

PEUT-ON DÉTECTER ET PRÉVENIR L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE CHEZ LE PATIENT DE RÉANIMATION ?

Matthieu Legrand

Département d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Hôpital Lariboisière,
Université Paris 7, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris, France. E-mail :
m.legrand@libertysurf.fr

INTRODUCTION

Les patients de réanimation, sujets à de multiples facteurs d'agression rénale (hypotension, injection de produits de contraste, administration d'antibiotiques néphrotoxiques) sont à haut risque de développer une insuffisance rénale aiguë (IRA). Bien que longtemps considérée comme symptomatique de la gravité de l'agression systémique sous-jacente, une littérature de plus en plus abondante révèle que la survenue d'une IRA est indépendamment associée à une surmortalité après ajustement sur les scores de gravité, à une augmentation des durées de séjour en réanimation et à un surcoût. Cette association avec le pronostic n'est pas l'apanage des IRA les plus sévères (i.e. nécessitant le recours aux techniques d'épuration extra-rénales) mais concerne également des IRA avec de faibles augmentations de la créatinine plasmatique [1]. La survenue d'une IRA ne peut donc pas être négligée chez un patient de réanimation et la prévention de sa survenue doit être une préoccupation constante de l'anesthésiste-réanimateur. L'émergence d'une IRA est le fruit de l'interaction d'une ou de multiples agression(s) et d'un terrain faisant le lit de cette IRA. Aux comorbidités (insuffisance rénale chronique, hypertension, diabète, obésité) s'ajoutent des polymorphismes génétiques qui apparaissent comme facteurs de susceptibilité à l'IRA. Des polymorphismes de gènes impliqués dans le contrôle de l'inflammation (apolipoprotéine E, TNF α , IL-6, IL-10, nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate – NADPH-oxidase, p22phox/catalase) ou de la réactivité vasculaire (système rénine-angiotensine, enzyme catechol-O-méthyl transférase -COMT) ont en effet été associés au risque de développer une IRA [2]. Par ailleurs, bien que bon nombre de facteurs de risques d'IRA postopératoire ou en réanimation aient été identifiés, leur présence ne peut prédire la survenue d'une IRA de manière fiable à l'échelle individuelle. L'application de mesures potentiellement néphroprotectrices ciblées passant par un diagnostic précoce de l'IRA ou par la reconnaissance de l'agression rénale aiguë, le développement récent de marqueurs d'agression rénale pourrait permettre la reconnaissance de ces situations à risque avant que la fonction ne s'en trouve altérée.

1. DÉFINITION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Les reins assurent, fonctions hormonales mises à part (i.e. EPO, vitamine D), des fonctions de régulation de l'homéostasie du milieu intérieur. Ces fonctions sont assurées par un système complexe de filtration glomérulaire et de réabsorption/sécrétions tubulaires d'électrolytes et d'eau. En pratique, l'insuffisance rénale se définit classiquement par une chute du débit de filtration glomérulaire (DFG), les fonctions tubulaires étant rarement finement appréciées. Le débit de filtration glomérulaire n'étant pas facilement mesurable en pratique clinique par les méthodes de références (e.g. clairance de l'inuline), c'est la clairance de la créatinine (Clcreat) qui est utilisée pour l'estimer, la créatinine étant librement filtrée par le glomérule et n'étant que faiblement réabsorbée au niveau tubulaire. Jusqu'en 2004, date à laquelle le groupe ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) a publié les critères de RIFLE (acronyme de Risk, Injury, Failure, Loss et End-stage kidney disease), plus de 25 définitions différentes de l'IRA étaient utilisées dans la littérature, rendant difficile la comparaison des études portant sur l'épidémiologie de l'IRA. Les critères de RIFLE ont plus tard été discrètement modifiés dans une nouvelle classification, AKIN (i.e. acronyme de l'Acute Kidney Injury Network) (Figure 1). Ces 2 classifications ont rassemblé les différents stades de la défaillance rénale sous le terme d'« acute kidney injury », terminologie dont la traduction littérale prête à confusion car sous-tendant une lésion histologique rénale dont la nature et l'intensité ne sont que rarement objectivées dans l'IRA [3]. Cette ambiguïté a été récemment soulignée par la conférence de consensus sur l'IRA en réanimation [4], lui préférant le terme d'« Acute Kidney Insufficiency » - insuffisance rénale aiguë. Le principal mérite de ces classifications, basées sur les variations de la créatinine plasmatique, de la clairance de la créatinine (pour RIFLE) ou de la diurèse, a été, à l'instar des conférences de consensus sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou du sepsis, de fournir une définition commune à l'IRA. Bien que souffrant de nombreuses limites et imperfections, ces définitions ont été depuis largement acceptées comme critères diagnostiques de l'IRA dans la littérature internationale. Ainsi, la très grande majorité des études s'intéressant à l'épidémiologie de l'IRA ou des études s'attelant à valider l'utilisation de « nouveaux biomarqueurs » de l'IRA sont basées sur ces critères diagnostiques.



