



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2012

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

***EFFETS DE L'EXPANSION VOLÉMIQUE SUR
L'HÉMODYNAMIQUE INTRA-RÉNALE CHEZ LE PATIENT EN
ÉTAT D'INSTABILITÉ HÉMODYNAMIQUE AIGÛ***

Présentée et soutenue publiquement le 14 Septembre 2012 par

Mouhamed Djahoum MOUSSA

Jury

Président : Monsieur le Professeur Benoît VALLET
Assesseurs : Monsieur le Professeur Raphael FAVORY
Monsieur le Docteur Saad NSEIR
Monsieur le Docteur EMMANUEL ROBIN
Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Daniel DE BACKER

ABRÉVIATIONS

ALI	Acute lung injury
AKI	Acute kidney injury
APACHE II	Acute physiology and chronic health Evaluation II
ASC	Aire sous la courbe
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DSR	Débit sanguin rénal
FC	Fréquence cardiaque
FIO ₂	Fraction inspirée en oxygène
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IR	Index de résistivité
IP	Index de pulsatilité
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PaO ₂	Pression partielle d'oxygène au niveau artérielle
PAS	Pression artérielle systolique
PPR	Pression de perfusion rénale
PtO ₂	Pression tissulaire en oxygène
RIFLE	Score Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease
SOFA	Sequential organ failure assesement
SVcO ₂	Saturation veineuse centrale en oxygène
VD	Pic de vitesse diastolique
VS	Pic de vitesse systolique
VM	Vitesse moyenne

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

.....15

AVANT PROPOS17

DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË20

DÉFINITION.....21

CLASSIFICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË.....21

ÉPIDÉMIOLOGIE23

PHYSIOLOGIE DU REIN NON PATHOLOGIQUE25

FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET FONCTIONS TUBULAIRES.....25

Le glomérule et la fonction de filtration25

Fonctions tubulaires.....27

HÉMODYNAMIQUE INTRA-RÉNALE.....31

Vascularisation rénale31

Régulation de l'hémodynamique intra-rénale.....34

Méthode de mesure de l'hémodynamique intra-rénale.....37

ALTÉRATION AIGUË DE LA FONCTION RÉNALE39

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE.....39

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE.....40

LE DOPPLER DES ARTÈRES INTER-LOBAIRES45

RAPPEL SUR QUELQUES BASES PHYSIQUES DE L'IMAGERIE ULTRASONORE.....45

Échographie bidimensionnelle.....45

L'effet Doppler45

RÉALISATION PRATIQUE DE L'ÉCHOGRAPHIE DOPPLER DES ARTÈRES INTERLOBAIRES.....47

DÉTERMINANTS DE L'INDEX DE RÉSISTIVITÉ.....48

INDEX DE RÉSISTIVITÉ EN PATHOLOGIE CHRONIQUE.....49

INDEX DE RÉSISTIVITÉ EN PATHOLOGIE AIGUË.....50

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE54

PATIENTS ET MÉTHODE55

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE55

ÉTHIQUE ET CONSENTEMENT55

SÉLECTION DE L'ÉCHANTILLON.....55

Critères d'inclusion.....55

Critères d'exclusion56

MODE D'INCLUSION DES PATIENTS.....56

INTERVENTIONS.....57

SURVEILLANCE DES PATIENTS ET RECUEIL DES DONNÉES.....57

Variables mesurées.....57

Hémodynamique systémique.....57

Diurèse.....57

Échographie Doppler des artères inter-rénales.....58

Biologie.....58

Variables créées59

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....59

Validation des mesures échographiques et Doppler.....60

Réponse rénale au remplissage vasculaire.....61

ANALYSES STATISTIQUES61

<i>Analyse de la reproductibilité des mesures échographique et Doppler</i>	62
CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES.....	62
RÉSULTATS	63
DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE.....	63
<i>Caractéristiques des patients</i>	64
<i>Expansion volémique Erreur : source de la référence non trouvée</i>	66
VALIDATION DES MESURES.....	66
<i>Reproductibilité intra-observateur</i>	66
<i>Stabilité des variables dans le temps</i>	66
EFFET DE L'EXPANSION VOLÉMIQUE SUR LES VARIABLES HÉMODYNAMIQUES ET LA DIURÈSE.....	69
ANALYSE DE LA CORRÉLATION ENTRE LES DIFFÉRENTS VARIABLES.....	71
<i>Corrélation entre les modifications de l'hémodynamique intra-rénale et les modification de l'hémodynamique systémique</i>	71
<i>Corrélations entre les modifications des variables hémodynamiques et les variations de diurèse</i>	72
PRÉDICTION DE L'AUGMENTATION DE LA DIURÈSE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE.....	75
<i>Variables hémodynamiques systémiques</i>	78
<i>Variables hémodynamiques intra-rénale</i>	78
<i>Variables combinées</i>	79
CARACTÉRISTIQUES HÉMODYNAMIQUES DES PATIENTS RÉPONDEURS ET NON RÉPONDEURS EN FONCTION DU SEUIL CONSIDÉRÉ.....	83
ANALYSE DE L'AUGMENTATION DE LA DIURÈSE CHEZ LES PATIENTS RÉPONDEURS SYSTÉMIQUE AU REMPLISSAGE VASCULAIRE	86
DISCUSSION	87
RÉSUMÉ ET ANALYSE DES RÉSULTATS OBSERVÉS.....	87
INTERPRÉTATION DE NOS OBSERVATIONS.....	89
L'ÉCHOGRAPHIE DOPPLER DES ARTÈRES INTER LOBAIRE EN RÉANIMATION DANS LA LITTÉRATURE.	90
LIMITES DE L'ÉTUDE.....	92
<i>Méthodologie</i>	92
<i>Influences des déterminants de l'index de résistivité</i>	92
<i>Choix des variables étudiées</i>	93
Pression artérielle	93
Diurèse horaire.....	93
<i>Définition de la réponse rénale</i>	94
<i>Amplitude de variation des index Doppler</i>	94
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	97

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1 : CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE SELON LES CRITÈRES RIFLE D'APRÈS BELLOMO ET AL. (22).....	22
FIGURE 2 : COUPE TRANSVERSALE D'UN GLOMÉRULE VU EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE (FIGURE A) ET EN MICROSCOPIE OPTIQUE AVEC COLORATION AU TRICHROME DE MASSON (FIGURE B).....	27
FIGURE 3 : DISTRIBUTION DES POMPES NA/K ATPASE AU NIVEAU DES TUBULES RÉNAUX.	30
FIGURE 4 : REPRÉSENTATION SCHÉMATISÉE DE LA VASCULARISATION INTRA-RÉNALE.....	32
FIGURE 5 : RELATION PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE (PAM), DÉBIT SANGUIN RÉNAL ET DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE.....	34
FIGURE 6 : SCHÉMATISATION DE L'AUTORÉGULATION RÉNALE.....	36
FIGURE 7 : ILLUSTRATION DE LA DYNAMIQUE DE L'AGRESSION RÉNALE D'APRÈS (41).....	43
FIGURE 8 : CONCEPTUALISATION DE L'HISTOIRE NATURELLE DE L'IRA PROPOSÉE PAR LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE DE NÉPHROLOGIE.....	44
FIGURE 9 : PRINCIPE DE L'EFFET DOPPLER EN IMAGERIE MÉDICALE.....	46
FIGURE 10 : SPECTRE DOPPLER PULSÉ D'UNE ARTÈRE INTERLOBAIRE MOYENNE.....	48
FIGURE 11 : CONCEPTUALISATION DE LA SURVENUE, DE L'ÉVOLUTION CLINIQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE DE L'IRA.....	52
FIGURE 12 : DÉROULEMENT DE L'INTERVENTION THÉRAPEUTIQUE.....	60
FIGURE 13 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ÉTUDE.....	63
FIGURE 14 : DISTRIBUTION DE LA SÉVÉRITÉ DE L'ATTEINTE RÉNALE SELON LA CLASSIFICATION RIFLE.....	64
FIGURE 15 : ÉVOLUTION DE L'INDEX DE RÉSISTIVITÉ DANS LE GROUPE DE VALIDATION B.	68
FIGURES 16 : ILLUSTRATION DES MODIFICATIONS DES VARIABLES HÉMODYNAMIQUES ET DE LA DIURÈSE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE.....	71
FIGURE 17 : ILLUSTRATION DES CORRÉLATIONS ENTRE LES VARIABLES DYNAMIQUES DOPPLER, LES VARIATIONS DE PRESSION ARTÉRIELLE ET LES MODIFICATIONS DE DIURÈSE.....	75
FIGURE 18: COURBES ROC DES DIFFÉRENTES VARIABLES STATIQUES ET DYNAMIQUES AUX 3 SEUILS DE SIGNIFICATIVITÉ.	82
FIGURE 19: PROPORTION DES PATIENTS SELON LE NIVEAU D'AUGMENTATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE. L'HÉMODYNAMIQUE DES PATIENTS EST CONSIDÉRÉE COMME PRÉCHARGE DÉPENDANTE LORSQUE L'AUGMENTATION DE LA PAM OU DE LA PP EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE DÉPASSE 10% DE LA VALEUR INITIALE.ERREUR : SOURCE DE LA RÉFÉRENCE NON TROUVÉE	86

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË SELON LES CRITÈRES DE L'ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK (AKIN) (24).	23
TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION	65
TABLEAU 3 : CORRÉLATION ENTRE LES VARIATIONS ABSOLUES DES VARIABLES HÉMODYNAMIQUES ET DE LA DIURÈSE.	73
TABLE 4 : CORRÉLATION ENTRE LES MODIFICATIONS INDEXÉES DES VARIABLES HÉMODYNAMIQUES ET DE LA DIURÈSE.	73
TABLEAU 5 : PERFORMANCE DES VARIABLES HÉMODYNAMIQUES DANS LA PRÉDICTION D'UNE AUGMENTATION DE DIURÈSE EN RÉPONSE À UNE EXPANSION	
TABLEAU 6 : VALEUR DIAGNOSTIQUE DE DIFFÉRENTS SEUILS DE PAM BASALE DANS LA PRÉDICTION D'UNE AUGMENTATION SIGNIFICATIVE DE LA DIURÈSE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE.	78
TABLEAU 7 : VALEUR DIAGNOSTIQUE DE DIFFÉRENTS SEUILS DE DELTARI% DANS LA PRÉDICTION D'UNE AUGMENTATION SIGNIFICATIVE DE LA DIURÈSE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE.	79
TABLEAU 8 : RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LA COURBE ROC UTILISANT LES VARIABLES COMBINÉES	81
TABLEAU 9 : CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES RÉPONDEURS ET DES NON-RÉPONDEURS.	84

INTRODUCTION

AVANT PROPOS

L'insuffisance rénale aigue est l'une des complications les plus fréquentes en réanimation dont l'incidence est en constante progression (1–3). Sa survenue est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité quelle qu'en soit l'étiologie initiale (4). Elle impacte de façon indépendante le pronostic des patients en état critique après correction des autres défaillances d'organes (5,6).

Le premier pourvoyeur d'insuffisance rénale aigue en réanimation est de loin le sepsis sévère et plus généralement les états d'insuffisances circulatoires (7,8). Pendant longtemps, l'hypothèse que l'inadéquation entre la délivrance et la consommation d'oxygène au niveau systémique se répercute de façon directe sur le parenchyme rénale est restée au premier plan dans la physiopathologie et la prise en charge de l'insuffisance rénale aigue. Bien que des données récentes suggèrent une physiopathologie plus complexe, la prise en charge initiale de l'IRA est aujourd'hui encore essentiellement focalisée sur une correction rapide de l'instabilité hémodynamique systémique avec comme finalité la restauration d'une perfusion rénale optimale.

Dans cette approche, après exclusion d'une étiologie obstructive, l'expansion volémique est recommandée en première ligne par la plupart des sociétés savantes (9,10). En l'absence de mesure directe de la perfusion rénale en routine, l'efficacité de cette thérapeutique est évaluée par la restauration d'une PAM, d'une PP ou d'un débit cardiaque adéquats puis de façon différée sur la diurèse et plus tardivement sur la clairance de la créatinine.

La cinétique de la créatinine plasmatique étant réputée peu dynamique et les nouveaux biomarqueurs rénaux étant peu accessibles et/ou en cours de validation, la diurèse est le plus souvent retenue comme marqueur d'amélioration rénale dans l'évaluation immédiate de la réponse au remplissage vasculaire (11,12).

Cette stratégie bien que licite, élude la complexité de la physiopathologie de l'insuffisance rénale aigue. Cela amène à s'interroger sur sa pertinence. Étant donné qu'il n'existe pas à notre connaissance de relation linéaire exclusive démontrée entre l'hémodynamique générale et l'hémodynamique intra-rénale en condition physiologique et encore moins en condition pathologique, l'influence de la restauration d'une hémodynamique systémique sur l'amélioration de l'hémodynamique intra-rénale reste méconnue. De plus en postulant une influence favorable au niveau de l'hémodynamique intra-rénale, rien ne prouve qu'elle s'accompagne d'une augmentation de la diurèse horaire ou de l'amélioration de la filtration glomérulaire (13,14).

D'autre part le caractère potentiellement délétère d'un remplissage vasculaire excessif par l'aggravation de l'hypoxie tissulaire rénale a été rapporté (15). Payen et al. ainsi que Cerda et al. ont rapportés qu' un bilan hydrique positif est associé à une surmortalité chez les patients en état critique, plus particulièrement chez les patients en insuffisance rénale aiguë (16,17).

Cela pose la question de la pertinence de l'expansion volémique systématique, de la quantité de liquide à administrer, et surtout de l'effet du remplissage sur l'hémodynamique intra-rénale. La mise à disposition du clinicien d'outils permettant d'évaluer l'effet de sa stratégie sur l'hémodynamique intra-rénale de chaque patient semble donc nécessaire.

L'amélioration de l'appareillage d'échographie Doppler a permis la diffusion de techniques d'investigation performantes, accessibles et non invasives de l'hémodynamique intra-rénale.

L'index de résistivité (IR) des artères inter-lobaires mesuré par l'échographie Doppler des artères inter-lobaires (DAIL) est un reflet de la vasoconstriction intra-rénale (18). C'est une variable pronostique et diagnostique de plus en plus éprouvée en réanimation. Elle permet de déterminer à l'admission en réanimation les patients à risque de développer une IRA à J5 (19) ou encore de distinguer le caractère réversible ou persistant d'une insuffisance rénale aiguë (20).

Nous proposons de déterminer grâce à cet indicateur l'effet d'une expansion volémique sur l'hémodynamique intra-rénale et nous formulons l'hypothèse que les modifications des variables hémodynamiques intra-rénales permettent de mieux prédire les modifications de diurèse que les variables hémodynamiques systémiques.

La première partie de cette thèse exposera les notions importantes à la compréhension du travail de recherche. Au décours nous exposerons l'étude clinique évaluant l'effet de l'expansion volémique sur l'hémodynamique intra-rénale mesurée par le doppler des artères inter-lobaires rénales.

DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË

La première évocation de l'insuffisance rénale est attribuée au Dr William Heberden en 1882; l'*Ischuria renalis* telle qu'elle était nommée traduisait une baisse du débit urinaire. La pathologie fut popularisée lors de la grande guerre et reçu le nom de "war nephritis" par F. Davies. Elle tomba dans l'oubli jusqu'aux bombardements de Londres lors de la deuxième guerre mondiale et son lot de patients victimes de "crush syndrom" associant une insuffisance rénale aiguë, une rhabdomyolyse, un état de choc et des anomalies métaboliques. Le terme "Acute renal failure" n'apparaît dans la littérature médicale anglo-saxonne qu'en 1951 sous la plume de H. Smith (21).

Depuis lors, de multiples noms et définitions de l'insuffisance rénale (IRA) ont été reportés. La littérature abonde de plus d'une trentaine de définitions différentes avec deux idées communes : la diminution brutale de la fonction d'épuration du milieu intérieur et du débit urinaire. L'utilisation des biomarqueurs dans la définition est récente. De cette absence de consensus sur la définition de l'IRA et dans un souci d'homogénéisation, une définition moderne va naître sous l'initiative du groupe d'expert de l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (22). Cette définition intègre des critères cliniques et biologiques mais également le caractère évolutif de l'atteinte rénale. Elle limite cependant l'insuffisance rénale à une anomalie de la fonction de filtration glomérulaire et/ou de la résorption tubulaire édulant ainsi la fonction endocrine qui n'est atteinte que tardivement dans l'évolution de la maladie.

Définition

Selon les recommandations 2012 de la "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO) (23), l'insuffisance rénale aiguë est définie par :

Toute augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) sur un intervalle 48 heures et/ou une augmentation de créatinine de base $\geq 1,5$ fois survenue durant les 7 jours précédents et/ou une chute du débit urinaire $< 0,5$ ml/kg/h pendant au moins 6 heures.

Classifications de l'insuffisance rénale aiguë

La première classification consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë résulte des travaux du groupe d'expert de l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) qui a abouti à la création du score RIFLE. Il s'agit d'un acronyme anglo-saxon regroupant par ordre de gravité croissant les différents stades de l'insuffisance rénale aiguë. Les 3 premiers stades concernent la sévérité de l'agression rénale. Ce sont les stades "Risk" (Risque), "Injury" (Lésion), "Failure" (Défaillance), les deux derniers stades "Loss" (Perte de fonction) et "End stage kidney disease" (Maladie rénale évoluée) sont en rapport avec le pronostic et sont associés à la nécessité d'une épuration extra rénale (22).

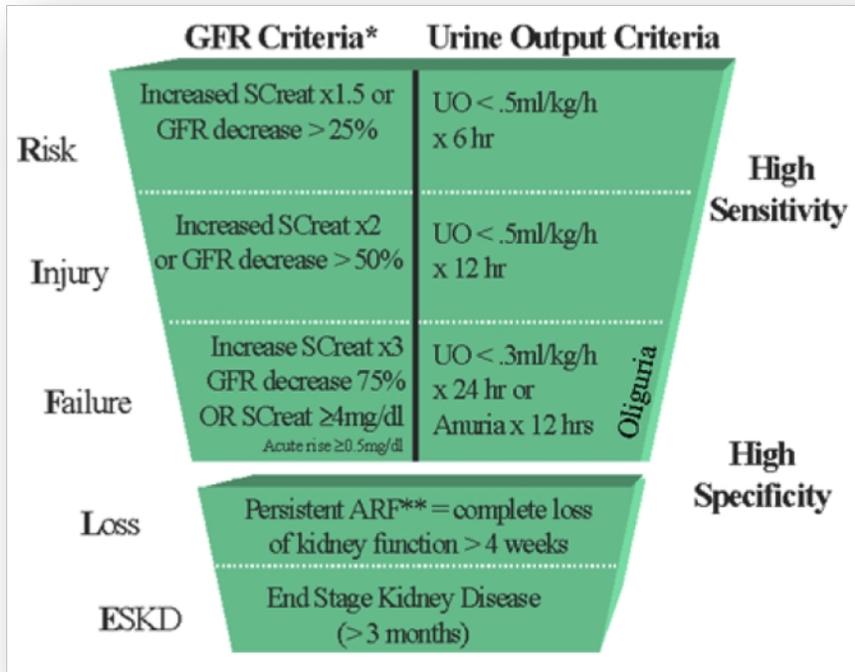


FIGURE 1 : CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE SELON LES CRITÈRES RIFLE D'APRÈS BELLOMO ET AL. (22).

Cette classification a évolué ces dernières années sous l'initiative des chercheurs de l'Acute kidney Injury Network (AKIN), prenant en compte des données plus récentes rapportant l'augmentation de la mortalité pour de faible augmentation de créatinine plasmatique (24). Il en résulte la classification AKI comprenant 3 stades dont le stade premier, AKI-1 correspond à la définition de l'IRA retenue par les recommand

Classification/staging system for acute kidney injury ^a		
Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours
2 ^b	Increase in serum creatinine to more than 200% to 300% (> 2 - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours
3 ^c	Increase in serum creatinine to more than 300% (> 3 -fold) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl [$\geq 354 \mu\text{mol/l}$] with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [$44 \mu\text{mol/l}$])	Less than 0.3 ml/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours

^aModified from RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) criteria [26]. The staging system proposed is a highly sensitive interim staging system and is based on recent data indicating that a small change in serum creatinine influences outcome. Only one criterion (creatinine or urine output) has to be fulfilled to qualify for a stage. ^b200% to 300% increase = 2- to 3-fold increase. ^cGiven wide variation in indications and timing of initiation of renal replacement therapy (RRT), individuals who receive RRT are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of RRT.

Tableau 1 : Classification de l'insuffisance rénale aiguë selon les critères de l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) (24).

Un seul des deux critères (créatinine ou diurèse) suffit à qualifier le patient pour un stade.

Même si la classification AKI semble plus sensible (25), les deux outils de classification RIFLE et AKI sont complémentaires comme l'a montré Joannidis et al. (26). La classification AKI diagnostique des patients en insuffisance rénale aiguë non retenus par le score RIFLE dans les atteintes débutantes, et inversement certains patients présentant une atteinte sévère identifiée par le score RIFLE échappant au stade AKIN-3. Il convient donc d'appliquer les deux méthodes en retenant celle qui donne la gradation la plus élevée.

Épidémiologie

L'insuffisance rénale aiguë est une pathologie fréquente en réanimation. En considérant les données utilisant les scores RIFLE ou AKIN, son incidence peut atteindre 40% des patients en réanimation. Dans une étude prospective observationnelle et multicentrique

récente réalisée en Italie, l'incidence de l'IRA au cours des 24 premières heures d'hospitalisation en réanimation était de 42,7% (1). Dans cette échantillon de 576 patients, la majorité des patients (54,1%) étaient classés au stade "Risk", 26,1% au stade "Injury" et 19,8 % étaient au stade "Failure".

Malgré des étiologies très variées, le sepsis est l'étiologie la plus fréquemment retrouvée dans les séries de patients (7). Un travail multicentrique italien portant sur 2164 patients de réanimation attribuait 25,6% des IRA au sepsis sévère, l'ensemble des causes d'IRA pré rénale comptait pour 38,9%(8). Ainsi dans la majorité des publications, l'instabilité hémodynamique quelle qu'en soit l'étiologie est la plus grande pourvoyeuse d'IRA en réanimation.

