

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact du niveau de pression expiratoire positive (PEP) sur la survenue d'une insuffisance rénale aigue (IRA), chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) d'origine respiratoire, nécessitant une ventilation mécanique (VM) en soins intensifs.

Présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2024 à 16h
au Pôle Formation
Par Mildred NOEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur François PROVÔT

Madame le Docteur Anahita ROUZE

Monsieur le Docteur Côme BUREAU

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Martine NYUNGA MAKENGA

TABLES DES MATIERES

Liste des abréviations	3
Tables et figures	5
Résumé	6
Introduction.....	7
Matériels et méthodes	13
I- Cadre de l'étude	13
II- Considérations éthiques et réglementaires	14
III- Recueil des données	15
IV- Analyses statistiques	19
Résultats.....	20
I- Description de la population étudiée.....	21
II- Description du séjour en réanimation	22
III- Devenir des patients à court et moyen terme	26
IV- Régression logistique multivariée.....	29
V- Objectifs secondaires.....	30
Discussion	34
Conclusion et perspectives.....	44
Références bibliographiques	45
Annexes.....	52

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADH : Hormone Anti Diurétique
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARAI : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
BPCO : Bronchopathie Chronique Obstructive
CHR : Centre Hospitalier Régional
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIM : Classification Internationale des Maladies
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CVVH : *Continuous VenoVenous Hemofiltration*
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DMV : Défaillance Multiviscérale
DP : Pression Motrice / *Driving Pressure*
DV : Décubitus Ventral
ECMO VV : Membrane d'oxygénation extra corporelle veino-veineuse
EER : Epuration Extra Rénale
EP : Embolie Pulmonaire
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FiO2 : Fraction Inspirée en Oxygène
HDI : Hémodialyse Intermittente
HTA : Hypertension Artérielle
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGSII : Index de Gravité Simplifié II
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRA : Insuffisance Rénale Aigue
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO : *Kidney Disease Improval Global Outcomes*
MRC : Maladie Rénale Chronique
NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAM : Pression Artérielle Moyenne

PaO₂ : Pression Artérielle en Oxygène
PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PEP : Pression Expiratoire Positive
Pplat : Pression de Plateau
PVC : Pression Veineuse Centrale
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
SPR : Syndrome Post Réanimation
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VAC : Ventilation Assistée Contrôlée
VM : Ventilation Mécanique
Vt : Volume courant

TABLES ET FIGURES :

Tableaux :

Tableau 1 : **Caractéristiques générales de la population étudiée**

Tableau 2 : **Données générales concernant le séjour en réanimation**

Tableau 3 : **Données et paramètres ventilatoires**

Tableau 4 : **Données relatives à la fonction rénale**

Tableau 5 : **Autonomie des patients à court et moyen terme**

Tableau 6 : **Mortalité à J28 en fonction des paramètres ventilatoires**

Tableau 7 : **Survie à moyen terme en fonction de la PEP**

Tableau 8 : **PEP et autonomie à court et moyen terme**

Figures :

Figure 1 : **Diagramme de flux**

Figure 2 : **Diagramme en boîte : IRA selon la PEP**

Figure 3 : **Histogramme de la survie à court et moyen terme**

Figure 4 : **Courbe de l'évolution de la créatinine**

Figure 5 : **Régression logistique multivariée : Survenue IRA – PEP moyenne en VAC**

Figure 6 : **Facteurs de risque d'IRA**

Annexes :

Annexe 1 : **Critères de BERLIN définissant le SDRA**

Annexe 2 : **Score KDIGO**

Annexe 3 : **Performance status de l'OMS**

Annexe 4 : **Indice de KARNOFSKY**

Annexe 5 : **Index de BARTHEL**

Annexe 6 : **Index de comorbidités de CHARLSON**

Annexe 7 : **Score IGSII**

Annexe 8 : **Médicaments néphrotoxiques**

RESUME :