Figure 1 : Critères diagnostiques de RIFLE (panneau de gauche) et AKIN (panneau de droite) de l'IRA.

2. COMMENT DÉTECTER L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

La détection de l'insuffisance rénale aiguë est donc basée sur la détection de la diminution du débit de filtration glomérulaire. En pratique, c'est la mesure du taux de créatinine dans les urines des 24 heures associée à une mesure de la créatinine plasmatique qui permettent de mesurer la Clcreat. Les variations de débit de filtration glomérulaire sur une période de 24 heures chez un patient de réanimation peuvent cependant varier de manière franche, rendant cette méthode souvent inappropriée. Ainsi un recueil sur un échantillon d'urines de 2 heures apparaît être une méthode plus adaptée à la mesure de la Clcréat chez les patients de réanimation [5]. Les formules d'estimation de la Clcréat (i.e. Cockcroft-Gault ou Modification of the Diet in Renal Disease-MDRD) ne sont, quant à elles, pas adaptées aux patients présentant une IRA [6] et doivent être réservées aux patients à fonction rénale stable (e.g. en consultation d'anesthésie programmée), la formule MDRD devant alors être préférée chez les sujets de plus de 75 ans.

Clairance de la créatinine plasmatique :

$$\text{Clcréat} = \frac{[\text{créatinine urinaire}] \times \text{volume urinaire}^*}{[\text{créatinine plasmatique}]}$$

* volume urinaire par unité de temps (e.g. le volume urinaire par minute sera obtenu en divisant par 1440 [24x60] si la diurèse -en ml- des 24 heures est utilisée).

2.1. LES MARQUEURSTRADITIONNELS DE FONCTION RÉNALE

2.1.1. URÉE ET CRÉATININE PLASMATIQUES

L'urée plasmatique et la créatinine plasmatique sont deux marqueurs traditionnels de l'insuffisance rénale aiguë, leurs taux s'élevant lors d'une chute du DFG. L'utilisation de l'urée plasmatique est problématique du fait de l'interférence du métabolisme protéique ou d'une hémorragie digestive dans son interprétation. L'élévation de la créatinine plasmatique est actuellement le marqueur reconnu de la baisse de DFG dans l'IRA dans les classifications RIFLE et AKIN. Ce marqueur souffre cependant de sérieuses imperfections faisant douter du bien-fondé de son utilisation comme marqueur de référence. Tout d'abord, l'élévation de la créatinine plasmatique n'est pas linéaire avec la diminution du DFG. Ce fait est pris en compte dans les différents niveaux des classifications AKIN et RIFLE, permettant une stratification des IRA selon leur sévérité (bien que les élévations de créatinine attendues ne correspondent pas aux diminutions de Clcreat du score RIFLE). Le métabolisme de la créatinine plasmatique peut, quant à lui, aussi être modifié lors des états inflammatoires aigus comme le sepsis [7] ou du fait des thérapeutiques administrées (e.g. N-acétylcystéine, trimétoprime, cimétidine) [8]. De plus, l'élévation de la créatinine plasmatique après une chute du DFG prend du temps et ce dans une relation non linéaire. Enfin, le volume de distribution de la créatinine est fréquemment augmenté chez les patients de réanimation (remplissage vasculaire, fuite capillaire, oligurie) pouvant diminuer les taux de créatinine plasmatique et faire sous-estimer la chute du DFG.