L'insuffisance rénale aigue est un facteur indépendant d'aggravation du pronostic des patients en état critique (5,6). Elle est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité à court terme de façon proportionnelle à la gravité de la dysfonction rénale. Dans une série multicentrique rétrospective de 22303 patients anglais et allemands publiée par Ostermann et al., la mortalité augmentait de 10,7% chez les patients ne présentant aucune dysfonction rénale à 20,1% lorsqu'ils avaient développé une IRA stade AKI I, à 25,9% au stade AKI II et à 49,6% au stade AKI III (6). Cruz et al. dans une étude prospective multicentrique italienne ont confirmé ce lien entre la mortalité en réanimation et la gravité de la dysfonction rénale. Dans cette étude, la mortalité augmentait de 20% au stade Risk à 29,3% au stade Injury et à 45,7% au stade Failure (8). L'impact de la survenue d'une IRA se prolonge au delà de la période hospitalière. Les patients qui ont développé une IRA au cours de leur hospitalisation conservent une mortalité à long terme bien plus élevée avec une importante altération de la qualité de vie chez les survivants (27–29). Cependant les mécanismes expliquant cette augmentation de mortalité ne sont pas encore entièrement élucidés.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFISANCE

RENALE AIGUË

La définition de l'IRA est généralement réduite à la fonction de filtration glomérulaire évaluée par des biomarqueurs comme la clairance de la créatinine et associée dans une certaine mesure à la capacité de la fonction tubulaire à générer une diurèse horaire adaptée. La fonction endocrinienne est donc complètement éludée car son altération est rarement aiguë et isolée et met rarement en jeu le pronostic des patients.

PHYSIOLOGIE DU REIN NON PATHOLOGIQUE

Filtration glomérulaire et fonctions tubulaires

Le glomérule et la fonction de filtration

Le néphron ou appareil glomérulo-tubulaire constitue l'unité fonctionnelle du rein.

Les 0,5 à 1 million de néphrons que comprend chacun des reins sont irrigués par une artériole dite afférente avant d'être drainés par une artériole efférente. Entre ces deux vaisseaux on trouve un réseau capillaire enchevêtré en pelote ou floculus soutenu par un tissu interstitiel fait de cellules mésangiales et de matrice extracellulaire. Le floculus est contenu dans une membrane sphérique bi-lamellaire appelée capsule de Bowman dont le feuillet interne épouse par sa face extra-luminale les contours vasculaires. Sur la face luminale du feuillet interne reposent des cellules pédiculées reliées entre elles par des

jonctions serrées appelées podocytes. La chambre glomérulaire est la lumière virtuelle formée par les deux feuillets de la capsule de Bowman, elle reçoit l'urine primitive issue de la filtration sanguine.

Le glomérule assure la filtration en continu du quart du débit cardiaque soit environ 170 litres de sang par jour. Le liquide d'ultrafiltration formé d'une composition proche de celle du plasma à la différence qu'il est dépourvu de toute molécule de taille supérieure à 70 kD, seuil maximal de filtration du glomérule. Ce seuil est déterminé par le filtre glomérulaire constitué par la superposition de l'endothélium fenêtré du flocculus, de la membrane basale endothéliale, du feuillet interne de la capsule de Bowman et des podocytes.

Figure A

Figure B

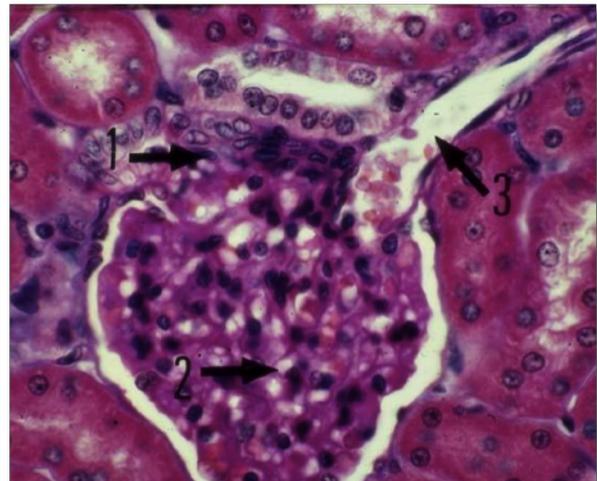
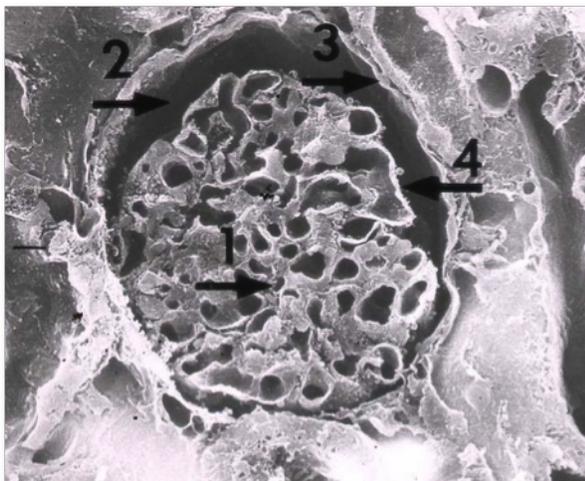


FIGURE 2 : COUPE TRANSVERSALE D'UN GLOMÉRULE VU EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE (FIGURE A) ET EN MICROSCOPIE OPTIQUE AVEC COLORATION AU TRICHROME DE MASSON (FIGURE B).

*Sur la figure A : 1 floculus, 2 chambre glomérulaire, 3 feuillet pariétal, 4 feuillet viscéral.
En B Visualisation de l'appareil juxta glomérulaire avec 1 cellules granulees,
2 floculus avec cellules mésangiales, 3 artériole afférente ou efférente (30).*

En dehors des caractéristiques du filtre représentées par la conductance hydraulique du filtre (σ), les déterminants de cette filtration glomérulaire sont la surface d'échange (S), le gradient de pression hydrostatique (ΔP) et la pression oncotique ($\Delta \Pi$); ce qui est résumé par la relation $DFG = \sigma \times S \times (\Delta P - \Delta \Pi)$.

La filtration glomérulaire est une variable régulée essentiellement par le maintien d'un gradient de pression hydrostatique dans la chambre glomérulaire. Cette régulation passe par l'adaptation de la vasomotricité des artérioles pré et post glomérulaires au débit sanguin rénal (DSR), phénomène modulé par des facteurs hormonaux et les mécanismes de l'autorégulation du DSR. Ainsi l'activation du système sympathique et l'apport de catécholamines exogènes entraînent une vasoconstriction pré et post glomérulaire par une stimulation des récepteurs α_1 majoritaires au niveau des artérioles glomérulaires. Inversement les prostaglandines vasodilatatrices peuvent avoir un effet dilatateur sur les sphincters pré et post glomérulaires. L'action du système rénine-angiotensine-aldostérone est plus sélective. L'angiotensine II induit exclusivement une vasoconstriction artériolaire post glomérulaire mais aussi des cellules mésangiales. Un niveau supplémentaire de complexité de cette régulation est apporté par l'effet potentiel des kinines, du facteur natriurétique atrial, de l'ADH ou encore de l'endothéline.

Fonctions tubulaires

La capsule de Bowman se poursuit par une succession de tubules dans laquelle l'urine

primitive subit des adaptations volumiques et biochimiques en équilibre avec le milieu intérieur aboutissant à l'urine définitive. Ainsi en condition physiologique, par une succession de résorption et de sécrétion d'eau et d'électrolytes, seuls 1 à 2,5 litres des 170 litres d'ultra-filtrat constitueront l'urine définitive.

La fonction tubulaire est dépendante d'une disposition polarisée des cellules tubulaires qui déterminent un pôle luminal en contact avec les urines et un pôle basal en rapport avec la lumière vasculaire via l'interstitium. Chaque pôle est caractérisé par la présence d'un agencement unique de récepteurs spécifiques à chacun des segments tubulaires.

Les mécanismes de réabsorption sont basés sur la diffusion passive ou la diffusion facilitée par des transporteurs mais surtout par un transport actif consommateur d'ATP. Ce transport actif est responsable de 80% de la consommation d'oxygène et d'ATP du rein. Aussi dans les situations d'hypovolémie, les segments tubulaires les plus pourvus de ce récepteur sont les plus vulnérables à l'hypoxie. Le Na/K⁺ ATPase de disposition exclusivement basolatérale génère un gradient de concentration de Na⁺ entre le cytoplasme et l'interstitium. Le cytoplasme se retrouve donc hypotonique par rapport à l'ultrafiltrat générant ainsi un gradient de concentration entre le cytoplasme et la lumière des tubules. Ce gradient utilisé par les cotransporteurs luminaux dans la réabsorption du Na⁺, du glucose, du chlore et ou des antiports dans le cas des ions H⁺. Ainsi au niveau du tube contourné proximal 55 à 60% du Na⁺ est réabsorbé via le cotransporteur Na⁺/H⁺. Ce segment assure par ailleurs la quasi totalité de la réabsorption du glucose, des acides aminés et du bicarbonate mais aussi de 60% de l'eau, de l'urée, du K⁺ et du Ca⁺.

Dans l'anse de Henlé qui lui fait suite, 30 à 45% du Na⁺ est réabsorbé là encore via un cotransporteur, le Na⁺K⁺2Cl⁻, cible des diurétiques dit de l'anse. De part cette réabsorption de Na⁺ et l'imperméabilité de la branche ascendante de l'anse de Henlé, l'urine se retrouve diluée alors que l'interstitium devient plus hypertonique ce qui est à l'origine d'un gradient

de tonicité cortico-médullaire. Il s'agit là du moteur de la résorption d'eau par le canal collecteur sous réserve d'une perméabilité contrôlée par l'expression des aquaporines en présence d'ADH.

Le tube contourné distal qui précède le canal collecteur est le siège de la résorption de Na^+ par un cotransporteur Na^+/Cl^- cible des diurétiques Thiazidiques, grâce là encore à un gradient généré par la Na/K ATPase. Quant au canal collecteur, en dehors de la réabsorption d'eau il assure la réabsorption aldostérone dépendante du sodium couplée à une sécrétion de K^+ ou d'ions H^+ éliminés sous forme d' NH_4^+ .

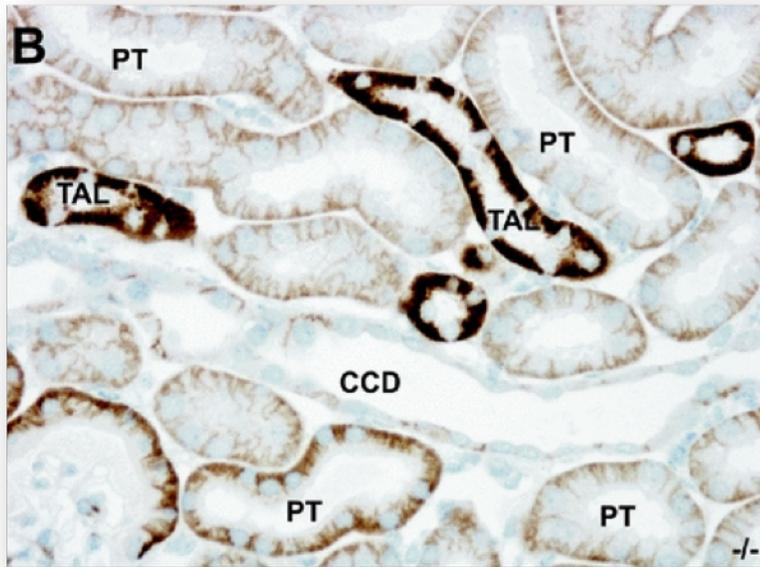


FIGURE 3 : DISTRIBUTION DES POMPES Na/K ATPase AU NIVEAU DES TUBULES RÉNAUX.

Technique d'immunofluorescence, Anticorps anti Na/K ATPase. PT Tube contourné proximal, TAL partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé, CCD canal collecteur distal D'après Kim S et al. (31).

Hémodynamique intra-rénale

Vascularisation rénale

Les deux reins sont des organes dotés d'une circulation terminale naissant de l'aorte abdominale. Bien qu'ils ne représentent que 1% du poids corporel, les reins reçoivent près de 25% du débit cardiaque. De cette délivrance en oxygène, seuls 10% sont extraits, ceci donnant une impression de perfusion de luxe. Cependant le parenchyme rénal reste l'un des organes les plus vulnérables à l'hypoxie. Ce paradoxe est expliqué par l'importance des besoins énergétiques nécessaires aux transports ioniques mais surtout par une architecture vasculaire paupérisant les régions médullaires de l'organe.

Chaque artère rénale se divise en deux branches, une branche antérieure destinée à la vascularisation de la partie antéro-médiane et du pôle inférieur rénal, une branche postérieure assurant la vascularisation du pôle supérieur et de la partie postéro-médiane du rein. Chacune de ses branches donnent naissance à des artères inter-lobaires qui vont cheminées vers le cortex en traversant les colonnes de Bertin. Elles se divisent à la jonction cortico-médullaire en artères arquées dont le trajet est parallèle à la capsule rénale. De ces ramifications vont naître les artères inter-lobaires desquelles vont s'individualiser les artères afférentes glomérulaires puis le flocculus glomérulaire cortical. Ces glomérules corticaux représentent 80% de l'ensemble des 0,5 à 1 million du pool glomérulaire de chaque rein.

L'artériole efférente qui émerge de chacun de ces flocculi se poursuit vers la médullaire en vasa recta qui elles même donneront au niveau de la jonction cortico-médullaires des branches à destinée des 20% de glomérules juxta cortico-médullaires. Les vasa recta se

poursuivent dans la médulla rénale où elles s'organisent en capillaires péri-tubulaires médullaires.

Ainsi de cette architecture vasculaire découle un gradient de pression partiel cortico-médullaire avec une pression partielle en oxygène variant de 50 mmHg au niveau des glomérules corticaux, à 20 mmHg au niveau des glomérules de jonction cortico-médullaires et jusqu' à 10 mmHg au niveau des tubules des pyramides de Malpighi (32).

Le réseau veineux se développe de façon antiparallèle et peut être à l'origine d'une aggravation de la vulnérabilité du parenchyme rénal en cas de surcharge en pression au niveau de la veine cave inférieure. Pour préserver la filtration glomérulaire et le tissu rénal de ces écueils, le DSR est hautement régulé.

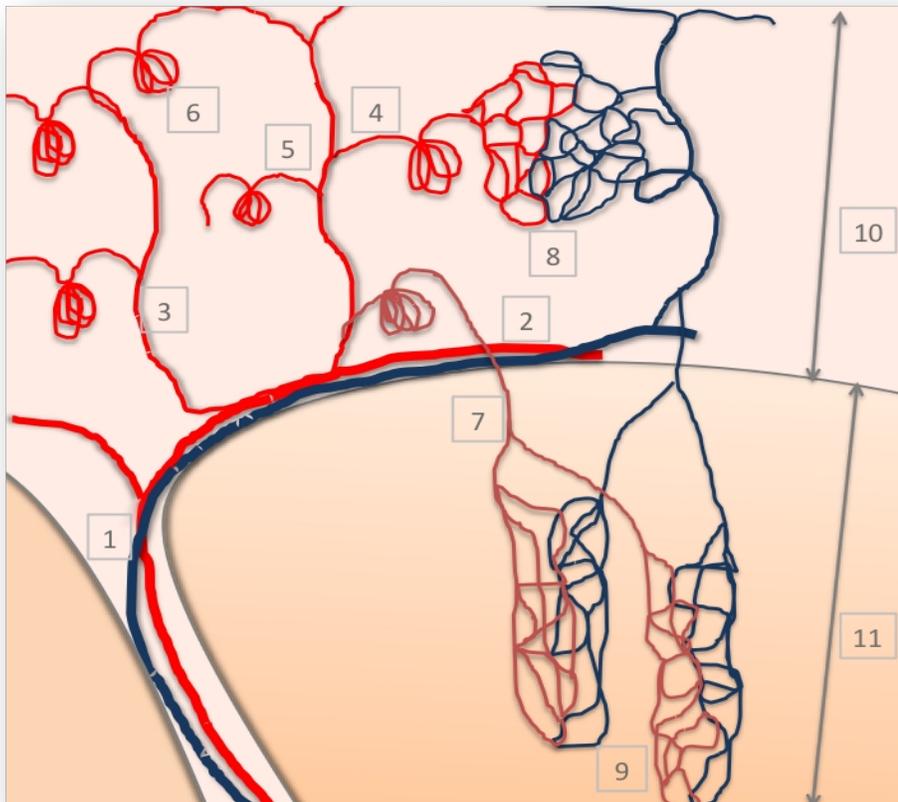


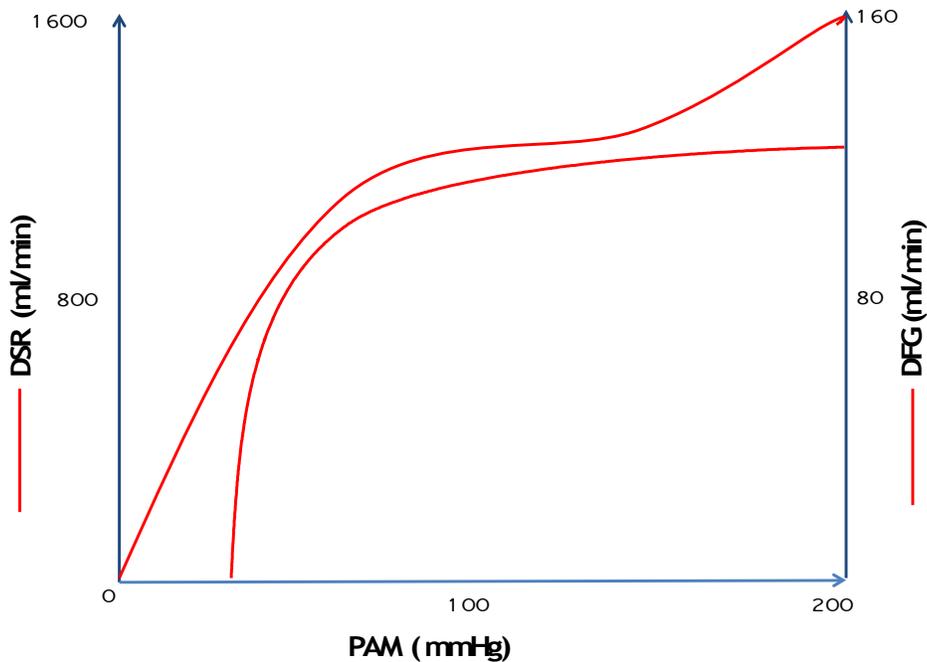
FIGURE 4 : REPRÉSENTATION SCHÉMATISÉE DE LA VASCULARISATION INTRA-RÉNALE.

1 Artère et veine inter-lobaires, 2 Artère et veine arquées, 3 Artère inter-lobulaire, 4 Artériole afférente, 5 Artériole efférente, 6 Flocculus glomérulaire, 7 Vasa recta, 8 Capillaire péri-tubulaire corticale, 9 Capillaire péri-tubulaire médullaire, 10 Corticale rénale, 11

Médullaire rénale.

Régulation de l'hémodynamique intra-rénale

Le DSR, de l'ordre de 25% du débit cardiaque soit 1200 ml/min, représente la principale variable régulée de l'hémodynamique intra-rénale avec pour finalité le maintien d'un DFG adéquat. Il dépend de la pression de perfusion rénale (PPR) et des résistances vasculaires rénales. Les reins étant situés dans une cavité close, la PPR à l'entrée du rein dépend de la PAM et de la pression intra-abdominale (PIA) suivant l'équation $PPR = PAM - PIA$. Pour des niveaux de PPR considérés, le DSR reste constant par ajustement de la résistance vasculaire rénale essentiellement au niveau artériolaire afférent. Ainsi pour des valeurs de PAM entre 80 et 160 mmHg, le DSR reste stable alors qu'en dehors de ces limites le DSR devient proportionnel à la PAM.



Autorégulation rénale : DSR et DFG fonction de la PAM

FIGURE 5 : RELATION PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE (PAM), DÉBIT SANGUIN RÉNAL ET DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE.

On distingue deux types de régulations du DSR, l'une rapide destinée à maintenir le niveau de DSR et l'autre adaptative plus lente qui détermine le seuil des valeurs de PPR pour laquelle le DSR reste constant.

La régulation rapide est médiée de façon complémentaire par le réflexe local myogénique et le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire. Elle est sous-tendue par une structure anatomique spécialisée, l'appareil juxta-glomérulaire. L'appareil juxta-glomérulaire comprend les cellules juxta-glomérulaires, la macula densa et les cellules mésangiales extra glomérulaires.

Les cellules granuleuses ou juxta-glomérulaires, principales actrices du réflexe myogénique, sont des léiomyocytes spécialisés responsables de la vasomotricité pré glomérulaire en réponse à une augmentation de la tension pariétale. L'augmentation de la pression artérielle active les canaux calciques pression dépendant entraînant un influx intracytosolique de calcium et par là une vasoconstriction des cellules musculaires lisses de la paroi artériolaire afférente. Le réflexe myogénique participe à environ 30% à l'autorégulation rénale. C'est un mécanisme rapide avec une latence de réponse d'environ 2 secondes. En dehors de leur rôle de barorécepteur et d'effecteur du réflexe myogénique, ces cellules contiennent des granules de rénine pouvant être secrétées en réponse à un stimulus extrarénal.

Le réflexe tubulo-glomérulaire est déterminé par les variations de concentration et de débit de sodium et/ou de chlore au niveau de la macula densa. Les cellules épithéliales cylindriques de la branche large ascendante de l'anse de Henlé se différencient en regard de l'artériole afférente en cellules prismatiques dotées d'une disposition spécifique des organelles. Ces 25 à 45 cellules forment la macula densa. En réponse à l'augmentation du débit et de la concentration de sodium et/ou du chlore, elles produisent de l'ATP et des

La régulation à long terme de l'hémodynamique rénale en cas d'hypoperfusion ou d'hypertension artérielle prolongée est assurée par l'adaptation de la production d'angiotensine II.

Méthode de mesure de l'hémodynamique intra-rénale

Le DSR est la variable de l'hémodynamique rénale la plus explorée. Cependant le nombre d'études mesurant le DSR en réanimation est minime. Une méta-analyse de Prowle et al. portant sur l'étude du DSR au cours de l'insuffisance rénale aiguë, rapportait qu'entre les années 1944 et 2008, sur les 33 publications colligeant 374 patients, seuls 43 sujets étaient des patients de réanimation (33). La mesure d'autres variables comme la densité microcirculatoire reste du domaine de la recherche expérimentale.

La technique de mesure de référence du débit sanguin rénale reste l'application du principe de Fick basé sur la dilution de l'acide para-aminohippurique (PAH). Ce traceur étant entièrement filtré, ni métabolisé, ni secrété et ni réabsorbé par le rein, le débit plasmatique rénale (DPR) peut être obtenu par la relation $DPR = U_{PAH} \times A_{PAH}^{-1} \times V$. Dans cette équation U_{PAH} et A_{PAH} représentent respectivement les concentrations urinaires et artérielles en PAH et V la diurèse. Le DSR peut alors être obtenu en divisant le DPR par le complémentaire de l'hématocrite (1-Ht). L'altération de la fonction de filtration glomérulaire et tubulaire qui caractérise l'insuffisance rénale aiguë en réduit la fiabilité. Elle suppose donc de s'assurer par un prélèvement veineux rénal de la filtration complète du traceur pour valider la mesure. Par ailleurs ce même principe de Fick peut être appliqué en utilisant la thermodilution (34). Elle nécessite l'insertion d'une thermistance dans le réseau veineux rénal. En plus de son caractère invasif, l'augmentation transitoire du débit sanguin

induit par l'injectât est l'une des limites supplémentaires de cette technique.