Contexte : La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation est fréquente et associée à une forte morbi-mortalité. Un des nombreux facteurs favorisants est la ventilation mécanique (VM). Or, peu d'études ont évalué l'impact des différents paramètres ventilatoires, à l'exemple de la PEP (Pression Expiratoire Positive). La PEP étant beaucoup maniée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), nous avons choisi de n'inclure que des SDRA, d'origine respiratoire afin d'éviter tout facteur de confusion. Le but de cette étude est donc d'évaluer l'impact du niveau de PEP sur l'apparition d'une IRA lors de la prise en charge d'un SDRA d'origine respiratoire en réanimation.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective bicentrique entre 2012 et 2023 au sein des services de réanimation du centre hospitalo-universitaire de Lille et de Roubaix. N'étaient inclus que des patients monodéfaillants respiratoires, nécessitant au moins 48h de VM. Avec les différentes données collectées, l'objectif principal de cette étude était de répertorier à quel niveau de PEP survenait une IRA. Les objectifs secondaires cherchaient à évaluer à moyen terme un lien entre les niveaux de PEP appliqués au cours de la Ventilation Assistée Contrôlée (VAC) et la survie, la survenue d'une insuffisance rénale chronique (IRC), le maintien d'une épuration extra rénale (EER), et la qualité de vie des patients par le biais de leur autonomie.

Résultats : Au total, ont été inclus 208 patients, de sexe masculin (64%), avec un âge moyen de 61 ans. La survenue d'une IRA concernait 53% des patients, dont la mortalité était plus importante en sortie de réanimation ($p < 0.01$). L'EER était initiée chez 23% d'entre eux. Chez les patients atteints d'IRA, la PEP moyenne (12,2 vs 10.8 cmH₂O) et la PEP maximale (15 vs 13.1 cmH₂O) étaient plus importantes, ainsi qu'une PEP >12 cmH₂O ($p < 0.01$). La survie était significativement meilleure à 3, 6 et 12 mois chez les patients n'ayant pas présenté d'IRA ($p < 0.01$). Apparaissaient comme facteurs de risque indépendants, la PEP moyenne élevée, le sexe masculin, les diurétiques, un IMC > 40 kg/m² et la pathologie SARS-Cov-2. On ne retrouvait pas d'association significative entre les niveaux de PEP et la mortalité à 28 jours. La survie à 3, 6 et 12 mois était meilleure lorsque la PEP minimale et moyenne étaient plus élevées, et la driving pressure (DP) plus basse. Il n'était pas possible de statuer par manque de données, sur la survenue d'une IRC, l'instauration ou la poursuite d'une EER et la qualité de vie des patients à court et moyen terme.

Conclusion : L'application des hauts niveaux de PEP lors de la VM était associée à la survenue d'IRA lors de la prise en charge en réanimation d'un SDRA d'origine respiratoire. Elle était également associée à plus d'EER. Son impact sur la morbi-mortalité et le devenir de ces patients n'a pu être évalué à moyen terme du fait d'un grand nombre de données manquantes. Compte tenu des conséquences à moyen long terme d'une IRA acquise en réanimation, y compris chez ceux ayant eu une récupération complète de la fonction rénale, des études prospectives ultérieures, incluant un suivi systématisé en post réanimation de la fonction rénale à l'aide d'outils simples, s'avèrent nécessaires pour consolider les résultats.

INTRODUCTION :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA), caractérisée par la majoration de la créatinine et/ou la diminution significative du débit d'urine au cours d'un intervalle de temps donné, est une complication fréquente et bien connue des services de réanimation, au sein desquels sa prévalence y est particulièrement élevée, de l'ordre de 40%. Les atteintes les plus sévères, touchant environ 20% des patients (1,2), peuvent nécessiter une prise en charge particulièrement agressive avec la mise en place d'une technique d'épuration extra rénale. Cette dysfonction rénale a un impact majeur sur la morbi-mortalité, aussi bien lors de la prise en charge initiale qu'à distance de l'hospitalisation. En effet, les lésions rénales engendrées par l'IRA ne sont à ce jour accessibles à aucun traitement curatif et entraînent un sur-risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC), dans les mois et années qui suivent. Le risque est alors de progresser vers une insuffisance rénale terminale, impliquant l'instauration d'une suppléance d'organe à vie et entraînant des coûts majeurs de santé publique. La mortalité actuelle de ces patients est quant à elle non négligeable, puisqu'elle concerne 45 à 70% des individus présentant une IRA à l'hôpital et en réanimation (3).