2.1.2. LE DÉBIT URINAIRE

Le débit urinaire est également un marqueur classique de fonction rénale. L'interprétation de la diurèse appelle cependant quelques commentaires. Chez un sujet à fonction rénale normale, le DFG atteint environ 150 à 180 l.j⁻¹. De fait,

considérant une diurèse de 2 l.j^{-1} , plus de 98 % de l'ultrafiltrat sont réabsorbés. Il est ainsi évident que des variations physiologiques d'origine hormonales, mêmes mineures, de la régulation de l'absorption de l'eau et du sodium feront varier la diurèse et ce parfois indépendamment de toute variation du DFG. Ainsi, une baisse isolée et transitoire de la diurèse, telle que définissant le premier seuil des classifications de RIFLE ou AKIN (débit urinaire $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ pendant 6 heures) ne s'accompagne pas nécessairement d'une baisse du DFG. De même, une diminution de la capacité de réabsorption tubulaire du sodium peut s'accompagner d'une augmentation de la diurèse malgré une baisse du DFG. Ces considérations, pouvant apparaître rhétoriques, prennent toute leur importance à la lumière de poids pronostique de l'oligurie. Alors que l'oligurie apparaît être un facteur de mauvais pronostic chez les patients présentant une IRA sévère, les patients classés à risque d'IRA (classe « Risk » de RIFLE ou stade I de AKIN) sur le critère « créatinine plasmatique » ont un plus mauvais pronostic que ceux classés sur le critère « diurèse » [9]. En d'autres termes, une oligurie isolée et transitoire ne constitue pas un facteur de mauvais pronostic.

2.1.3. LE IONOGRAMME URINAIRE

Les paramètres biochimiques du ionogramme urinaire sont classiquement décrits comme permettant de différencier les causes pré-rénales (fonctionnelles) des causes intra-rénales (organiques) d'IRA. Les scores RIFLE et AKIN n'incluent cependant pas le mécanisme de l'IRA dans leurs classifications. Ce parti pris tient au fait que :

- Le dichotomisation des IRA en 2 entités aussi distinctes n'est pas une réalité.
- Les paramètres biologiques sanguins et urinaires usuels sont peu discriminants du mécanisme de l'IRA chez les patients de réanimation, ou même de leur caractère transitoire ou réversible, notamment au cours de l'IRA liée au sepsis.

La réponse inflammatoire liée au sepsis peut en effet s'accompagner de modifications structurelles et fonctionnelles des échangeurs Na/H, des canaux transporteurs de chlore ou d'urée, pouvant modifier les capacités de réabsorptions tubulaires sans que cela ne signe nécessairement une nécrose tubulaire aiguë. La natriurèse peut enfin être influencée par l'utilisation de diurétiques. Une fraction excrétée de l'urée (FeU) $< 35 \%$ a été aussi proposée pour différencier les IRA transitoires des IRA prolongées, mais souffre des mêmes écueils avec des résultats totalement contradictoires dans la littérature [10, 11]. En résumé, bien que les données du ionogramme urinaire puissent être utilisées comme marqueurs de fonction tubulaire, NaU, la fraction excrétée de sodium (FENa) ou encore la fraction excrétée de sodium d'urée (FeU) n'apparaissent pas être des marqueurs fiables dans la prédiction du caractère réversible d'une IRA chez les patients de réanimation [12]. De la même façon, il n'y pas d'argument laissant à penser que l'optimisation hémodynamique ne soit pas bénéfique au cours des insuffisances rénales présentant un profil considéré comme « organique », notamment au cours du sepsis.

2.1.4. LA CYSTATINE C

La cystatine C est une protéine appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéinase, synthétisée et sécrétée à taux constants par toutes les cellules nucléées de l'organisme et librement filtrée par le glomérule pour être totalement catabolisée par les cellules du tube contourné proximal. La cystatine C est donc absente des urines en conditions normales. Le taux plasmatique

de cystatine C augmente en cas de chute du DFG. Une excrétion urinaire est également attendue en cas de dysfonction des cellules tubulaires proximales. Bien que l'élévation de la cystatine C sérique puisse être un marqueur supérieur à la créatinine plasmatique pour l'appréciation du DFG, la mesure de la cystatine C plasmatique ou urinaire n'apparaît pas être un marqueur sensible de la prédiction de la survenue d'une IRA chez les patients de réanimation [13].