Les techniques de mesures isotopiques du DSR utilisant des traceurs radioactifs, les mesures en angioTDM, IRM et la tomographie par émission de positons représentent des alternatives théoriques (35). Cependant leur néphrotoxicité potentielle, leur coût et la lourdeur technique qu'elles impliquent compromettent l'application de ces techniques en routine chez le patient en état critique. Du fait de son caractère invasif la mesure Doppler intra vasculaire demeure inutilisée en clinique.

Récemment la mesure du DSR en imagerie par résonance magnétique (IRM) en contraste de phase ne nécessitant aucune injection de contraste a été validée. Une étude pilote de la même équipe a démontré la faisabilité de la technique chez des patients en réanimation (35). Une autre technique prometteuse, l'IRM Blood oxygen-level dependant (IRM BOLD) permettant une mesure direct l'oxygénation tissulaire rénale est en cours d'évaluation (36). Des investigations complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats mais d'ores et déjà, le temps d'acquisition, la nécessité de transfert des patients vers ce plateau technique spécifique et les surcoûts éventuels risquent d'en freiner l'utilisation en pratique clinique courante.

A défaut de pouvoir mesurer le DSR, il est possible d'obtenir par l'utilisation des mesures Doppler trans-pariétal des vitesses fiables au niveau de l'hémodynamique intra-rénale. Les variables calculées à partir de ces vitesses peuvent renseigner sur la vasomotricité du vaisseau ciblé. Cette approche a l'avantage d'être non invasive, non néphrotoxique et peu coûteuse. Sa facilité d'utilisation au lit du malade et l'amélioration constante des appareils utilisés en fait une technique de choix pour l'évaluation de l'hémodynamique intra-rénale en pratique courante. Un chapitre spécifique sera consacré à l'exposé de cette technique.

ALTÉRATION AIGUË DE LA FONCTION RÉNALE

Diagnostic étiologique

La classification anatomo-fonctionnelle classique des causes de l'IRA distingue les causes pré rénales, rénales et post rénales d'IRA.

Du point de vue mécanistique, l'IRA pré-rénale est liée à une baisse de la délivrance en oxygène au niveau rénal avec comme particularité une absence de lésion tissulaire et une réversibilité attendue en cas de traitement optimal. La baisse de la DO_2 rénale peut être secondaire à une hypovolémie absolue (hémorragie, déshydratation extracellulaire, séquestration hydrique) éventuellement associée à une anémie, une hypovolémie relative par effondrement des résistances vasculaires systémiques (sepsis, anaphylaxie, vasodilatateurs), une baisse du débit cardiaque (insuffisance cardiaque aigue), ou encore une obstruction des afférences vasculaires rénales. L'inhibition des mécanismes rénaux compensateurs (AINS, IEC, ARA II, autorégulation) peuvent venir précipiter ou aggraver l'atteinte rénale.

En dehors de la préservation des fonctions tubulaires, elle se distingue de l'atteinte rénale organique par une préservation de l'élimination de l'urée, de la créatinine et une résorption conservée du sodium. L'atteinte post rénale est liée à une élévation de la pression intra tubulaire répercutée à la chambre glomérulaire effondrant ainsi le DFG. L'IRA est dite organique en opposition aux deux précédentes car elle traduit l'existence de lésions histologiques fixées au niveau du parenchyme rénale. Ces lésions sont à l'origine de la perte prolongée des capacités de filtration glomérulaire et de résorption tubulaire généralement observées au cours de l'histoire naturelle de l'IRA organique. La cause la

plus fréquente en réanimation d'IRA organique est la nécrose tubulaire aigue dont les étiologies peuvent être ischémique, septique, inflammatoire ou toxique.

Si le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë post rénale est aisé, faire la part entre l'IRA pré rénale et post rénale est plus complexe à la phase initiale de la prise en charge.

Habituellement l'analyse du profil des indices biologiques utilisés en néphrologie est transposée en réanimation. Or les données disponibles sur leurs applications en réanimation montre une médiocrité de leurs performances discriminatives (37). De même la créatinine plasmatique n'a aucun intérêt dans la distinction de ces deux entités nosologiques. Des approches nouvelles apportent une certaine visibilité. Ainsi une étude prospective sur 635 patients admis aux urgences évaluant les performances du NGAL urinaire comparé à celui de la créatinine montrait que l'IRA pré rénale était caractérisée par une créatinine élevée associée à un taux de NGAL urinaire bas (38,39). L'autre voie prometteuse est l'application de l'index de résistivité (IR). Un travail récent publié par Darmon et al. montrait que l'IR avait une sensibilité de 82% et une spécificité de 92% au seuil de 0,79 dans le diagnostic de l'IRA pré rénale avec là encore une médiocrité démontrée des indices urinaires; dans ce travail seul le rapport concentration en urée urinaire sur sa concentration plasmatique (U/P urée) > 10 semblait avoir une utilité avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 79% (20).

Physiopathologie de l'insuffisance rénale

L'ischémie rénale par inadéquation entre la délivrance et la consommation d'oxygène est la cause la plus fréquente dans l'initiation ou l'aggravation de l'insuffisance rénale aiguë. Comme exposé précédemment, en situation physiologique la demande en oxygène rénale est principalement liée à l'activité consommatrice d'ATP de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. Ces

pompes prédominant dans des régions rénales naturellement plus sensibles à l'hypoperfusion. Cependant, la conjonction de ces deux sources de vulnérabilité ne suffit pas à expliquer l'altération de la fonction rénale observée en situation d'hypoperfusion. En effet une baisse du DSR au delà des limites d'autorégulation s'accompagne d'une baisse du DFG, l'activité Na⁺/K⁺ ATPase devrait donc être réduite en conséquence évitant ainsi toute ischémie. En réalité l'atteinte rénale s'accompagne d'une perte de polarité des cellules tubulaires caractérisée par une sur-expression anarchique des canaux ioniques dont la Na⁺/K⁺ ATPase aux deux pôles cellulaires. Il en découle une augmentation du transport actif à ces deux pôles, source d'augmentation de la VO₂ tissulaire rénale. Jusqu'à là les anomalies observées demeurent potentiellement réversibles.

L'augmentation de la VO₂ est aggravée par l'activation de l'endothélium vasculaire glomérulaire qui en exprimant des molécules d'adhésions leucocytaires induit l'afflux de cellules inflammatoires et secondairement la production de cytokines pro-inflammatoires par le biais d'une consommation d'ATP. Mais l'hypoxie vraie qui s'installe suite à la pérennisation de l'inadéquation entre la DO₂ et la VO₂ va être à l'origine d'une déplétion en ATP, phénomène initiateur de la rupture du cytosquelette tubulaire, entraînant l'installation de lésions cellulaires définitives. La redistribution des Na⁺/K⁺ ATPase en est l'une des conséquences directes. Elle est également à l'origine de la rupture des jonctions intercellulaires et de la redistribution des intégrines. De ce fait les cellules tubulaires se détachent et s'accumulent dans la lumière tubulaire.

L'hypoxie via la voie de HIF-1 / Prolyl-hydroxylase est pour partie à l'origine de l'activation de p53 principal médiateur pro-apoptotique dans cette situation. Le phénomène de mort cellulaire par apoptose est ainsi aussi important que la nécrose dans la genèse de l'insuffisance rénale organique chez l'homme. Les corps apoptotiques et débris cellulaires nécrotiques sont libérés et se rajoutent aux cellules tubulaires exfoliées dans la lumière

tubulaire entraînant dès lors une obstruction des tubules rénaux.

Une restauration du flux est à l'origine d'un stress oxydatif avec une dysfonction microcirculatoire pouvant aggraver les lésions.

Ainsi l'IRA apparait comme un continuum où se succèdent puis s'associent une dysfonction cellulaire tubulaire réversible puis des lésions ischémiques, une infiltration de cellules inflammatoires, ainsi qu'une activation de l'apoptose (40).

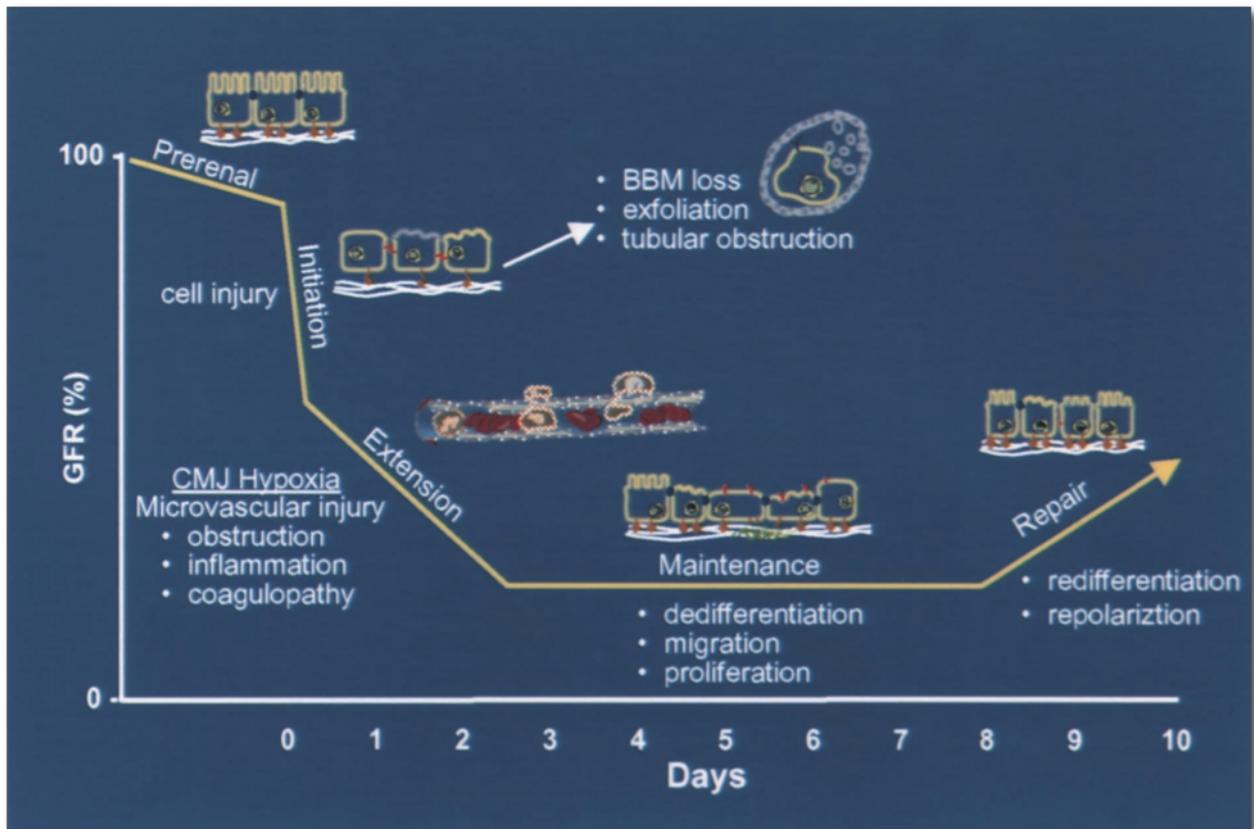


FIGURE 7 : ILLUSTRATION DE LA DYNAMIQUE DE L'AGRESSION RÉNALE D'APRÈS (41)

Un travail de Lerolle et al. synthétise admirablement les lésions réellement objectivées au cours de l'insuffisance rénale aigue sur une étude de biopsie rénale post mortem de patients septiques (42). En plus des lésions nécrotiques tubulaires, une importante infiltration leucocytaire et une forte présence de lésions apoptotiques étaient observées.

L'une des particularités des cellules tubulaires est leur capacité à se dédifférencier puis à se régénérer du moins pour une partie d'entre elles. C'est la voie principale de restauration des lésions constituées.

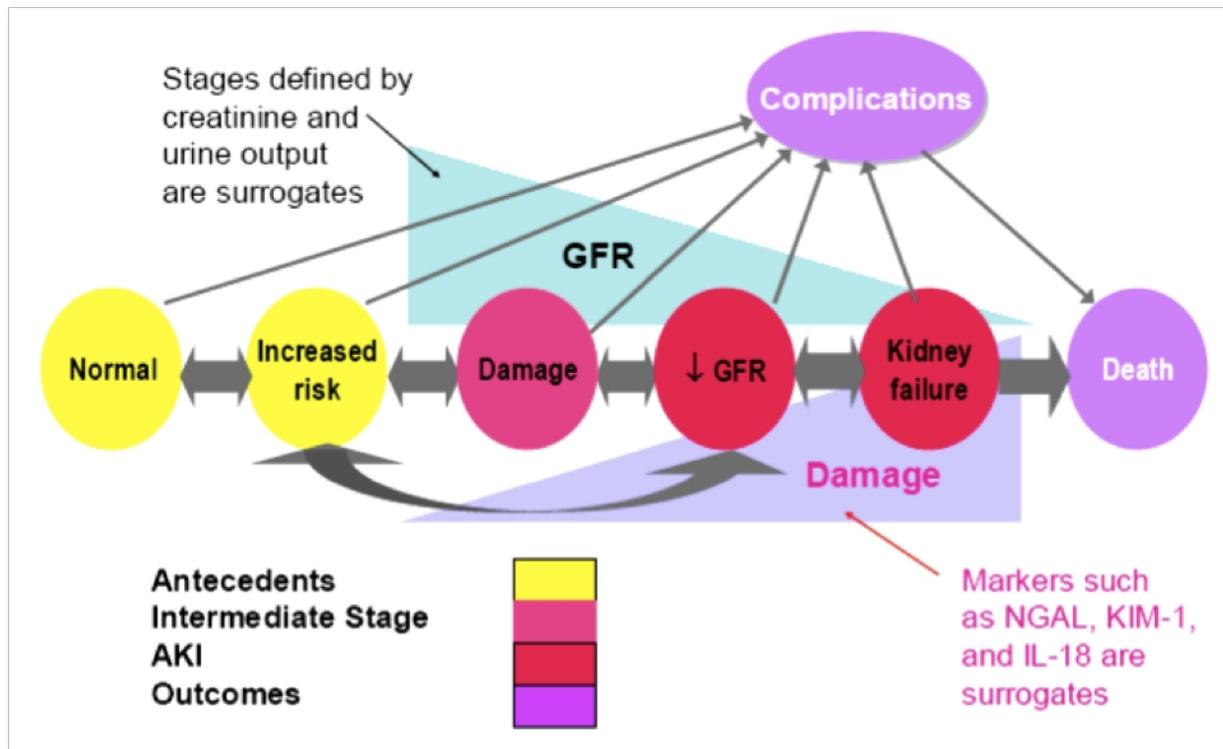


FIGURE 8 : CONCEPTUALISATION DE L'HISTOIRE NATURELLE DE L'IRA PROPOSÉE PAR LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE DE NÉPHROLOGIE.

Les cercles jaunes représentent l'état normal ou l'existence d'un risque sans atteinte rénale, En rose est représentée une situation intermédiaire où bien que des dommages soient en cours d'installation aucune anomalie clinico-biologique n'est mise en évidence. Les cercles rouges traduisent l'existence de lésions fixées, et en violet sont représentés les pronostics éventuels. Toutes ces étapes s'organisent sous forme d'un continuum et sont inter-dépendantes. D'après KDIGO-AKI-Suppl-Appendices A-F March2012.

LE DOPPLER DES ARTÈRES INTER-LOBAIRES

Rappel sur quelques bases physiques de l'imagerie ultrasonore

La technique échographique Doppler est basée sur deux aspects différents de la propriété des ultrasons : L'échographie et le Doppler (43).

Échographie bidimensionnelle

L'échographie bidimensionnelle est basée sur la propriété des ultrasons à interagir avec la matière qu'elle traverse. La sonde échographique émet des ultrasons générés par l'excitation électrique d'un cristal ou d'une céramique anisotrope génératrice d'un effet piézo-électrique. L'onde ultrasonore peut subir une réflexion au niveau de chaque interface qu'elle traverse et l'écho ultrasonore produit est capté par la sonde et analysé par un ordinateur pour être restitué en image intelligible. L'absorption de l'énergie ultrasonore détermine la profondeur maximale d'analyse. Elle est dépendante des propriétés du milieu traversé (coefficient d'absorption α), de la distance de la source émettrice (x) et de l'intensité initiale de l'onde émise (I_0) ($I = I_0 e^{-\alpha x}$). Si le phénomène de réfraction est rare et sans conséquence dans les tissus mous, l'onde sonore face à un front de taille inférieure à la longueur d'onde et/ou des interfaces irrégulières subit une diffraction du faisceau et une diffusion qui peuvent être source d'interférences et nuire à la qualité de la résolution spatiale.

L'effet Doppler

Le principe physique du Doppler élaboré en 1842 par Christian Doppler est basé dans son application dans les systèmes cliniques sur la réflexion des faisceaux ultrasonores sur les

hématies en mouvement dans le flux sanguin. La différence de vitesse entre la source ultra sonore statique et l'hématie mobile est à l'origine d'un décalage de fréquence. La réflexion des faisceaux par les cellules mobiles vers la sonde statique génère un second décalage de la fréquence ultra sonore qui va être à l'origine d'un doublement de la translation de fréquence. Connaissant la cette variation de fréquence mesurée par le calculateur de l'échographe (ΔF), la fréquence d'émission (F_0), la vitesse ultrasonore (C), et l'angle α entre le faisceau et la direction du flux sanguin, on peut calculer la vélocité des hématies et donc du sang circulant selon l'équation : $V = \Delta F \times C \times (2 F_0 \times \cos\alpha)^{-1}$.

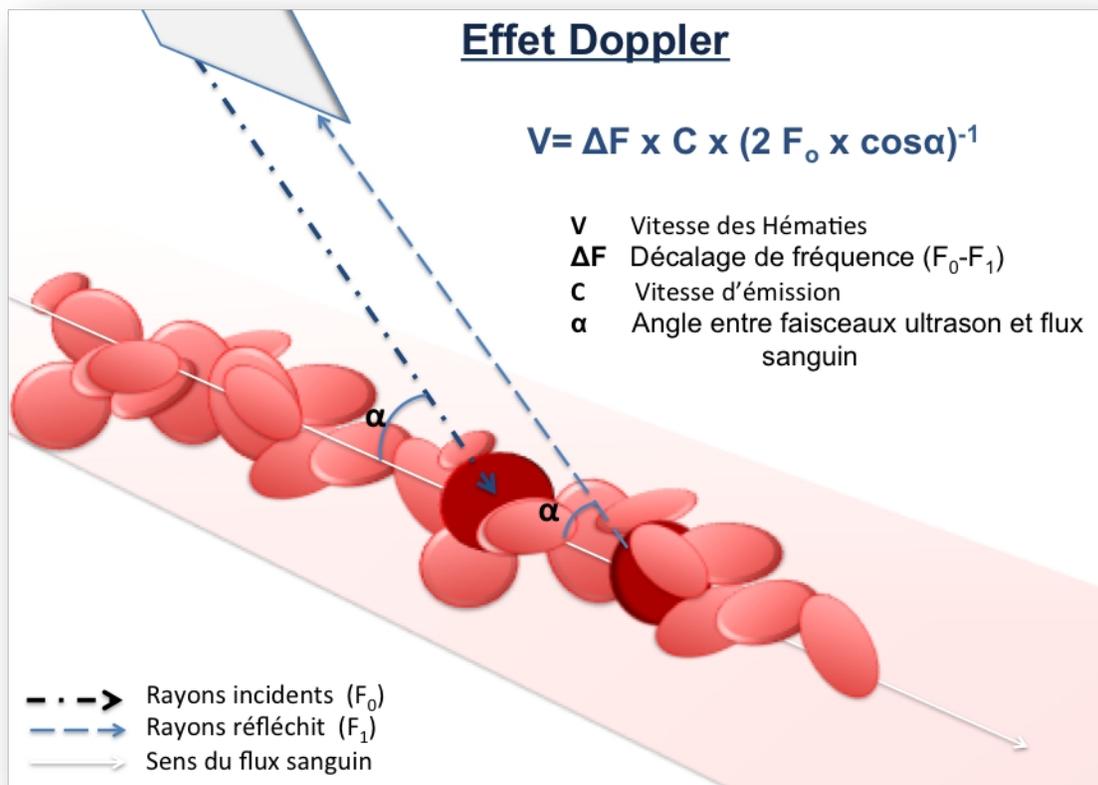


FIGURE 9 : PRINCIPE DE L'EFFET DOPPLER EN IMAGERIE MÉDICALE.

La source émettrice des ultrasons est fixe et la cible, les hématies dans ce contexte, sont mobiles. La cellule atteinte par l'onde incidente (de fréquence F_0) réfléchit l'ultrason avec une fréquence F_1 , au bout d'un délai dépendant de sa vitesse.

Réalisation pratique de l'échographie Doppler des artères

interlobaires

L'examen est réalisé sur un patient en décubitus latéral ou en décubitus dorsal sans nécessité d'une préparation digestive préalable comme c'est le cas pour l'analyse de l'artère rénale. L'approche utilisée en réanimation est le repérage par voie latérale ou postéro-latérale du rein en utilisant une sonde curvilinéaire dotée d'une gamme de fréquence approchant 5 Hz. L'utilisation d'une sonde plane dite cardiaque est possible. L'analyse automatisée des spectres Doppler nécessite que l'échographe utilisé soit doté du logiciel correspondant, ce qui n'est pas indispensable.

Diverses modalités des ultrasons sont ainsi nécessaires à la réalisation d'une échographie Doppler des artères interlobaires rénales :

Un premier repérage en temps réel en mode bidimensionnel permet le repérage du rein et l'appréciation de sa taille. L'application du Doppler couleur localise les flux anatomiques intra rénaux et identifie les artères interlobaires. Un tir Doppler pulsé est alors effectué sur l'artère d'intérêt et permet l'obtention d'un spectre de vitesse systo-diastolique de basse résistance. On identifie un pic de vitesse systolique (VS), un pic de vitesse diastolique (VD); la vitesse moyenne (VM) est obtenue par intégration de l'air sous la courbe de vitesse. Le temps de montée systolique peut être mesuré. L'ensemble de ces variables est soumis à la variation d'angulation entre les mesures. A l'inverse les index dérivés de ses variables en sont exempts. L'index de résistivité (IR) décrit par Pourcelot (44) est obtenu selon l'équation $IR = (VS-VD) \times VS^{-1}$ et l'index de pulsatilité (IP) est calculé selon la relation $IP = (VS-VD) \times VM^{-1}$. L'index de résistivité est de loin la variable la plus étudiée en clinique. Elle reflète le degré de vasoconstriction de l'artère étudiée (45,46).

