances in Renal Replacement Therapy* 9: 255-9
48. ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative. <http://www.adqi.net>
49. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G *et al.* (2005) Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 21: 690-6

50. Vinsonneau C, Camus C, Costa de Beauregard MA, Klouche K, *et al.* (2005) Standard hemofiltration does not improve survival compared to IHD in septic acute renal failure. *Intens Care Med* 31 (suppl): 560-4
51. Bellomo R, Kellum J, Ronco C (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intens Care Med* 27: 1685-8
52. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004) Defining acute renal failure: physiological principles. *Intens Care Med* 30: 33-7
53. Ronco C, Bellomo R (2002) Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs* 25: 733-47
54. Conger JD (1975) A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 15: 1056-63
55. Gettings LG, Reynolds HN, Scaela T (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late. *Intens Care Med* 25: 805-13
56. Bent P, Tan HK, Bellomo R *et al.* (2001) Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 71: 832-7
57. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T *et al.* (2003) Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery by-pass surgery. *Ann Thorac Surg* 75: 859-64
58. Demirkilic V, Kuralay E, Yenicesu M *et al.* (2004) Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 19: 17-20
59. Kilo J, Margreiter JE, Ruttman E *et al.* (2005) Slightly elevated serum creatinine predicts renal failure requiring hemofiltration after cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 8: E34-8
60. Reddy SS, Sherman A, Monk RD (2002) Critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: patient survival, renal function recovery, and complications. *Dialysis Transplant* 31: 778-87
61. Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP *et al.* (2002) Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30: 2205-11
62. Pavlevsky PM, Metnitz PG, Piccinni P, Vinsonneau C (2002) Selection of endpoints for clinical trials of acute renal failure in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 8: 515-8
63. Pavlevsky PM (2004) CRRT: Selection of patients and starting criteria. *Contrib Nephrol* 144: 214-21
64. Monchi M (2006) Indications non rénales de l'hémofiltration. In: Robert R, Honoré PM, Bastien O eds, *Les circulations extracorporelles en réanimation*. Elsevier, Paris: p 355-66
65. Bourge RC, Tallaj JA (2005) A new Approach Toward Mechanical diuresis in Heart failure. *J Am Coll Cardiol* 46: 2052-3
66. Bart BA, Boyle A, Bank AJ *et al.* (2005) Ultrafiltration Versus Usual care for hospitalized patients with heart failure. The Relief for Acutely Fluid-Overload Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol* 46: 2043-6
67. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P *et al.* (1996) High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 85: 965-76
68. Cole L, Bellomo R, Hart G *et al.* (2002) A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30: 100-6
69. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P *et al.* (2005) Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 9: R294-302
70. Honoré PM, Joannes-Boyau O (2004) High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 27: 1077-82

71. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R *et al.* (2004) Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J* 50: 102-9
72. Ronco C, Inguaggiato P, D'Intini V, Cole L, *et al.* (2003) The role of extracorporeal therapies in sepsis. *J Nephrol* 16 (suppl): S34-41
73. Piccinni P, Dan M, Barbacini S *et al.* (2006) Early isovolaemic hemofiltration in patients with septic shock. *Intens Care Med* 32: 80-6
74. Dellinger RP, Carlet J, Masur H *et al.* (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858-73
75. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I *et al.* (2002) Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a sepsis-like syndrome. *Circulation* 106: 562-8.
76. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C *et al.* (2005) High volume hemofiltration after out of hospital cardiac arrest: a randomised study. *J Am Coll Cardiol* 46: 432-7
77. Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A *et al.* (1996) Lithium poisoning treated by high performance continuous arteriovenous and venovenous haemofiltration. *Am J Kidney Dis* 27: 365-72