2.2. LES NOUVEAUX MARQUEURS URINAIRES ET PLASMATIQUES D'AGRESSION RÉNALE

La détection dans les urines de patients souffrant d'IRA de protéines de bas poids moléculaires (β 2-Microglobuline, α 1-Microglobuline, Retinol binding protein) ou encore de marqueurs enzymatiques (alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, N-acetyl- β -glucosaminidase, lactate dehydrogenase, α -glutathione S-transferase, π -glutathione S-transferase, γ -glutamyl transpeptidase) excrétés au niveau de différentes régions du néphron (i.e. tubule proximal, anse de Henlé, tubule distal) est connue depuis de nombreuses années [8]. Bien que ces marqueurs soient potentiellement informatifs du mécanisme ou du site d'agression rénale, ils n'ont globalement été que peu évalués chez les patients de réanimation et leur capacité à prédire la survenue d'une IRA s'est avérée inégale selon les études. Depuis quelques années, une littérature abondante portant sur la découverte et la validation de nouveaux marqueurs d'IRA a vu le jour. Pour la plupart d'abord validés à partir d'études génomiques ou protéomiques dans des modèles expérimentaux d'IRA d'origine ischémique ou toxique, ces marqueurs ont ensuite été étudiés chez l'homme comme potentiels marqueurs prédictifs de la survenue d'une IRA [14]. Le nombre élevé de revues de la littérature portant sur ces marqueurs souligne l'intérêt de la communauté médicale à leur égard. En tête de liste arrivent la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), la Kidney injury molecule-1 (KIM-1), la L-Fatty acid binding protein et l'Interleukin-18. La NGAL retiendra tout particulièrement notre attention de par le nombre de publications la référant et du fait de la disponibilité de kits de mesure urinaires et plasmatiques commercialisés, les autres molécules n'ayant pas encore atteint ce stade de développement.

NGAL est une protéine de 25 kDa appartenant à la famille des lipocalines, aux propriétés de transport du Fer (sidérophore), et impliquée dans les mécanismes de croissance, de réparation cellulaires et de clairance bactérienne. Elle est apparue être un potentiel marqueur d'agression rénale après la découverte que son transcrite était très augmenté dans les cellules tubulaires rénales après ischémie-reperfusion chez l'animal, s'accompagnant d'une induction majeure d'expression de la protéine, celle-ci étant alors retrouvée dans l'urine et le plasma [14]. S'en est suivie la publication dans le Lancet d'une étude réalisée chez l'enfant en chirurgie cardiaque mettant en évidence une élévation importante des taux plasmatiques et urinaires de NGAL chez les enfants présentant une IRA (définie par une élévation de la créatinine plasmatique $> 50\%$), cette augmentation précédant de plusieurs jours l'élévation de la créatinine plasmatique [15]. Les sensibilité (Se) et spécificité (Sp) de la NGAL urinaire (seuil $50 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) pour prédire la survenue d'une IRA étaient excellentes (respectivement 100% (IC95%, 80-100) et 98% (IC95%, 88,2-99,9)). La valeur prédictive de NGAL pour la survenue d'une IRA apparaissait également satisfaisante à l'admission d'un service d'accueil des urgences, sans toutefois dépasser ceux de la créatinine plasmatique (la plupart des patients présentant déjà l'IRA à l'admis-

sion) [16]. A noter que dans cette étude, la NGAL n'était pas élevée dans les IRA rapidement réversibles (i.e. < 72 h, pré-rénales). Si la mesure de NGAL apparaît pouvoir prédire la survenue d'une IRA après chirurgie cardiaque ou injection de produit de contraste chez l'adulte, ce marqueur s'est avéré souvent moins performant dans des populations générales adultes de réanimation ou au cours du sepsis (Tableau I). Ainsi, Cruz et al rapportaient une Se et Sp de 73,4 % (IC95%, 60,7-83,3) et 80,6% (IC95%, 74,9-85,3) respectivement pour un seuil de NGAL plasmatique de 150 ng.ml⁻¹ dans une population générale de réanimation [17]. Dans ces populations, si la valeur prédictive de NGAL s'avère souvent mauvaise (des taux très élevés pouvant être mesurés chez des patients ne présentant pas d'IRA), sa valeur prédictive négative restait toutefois excellente. Dans l'étude de Bagshaw et al, la NGAL urinaire avait une Se 69,1 % et une Sp de 60 % pour le diagnostic d'IRA au cours du sepsis (aire sous la courbe ROC 0,70; 0,59-0,82, seuil 150 ng/mg créatinine) [19]. Enfin, globalement, la performance de la NGAL urinaire semble être discrètement supérieure à celle de la NGAL plasmatique [18], notamment dans les situations d'inflammation systémique (i.e. circulation extra-corporelle, sepsis).