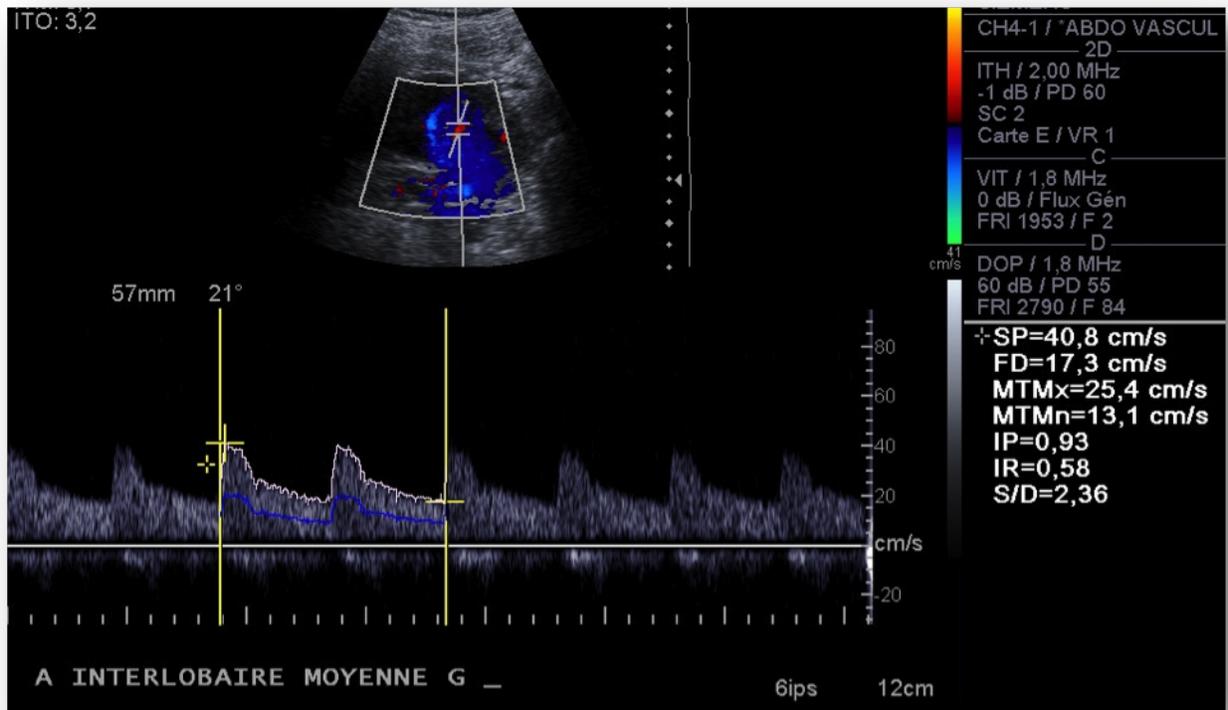


FIGURE 10 : SPECTRE DOPPLER PULSÉ D'UNE ARTÈRE INTERLOBAIRE MOYENNE.

La mesure de l'IR et de l'IP est automatisée. A remarquer la notification de l'angle d'isonisation qu'il faut corriger en cas d'exploitation des pics de vélocités.

Déterminants de l'index de résistivité

L'index de résistivité est déterminé par une augmentation de la résistance artérielle intrarénale. Norris CS et al. en 1984 ont montré cette relation par l'injection de microsphères de gel dans les artères rénales chez le chien (18). Ce travail suggéra également une dépendance de l'IR au débit sanguin rénal (DSR). D'autres travaux vont nuancer le lien avec le DSR mais confirment la relation entre l'IR et la résistance rénale.

Par ailleurs, ces études vont mettre à jour l'effet de la compliance vasculaire rénale sur l'IR et trouver qu'il existe une corrélation étroite entre la pression artérielle pulsée aortique et l'index de résistivité (45,47,48).

Le support scientifique de l'utilisation de l'IR en clinique humaine pour le diagnostic précoce de la dysfonction rénale aiguë a été apporté Yoon DY et al. dans un modèle

animal de nécrose tubulaire aiguë (49). Dans cette étude sur dix lapins, une nécrose tubulaire aiguë était induite par l'injection de glycérol. La créatininémie et l'IR étaient mesurés de manière répétée. On observait une élévation plus précoce de l'IR que de la créatinine plasmatique après l'agression rénale. Par ailleurs lors de la phase de récupération l'IR se normalisait de manière plus précoce que le dosage de la créatinine plasmatique.

De part sa relation avec l'hémodynamique intra-rénale et ses modifications précoces lors d'une atteinte rénale, l'index de Pourcelot est apparu comme un outil diagnostique et pronostique important au cours de l'évaluation de la fonction rénale dans de nombreuses pathologies.

Index de résistivité en pathologie chronique

Le Doppler des artères rénales et des artères inter-lobaires a d'abord trouvé son essor dans l'évaluation des pathologies chroniques cardiovasculaires. Chez le patient hypertendu réno-vasculaire, l'index de résistivité est un outil diagnostique et un marqueur de la réversibilité de l'hypertension en cas de revascularisation (50,51). C'est un outil diagnostique qui permet de distinguer de façon totalement non invasive une sténose des artères rénales d'une néphro-angiosclérose contrairement à l'angiographie. Cet examen épargnait au patient une injection de produit de contraste iodée qui pouvait aggraver l'atteinte rénale sous-jacente. Chez le patient diabétique, l'élévation de l'IR est associée à la sévérité des lésions vasculaires de néphro-angiosclérose (45). L'index de résistivité a été également proposé comme marqueur pronostic de dysfonction du greffon chez le patient transplanté rénal (52).

Index de résistivité en pathologie aiguë

Au cours des premières heures d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), un seuil d'IR supérieur à 0,7 permet selon le travail de Platt et al. de distinguer une insuffisance rénale organique d'une insuffisance rénale fonctionnelle (53).

Chez le patient en réanimation, Lerolle et al. sont les premiers à montrer l'intérêt de l'IR comme marqueur précoce de la survenue d'insuffisance rénale lors d'un sepsis sévère réanimé. Dans une étude menée sur 35 patients septiques, l'IR mesuré le premier jour était plus élevé chez les patients qui ont développé une IRA classé "injury" ou failure. L'analyse de la courbe ROC mettait en évidence que l'IR % au seuil de 0,74 à J1 avait une sensibilité de 78% (95% CI 52–94%), et une spécificité de 77% (95% CI 50–93 %) pour prédire une dysfonction rénale à J5 (19).

Chez le patient en choc septique sous noradrénaline, l'index de résistivité baisse avec l'élévation de la pression artérielle moyenne avec un «effet plateau» à partir d'un seuil maximal de pression artérielle qu'il convient de déterminer chez chaque patient (54). Tout comme la PAM, l'hypoxémie entraîne une variation de l'IR, comme le montre le travail de Darmon et al. (55). Plus récemment ce même auteur a démontré la capacité de l'IR à déterminer le caractère réversible ou persistant d'une insuffisance rénale aiguë tout en soulignant l'inefficacité à ce propos des variables urinaires et sanguines classique chez le patient de réanimation (20).

REPLISSAGE VASCULAIRE ET PRONOSTIQUE DU PATIENT EN INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

L'ischémie rénale secondaire à une hypoperfusion est la cause prédominante de l'insuffisance rénale aiguë. L'hypovolémie relative ou absolue est non seulement l'évènement initiateur mais aussi la cause d'aggravation la plus fréquente de l'insuffisance rénale aiguë. Dans ces circonstances l'expansion volémique apparaît comme la réponse logique à apporter car elle permet de restaurer la volémie ainsi, la précharge ventriculaire droite et gauche ainsi que la pression artérielle. De plus le remplissage vasculaire peut atténuer l'effet des agents néphrotoxiques par un effet de dilution. Pour ces raisons cette thérapeutique est préconisée en première intention par plusieurs sociétés savantes (9,10) dans ce contexte. L'utilisation des vasoconstricteurs n'est indiquée qu'en cas de vasoplégie majeure résistante à l'expansion volémique et celle des inotropes positives seulement en cas de baisse du débit cardiaque par altération de l'inotropisme. Pour cause les catécholamines vasoconstricteurs par leurs effets sur les récepteurs α_1 adrénergiques peuvent aggraver la vasoconstriction intra-rénale (56–58).

Le remplissage vasculaire peut ne pas avoir les effets escomptés voire être délétère chez les patients de réanimation plus particulièrement ceux en situation d'insuffisance rénale aiguë. Dans un modèle expérimental de choc endotoxinique, Legrand et al. montraient que malgré une réduction de l'inflammation intra-rénale, le remplissage vasculaire n'améliorait pas la délivrance en oxygène au niveau microcirculatoire (59). Le même auteur montrait dans un modèle de choc hémorragique chez le rat qu'en dehors de la transfusion sanguine, le remplissage vasculaire par une solution salée 0,9% ou hypertonique ne

permettait pas d'améliorer la P_tO_2 tissulaire rénale (60). Un travail clinique rappelait que chez certains patients septiques l'apport supplémentaire de remplissage ne prévenait pas la survenue d'IRA (15). De façon générale un remplissage excessif peut entraîner un œdème interstitiel qui peut conduire à l'altération de la diffusion de l'oxygène du sang vers les cellules. Dès lors, il semble cohérent qu'un bilan hydrique positif soit associé à une prolongation de la durée de séjour et de la mortalité en réanimation (16,61) plus particulièrement en situation d'IRA (17,62).

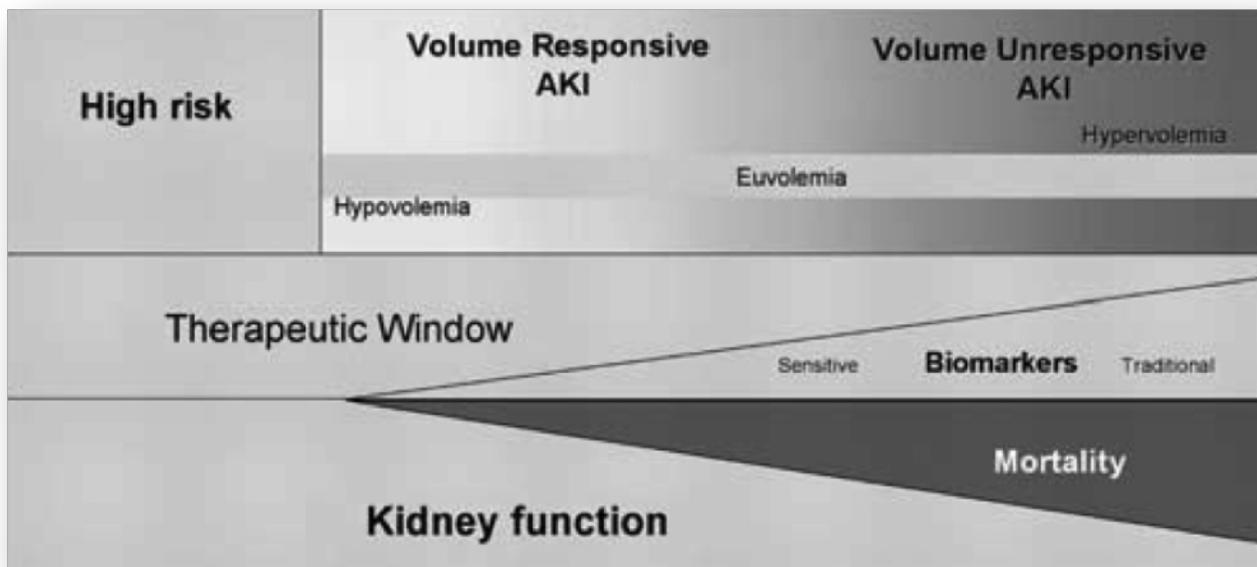


FIGURE 11 : CONCEPTUALISATION DE LA SURVENUE, DE L'ÉVOLUTION CLINIQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE DE L'IRA.

L'IRA comprend deux phases: une phase de réponse à l'expansion volémique (Volume responsive AKI) et une phase où elle en est indépendante (Volume Unresponsive AKI). Chaque patient peut évoluer d'un état vers l'autre au cours de la dysfonction rénale. La fenêtre d'intervention thérapeutique efficace se réduit au fur et à mesure de l'évolution en temps que la fonction rénale s'altère et que la mortalité augmente. D'après Himmelfarb J et al. (63).

Le type de soluté de remplissage utilisé ne pas semble anodin. D'un point de vue théorique, les cristalloïdes dépourvus de pouvoir oncotique semblent plus à même que les colloïdes d'augmenter le DFG à pression hydrostatique équivalente. Cela doit être nuancé par leur faible pouvoir d'expansion volémique et leur redistribution rapide dans le secteur extracellulaire extra vasculaire augmentant ainsi l'œdème interstitiel. L'importance du pouvoir expenseur des colloïdes bien que bénéfique sur le plan macro hémodynamique doit être mis en balance avec l'augmentation de la pression oncotique et donc la diminution du DFG. De part leurs propriétés biochimiques, les colloïdes sont susceptibles d'avoir une toxicité tubulaire directe responsable de l'installation de lésions proches d'une néphrose osmotique (64). Dès l'année 2001, un travail de F. Shortgen montrait que l'administration d'un Hydroxy-ethylamidon (HEA) accentue le risque de survenue d'insuffisance rénale chez des patients septiques comparativement à ceux recevant une gélatine fluide (65). Cette tendance obtenue avec un HEA de 200 kD de poids moléculaire avec un taux de substitution 0,6-0,66 (HEA 200/0,6-0,66) est confirmée dans l'étude VISEP qui comparait un HEA 200/0,5 à la solution de Ringer lactate (66). Au regard de ces données, les anciens HEA ont été remplacés par des molécules de plus bas poids moléculaire et à taux de substitution plus faible. Néanmoins plusieurs études et méta-analyses évaluant les HEA de 130 kD de poids moléculaire et à 0,4 de taux de substitution (HEA 130/0,4) soulignent une forte tendance à plus d'IRA sous ces molécules (67–70). Notons cependant que cette tendance était non significative dans l'étude CRYSTMAS, travail multicentrique européen dont le manque de puissance statistique interdit toute conclusion (62). Récemment un travail scandinave sur une plus grande population montrait non seulement un risque accru d'insuffisance rénale mais aussi une surmortalité dans le groupe de patients traités par un HEA 130/0,4 en comparaison à ceux recevant un cristalloïde balancé (71).

ÉTUDE CLINIQUE

Objectifs de l'étude

Nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle le remplissage vasculaire entraîne une modification de l'hémodynamique régionale intra-rénale avec ou sans amélioration de l'hémodynamique systémique lors d'insuffisance circulatoire aiguë. Les modifications de l'hémodynamique intra-rénale seraient plus contributives pour prédire l'amélioration du DFG et ce faisant l'augmentation de la diurèse horaire.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la capacité des variables hémodynamiques systémiques et rénales à prédire une augmentation de diurèse en réponse au remplissage vasculaire.

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les évolutions de l'index de résistivité, de l'index de pulsatilité et celles des variables hémodynamiques systémiques en réponse à une expansion volémique.
- Déterminer la relation entre les variables hémodynamiques systémiques, la diurèse horaire et les variables mesurées au Doppler des artères inter-lobaires.

PATIENTS ET MÉTHODE

Caractéristiques de l'étude

Cette étude pilote prospective, interventionnelle a été réalisée entre avril 2011 et mars 2012 dans le service de réanimation médico-chirurgicale de 35 lits de l'hôpital universitaire Érasme, ULB, Bruxelles.

Éthique et consentement

Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'hôpital ÉRASME, Bruxelles. Le consentement éclairé des patients ou de leurs proches a été recherché après une information orale et écrite. Dans ce dernier cas, sauf en cas de décès, les données recueillies n'ont été exploitées qu'après le consentement a posteriori du patient lorsque l'amélioration de son état clinique le lui permettait. Afin de ne pas retarder la prise en charge des patients et d'éviter de ne retenir que les patients les moins graves, le principe d'un consentement différé a été accepté par le comité d'éthique.

Sélection de l'échantillon

Critères d'inclusion

Tout patient adulte admis dans le département de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Érasme, Bruxelles pour insuffisance circulatoire aiguë avec ou sans insuffisance rénale aiguë et nécessitant une expansion volémique était éligible.

L'insuffisance circulatoire aiguë était définie par

- Une hypotension artérielle systémique : PAS < 90 mmHg et/ou PAM < 65 mmHg

ou chute de la PAS et de la PAM d'au moins 20% par rapport à la valeur de base.

- Le recours à un soutien inotrope ou à un vasoconstricteur.
- Une oligurie < 0.5 ml/kg/h.
- Associée à la présence d'au moins un des signes suivants : marbrures, altération de l'état de conscience, une hyperlactatémie > 2 mmol/l, une ScVO2 < 70% ou une SVO2 < 65%.

L'insuffisance rénale aiguë est définie selon les critères de la classification RIFLE (Figure 1).

Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude les patients aux antécédents d'anomalie du rythme cardiaque (Fibrillation atriale, flutter atriale, extrasystoles atriales ou ventriculaires sévère), de sténose de l'artère rénale, de transplantation rénale, de rein unique. L'anurie sur maladie rénale chronique, l'âge < 18 ans, la grossesse et un indice de masse corporel > 40 kg.m⁻² justifiaient aussi une exclusion. Par ailleurs toute administration de diurétique ou toute modification de posologie des amines vasoactives pendant la période d'étude entraînait une exclusion.

Mode d'inclusion des patients

L'éligibilité de tout patient admis en réanimation du lundi au samedi et correspondant aux critères d'inclusion était analysée par un médecin ne participant pas aux mesures des variables. L'investigateur réalisant les échographies Doppler était alors prévenu. En fonction du degré d'urgence de l'administration de l'expansion volémique, les mesures étaient réalisées avant l'obtention du consentement de patient ou des proches. Le

consentement pouvait être différé de 24 heures au maximum conformément aux termes de l'autorisation du comité d'éthique.

Interventions

Le caractère interventionnel de l'étude est lié à la réalisation d'une intervention diagnostic, l'échographique Doppler des artères interlobaires. Bien qu'elle soit non invasive, Il s'agit d'une exploration diagnostique ne faisant pas partie des actes courants.

L'intervention thérapeutique a consistée en une épreuve expansion volémique dont l'indication était retenue par le médecin en charge du patient. Le choix du soluté de remplissage a été laissé à la discrétion de ce même médecin. Toutefois un volume minimal de 500 ml et un débit minimal de 1000 ml/h étaient obligatoires.

Surveillance des patients et recueil des données

Variables mesurées

Hémodynamique systémique

Le monitoring hémodynamique était variable selon les situations cliniques mais comprenait au minimum une mesure invasive de la pression artérielle, la mesure de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, une oxymétrie pulsée et le recueil de la diurèse horaire. De façon optionnelle, le débit cardiaque, la SVO₂/ScVO₂ et la pression intra abdominale étaient mesurés.

Diurèse

La diurèse horaire était mesurée de façon systématique pour l'ensemble des patients inclus. Les diurèses horaires des trois heures précédant l'intervention thérapeutique étaient recueillies et moyennées. Celles des trois heures suivant la fin de l'expansion volémique

étaient également mesurées. En cas d'anurie, une échographie vésicale était effectuée afin de s'assurer de la vacuité de la vessie et du bon positionnement de la sonde urinaire.

Échographie Doppler des artères inter-rénales

L'ensemble des mesures échographiques et Doppler a été réalisé par le même opérateur qui par ailleurs n'était pas en charge des patients. Une sonde abdominale 4C-RS d'une fréquence de 2 à 5 MHz couplée à un échographe LOGICe, (GE Medical Systems General electric) ou un échographe Xario CV (Toshiba Medical systems) a été utilisée. Chaque rein a été repéré par un abord latéral ou postéro-latéral grâce à une imagerie en mode bidimensionnel. Après visualisation de la vascularisation intra-rénale en Doppler couleur, un tir Doppler pulsé a été réalisé sur une artère inter-lobaire. Trois mesures ont été réalisées à chacun des pôles rénaux permettant d'enregistrer à chaque tir un profil de vitesse systolo-diastolique. Seules les acquisitions déroulant au moins trois flux complets non interrompus par les mouvements respiratoires étaient exploitées. Une meilleure précision des mesures était obtenue après optimisation du balayage, de l'échelle et la correction de l'angle d'insonification. Les pics de vitesses systoliques, diastoliques et moyennes étaient mesurés et les index de résistivité et de pulsatilité en étaient déduits. Toutes les valeurs obtenues ont été moyennées pour chaque rein et pour chaque patient.

Biologie

Elle consistait en une mesure systématique de la lactatémie, de la créatinine plasmatique de base et de la ScVO₂ ou de la SVO₂ en plus des prélèvements habituels adaptés à la situation clinique du patient et aux pratiques du service.

Variables créées

En plus des variables statiques initiales (IR_1 , IP_1 , VS_1 , VD_1 , VM_1 , PAM_1 , PP_1) et finales (IR_2 , IP_2 , VS_2 , VD_2 , VM_2 , PAM_2 , PP_2 ,) mesurées, nous avons calculé des variables dynamiques représentant leurs variations entre les deux périodes de mesures. Ces variables dynamiques étaient soit absolues et correspondaient alors à la différence brute entre les valeurs des variables statiques obtenues aux deux temps de mesures, soit relatives lorsque cette différence était rapportée à la valeur initiale. Ainsi à titre d'exemple $\Delta IR = IR_2 - IR_1$ et $\Delta IR\% = \Delta IR \times IR_1^{-1}$.

Par ailleurs, nous avons défini un troisième type de variable prenant en compte les variables statiques et dynamiques à l'aide d'une procédure de régression logistique. En conséquence IP-m correspond à la combinaison de IP_1 et de ΔIP et PAM-m à la combinaison de PAM_1 et de ΔPAM .

Déroulement de l'étude

Dès l'inclusion du patient et avant l'intervention thérapeutique, une première échographie Doppler des artères inter lobaires rénales était réalisée. On obtenait ainsi des variables hémodynamiques intra-rénales nommées VS_1 , VD_1 , IR_1 , IP_1 respectivement vitesse systolique, vitesse diastolique, index de résistivité et de pulsatilité initiale. Au même moment le recueil des variables hémodynamiques systémiques était effectué et permettait de relever la PAM_1 , PP_1 et la FC_1 . Au moins une demi-heure après l'expansion volémique et la stabilisation des variables hémodynamiques on procédait à une nouvelle série de mesures. On obtenait ce faisant la PAM_2 , PP_2 , FC_2 ainsi que les pics de vitesses systolique (VS_2), diastolique (VD_2), les index de résistivité (IR_2) et de pulsatilité (IP_2) post test.

Les diurèses des trois heures précédents l'intervention étaient recueillies et moyennées donnant la diurèse horaire initiale ($Diurèse_1$) puis de la même manière que pour les variables hémodynamiques, la diurèse horaire moyennée ($Diurèse_2$) sur les 3 heures suivant la fin de l'intervention thérapeutique était relevée.