La capacité de NGAL à prédire la survenue d'une IRA paraît donc variable selon les situations cliniques et les populations. Ce constat appelle plusieurs remarques. Tout d'abord, la performance de NGAL pour prédire la survenue d'une IRA semble diminuer dans les populations adultes, chez les patients de réanimation et notamment au cours du sepsis. NGAL n'étant pas exclusivement exprimée par les cellules tubulaires mais également par les cellules épithéliales du foie, du poumon et du tube digestif mais également par les polynucléaires neutrophiles activés, de nombreux facteurs, tels l'athérosclérose, le diabète, les corticostéroïdes, l'insuffisance rénale chronique, les infections bactériennes ou les cancers peuvent s'associer à une élévation de NGAL. De fait, la participation de la production extra-rénale de NGAL n'est pas connue au cours des diverses situations d'IRA. Deuxièmement, la définition utilisée pour définir l'IRA, bien que souvent basée sur les critères de RIFLE ou AKIN, a pu varier selon les études (toutes monocentriques). La capacité à prédire la survenue de l'IRA semble être meilleure pour les IRA sévères. Enfin, il faut noter que la NGAL (tout comme les autres « nouveaux » biomarqueurs) constitue un marqueur d'agression/lésion rénale et non de fonction. Or, il est certain que le type de lésions tubulaires dépend de la nature de l'agression. Les tubules distaux sont particulièrement vulnérables dans les situations ischémie-reperfusion ou la néphropathie aux produits de contraste, situations dans lesquelles l'élévation de NGAL semble particulièrement prédictive de la survenue de l'IRA par comparaison à l'IRA septique dont la physiopathologie apparaît plus complexe.

Pour conclure, il est probable que le développement de marqueurs d'agression rénale spécifiques constituera une avancée notable dans le diagnostic et la prise en charge de l'IRA, mais de nombreuses questions restent en suspens. Quelle est la signification pathologique et pronostique d'une élévation de ces marqueurs chez les patients ne présentant pas d'IRA ? Quelle est la contribution des comorbidités dans leur élévation ? Surtout, quelles sont les implications de leur élévation ? A ce jour, la place du dosage de ces marqueurs -dont la NGAL- en pratique clinique n'apparaît pas clairement établie.

Tableau I

Sensibilité, Spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) de NGAL pour le diagnostic d'IRA chez l'homme; NPC, néphropathie aux produits de contraste; adapté de (18).

	Effectif (n)	Population étudiée	Echantillon	Seuil de NGAL (ng/ml)	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Mishra et al. 2005	71	Pédiatrique, chirurgie cardiaque	plasma	25	70 (46-87)	94 (83-98)
Mishra et al. 2005	71	Pédiatrique, chirurgie cardiaque	urine	50	100 (80-100)	98 (88-100)
Wagener et al. 2006	81	Adulte, chirurgie cardiaque	urine	400	69 (41-88)	65 (52-76)
Dent et al. 2007	123	Pédiatrique, chirurgie cardiaque	plasma	150	85 (70-93)	93.6 (85-98)
Zappitelli et al. 2007	39	Pédiatrique, réanimation	urine	10	75 (47-92)	70 (47-86)
Hirsch et al. 2007	91	Pédiatrique, NPC	Plasma	100	73(39-93)	99 (92-100)
Hirsch et al. 2007	91	Pédiatrique, NPC	Urine	100	73 (39-93)	100 (94-100)
Wagener et al. 2008	426	Adulte, chirurgie cardiaque	Urine	450	65 (52-76)	52 (47-57)
Bennett et al. 2008	196	pédiatrique, chirurgie cardiaque	Urine	150	79 (69-86)	92 (84-96)
Ling et al. 2008	40	Adulte, NPC	Urine		77(46-94)	70 (50-85)
Koyner et al. 2008	72	Adulte, chirurgie cardiaque	Plasma	280	44(22-69)	76 (62-86)
Koyner et al. 2008	72	Adulte, chirurgie cardiaque	urine	550	68 (41-86)	65 (51-77)
Nickolas et al. 2008	541	Adultes, SAU	urine	80	87 (65-97)	97 (95-98)
Lima et al. 2008	52	Adulte, chirurgie cardiaque	urine	-	83 (36-99)	734 (59-85)
Wheeler et al. 2008	143	Pédiatrique, réanimation	plasma	140	86 (64-96)	39 (30-48)
Xin et al. 2008	33	Pédiatrique, chirurgie cardiaque	urine	250	67(41-86)	73 (54-87)
Cruz et al. 2009	301	Adulte, réanimation	plasma	150	73(61-83)	81 (75-85)
Makris et al. 2009	60	Adulte, NPC	urine	60	90(54-99)	88 (75-95)
Makris et al. 2009	31	Adulte, réanimation, traumas	urine	190	86(42-99)	71 (49-87)
Tuladhar et al. 2009	50	Adulte, chirurgie cardiaque	plasma	420	78(40-96)	68 (52-81)
Tuladhar et al. 2009	50	Adulte, chirurgie cardiaque	urine	390	89 (51-99)	78 (62-88)
Constantin et al. 2009	88	Adulte, réanimation	plasma	155	83 (69-91)	97 (83-99)
Haase-Fielitz et al. 2009	100	Adulte, chirurgie cardiaque	plasma	150	78 (56-92)	78 (67-86)
de Geus et al. 2010	632	Adulte, réanimation	plasma	417	70	90
de Geus et al. 2010	632	Adulte, réanimation	urine	247	89	70
Portal et al. 2010	95	Adulte, transpl. hépatique	plasma	212	67	84

2.3. DOPPLER RÉNAL

Deux études récentes se sont intéressées à l'utilisation de l'index de résistivité des artères interlobaires par doppler rénal dans la prédiction de la survenue d'une IRA chez des patients de réanimation. Après repérage des reins en mode bidimensionnel par voie postéro-latérale, puis des artères interlobaires en mode couleur, l'enregistrement se fait en mode duplex (mode bidimensionnel plus doppler pulsé), au niveau des artères interlobaires qui se situent le long de la pyramide de Malpighi dans le cortex profond. L'index de résistivité est alors calculé comme suit :

$$IR = (\text{pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télédiastolique}) / (\text{pic de vitesse systolique})$$

Lerolle et al. ont rapporté des IR plus élevés à l'admission de patients septiques qui développeront une IRA (RIFLE I ou F) dans les 5 jours suivant l'admission, avec une Se 78 % (95% CI, 52–94%) et une Sp 77 % (95% CI, 50–93 %) pour un IR > 0,74 [20]. Darmon et al. ont mesuré les IR de patients de réanimation sous ventilation mécanique et ont observé qu'un IR > 0,795 était prédictif du caractère persistant (> 72 h) de l'IRA avec une Se 82 % et une Sp 92 % [11]. La performance du doppler dépassait celle des critères biochimiques classiques (FENa, FEUrée, Na+U, Na/K, U/Pcréatinine), rapport U/Purée mis à part.

3. PEUT-ON PRÉVENIR L'IRA EN RÉANIMATION ?

La limitation de l'exposition aux agents néphrotoxiques (e.g. Glycopeptides, aminosides, amphotericine B, produits de contraste), en discutant leur indication, les durées de traitements et en ajustant leur posologie et leur fréquence d'administration à leur concentration sérique constitue une première étape dans la prévention de l'IRA. Ainsi, il est préférable d'administrer les aminosides une seule fois par jour et de ne réinjecter que si les taux résiduels sont bas. Enfin, les durées de traitement par aminosides, sauf exception, se doivent d'être courtes (≤ 3 jours). Après la dose de charge, la fréquence d'administration et les posologies d'entretien des glycopeptides doivent être adaptées aux concentrations sériques.