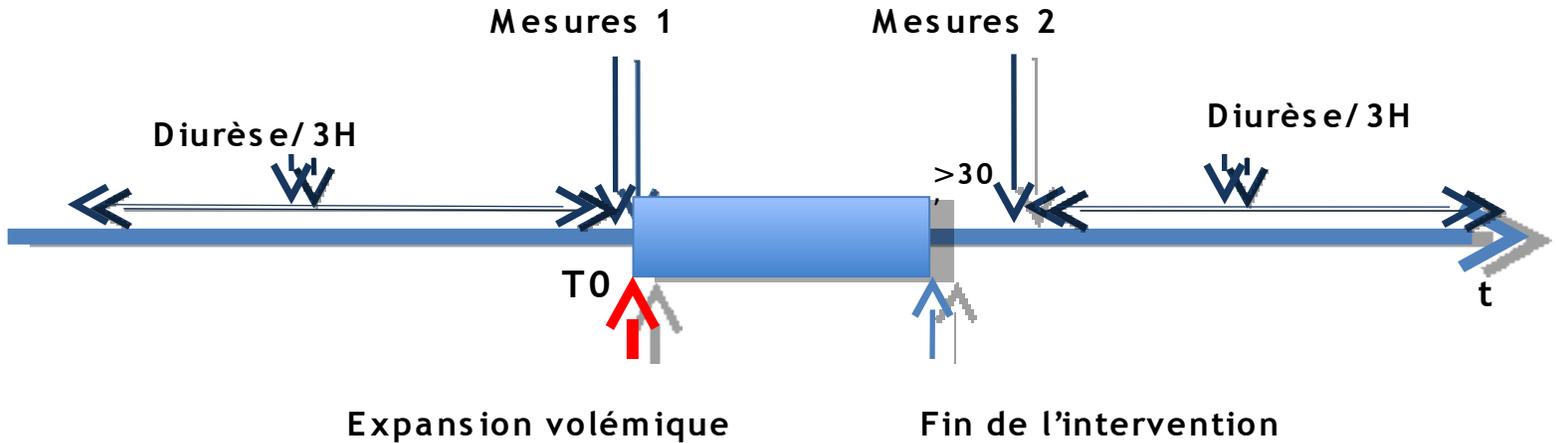


FIGURE 12 : DÉROULEMENT DE L'INTERVENTION THÉRAPEUTIQUE.

Deux mesures (Mesure 1 et 2) espacées par la durée de l'intervention thérapeutique et un délai de stabilisation des variables ont été effectuées. Chacune a consisté en une mesure de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée pendant qu'une échographie Doppler des artères interlobaires était réalisée. La diurèse horaire des trois heures précédents le début de l'intervention et celle des trois heures suivantes ont été recueillies.

Validation des mesures échographiques et Doppler

Bien que l'ensemble des mesures aient été réalisées par le même opérateur, il était important de s'assurer de la stabilité des variables échographiques Doppler au cours du temps et de la reproductibilité intra-observateur des mesures. Pour ce faire les mesures ont été validées sur deux échantillons de patients indépendants des patients de l'échantillon test. Ils comprenaient des patients stables chez qui aucune intervention

thérapeutique n'était entreprise. Dans le groupe de validation A une série de 3 mesures échographiques espacées de 15 minutes avaient été réalisées afin de s'assurer de l'absence de variabilité inter-mesure. Le groupe de validation B servait à vérifier la stabilité des mesures au cours du temps, deux mesures à une heure d'intervalle avaient été effectuées dans les mêmes conditions techniques que celles décrites pour les patients de l'étude.

Réponse rénale au remplissage vasculaire

Ayant retenu les modifications de diurèse comme principale critère d'évaluation d'une réponse rénale à l'expansion volumique, il a fallu définir un seuil d'augmentation de la diurèse cliniquement pertinent à considérer dans l'analyse statistique. Devant l'absence d'un tel seuil dans la littérature nous avons fixé 3 valeurs différentes à ces seuils: une augmentation de diurèse $> 0,1$ ml/kg/h, ou $> 0,2$ ml/kg/h et $> 0,3$ ml/kg/h.

Analyses statistiques

La normalité des distributions des variables a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnov dans les 3 groupes de patients. Les variables continues ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard ou en médiane (espace interquartile) selon leurs distributions et les variables catégorielles ont été décrites par leur fréquence et intervalle de confiance.

La comparaison entre les variables d'intérêts aux deux temps de mesure a été effectuée par un test T de Student pour échantillons appariés afin de prendre en compte la non indépendance des mesures pour un même individu. La corrélation entre les différentes variables a été testée par un test de Pearson. Pour étudier les performances des index de l'hémodynamique intra-rénale et de l'hémodynamique systémique à prédire une augmentation de diurèse après une épreuve thérapeutique, les aires sous la courbe (ASC)

ont été déterminées d'après des tracées de courbes ROC. Un test de Delong a été utilisé pour comparer les courbes ROC des différentes variables (et leur ASC) entre elles.

Les caractéristiques de bases des répondeurs et non répondeurs ont été comparées par un test T de Student pour échantillons indépendants pour les variables continues et un test de Chi ² a été utilisé pour comparer les variables catégorielles.

Analyse de la reproductibilité des mesures échographique et Doppler.

La reproductibilité des mesures a été vérifiée par le calcul du coefficient de corrélation intra classes chez les patients du groupe de validation A. Concernant les patients du groupe de validation B, un test des rangs de Wilcoxon a été réalisé pour déterminer l'existence d'une différence significative aux deux temps de mesures.

Les tests utilisés étaient bilatéraux et un risque alpha de 5% a été considéré comme statistiquement significatif. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SPSS 19, IBM®.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

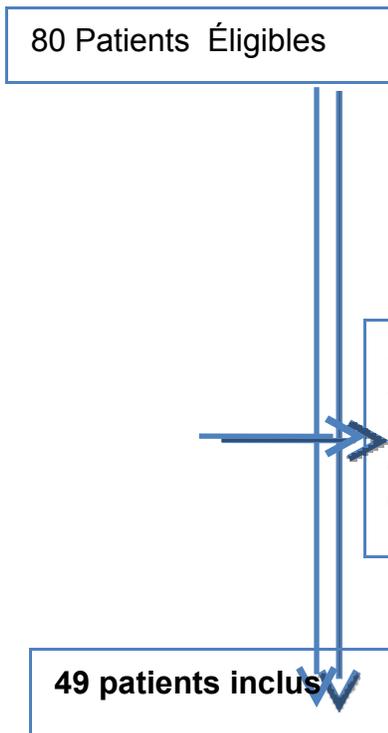
L'analyse de la littérature ne nous a pas permis de dégager assez d'information pour effectuer un calcul du nombre de sujets nécessaires. La seule étude dans laquelle était réalisée une intervention par l'administration d'une molécule susceptible de modifier l'IR et la PAM est un travail pilote de Derrudre et al. Cette étude qui utilisait la noradrénaline n'avait pas produit de données relatives au caractère prédictif des variables étudiées sur la diurèse. De plus les valeurs des ASC retrouvées dans les autres études ne concernaient que des mesures statiques d'IR. Si bien qu'il nous avait apparu nécessaire de réaliser cette étude pilote afin d'estimer le nombre d'évènements, la différence moyenne des aires sous les courbes ROC des variations de l'IR et de la PAM.

RÉSULTATS

Description de la population étudiée

Parmi les 80 patients éligibles 49 étaient inclus, 31 patients étaient exclus pour un échec de mesure échographique et 23 pour l'instauration d'un traitement vaso-actif au moment de l'expérimentation (Figure13). Dix-huit patients étaient inclus dans le groupe de validation A et 11 dans le groupe de validation B, portant à un total de 109 l'ensemble des patients étudiés.

Groupe test : Expansion Volémique



Groupes de validation

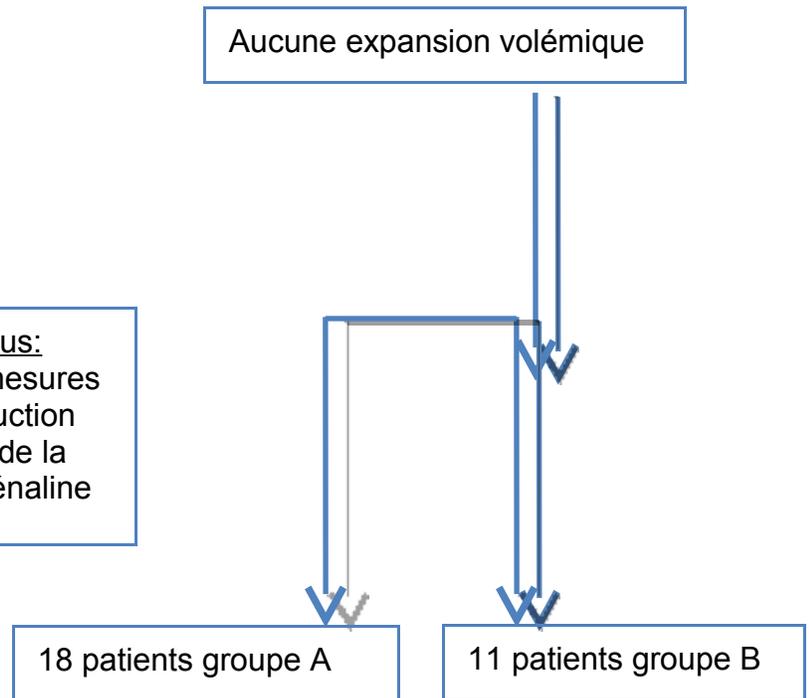


FIGURE 13 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ÉTUDE.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques de base des patients sont résumées dans le tableau 2. Soixante neuf pourcent des patients étaient des hommes pour un âge moyen de $62 \pm 16,4$ ans et un poids moyen de 80 ± 16 kg. La majorité des patients, soit 67% recevaient une assistance ventilatoire mécanique et avaient un score APACHE II et SOFA respectivement à $22,4 \pm 7,8$ et à $8,8 \pm 5,3$. L'insuffisance circulatoire était due le plus souvent à une hypovolémie vraie ou relative chez 55% des sujets, à un sepsis sévère ou un choc septique dans 49% des cas et à un choc cardiogénique chez seulement 8% des patients. Parmi ces patients 77,8 % avaient développés une insuffisance rénale, cependant seuls 55,1% souffraient d'une oligurie. Les patients au stade Risk (26,5%) étaient majoritaires; suivaient ensuite ceux au stade Injury, Failure, Loss et ESKD comptant respectivement pour 22,4%, 14,3%, 12,2% et 2%.

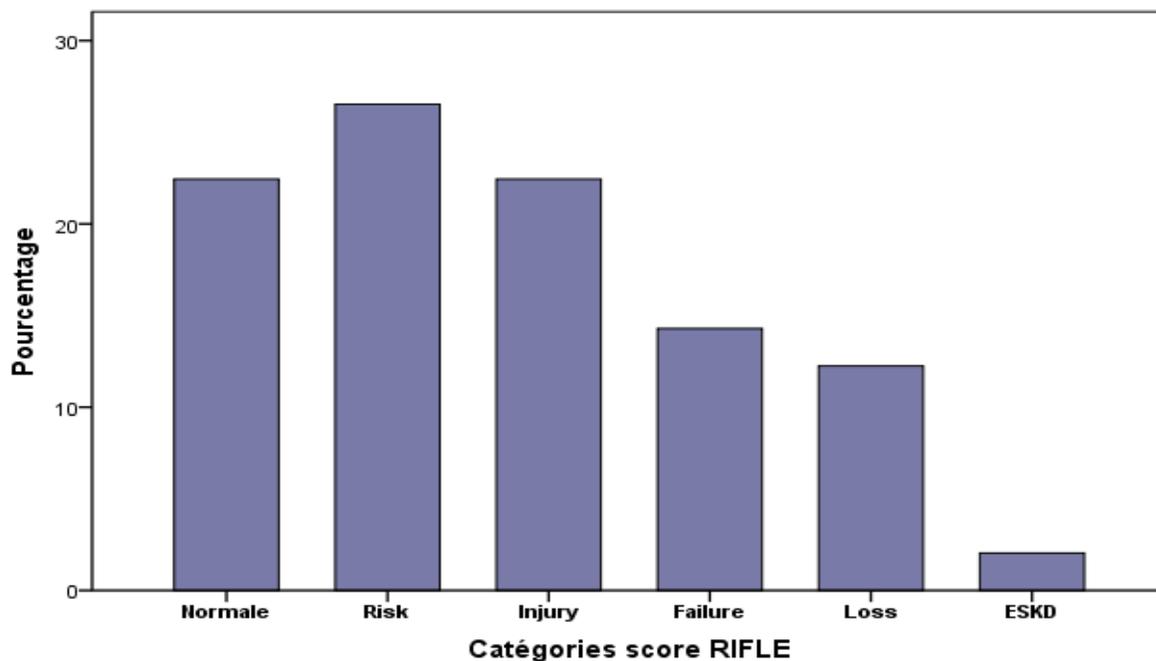


FIGURE 14 : DISTRIBUTION DE LA SÉVÉRITÉ DE L'ATTEINTE RÉNALE SELON LA CLASSIFICATION RIFLE

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Nombre de patients	49
Age (années) ^a	62 ± 16,4
Sexe masculin n (%)	34 (69)
Poids (Kg) ^a	80 ± 16
Ventilation n (%)	33 (67,3)
Vte (ml)	499 ± 82
PaO₂ (mmHg)	91 ± 25
FiO₂ (%)	50 ± 20
Type de patients n (%)	
Médical	27 (55)
Chirurgical	23 (47)
Septique	24 (49)
Hypovolémique	27 (55)
Cardiogénique	4 (8)
Oligurique	27 (55)
Solutés de remplissage	
Cristalloïdes n (%)	41 (85,4)
Colloïdes n (%)	14 (29,1)
Mixte n (%)	6 (12,5)
Volume Administré (ml) ^a	1229 ± 707
Score APACHE II ^a	22,4 ± 7,8
Score SOFA ^a	8,8 ± 5,3
Score RIFLE ^b	I (R-F)

Vte Volume courant expiré, PaO₂ Pression artérielle en oxygène FiO₂ Fraction inspirate en oxygène, Sore

APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score SOFA Sequential Organ Failure

Assessment Score RIFLE Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease,

^a Moyenne ± déviation standard (DS) ^b Médiane (espace interquartile) ^s Différences Significatives,

Expansion volémique *Erreur : source de la référence non trouvée*

Le remplissage vasculaire a été initié pour une hypotension artérielle dans 40,8% des cas, une oligurie chez 55% des patients et chez 20,4% des sujets l'augmentation de la lactatémie sous noradrénaline justifiait le traitement.

Le volume moyen de remplissage était de 1229 ± 707 ml majoritairement sous forme de cristalloïdes (85,4%). Les colloïdes ont été utilisés chez 29,1% des sujets étudiés et 12,5% ont reçu les deux types de soluté de remplissage.

Validation des mesures

Reproductibilité intra-observateur

L'analyse des 3 mesures par patient chez les 18 patients du groupe de validation A a permis de trouver une corrélation intra-classe (ICC) similaire pour l'index de résistivité (IR) et l'index de pulsativité (IP) avec un coefficient de corrélation à 0,998, $p < 0,001$. L'ICC de la VS et de la VD était similaire à 0,996, $p < 0,001$

Stabilité des variables dans le temps

Onze patients ont été inclus dans le groupe de validation B, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux mesures espacées d'une heure pour l'ensemble des variables recueillis en échographie Doppler.

IR

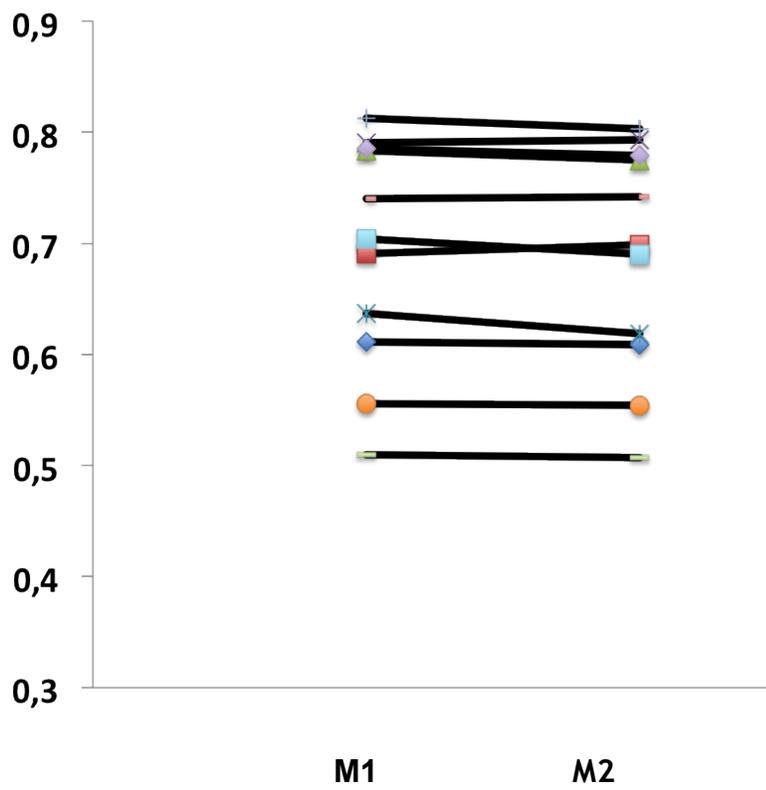


FIGURE 15 : ÉVOLUTION DE L'INDEX DE RÉSISTIVITÉ DANS LE GROUPE DE VALIDATION B.

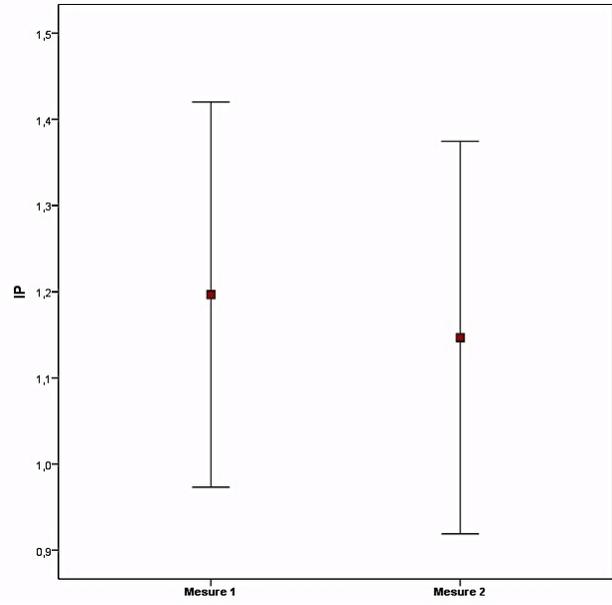
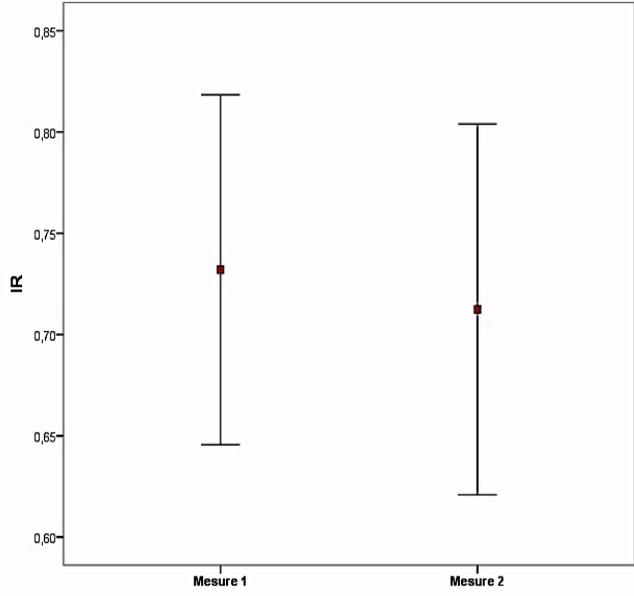
Les patients étudiés étaient stables et n'ont reçu aucune expansion volémique. On observe qu'en dépit d'une variabilité interindividuelle, l'index de résistivité (IR) ne varie pas significativement entre les deux temps de mesure (M1 et M2). Les résultats analysés par un test des rangs de Wilcoxon étaient similaires pour IP.

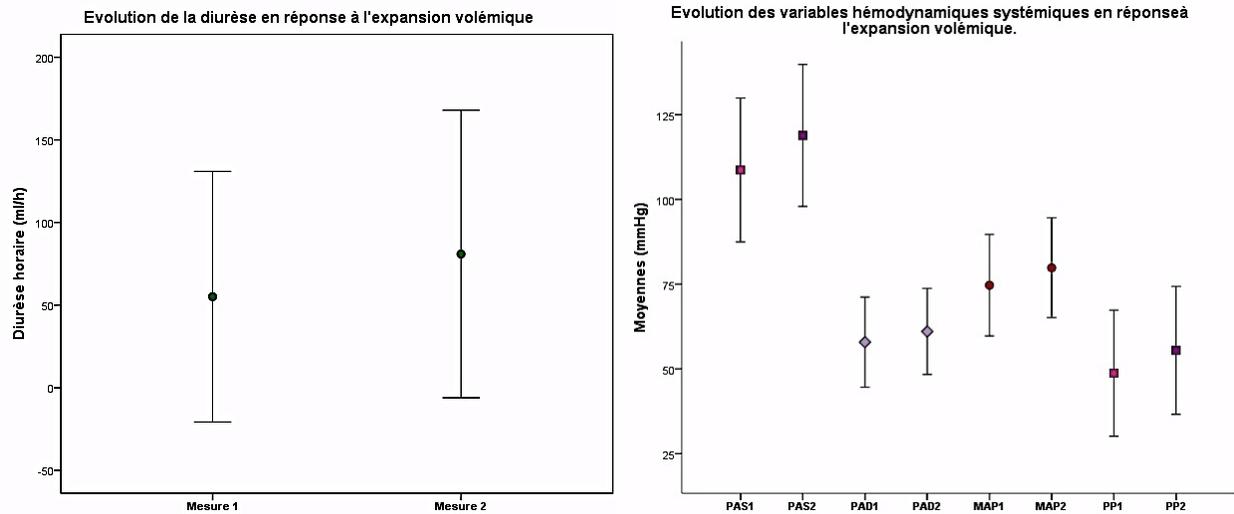
Effet de l'expansion volémique sur les variables hémodynamiques et la diurèse

L'expansion volémique était associée à une réduction de l'IR de $0,73 \pm 0,09$ à $0,71 \pm 0,09$, $p < 0,01$ et une réduction de l'IP de $1,2 \pm 0,22$ à $1,15 \pm 0,23$ $p < 0,01$. Le pic de vitesse diastolique, DV augmentait significativement de $11,4 \pm 5,9 \text{ cm.s}^{-1}$ à $12,1 \pm 6,45 \text{ cm.s}^{-1}$, $p = 0,02$ alors que le pic de vitesse systolique, VS n'était pas significativement modifié.

Comme le montre la Figure 16, suite à l'expansion volémique, toutes les variables hémodynamiques systémiques ont augmenté. Le test T de Student pour échantillons appariés affirme la significativité de ces modifications observées.

Variation de l'index de résistivité en réponse à l'expansion volumique





FIGURES 16 : ILLUSTRATION DES MODIFICATIONS DES VARIABLES HÉMODYNAMIQUES ET DE LA DIURÈSE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE.