Malgré les résultats encourageants de nombreuses stratégies préventives testées chez l'animal, force est de constater que la très grande majorité de ces stratégies se sont avérées être des échecs une fois appliquées chez l'homme [4]. Les raisons de ces discordances sont multiples. Tout d'abord, les modèles d'IRA expérimentaux ne miment que partiellement les mécanismes, souvent multiples, de l'IRA chez l'homme. La contribution des comorbidités -incluant l'insuffisance rénale chronique- n'est que rarement prise en compte dans les travaux expérimentaux. Il faut également souligner l'hétérogénéité des études cliniques associée à un manque de puissance quasi constant pour détecter l'effet attendu. Enfin, une administration le plus souvent trop tardive de thérapeutiques potentiellement néphroprotectrices lors du processus d'IRA est probable. C'est dans ce cadre que les dosages de nouveaux marqueurs de l'agression rénale pourraient s'avérer pertinents en permettant la mise en œuvre précoce de mesures de protection rénale. Bien qu'attrayante, cette hypothèse reste cependant à vérifier. Une seule étude publiée à ce jour a proposé une intervention thérapeutique basée sur la détection de l'agression rénale aiguë par des biomarqueurs. Dans cette étude, les patients étaient randomisés après élévation de marqueurs urinaires d'agression rénale (gamma-glutamyl transpeptidase et phosphatase alcaline) pour recevoir une molécule potentiellement néphroprotectrice (érythropoïétine) ou un placebo [21]. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence d'IRA entre les groupes, les biomarqueurs utilisés se montrant cependant peu sensibles. Sans pouvoir rentrer dans le détail de tous les agents pharmacologiques jusqu'ici testés -vasodilatateurs (dopamine, fenoldopam, theophylline, peptide natriurétique atrial, inhibiteurs calciques) ou anti-oxydants/anti-inflammatoires (dexaméthasone)- nous pouvons toutefois retenir qu'aucun n'a apporté suffisamment d'arguments pour en recommander l'utilisation dans la prévention de l'IRA chez le patient de réanimation. Il est toutefois à noter que ces traitements ont été, pour la majorité, testés chez des

patients de chirurgie cardiaque ou en prévention de la néphropathie aux produits de contraste (NPC).

3.1. DIURÉTIQUES DE L'ANSE

Les diurétiques de l'anse ont été proposés comme néphroprotecteurs et pouvant, en théorie, diminuer le risque ischémique auquel sont exposées les cellules tubulaires de l'anse de Henlé, en diminuant leur consommation en oxygène ainsi qu'en limitant les phénomènes d'obstruction intra-tubulaire du fait de l'augmentation du débit tubulaire intra-luminal. Il est cependant maintenant clairement établi que l'administration de diurétiques de l'anse ne permet ni de prévenir l'IRA, ni d'en accélérer la récupération. Dans une étude observationnelle menée en réanimation, Mehta et al. ont même observé une mortalité plus élevée dans le groupe de patients avec IRA ayant reçu des diurétiques [22].

3.2. ADMINISTRATION DE CRISTALLOÏDES AVANT INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTES (PDC)

La littérature indique un bénéfice indiscutable de l'administration de solutés cristalloïdes avant injection de PDC. Malgré quelques résultats contradictoires, il semble que l'administration de bicarbonate de sodium (166 Meq.l⁻¹) , avant et après la procédure, soit à préférer dans cette indication [6].

3.3. N-ACETYLCYSTEINE (NAC)

Plusieurs études ont mis en évidence une diminution de la créatinine plasmatique chez les patients traités par NAC (associé à l'hydratation) avant injection de PDC. Il semble néanmoins que la NAC puisse diminuer les taux de créatinine plasmatique sans modifier le DFG (par modification de la sécrétion tubulaire). D'autre part, la fréquence des effets indésirables potentiellement graves (effet inotrope négatif, anaphylaxie), notamment au cours du sepsis, est à prendre en considération avant l'administration éventuelle de NAC pour la prévention des NPC en réanimation [4].

3.4. HÉMOFILTRATION ET INJECTION DE PRODUITS DE CONTRASTE

Dans une étude randomisée portant sur des patients insuffisants rénaux chroniques, une diminution de l'incidence de la NPC et de la mortalité hospitalière était observée lors de l'application d'une hémofiltration 4 à 6 heures avant et 18 à 24 heures après réalisation d'une coronarographie [23]. Plusieurs critiques envers cette étude sont à souligner. Tout d'abord, le critère de jugement principal (variations de la créatinine plasmatique) était influencé par le traitement (hémofiltration). De plus, le fait que seuls les patients hémofiltrés aient été hospitalisés en réanimation a pu entraîner une différence de prise en charge entre les deux groupes. De manière surprenante, l'effet bénéfique de l'hémofiltration n'a été retrouvé que lorsque le traitement était administré avant et après la procédure.