Les index Doppler diminuent significativement à l'analyse par un test T de Student pour échantillons appariés. Les variables hémodynamiques systémiques et la diurèse ont une cinétique ascendante là encore significative. Les points représentent les valeurs moyennes et les barres leurs écart-types.

Analyse de la corrélation entre les différents variables

Corrélation entre les modifications de l'hémodynamique intra-rénale et les modification de l'hémodynamique systémique

Les modifications absolues des variables hémodynamiques intra-rénales, Delta IR et Delta IP, respectivement la modification absolue d'IR et IP en réponse à une expansion volémique étaient corrélées négativement à la variation de pression artérielle moyenne Delta PAM et à la variation de pression artérielle pulsée Delta PP. Les variations des pics de vitesses diastoliques (Delta VD) et systoliques (Delta VS) étaient également corrélées positivement à Delta PAM et à Delta PP (Figure 16), (Tableau 3 et 4).

Toutefois les résultats étaient différents lorsque l'on considérait les variables dynamiques indexées. En effet Delta IR% et Delta IP% restaient corrélés positivement à Delta MAP mais pas à Delta PP%. Les autres variables dynamiques indexées issues de l'hémodynamique intra-rénale demeuraient corrélées à Delta PAM% mais pas à Delta PP%

% (Figure 16), (Tableau 3 et 4).

Corrélations entre les modifications des variables hémodynamiques et les variations de diurèse

Parmi les variations de vitesses et d'index mesurées au Doppler des artères interlobaires, seuls Delta IR, Delta IR% et Delta IP% étaient significativement corrélés aux variations de diurèse Delta Diurèse (respectivement $r = 0,31$, $p=0,03$; $r = 0,32$, $p = 0,026$ et $r = 0,31$, $p = 0,03$). Aucune corrélation linéaire n'était retrouvée entre Delta Diurèse et les modifications des variables hémodynamiques systémiques mesurées (Figure 16), (Tableau 3 et 4).

Tableau 3 : Corrélation entre les variations absolues des variables hémodynamiques et de la diurèse.

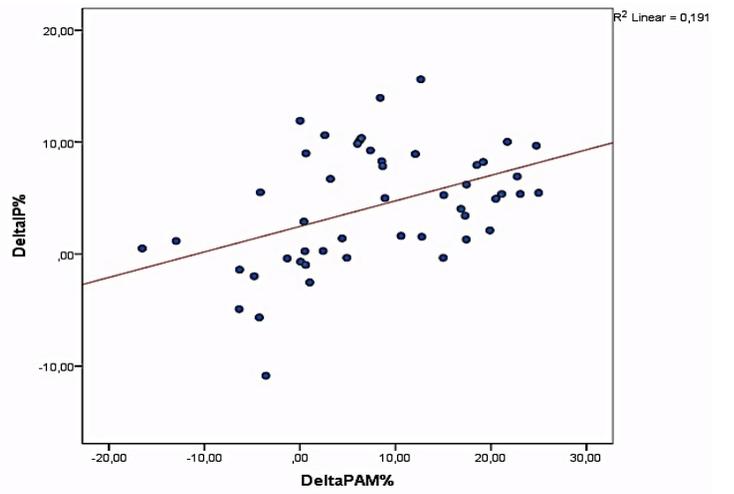
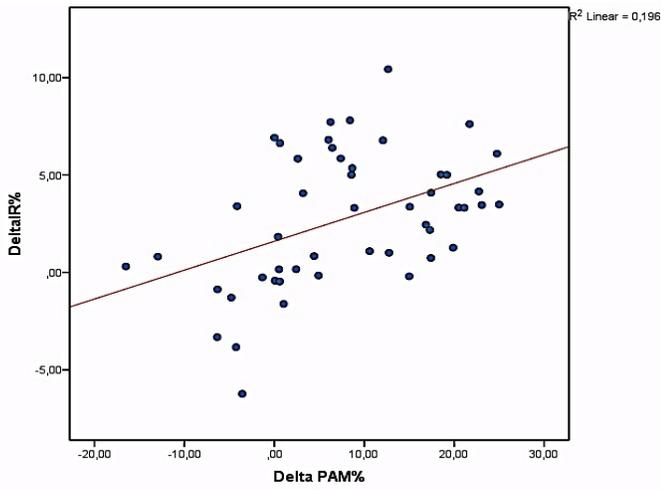
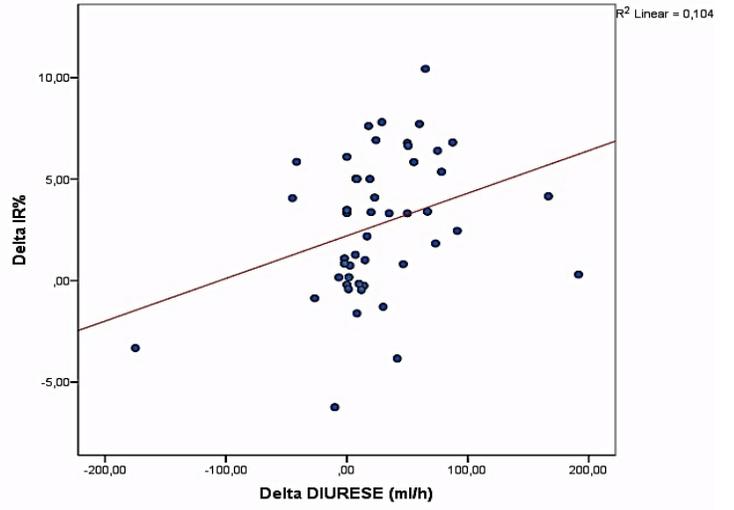
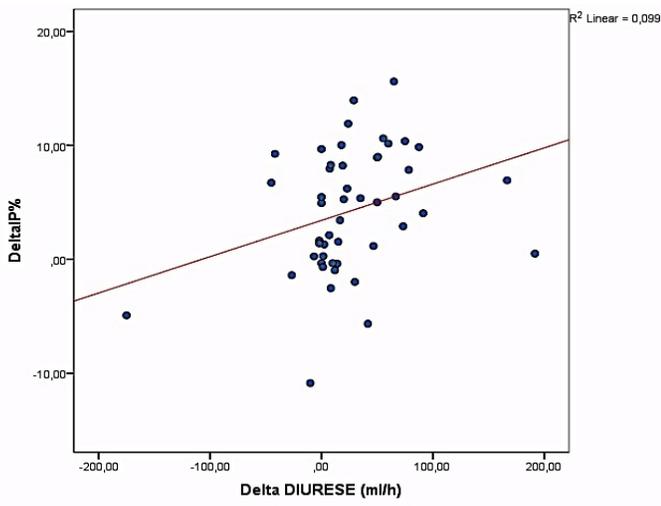
		Delta Diurèse (ml/kg/h)	Delta IR (cm/s)	Delta IP (cm/s)	Delta VS (cm/s)	Delta VD (cm/s)	DeltaVM (cm/s)
Delta Diurèse (ml/kg/h)	r	1	-0,310^a	-0,281	-0,248	-0,116	-0,205
	p		0,03	0,05	0,09	0,4	0,16
Delta PAM (mmHg)	r	-0,060	-0,486^b	-0,438^b	0,322^b	0,467^b	0,383^b
	p	0,7	<0,001	0,002	0,02	0,001	0,007
Delta PP (mmHg)	r	-0,038	-0,418^b	-0,414^b	0,291^a	0,431^b	0,349^a
	p	0,8	0,003	0,003	0,04	0,002	0,01

Delta IR Variation absolue d'index de résistivité, Delta IP Variation absolue d'index de pulsativité, Delta VS Variation absolue de vitesse systolique, Delta VD Variation absolue de vitesse diastolique, DeltaVM Variation absolue Delta PAM, Variation absolue de Delta PP Variation absolue de pression pulsée, Delta Diurèse. Toutes ces variables sont obtenues par soustraction de leur valeur pré -test de la valeur post-test, r = Coefficient de corrélation de Pearson. p<0,05 est considéré statistiquement significatif, ^a Significativité à p<0,05 ^b Significativité p<0,01.

Table 4 : Corrélation entres les modifications indexées des variables hémodynamiques et de la diurèse.

Variables		Delta Diurèse	Delta IR %	Delta IP %	Delta VS%	Delta VD%	DeltaVM%
Delta Diurèse	r	1	-0,322^a	-0,314^a	-0,249	-0,087	-0,194
	p		0,03	0,03	0,09	0,55	0,19
Delta PAM%	r	-0,003	-0,443^b	-0,437^b	0,246	0,439^b	0,317^a
	p	0,9	0,001	0,002	0,09	0,002	0,03
Delta PP%	r	0,37	-0,240	-0,223	0,128	0,254	0,172
	p	0,8	0,1	0,12	0,4	0,08	0,24

Delta Diurèse Variation absolue de diurèse, Delta IR %, Delta IP %, Delta VS%, Delta VD%, DeltaVM%, Delta PAM% et Delta PP% respectivement variations d'index de résistivité, d'index de pulsativité de vitesse systolique, de vitesse diastolique, de vitesse moyenne, de pression artérielle moyenne, et de pression pulse. Ces Variables correspondent à la différence entre les deux mesures rapportée à la valeur de la mesure pré-test. Les résultats sont exprimés en pourcentage, r = Coefficient de corrélation de Pearson. p<0,05 est considéré statistiquement significatif, ^a Significativité à p<0,05 ^b Significativité p<0,01.



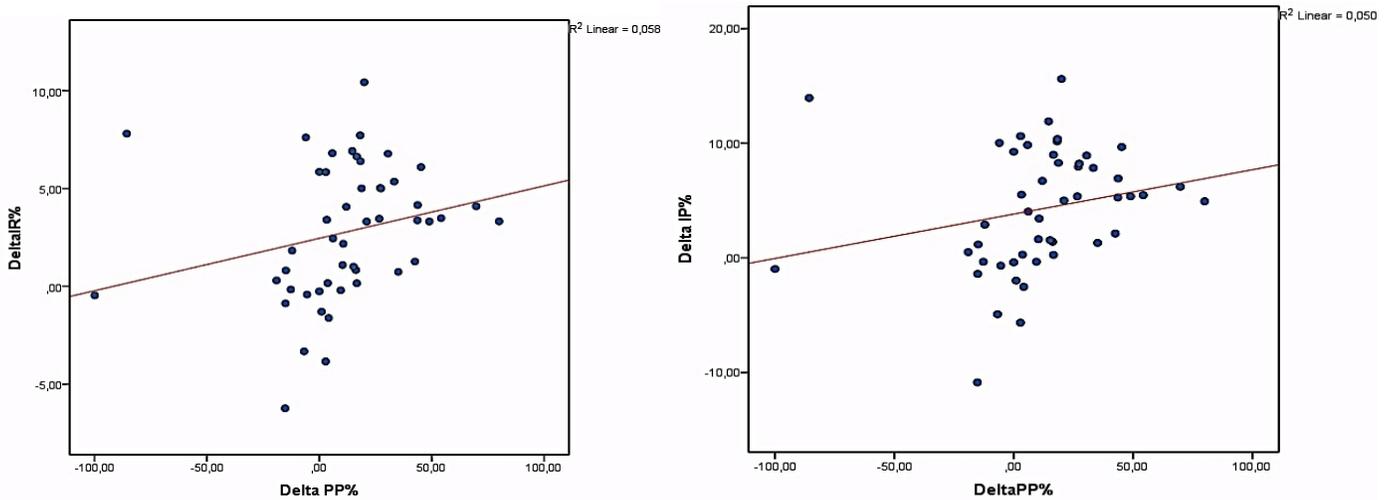


FIGURE 17 : ILLUSTRATION DES CORRÉLATIONS ENTRE LES VARIABLES DYNAMIQUES DOPPLER, LES VARIATIONS DE PRESSION ARTÉRIELLE ET LES MODIFICATIONS DE DIURÈSE.

Prédiction de l'augmentation de la diurèse en réponse à l'expansion volémique

Nous avons analysé et comparé la capacité des différentes variables hémodynamiques intra-rénale et systémique à prédire une augmentation significative de la diurèse. Cette augmentation était reconnue significative lorsque la diurèse horaire dépassait le seuil prédéfini. Pour ce faire notre analyse a porté sur 3 seuils distincts de niveau d'exigence croissante : augmentation de la diurèse > 0,1ml/kg/h puis > 0,2 ml/kg/h et enfin une augmentation > 0,3 ml/kg/h.

En considérant ces seuils, il ressortait que respectivement 16 (32,65%), 21 (42,85%), 23 (46,94%) patients recevant une expansion volémique n'avaient pas d'augmentation significative de la diurèse.

Les résultats de l'analyse des performances de chacune des variables explorées par le tracé de courbes ROC sont résumés dans le tableau 5 ci-après.

Tableau 5 : Performance des variables hémodynamiques dans la prédiction d'une augmentation de diurèse en réponse à une expansion volémique.

Seuils	0,1 ml/kg/h		0,2 ml/kg/h		0,3 ml/kg/h	
Variables	ASC (IC 95%)	p	ASC(IC 95%)	p	ASC(IC 95%)	p
IR	0,68(0,52 – 0,84)	0,04	0,73(0,58 – 0,87)	<0,01	0,68(0,53-0,87)	0,03
IP	0,64(0,48 – 0,80)	0,12	0,71(0,56 – 0,86)	0,01	0,68(0,53-0,87)	0,03
VS	0,47(0,29 – 0,64)	0,72	0,48(0,31 – 0,65)	0,80	0,56(0,39-0,73)	0,50
VD	0,57(0,40 – 0,74)	0,44	0,61(0,45 – 0,77)	0,18	0,66(0,51-0,82)	0,06
VM	0,51(0,33 – 0,69)	0,90	0,54(0,37- 0,71)	0,63	0,61(0,44-0,77)	0,20
FC	0,53(0,34 – 0,72)	0,71	0,60(0,43 - 0,76)	0,26	0,61(0,44-0,77)	0,20
MAP	0,64(0,49 – 0,80)	0,11	0,73(0,59 -0,87)	0,01	0,76(0,62-0,89)	<0,01
PP	0,57(0,40 – 0,74)	0,46	0,55(0,39 – 0,72)	0,52	0,55(0,38-0,72)	0,56
Delta IR %	0,73(0,59 – 0,88)	0,01	0,74(0,60 – 0,88)	<0,01	0,73(0,59- 0,88)	0,01
Delta IP %	0,73(0,58 – 0,88)	0,01	0,74(0,60 – 0,88)	<0,01	0,73(0,58-0,87)	0,01
Delta VS%	0,68(0,52 – 0,83)	0,05	0,61(0,45 – 0,78)	0,19	0,63(0,47-0,79)	0,14
Delta VD%	0,54(0,37 – 0,70)	0,69	0,46(0,29 – 0,63)	0,63	0,47(0,30-0,64)	0,71
Delta VM%	0,65(0,49 – 0,80)	0,10	0,57(0,41 – 0,74)	0,40	0,59(0,42-0,75)	0,31
Delta PAM%	0,54(0,35 – 0,72)	0,69	0,49(0,32 – 0,66)	0,92	0,54(0,38-0,71)	0,61
Delta PP%	0,55(0,37 – 0,73)	0,57	0,52(0,35 - 0,69)	0,80	0,54(0,37-0,71)	0,64

ASC Aire sous la courbe ROC, IC 95% intervalle de confiance à 95% de l'ASC. IR Index de résistivité IP Index de pulsatilité VS Pic de vitesse systolique VD Pic de vitesse diastolique, VM Vitesse moyenne, FC

Fréquence cardiaque, PAS Pression artérielle systolique, PAD Pression artérielle diastolique, PAM Pression artérielle moyenne, PP Pression artérielle pulsée, Delta Diurèse Variation absolue de diurèse; Delta IR %, Delta IP %, Delta VS%, Delta VD%, DeltaVM%, Delta PAM% et Delta PP% respectivement variations d'index de résistivité d'index de pulsatilité de vitesse systolique de vitesse diastolique de vitesse moyenne de pression artérielle moyenne et de pression pulse, Ces Variables correspondent à la différence entre les deux mesures rapportée à la valeur de la mesure pré-test résultats sont exprimés en pourcentage. Une

ASC=0,5 correspond à un pouvoir prédictif nul et une ASC =1 à un pouvoir prédictif maximal. p<0,05 est considéré statistiquement significatif, ^a Significativité à p<0,05 ^b Significativité p<0,01.

Variables hémodynamiques systémiques

En dehors de la PAM basale, aucunes variables hémodynamiques systémiques qu'elles soient statiques et/ou dynamiques n'avaient une aire sous la courbe significativement supérieure à 0,5 pour les 3 seuils retenus. Ainsi, PAM₁ avait une aire sous la courbe ROC (ASC) de 0,73 (IC 95% 0,59 - 0,87; p = 0,01) et 0,76 (IC 95% 0,62- 0,89; p<0,01) aux seuils respectifs de 0,2 ml/kg/h et de 0,3 ml/kg/h. Au seuil de 0,1 ml/kg/h, PAM1 rejoignait les performances des autres variables hémodynamiques systémiques.

Tableau 6 : Valeur diagnostique de différents seuils de PAM basale dans la prédiction d'une augmentation significative de la diurèse en réponse à l'expansion volémique.

Réponse rénale	Seuil de PAM (mmHg)	Se	Sp	VPN	VPP	RVN	RVP
0,1 ml/kg/h	65	0,72	0,37	0,41	0,60	0,76	1,14
	71*	0,68	60	0,72	61	0,53	1,70
	75	0,50	0,69	0,70	0,54	0,72	1,61
0,2 ml/kg/h	65	0,78	0,32	0,53	0,59	0,69	1,15
	70*	0,70	0,67	0,74	0,63	0,45	2,12
	75	0,59	0,76	0,72	0,64	0,54	2,46
0,3 ml/kg/h	65	0,80	0,44	0,51	0,75	0,45	1,43
	70*	0,72	0,65	0,75	0,62	0,43	2,06
	75	0,60	0,74	0,71	0,63	0,54	2,31

Se Sensibilité, Sp Spécificité, VPN Valeur prédictive négative, VPP Valeur prédictive positive, RVN Rapport de vraisemblance négative, RVP Rapport de vraisemblance positive, les résultats sont exprimés en valeur absolue, * correspond au seuil offrant le meilleur compromis Se et SP. Les deux autres seuils correspondent à des valeurs de PAM ayant une résonance en clinique.

Variables hémodynamiques intra-rénale

Les variables dynamiques intra-rénales prédisaient mieux une réponse rénale à l'expansion volémique que les variables dynamiques systémiques. De façon inattendue leurs

performances étaient comparables à ceux de PAM₁ au seuil 0,2 et 0,3 ml/kg/h mais elles étaient supérieures au seuil de 0,1ml/kg/h. Toutefois on remarque dans le tableau 4 que la PAM semble avoir une sensibilité satisfaisante au prix d'une spécificité médiocre. A l'opposé, Delta RI% semble être doté d'une très bonne spécificité à défaut d'une sensibilité satisfaisante (Tableau 7).

Concernant les variables statiques d'hémodynamiques intra-rénale, seuls IR₁ et IP₁ avaient une ASC significativement > 0,5 quelque soit le seuil considéré. En revanche leurs performances étaient moindres comparées aux variables dynamiques intra-rénales.

Tableau 7 : Valeur diagnostique de différents seuils de DeltaRI% dans la prédiction d'une augmentation significative de la diurèse en réponse à l'expansion volémique.

Réponse rénale	Seuil de Delta IR%	Se	Sp	NPV	PPV	NLR	PLR
0,1 ml/kg/h	3,3%*	0,59	0,69	0,62	0,66	0,59	1,90
	4,0%	0,50	0,88	0,73	0,72	0,57	4,0
	5,0%	0,40	0,88	0,76	0,60	0,69	3,20
0,2 ml/kg/h	3,3%*	0,63	0,67	0,64	0,67	0,55	1,91
	4,0%	0,52	0,81	0,73	0,64	0,59	2,74
	5,0%	0,41	0,81	0,74	0,51	0,73	2,16
0,3 ml/kg/h	3,3%*	0,64	0,65	0,63	0,66	0,55	1,83
	4,0%	0,52	0,78	0,72	0,60	0,15	2,36
	5,0%	0,40	0,78	0,73	0,48	0,77	1,84

Se Sensibilité, Sp Spécificité, VPN Valeur prédictive négative, VPP Valeur prédictive positive, RVN Rapport de vraisemblance négative, RVP Rapport de vraisemblance positive, les résultats sont exprimés en valeur absolue, * correspond au seuil offrant le meilleur compromis Se et SP. Les deux autres seuils correspondent à des valeurs de PAM ayant une meilleure pertinence clinique.

Variables combinées

En combinant les variables statiques et dynamiques nous avons obtenu une nette tendance à une augmentation des ASC de ces variables hémodynamiques. Ces nouvelles variables étaient encore plus performantes que les variables statiques intra-rénales ou systémiques. Néanmoins malgré une nette tendance, la valeur de leur ASC n'est pas significativement supérieure à celui des variables dynamiques intra-rénales à la comparaison au test de

Delong. A ce propos au seuil de 0,2 ml/kg/h, l'ASC de IR-m était de 0,80 (IC 95% 0,68 - 0,93; $p < 0,001$) alors qu'elle n'était que de 0,74 (IC 95% 0,60 – 0,88; $p < 0,01$) pour Delta IR%. L'indexation des variables par rapport à leurs valeurs basales ne modifie pas leur performance. Ainsi IR-m% à une ASC est identique à IR-m. Les variables hémodynamiques intra-rénales conservaient une performance supérieure à celle des variables hémodynamiques systémiques (Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats de l'analyse de la courbe ROC utilisant les variables combinées

Seuil	0,1 ml/kg/h		0,2 ml/kg/h		0,3 ml/kg/h	
	ASC(IC 95%)	p	ASC(IC 95%)	p	ASC(IC 95%)	p
IR-m	0,768	0,003	0,802	0,000	0,774	0,001
	(0,622 - 0,913)		(0,678 - 0,927)		(0,643 - 0,905)	
IP-m	0,758	0,004	0,801	0,000	0,774	0,001
	(0,610 - 0,906)		(0,675 - 0,926)		(0,643 - 0,905)	
PAM-m	0,691	0,032	0,744	0,004	0,783	0,001
	(0,537 - 0,846)		(0,605 - 0,883)		(0,655 - 0,911)	
PP-m	0,586	0,336	0,573	0,388	0,583	0,327
	(0,418 - 0,753)		(0,407 - 0,739)		(0,417 - 0,748)	
IP-m%	0,768	0,003	0,808	0,000	0,776	0,001
	(0,623 - 0,912)		(0,684 - 0,932)		(0,644 - 0,907)	
IP-m%	0,754	0,004	0,806	0,000	0,776	0,001
	(0,601 - 0,907)		(0,680 - 0,932)		(0,644 - 0,907)	
PAM-m%	0,695	0,029	0,748	0,004	0,793	0,001
	(0,538 - 0,852)		(0,610 - 0,885)		(0,669 - 0,917)	
PP-m%	0,566	0,457	0,552	0,540	0,557	0,502
	(0,397 - 0,736)		(0,387 - 0,717)		(0,390 - 0,723)	

Les variables analysées sont la combinaison des variables statiques et dynamiques. ASC Aire sous la courbe ROC. IC 95% intervalle de confiance à 95% de l'ASC ASC=0,5 correspond à un pouvoir prédictif nul et une ASC =1 à un pouvoir prédictif maximal. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée statistiquement significative.

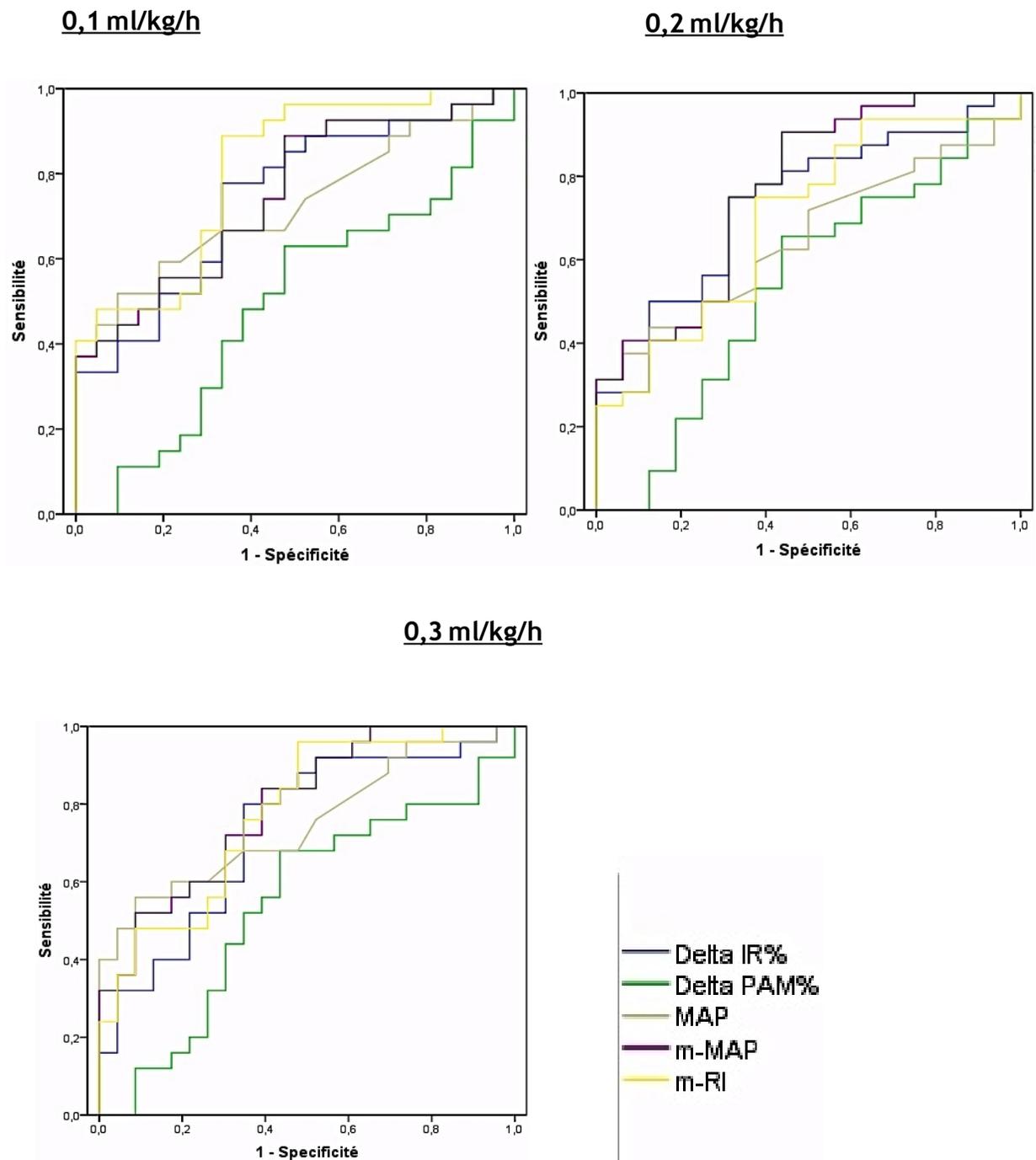


FIGURE 18: COURBES ROC DES DIFFÉRENTES VARIABLES STATIQUES ET DYNAMIQUES AUX 3 SEUILS DE SIGNIFICATIVITÉ.

MAP et Delta MAP% correspondent respectivement à la pression artérielle moyenne à l'état basal et la variation de la pression artérielle moyenne indexée. RI et m-RI sont respectivement l'index de résistivité à l'état basal et la variable combinant l'index de résistivité à l'état basal et ses modifications après expansion volémique.

Caractéristiques hémodynamiques des patients répondeurs et non répondeurs en fonction du seuil considéré.

Les caractéristiques à l'état basal des répondeurs et des non répondeurs sont présentées dans les tableaux 9 et 10 ci-après.

Les patients non-répondeurs présentaient une gravité plus importante comme en témoignaient la proportion de patients recevant une infusion de noradrénaline plus importante et des scores de gravités en réanimation APACHE II et SOFA également qui étaient plus élevés. De plus le score de RIFLE a révélé chez ces patients une dysfonction rénale plus fréquente et plus sévère. Toutefois l'âge, la fréquence cardiaque, la proportion de patients sous ventilation mécanique et la FIO_2 sont connus pour être des facteurs confondants potentiels dans la mesure de l'index de résistivité étaient comparables dans les deux groupes.

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques des répondeurs et des non-répondeurs.

Seuils	0,1 ml/kg/h		0,2 ml/kg/h		0,3 ml/kg/h		
	Total	R	NR	R	NR	R	NR
Nombre de patients	49	32	16	27	21	25	23
Age (années) ^a	62 ± 16,4	62,8 ± 17,7	61,2 ± 14,6	64,4 ± 18,5	59,5 ± 13,7	63,5 ± 19	61,7 ± 13,8
Sexe masculin, n (%)	34 (69)	20 (62,5)	14 (87,5)	19 (70,4)	15 (71,4)	18 (72)	16 (69,6)
Poids (Kg) ^a	80 ± 16	77,4 ± 12,9	86,7	79,3 ± 13,1	76 ± 19	78,5 ± 13,3	82,6 ± 18,4
Ventilation, n (%)	33 (67,3)	22 (68,8)	11 (68,8)	16 (59,3)	17 (90)	14 (56)	19 (82,6)
Type de patients, n (%)							
Médical	27 (55)	17 (53,1)	9 (56,3)	14 (51,9)	12 (57,1)	14 (56)	12 (52,2)
Chirurgical	23 (47)	16 (50)	7 (43,8)	14 (51,9)	9 (42,9)	12 (48)	11 (47,8)
Septique	24 (49)	11 (34,4)	12 (75)	9 (33,3)	146 (6,7) ^s	8 (32)	15(65) ^s
Hypovolémique	27 (55)	22 (68,8)	5 (31,3) ^s	19 (70,4)	8 (38,1) ^s	17 (68)	10 (43,5)
Cardiogenique	4 (8)	2 (6,3)	2 (12,5)	1 (3,7)	3 (14,3)	0	4 (17,4) ^s
Oligurie	27 (55)	17 (53,1)	10 (62,5)	15 (55,6)	12 (57,1)	13 (52)	14 (60,9)
Solutés de remplissage							
Cristalloïdes, n (%)	41 (85,4)	29 (90,6)	13 (81,3)	25 (92,6)	17 (90)	23 (92)	19 (82,6)
Colloïdes, n (%)	14 (29,1)	8 (25)	3 (18,8)	6 (22,2)	5 (23,8)	5 (20)	6 (26,1)
Mixte, n (%)	6 (12,5)	5(15,6)	0(0)	4(14,8)	1(4,8)	3(12)	2(8,7)
Volume (ml) ^a	1229 ± 707	1273 ± 555	1125 ± 979	1361 ± 534	1048 ± 883^s	1390 ± 545	1044 ± 841 ^s
APACHE II ^a	22,4 ± 7,8	19,4 ± 5,9	28,9 ± 7,6^s	19,5 ± 6,2	26,5 ± 8,3^s	19,7 ± 6,35	25,6 ± 8,4^s
SOFA ^a	8,8 ± 5,3	7,0 ± 4,1	12,7 ± 5,7	6,8 ± 3,99	11,6 ± 5,7^s	6,6 ± 4,0	11,4 ± 5,6^s
RIFLE ^b	I (R-F)	I (R-F)	L (I-E) ^s	I (R-F)	F (I-E) ^s	I (R-F)	F (I-L) ^s

R répondeurs et NR non-répondeurs. Les patients sont considérés comme répondeurs lorsque l'augmentation de diurèse après l'expansion volémique est supérieure au seuil prédéfini. Un patient a été exclu de l'analyse ROC pour une rétention aiguë d'urine. ^a Moyenne déviation standard, ^b Médiane (Espace interquartile), ^s différences significatives à p<0,05.

Tableau 10 : Caractéristiques hémodynamiques des répondeurs et des non-répondeurs à l'état basal.

	Total	0,1ml/kg/h		0,2ml/kg/h		0,3ml/kg/h	
		R	NR	R	NR	R	NR
Noradrénaline							
Débit ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,31 \pm 0,35	0,19 \pm 0,14	0,23 \pm 0,4	0,22 \pm 0,21	0,33 \pm 0,39^s	0,22 \pm 0,20	0,33 \pm 0,39^s
Nombre n (%)	17 (34,7)	7 (14,6)	9 (18,8)	3 (6,3)	13 (27,1)^s	3 (6,3)	13 (27,1)^s
Diurèse ($\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$)	55 \pm 76	57 \pm 64	52 \pm 98	61,3 \pm 66,8	47 \pm 87,1	64 \pm 68	45 \pm 83
IR	0,73 \pm 0,09	0,71 \pm 0,09	0,77 \pm 0,06^s	0,7 \pm 0,09	0,77 \pm 0,63	0,7 \pm 0,09	0,76 \pm 0,06^s
IP	1,2 \pm 0,2	1,15 \pm 0,24	1,28 \pm 0,19	1,12 \pm 0,22	1,29 \pm 0,18^s	1,1 \pm 0,24	1,28 \pm 0,18^s
VS ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)	42,8 \pm 17,7	42,2 \pm 16,4	45,6 \pm 19,9	41,7 \pm 14,3	45,3 \pm 21,2	43,3 \pm 13,5	43,3 \pm 21,4
VD ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)	11,4 \pm 5,9	12,2 \pm 6,4	10,2 \pm 4,7	12,7 \pm 6,5	10 \pm 4,6	13,2 \pm 6,6	9,7 \pm 4,5
VM ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)	21,8 \pm 9,1	27,2 \pm 10,7	27,9 \pm 11,8	27,2 \pm 9,9	27,7 \pm 12,6	28,2 \pm 9,5	26,5 \pm 12,6
FC (min^{-1})	98 \pm 23	98 \pm 22	97 \pm 27	101 \pm 22	94 \pm 25	101 \pm 22	94 \pm 24
PAS (mmHg)	109 \pm 21	113 \pm 24	102 \pm 13	116 \pm 25	101 \pm 12^s	117 \pm 25	101 \pm 12^s
PAD (mmHg)	58 \pm 13	60 \pm 15	53 \pm 8	63 \pm 15	52 \pm 8^s	64 \pm 15	52 \pm 8^s
PAM (mmHg)	75 \pm 16	79 \pm 17	70 \pm 9	80 \pm 17	68 \pm 8,9^s	82 \pm 17	68 \pm 8,9^s
PP (mmHg)	48 \pm 19	50 \pm 20	46 \pm 17	51 \pm 22	47 \pm 15	50 \pm 22	47 \pm 15
Lactate ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	2,8 \pm 2,6	2,7 \pm 2,5	3,1 \pm 3,1	2,8 \pm 2,6	2,8 \pm 2,8	2,9 \pm 2,7	2,8 \pm 2,6

IR Index de résistivité, IP Index de pulsativité, VS Pic de vitesse systolique, VD Pic de vitesse diastolique, VM Vitesse moyenne, FC Fréquence cardiaque, PAS Pression artérielle systolique, PAD Pression artérielle diastolique, PAM Pression artérielle moyenne, PP Pression artérielle pulsée. ^s Différences significatives.

Analyse de l'augmentation de la diurèse chez les patients répondeurs systémique au remplissage vasculaire

La proportion de répondeurs au remplissage vasculaire sous forme d'une augmentation de la PAM ou de la PP de plus de 10% était de 61,2%. Ces patients sont définis comme étant précharge-dépendants. Dans ce sous groupe de patients, on retrouve une augmentation significative de l'index de résistance et l'amplitude de variation de d'index de résistivité y est plus importante (0,03 contre 0,02). Les résultats observés sur la prédiction de la modification de la diurèse étaient superposables à ceux de la population globale. Chez les patients non précharge-dépendants, en dehors de la PAM à l'état basal et au seuil de 0,1 ml/kg/h, aucune des variables étudiées ne semblaient avoir une valeur prédictive de l'augmentation de la diurèse en réponse à l'expansion volémique.

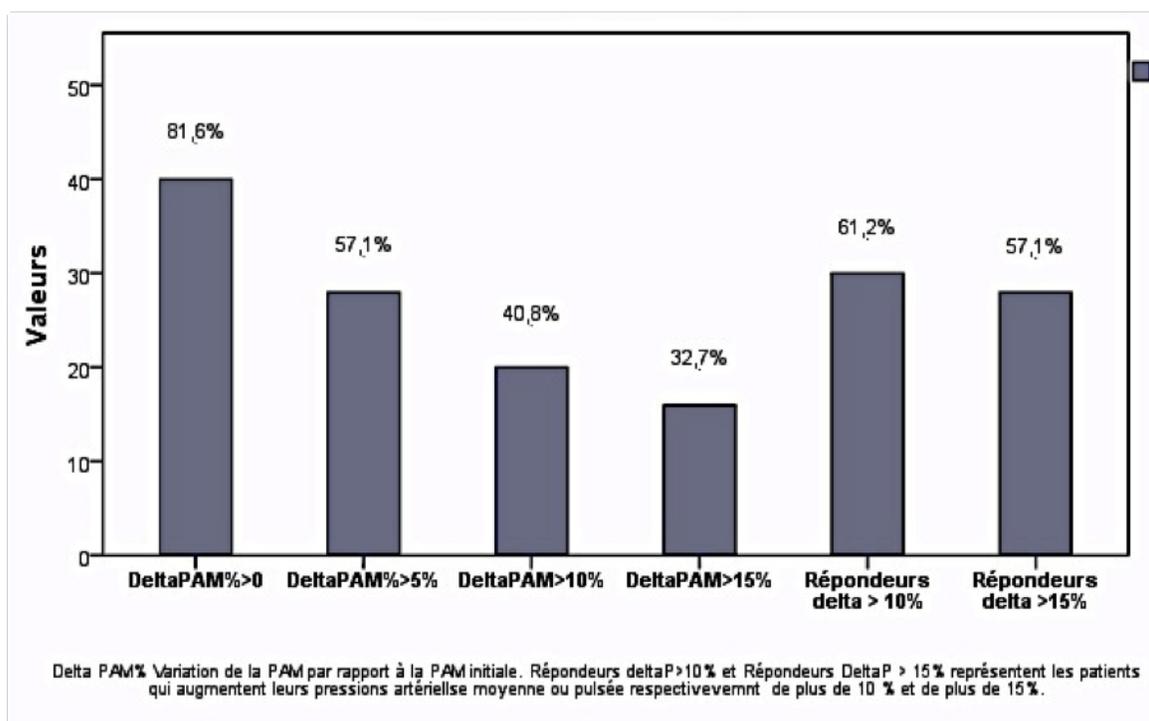


FIGURE 19: PROPORTION DES PATIENTS SELON LE NIVEAU D'AUGMENTATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE. L'HÉMODYNAMIQUE DES PATIENTS EST CONSIDÉRÉE COMME PRÉCHARGE DÉPENDANTE LORSQUE L'AUGMENTATION DE LA PAM OU DE LA PP EN RÉPONSE À L'EXPANSION VOLÉMIQUE DÉPASSE 10% DE LA VALEUR INITIALE. ERREUR : SOURCE DE LA RÉFÉRENCE NON TROUVÉE

DISCUSSION

Cette étude pilote est à notre connaissance la première à évaluer l'effet d'une expansion volémique sur l'hémodynamique intra-rénale chez le patient en réanimation. Les données recueillies nous ont permis d'analyser les corrélations linéaires existantes entre les différentes variables étudiées. En définissant un seuil d'augmentation significative de la diurèse en réponse à une expansion volémique, nous avons pu déterminer leurs performances de plusieurs variables à prédire une évolution favorable de la diurèse. Ce faisant nous nous sommes rapprochés de notre objectif final à savoir proposer des index complémentaires susceptibles d'orienter le clinicien lors d'une décision de remplissage dont la justification principale est l'optimisation de la perfusion rénale.

Résumé et analyse des résultats observés

Nous avons pu montrer que l'expansion volémique était associée à une réduction de la vasoconstriction intra-rénale et de la pulsatilité vasculaire intra-rénale. Cette modification de la vasoréactivité se traduit par une réduction de l'IR et de l'IP.

Bien qu'une augmentation de la PAM, de la PP et de la diurèse furent constatées en réponse au remplissage vasculaire nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre les variations de la PAM et de la PP avec les variations de la diurèse. A l'inverse les variations d'IR et d'IP étaient corrélées aux variations de diurèse. La réduction des index Doppler intra rénaux était partiellement liée à l'augmentation de la pression artérielle moyenne et pulsée.

Cette corrélation est moyenne, ce qui nous amène à penser qu'en plus des variations de l'hémodynamique systémique, d'autres variables influeraient sur l'hémodynamique intra-rénale lors d'un remplissage vasculaire. Il ne s'agit probablement pas de confondants puisque chaque patient était son propre témoin et seules les variations dynamiques étaient considérées et non les valeurs statiques. Les modifications d'osmolalité, de pression

oncotique entraînées par l'administration du soluté et ses effets rhéologiques sur la microcirculation rénale pourraient jouer un rôle sur les modifications de résistance vasculaire intra-rénale observées. Cela souligne l'importance du type de soluté de remplissage utilisé.

Une autre observation importante était la confirmation que l'expansion volémique n'était pas systématiquement associée à une augmentation significative de diurèse. En effet l'expansion volémique ne s'accompagnait pas d'une augmentation significative de la diurèse chez 47,9% des sujets lorsque le seuil de 0,3 ml/kg/h était retenu, 43,7% et 33,3% respectivement au seuil de 0,2 et 0,1 ml/kg/h. L'une des explications à évoquer est une quantité de liquide administrée insuffisante, en moyenne 1229 ± 707 ml, or seuls 38,8% des patients n'augmentaient pas de plus de 10% leur PAM ou leur PP en réponse au remplissage, seuil généralement retenu pour définir une réponse hémodynamique satisfaisante. Cette observation suggère donc l'insuffisance des critères basés seulement sur la pression artérielle pour prédire une augmentation de diurèse, seuil de 0,1 ml/kg/h mis à part. Ceci vient conforter notre démarche consistant définir des outils nouveaux permettant d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un remplissage vasculaire dont la vocation est l'amélioration de la perfusion rénale.

A ce propos l'analyse des variables dynamiques montrait que seuls les index hémodynamiques intra-rénaux pouvaient prédire une augmentation de diurèse en réponse à une expansion volémique. Parmi les variables statiques, une PAM pré-test élevée était prédictive d'une réponse rénale tout comme un index de résistivité et de pulsatilité bas à l'état basal. Ces dernières constatations traduisent le fait que les patients sans risque de baisse de la VO_2 rénale ou ceux dotés d'une hémodynamique intra-rénale préservée étaient les plus à même d'adapter leurs débits urinaires à la volémie.

Ce faisant nous pouvons dégager comme outils de prédiction d'une augmentation de diurèse suite à une épreuve d'expansion volémique par ordre d'importance :

- Les index dynamiques avec les variations de l'index de résistivité ou de l'index de Pulsatilité,
- La variable statique PAM pré-test,
- Puis les variables statiques IR ou IP pré-test.

En combinant les variables statiques et dynamiques en une nouvelle variable, les performances des index échographiques Doppler étaient encore améliorées en comparaison à la PAM et la PP.

Interprétation de nos observations

La performance médiocre des variations de PAM et de PP à déterminer l'augmentation de la diurèse est en accord avec certaines données de la littérature. En effet Ledoux et al. avaient notifié l'absence de corrélation entre la PAM et la diurèse lorsque le niveau de PAM était augmenté de 65 mmHg à 85 mmHg par titration de noradrénaline (13), ce résultat était confirmé cinq années plus tard par Bourgoin et al. (14) avec une constatation similaire concernant la créatinine plasmatique.

Dans ces travaux, l'absence d'amélioration de la diurèse et de la fonction rénale était en partie attribuée à un possible effet délétère de la noradrénaline par vasoconstriction intra-rénale dépendant des récepteurs α_1 . En retrouvant dans notre étude des résultats semblables sans titration de noradrénaline, cet argument semble fragilisé. Il en ressort que l'explication est probablement multifactorielle intégrant à divers degrés des anomalies de l'autorégulation rénale, l'association d'agressions ischémiques, inflammatoires et toxiques du parenchyme rénale.

A contrario le fait que les variables d'hémodynamiques intra-rénales aient de meilleures performances peut trouver son explication d'une part dans le caractère dynamique des mesures effectuées et d'autre part dans la localisation anatomique des artères interlobaires,

proches des artérioles afférentes glomérulaires. La production d'urine est dépendante non seulement d'une fonction de filtration glomérulaire et tubulaire préservée mais aussi d'une perfusion adéquate du glomérule. Lorsque ces déterminants demeurent inchangés et que les caractéristiques biochimiques du sang restent constantes, la seule variation de la perfusion glomérulaire devrait directement influencer la production d'urine. Dès lors, lorsqu'aucune modification de la perfusion glomérulaire au cours d'une épreuve thérapeutique brève n'est obtenue, il serait logique de ne pas s'attendre à une amélioration de la diurèse et de sursoir à un remplissage inapproprié. Ainsi plus la variable utilisée pour approcher la perfusion glomérulaire est anatomiquement proche de cette unité fonctionnelle, mieux elle reflétera ses conditions hémodynamiques. L'analyse Doppler des artères inter-lobaire semble donc tout indiquée à défaut d'avoir une mesure directe in vivo de la microcirculation intra-rénale.

L'échographie Doppler des artères inter lobaire en réanimation dans la littérature.

En pratique peu d'études ont évalué l'effet d'une intervention thérapeutique sur l'hémodynamique intra-rénale en réanimation. L'index de résistivité est la variable hémodynamique intra-rénale la plus étudiée. Les modifications de l'IR en réponse à une augmentation de la PAM et de PP ont été démontrées par un travail de Derrudre et al. dans un petit échantillon de 11 patients en choc septique. En augmentant le niveau de pression artérielle par titration de la noradrénaline, il est apparu dans ce travail que l'IR est associé à la PAM jusqu'à une valeur maximale de l'ordre de 75 mmHg avec une augmentation en conséquence de la diurèse. Au-delà, plus aucune modification de l'index de résistivité n'était constatée (47).