3.5. OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE

Il ne fait aucun doute que le remplissage vasculaire est une mesure de prévention de l'IRA chez les patients hypovolémiques. L'optimisation hémodynamique préopératoire diminue également l'incidence des IRA après chirurgie majeure [24]. Cependant, le volume à administrer et les objectifs à atteindre après remplissage vasculaire pour prévenir/traiter une IRA ne sont pas connus. Si un remplissage vasculaire insuffisant peut certainement précipiter la survenue d'une

IRA en situation d'agression rénale aiguë, un remplissage vasculaire excessif peut majorer la durée de ventilation mécanique, et peut-être la mortalité chez les patients de réanimation. Il n'existe cependant à ce jour aucun critère permettant de prédire l'amélioration de la fonction rénale après remplissage vasculaire. Sans que cette attitude ne soit appuyée par des données scientifiques, une attitude pratique serait de stopper l'administration de solutés de réhydratation/remplissage quand le débit cardiaque n'augmente plus ou que son augmentation n'est pas attendue. La nature des solutés à administrer est quant à elle sujette à vive controverse, elle-même alimentée par des études parfois contradictoires et très souvent de qualité méthodologique discutable.

3.5.1. HEA

Il est établi que l'utilisation des hydroxyltehylamidons (HEA) de poids moléculaires (PM) supérieurs à 200 kDa augmente le risque d'IRA au cours du sepsis ou de la transplantation rénale, et ce de manière dose-dépendante. Parce que des alternatives sont disponibles et qu'il existe un niveau de suspicion élevé associé à cette classe pharmacologique, l'utilisation des HEA est à proscrire au cours de la réanimation de patients en état de mort encéphalique, septiques, et au cours de l'anesthésie pour transplantation rénale [4].

3.5.2. AGENTS VASOPRESSEURS

L'utilisation des agents vasopresseurs est rendue nécessaire lors des états de choc avec hypotension persistante. Il a été montré, dans des travaux expérimentaux et cliniques, que la noradrénaline entraîne une diminution des résistances vasculaires rénales et une amélioration du DFG au cours du sepsis. Bien que beaucoup moins étudiée, l'adrénaline quant à elle semble augmenter les résistances vasculaires rénales sans altérer le DFG [25]. La terlipressine améliore la clairance de la créatinine au cours du syndrome hépato-rénal mais sa maniabilité est limitée par sa demi-vie prolongée. Enfin, une étude post-hoc d'un essai multicentrique randomisé comparant l'adjonction de vasopressine à la noradrénaline aux vasopresseurs au cours du choc septique suggère une limitation de la progression de l'IRA, sans effet sur la mortalité [26]. Enfin, la dopamine à faible posologie ne prévient pas la survenue d'une IRA et ne doit plus être utilisée dans cette indication.

CONCLUSION

Les scores de RIFLE et AKIN ont fourni une définition commune à l'IRA chez les patients de réanimation. Le dosage des nouveaux biomarqueurs permettra sans doute de coupler l'appréciation de l'agression tissulaire à l'atteinte de la fonction rénale. Leur développement ou évaluation est cependant encore en cours et la signification de leur augmentation mal connue. Enfin, l'optimisation hémodynamique préopératoire et l'hydratation avant injection de produits de contraste se sont avérées être des mesures efficaces dans la prévention de l'IRA. L'hémofiltration pré et post-coronarographie peut être discutée chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Thakar CV, Christianson A, Freyberg R et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37:2552-8
- [2] Jaber BL, Pereira BJ, Bonventre JV, Balakrishnan VS. Polymorphism of host response genes: implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 2005;67:14-33
- [3] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569-74
- [4] Brochard L, Abroug F, Brenner M et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-55
- [5] Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Banderas-Bravo E et al. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med* 2007;33:1900-6
- [6] Bouchard J, Macedo E, Soroko S et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:102-7
- [7] Doi K, Yuen PS, Eisner C et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1217-21
- [8] Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008;36:S152-8
- [9] Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211
- [10] Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:2223-9
- [11] Darmon M, Schortgen F, Vargas F et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010
- [12] Bagshaw SM, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol* 2010;165:274-83
- [13] Royackers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010
- [14] Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43
- [15] Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8
- [16] Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-9
- [17] Cruz DN, de Cal M, Garzotto F et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2009;36:444-51
- [18] Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24
- [19] Bagshaw SM, Bennett M, Haase M et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2009;36:452-61
- [20] Lerolle N, Guerot E, Dimassi S et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2009;135:401-7
- [21] Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int* 2010;77:1020-30
- [22] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* 2002;288:2547-53
- [23] Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40
- [24] Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009;37:2079-90
- [25] Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S179-86
- [26] Gordon AC, Russell JA, Walley KR et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 2010;36:83-91