D'autres études interventionnelles concernant l'index de résistivité en réanimation ont été réalisées mais là encore elles étaient limitées par la taille des échantillons étudiés. Leur

contribution à la compréhension de l'utilisation de cet index et de l'échographie doppler des artères inter-lobaires chez le patient de réanimation n'en est pas moindre. Il a ainsi été montré que l'induction d'une hypoxémie modérée pouvait induire une vasoconstriction intrarénale mesurée par l'IR indépendamment de l'hémodynamique (55). Par ailleurs chez des patients cirrhotiques ayant développés un syndrome hépato-rénal avec une ascite tendue, la diminution de la pression abdominale par paracentèse associée à une substitution du liquide de ponction par l'albumine pouvaient induire une amélioration de l'IR et améliorer la fonction rénale (72).

La majorité des études en réanimation dotées d'une cohorte plus conséquente sont observationnelles et à visée pronostique. Lerolle et al. ont été les premiers à utiliser l'IR chez le patient en sepsis sévère admis en réanimation. Ils avaient montré qu'une valeur d'IR à l'admission supérieure au seuil de 0,74 était prédictive de la survenue d'une insuffisance rénale sévère à J5 avec une sensibilité de 78% (IC 95% 52-94%) et une spécificité de 77% (IC 95% 50-93%)(19). Récemment un travail observationnel montrait que l'IR pouvait permettre de distinguer les patients souffrant d'une insuffisance rénale pré-rénale de ceux souffrant d'une atteinte organique (20). Chez les patients admis en réanimation après une circulation extra corporelle, l'IR était corrélé à la survenue et à la gravité d'une insuffisance rénale au cours de l'hospitalisation, au même seuil de 0,74, la performance prédictive de l'IR était bonne avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 94 % (73).

Limites de l'étude

Methodologie

Malgré nos efforts pour les minimiser, plusieurs limites et facteurs confondants sont à prendre en considération dans la généralisation de nos résultats.

La limite méthodologique principale est le caractère monocentrique et le faible échantillon de notre étude. Pour assurer une reproductibilité des mesures un seul investigateur réalisait l'échographie Doppler des artères inter-lobaires. L'étude de la répétition des mesures chez 18 patients montrait une corrélation inter-class proche de 1 et la stabilité dans le temps des index Doppler en dehors de toute intervention thérapeutique a été étudié et confirmé chez 11 autres patients.

Influences des déterminants de l'index de résistivité

Les facteurs confondants qui auraient pu influencer les variables Doppler ont été pris en compte: l'âge, l'artériosclérose, l'hypoxie, étant susceptibles d'influencer l'IR et l'IP. Les deux mesures comparées étant réalisées chez le même patient, dans un intervalle de temps restreint, l'impact de ces facteurs a été atténué. Par contre d'autres facteurs potentiellement confondants comme la fréquence cardiaque, la pression intra abdominale pourraient avoir influencés nos résultats. Ayant appliqué systématiquement une correction d'angle d'isonisation α , nous avons limité l'influence de l'absence de parallélisme entre les faisceaux ultrasonores incidents et le flux sanguin (Vélocité réel = vélocité mesurée $\times \cos\alpha$). L'importance de cette correction d'angle est limitée aux mesures de pics de vélocité, l'IR et l'IP qui sont des rapports de ces vélocités, en sont indépendants.

Choix des variables étudiées

Pression artérielle

La pression artérielle moyenne et la pression artérielle pulsée ont été utilisées dans cette étude pour refléter l'hémodynamique systémique. L'utilisation de la PAM est licite car elle est l'un des principaux déterminants de la pression de perfusion rénale. La plupart des patients étaient inclus à la phase initiale de leur prise en charge et les systèmes de monitoring du débit cardiaque n'étaient le plus souvent pas encore posés. Il a fallu utiliser une variable reflétant au mieux le débit cardiaque, c'est dans cette logique que nous avons retenu la pression pulsée. Du point de vue théorique, la pression pulsée est proportionnelle au volume d'éjection systolique et donc au débit cardiaque. Cette assertion a récemment été confirmée par Monnet et al. dans un travail observationnel en réanimation. Dans cette étude, chez les 228 patients qui recevaient une expansion volémique, la corrélation entre les variations de débit cardiaque et les variations de la pression artérielle pulsée était plus importante qu'avec les variations des autres variables de pression artérielle (74).

Diurèse horaire

On pourrait légitimement s'interroger sur la pertinence de l'utilisation exclusive de la diurèse et non de la créatinine dans l'évaluation de la réponse rénale à l'épreuve hémodynamique. Comme nous l'avons exposé précédemment, la diurèse a l'avantage de se modifier très rapidement en fonction des contraintes auxquelles font face les reins et son recueil est facile au lit du malade. Pour ces raisons entre autres, elle a été associée à la créatinine plasmatique dans les définitions actuelles de l'IRA. La sensibilité et la spécificité de la classification AKIN sont amoindries lorsqu'elle élude la diurèse et qu'elle ne prend en compte que la créatinine (AKI-Cr) (75,76).

Il est prouvé que la survenue d'une oligurie est prédictive de l'élévation de la créatinine plasmatique comme l'ont montré Prowle et al. (12). Par conséquent se donner comme

objectif la restauration d'une diurèse adéquate n'est pas un pis-aller. De plus il existe une association nette entre la chute de la diurèse horaire et le pronostic du patient en réanimation. En effet la survenue d'une oligurie sans élévation de créatinine est responsable d'une surmortalité (77).

Définition de la réponse rénale

Dans la littérature, il n'existe pas de seuil consensuel de réponse rénale à une intervention basée sur la diurèse. Nous avons choisi de façon arbitraire 3 seuils de plus en plus restrictifs : augmentation de diurèse > 0,1 ml/kg/h, 0,2 ml/kg/h et 0,3 ml/kg/h. Sur un plan purement théorique, le dernier seuil correspond à l'augmentation de débit urinaire nécessaire pour passer d'un stade « Injury » à un stade « Risk » dans la classification RIFLE. Ce choix nous semble plus pertinent qu'un pourcentage d'augmentation. Nous évitons ce faisant la prise en compte d'une augmentation de la diurèse non pertinente cliniquement. A titre d'exemple, une augmentation de diurèse de 5ml/h à 10 ml/h chez un adulte de 70 kg bien que non pertinente cliniquement correspond à 100 % d'augmentation alors qu'elle ne serait significative qu'au seuil de 0,1 ml/kg/h mais pas autres seuils plus restrictives.

Une autre alternative aurait été un seuil mixte avec un niveau minimal de diurèse et une augmentation en pourcentage. Son application pratique serait plus contraignante sans qu'il ne soit plus efficient que les critères que nous avons retenus. Ces seuils restent cependant à être validés par d'autres investigations.

Amplitude de variation des index Doppler

Les amplitudes de variation de l'index de résistivité (0,02 de valeur moyenne) dans notre cohorte sont faibles comparées à celles observées dans les travaux de Derrudre et al. (0.75 ± 0.07 to 0.71 ± 0.06 , soit 0,04) (11) ou encore celle de Darmon et al (12), cette différence peut être expliquée par l'absence d'homogénéité de notre échantillon qui comptait des patients admis en réanimation pour différentes étiologies d'insuffisance circulatoire (septique,

hypovolémique, cardiogénique) et de provenance divers (chirurgicale, médicale, polytraumatisme). Or les deux travaux sus cités n'ont inclus que des patients soit en choc septique, soit développant une ALI. Ce manque d'homogénéité de notre échantillon est en faveur d'une validité externe de nos résultats au prix d'un émoussement des différences observées.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail était de mieux appréhender les relations entre hémodynamique systémique et l'hémodynamique régionale intra-rénale. Nous avons pu montrer que l'expansion volémique entraînait une baisse significative de la résistance et de la pulsatilité intra-rénale et que les index mesurés étaient de meilleurs facteurs prédictifs de l'augmentation de la diurèse que les variables hémodynamiques classiquement utilisées.

L'échographie Doppler des artères inter-lobaires apparaît donc comme un outil d'investigation de choix pour l'exploration de l'hémodynamique intra-rénale en réanimation. Son accessibilité et son caractère non invasif autorisent son utilisation en routine en réanimation où la plupart des services sont actuellement dotés d'appareils d'échographie polyvalents.

Le propos de cette étude n'était pas de remettre en cause l'intérêt du remplissage vasculaire chez le patient hypotendu à la phase initiale de sa prise en charge. Il s'agit de produire des outils fiables permettant de considérer une alternative thérapeutique au remplissage vasculaire lorsqu'il devient clairement inefficace sur l'hémodynamique intra-rénale et que sa poursuite devient potentiellement délétère. En ce sens l'épreuve d'expansion volémique couplée à l'analyse de l'hémodynamique intra-rénale est certainement une solution car sa réalisation informe immédiatement le clinicien de la pertinence de sa stratégie.

La prise en compte des valeurs basales et des valeurs dynamiques d'index de résistivité ou de pulsatilité après une épreuve de remplissage apportent les meilleures performances dans la détection des patients susceptibles de répondre au remplissage vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol.* 2011 nov;77(11):1072-83.
2. Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care.* 2007;11(4):149.
3. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care.* 2007;11(3):R68.
4. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2007 déc 26;73(5):538-46.
5. Chen Y-C, Jenq C-C, Tian Y-C, Chang M-Y, Lin C-Y, Chang C-C, et al. RIFLE classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shock.* 2009 févr;31(2):139-45.
6. Ostermann M, Chang RWS. Impact of different types of organ failure on outcome in intensive care unit patients with acute kidney injury. *J Crit Care.* 2011 déc;26(6):635.e1-635.e10.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 août 17;294(7):813-8.
8. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria. *Clinical Journal of the American Society of*

Nephrology. 2007 mai;2(3):418 -425.

9. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer 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 mai 15;181(10):1128-55.
10. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med.* 2010 mars;36(3):392-411.
11. Ronco C, Grammaticopoulos S, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, et al. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2010;164:118-27.
12. Prowle JR, Liu Y-L, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(4):R172.
13. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.* 2000 août;28(8):2729-32.
14. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit. Care Med.* 2005 avr;33(4):780-6.
15. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, et al. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J. Nephrol.* 2005 févr;18(1):54-60.
16. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12(3):R74.
17. Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney

injury. *Blood Purif.* 2010;29(4):331-8.

18. Norris CS, Barnes RW. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J. Surg. Res.* 1984 mars;36(3):230-6.

19. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl J-L, Fagon J-Y. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006 oct;32(10):1553-9.

20. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011 janv;37(1):68-76.

21. Section 1: Introduction and Methodology. *Kidney International Supplements.* 2012 janv 3;2(1):13-8.

22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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.* 2004;8(4):R204-R212.

23. Section 2: AKI Definition. *Kidney International Supplements.* 2012 janv 3;2(1):19-36.

24. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.

25. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011;15(1):R16.

26. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009 oct;35(10):1692-702.

27. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and

- other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 juin;53(6):961-73.
28. Noble JSC, Simpson K, Allison MEM. Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. *Ren Fail.* 2006;28(4):323-30.
29. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009 mai 12;119(18):2444-53.
30. Rose Thibaut, Grégoire Vincke, Eric Deplereux, Martine Raes. Atlas d'Histologie humaine et animale [Internet]. [cité 2012 août 12]. Available de: <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/histohuma/copyr/>
31. Kim S, Gresz V, Rojek A, Wang W, Verkman AS, Frøkiaer J, et al. Decreased expression of AQP2 and AQP4 water channels and Na, K-ATPase in kidney collecting duct in AQP3 null mice. *Biology of the Cell.* 2005 oct;97(10):765-78.
32. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. *N Engl J Med.* 1995 mars 9;332(10):647-55.
33. Prowle JR, Ishikawa K, May CN, Bellomo R. Renal blood flow during acute renal failure in man. *Blood Purif.* 2009;28(3):216-25.
34. Lambert PP, Kahn RJ, Gottignies P, Vanherweghem JL, Fafchamps R. La mesure du débit sanguin rénal par thermodilution locale artérielle. *Nephron.* 1971;8(2):125-46.
35. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury. *Critical Care Medicine.* 2012 juin;40(6):1768-76.
36. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Juillard L. Évaluation du contenu tissulaire rénal en oxygène par la technique IRM BOLD. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2012 juill;8(4):212-5.
37. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in

- septic acute renal failure: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2006 nov;48(5):695-705.
38. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012 janv 17;59(3):246-55.
39. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, 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 juin 3;148(11):810-9.
40. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, Eckardt KU, Bonventre JV, Lombardi R, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 mai;3(3):864-8.
41. Sutton TA. Alteration of microvascular permeability in acute kidney injury. *Microvasc. Res.* 2009 janv;77(1):4-7.
42. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010 mars;36(3):471-8.
43. Lafitte Stéphane, J. Souquet. Principe physiques des ultrasons. ECHOCARDIOGRAPHIE CLINIQUE DE L'ADULTE. ESTEM. Barcelone; 2005. p. 14-61.
44. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. Velocimétrie Ultrasonore Doppler. Editions Peronneau, INSERM. Paris; 1974;213-40.
45. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003 avr;180(4):885-92.
46. E. ABERGEL, A. COHEN, P. GUERET, R. ROUDAUT. ECHOCARDIOGRAPHIE CLINIQUE DE L'ADULTE. ESTEM.
47. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between Renal Vascular Resistance,

- Pulse Pressure, and the Resistive Index in Isolated Perfused Rabbit Kidneys¹. *Radiology*. 1999 janv 10;213(1):258-64.
48. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the Resistive Index and Vascular Compliance and Resistance¹. *Radiology*. 1999 janv 5;211(2):411-7.
49. Yoon DY, Kim SH, Kim HD, Na DG, Goo JM, Choi HJ, et al. Doppler sonography in experimentally induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *Invest Radiol*. 1995 mars;30(3):168-72.
50. Krumme B, Hollenbeck M. Doppler sonography in renal artery stenosis--does the Resistive Index predict the success of intervention? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007 mars;22(3):692-6.
51. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med*. 2001 févr 8;344(6):410-7.
52. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N. Engl. J. Med*. 2003 juill 10;349(2):115-24.
53. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*. 1991 mai;179(2):419-23.
54. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J-X, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med*. 2007 sept;33(9):1557-62.
55. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009 juin;35(6):1031-8.
56. Albanèse J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of

- norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest*. 2004 août;126(2):534-9.
57. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care*. 2001 déc;5(6):294-8.
58. Martin C, Riou B, Vallet B. *Physiologie Humaine Appliquée*. Wolters Kluwer France; 2006.
59. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med*. 2011 sept;37(9):1534-42.
60. Legrand M, Mik EG, Balestra GM, Lutter R, Pirracchio R, Payen D, et al. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology*. 2010 janv;112(1):119-27.
61. Bouchard J, Mehta RL. Fluid accumulation and acute kidney injury: consequence or cause. *Curr Opin Crit Care*. 2009 déc;15(6):509-13.
62. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 mai;6(5):966-73.
63. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 juill;3(4):962-7.
64. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noël LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet*. 1993 juill 24;342(8865):248-9.
65. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001 mars 24;357(9260):911-6.
66. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med*.

2008 janv 10;358(2):125-39.

67. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical care (London, England)*. 2012 mai 24;16(3):R94.
68. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 mars;38(3):368-83.
69. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg*. 2012 janv;114(1):159-69.
70. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007594.
71. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2012 juill 12;367(2):124-34.
72. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med*. 2009 janv;35(1):152-6.
73. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011 déc;107(6):891-8.
74. Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, Chemla D, Anguel N, Osman D, et al. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. *Crit. Care Med*. 2011 juin;39(6):1394-9.
75. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor

of higher mortality in critically ill patients. *Kidney International*. 2011 juin 29;80(7):760-7.

76. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):13.

77. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011 oct;80(7):760-7.

Effects of fluid challenge on renal hemodynamics in critically ill patients with hemodynamic impairment

Introduction : Acute renal injury is a common complication of acute circulatory failure that worsens prognosis in critically ill patients. Fluid administration is the first line therapy in order to restore general hemodynamics. However the improvement in systemic hemodynamics may not necessarily result in changes in intra-renal hemodynamics or in urine output. Moreover effects of fluids on intra-renal hemodynamics and urine output are not well defined even though fluids may have deleterious effects on prognosis.

Hypothesis : Regional hemodynamics assessed by renal interlobar arteries Doppler (RIAD) may better reflect renal response to fluid challenge than systemic hemodynamics. The primary objective of this pilot study was to compare the ability of systemic and regional hemodynamics to predict an increase in urine output after a fluid challenge.

Methods : Adult patients, non pregnant, without history of arrhythmia or renal arteries stenosis were assessed for eligibility if they experienced an acute circulatory failure (ACF) and needed fluid challenge. ACF was defined as : MAP < 65 mmHg ± SAP < 90mmHg ± Oliguria < 0,5 ml/kg/h ± need for vasoactive support and at least one of the following criteria: impaired mentation, mottling, hyperlactatemia > 2 mmol/l, ScVO₂ < 70 % or SVO₂ < 65%. We measured general hemodynamic variables and RIAD before and after volume expansion. RIAD was performed on both kidneys to assess resistivity index (RI), pulsatility index (PI), systolic and diastolic velocities (SV, DV). Urine output (UO) was measured for three hours before and after the intervention. Renal responsiveness was defined as an increase in UO > 0.1; UO > 0.2. UO > 0.3 ml/kg/h. Variables were compared using Student's T-test and are expressed as mean ± SD. Analysis of ROC curves was also applied and the areas under the ROC curves (AUC) were compared.

Results : In the 49 patients included, RI decreased from 0.73 ± 0.09 to 0.71 ± 0.09, p<0.01, while PI increased from 1.20 ± 0.22 to 1.15 ± 0.23, p<0.01. Mean arterial pressure increased concurrently from 75 ± 15 to 80 ± 14 mmHg, (p<0.01) and Pulse pressure increased from 49 ± 19 mmHg to 55 ± 19 mmHg, (p< 0.01). Changes in RI (Delta RI) and in PI (Delta PI) were negatively correlated with changes in UO and changes in MAP or PP. No significant correlation was found between changes in general hemodynamic variables and UO. Indexed changes in RI (delta RI%) and PI (delta PI%) but not systemic hemodynamics significantly predicted increase in urine output.

Conclusions : Changes in resistance and pulsatility of renal Interlobar arteries estimated by Doppler ultrasonography during fluid challenge are better predictors of an increase in urine output than general hemodynamic variables.

Auteur : MOUSSA Mouhamed Djahoum

Date de Soutenance : Le 14 septembre 2012

Titre de la Thèse : *Effets de l'expansion volémique sur l'hémodynamique intra-rénale chez le patient en insuffisance circulatoire aiguë.*

Thèse, Médecine, Lille, 2012.

Cadre de classement : DESS Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Hémodynamique intra-rénale, index de résistivité, échographie Doppler, insuffisance rénale aiguë.

Résumé

Introduction : La dysfonction rénale aiguë est une complication fréquente et grave des états d'insuffisance circulatoire aiguë. L'expansion volémique est la thérapeutique de première ligne dans ce contexte. Cependant ses effets sur l'hémodynamique intra-rénale restent peu étudiés alors même qu'elle pourrait être délétère. Afin de déterminer les facteurs susceptibles de prédire une amélioration de la diurèse en réponse à un remplissage vasculaire, nous proposons d'étudier les modifications de l'hémodynamique intra-rénale lors d'une épreuve d'expansion volémique.

Patients et méthode : Quarante neuf patients adultes admis en réanimation pour insuffisance circulatoire aiguë et/ou présentant une oligurie ont été inclus dans cette étude prospective interventionnelle et ont reçu une expansion volémique. Deux autres échantillons indépendants comprenant 29 patients ne recevant aucune expansion volémique ont permis d'étudier la reproductibilité des mesures échographiques. Une échographie Doppler des artères inter lobaire (DAIL) a été réalisée avant l'expansion volémique puis dans l'heure qui suivait après stabilisation des variables. Les vitesses systoliques, diastoliques et moyennes ont été mesurées et les index de pulsativité (IP) et de résistivité (IR) ont été calculés. Les pressions artérielles systoliques, diastoliques, pulsées (PP) et moyennes (PAM) ainsi que la fréquence cardiaque ont été recueillies de façon concomitante. La diurèse horaire des trois heures précédant l'expansion volémique puis des trois heures suivant sa fin ont été reportées. La réponse rénale a été définie par une augmentation significative de la diurèse au delà d'un seuil prédéfini. 3 seuils ont été étudiés : L'augmentation de la diurèse $> 0,1$ ml/kg/h, $> 0,2$ ml/kg/h et $> 0,3$ ml/kg/h. Les résultats entre les deux temps de mesure exprimés en moyenne \pm écart type ont été comparés par un test T de Student pour échantillons appariés, les corrélations entre les variables ont été explorées par un test de Pearson et leurs performances à prédire une augmentation significative de la diurèse ont été analysées et comparées d'après les tracés de courbes ROC.

Résultats : L'expansion volémique a entraîné une réduction significative de l'IR de $0,73 \pm 0,09$ à $0,71 \pm 0,09$, $p < 0,01$ et une diminution de l'index de pulsativité de $1,20 \pm 0,22$ à $1,15 \pm 0,23$, $p < 0,01$. La PAM s'est élevée de 75 ± 15 mmHg à 80 ± 14 mmHg, $p < 0,01$ et la PP a augmenté de 49 ± 19 mmHg à 55 ± 19 mmHg, $p < 0,01$. La variation de la diurèse (Delta Diurèse) est négativement corrélée uniquement aux variables dynamiques Doppler telles que les variations indexées d'IR (Delta IR%) et d'IP (Delta IP%), avec respectivement $r = -0,32$ et $r = -0,31$ pour une même valeur de $p = 0,03$. Les variations non indexées d'IR (Delta IR) et d'IP (Delta IP) sont négativement corrélées à la variation de pression artérielle moyenne Delta PAM ($r = -0,49$, $p < 0,001$ et $r = -0,44$, $p < 0,01$, respectivement) et à la variation de pression artérielle pulsée Delta PP ($r = -0,42$, $p < 0,01$ et $-0,41$, $p < 0,01$ respectivement). Les variations de PAM et de PP ont une performance médiocre à la prédiction d'une augmentation significative de la diurèse contrairement aux variables dynamiques mesurées au Doppler et aux valeurs basales de PAM et d'IR.

Conclusion : L'expansion volémique réduit la vasoconstriction intra-rénale chez le patient en insuffisance circulatoire aiguë. Comparées aux variations de PAM et de PP, les modifications de résistance et de pulsativité intra-rénale prédisent mieux l'augmentation de diurèse en réponse à une expansion volémique.

Composition du Jury

President :

Professeur Benoît VALLET

Asseseurs :

Professeur Daniel DE BACKER

Professeur Raphaël FAVORY

Docteur Saad NSEIR

Docteur Emmanuel ROBIN