Dans ce contexte il nous paraît indispensable de prévenir et d'optimiser l'ensemble des facteurs pouvant concourir à la survenue d'une IRA au sein des services de réanimation. Ces mesures s'imbriquent dans un objectif global, de diminution de la morbi-mortalité, de diminution des durées de séjour, d'amélioration du pronostic fonctionnel et vital de nos patients, mais aussi de diminution des coûts de santé publique en lien avec une pathologie de longue durée.

Une multitude de facteurs ont à ce jour été identifiés comme étant pourvoyeurs, ou favorisant, la survenue d'une IRA (4). Nous pouvons citer dans un premier temps les facteurs liés à l'âge avancé, au terrain et aux comorbidités du patient, notamment le patient diabétique ou encore le patient hypertendu pouvant présenter des altérations de la fonction rénale à type de néphropathie diabétique ou de néphro-angiosclérose. Ces atteintes bien que pouvant évoluer à bas bruit, favorisent la survenue d'une IRA à l'occasion d'une agression aiguë.

D'autre part, le rein est sujet à de très nombreuses agressions au cours d'un séjour en réanimation, en effet il est mis à rude épreuve notamment lors de la survenue d'un sepsis et d'une hypovolémie associée, mais aussi à l'occasion d'une hypoxie prolongée, sans oublier les différentes drogues néphrotoxiques fréquemment utilisées, comme les antibiotiques et notamment les aminosides. La surcharge hydrosodée, possiblement due à un remplissage agressif initial, peut quant à elle induire une congestion rénale et entraîner une hypoperfusion, délétère pour cet organe.

Outre ces facteurs communément admis, il existe d'autres paramètres, tels que la ventilation mécanique (VM), identifiée dans plusieurs études comme étant un facteur de risque indépendant de survenue d'IRA (5–7). En effet, plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été mis en évidence dans des études sur l'animal (3), et lors de recherches chez l'humain (8–11).

Dans un premier temps, à la diminution du retour veineux, responsable d'une baisse de la précharge du ventricule droit, s'associe l'augmentation des pressions intrathoraciques responsables de la compression des structures vasculaires pulmonaires et médiastinales induisant une majoration de la post charge. Ces deux

mécanismes mènent alors à une diminution du débit cardiaque, d'où une diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) (12,13), puis du débit sanguin rénal et enfin du débit de filtration glomérulaire (DFG) (11,14,15), menant inexorablement à une hypoperfusion rénale. Les effets sont d'autant plus marqués qu'il existe préalablement des pressions de remplissage basses, comme c'est souvent le cas chez les patients de réanimation en contexte d'hypovolémie et de vasoplégie importante.

La gêne au retour veineux, induit par la ventilation mécanique souvent associée à une majoration de la pression veineuse centrale (PVC), mène quant à elle à une congestion rénale. En outre, une redistribution du débit sanguin rénal vers les parties juxtamédullaires, aux dépens des zones corticales, a aussi été mise en évidence sous VM (16).

De plus, des réactions neuro-hormonales surviennent sous VM, sous forme de sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), d'inhibition du peptide natriurétique et d'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) avec comme conséquence une rétention hydrosodée, responsable elle aussi d'une congestion rénale (6). De même, le relargage de médiateurs inflammatoires, en relation avec la VM, jouerait également un rôle dans l'atteinte rénale (12,17).

L'ensemble de ces mécanismes physiopathologiques, en lien avec les pressions positives appliquées par le respirateur, sont susceptibles de provoquer une agression rénale et par conséquent de favoriser la survenue d'une IRA en réanimation.

La VM résulte du réglage de plusieurs paramètres, néanmoins il existe peu d'études à ce jour et à notre connaissance, qui prennent en compte indépendamment ces paramètres ventilatoires. De plus, les seules publications existantes ont des résultats contradictoires (5,12,16,18).

De ce fait, compte tenu de tous les mécanismes de survenue d'IRA, liés à la VM, il semble pertinent d'en optimiser les paramètres, afin de protéger le système néphrologique des patients, de diminuer la prévalence de l'IRA et la morbi-mortalité qui en découle.

Nous avons donc, dans cette étude, choisi de nous intéresser tout particulièrement à un paramètre ventilatoire bien connu et souvent sujet à des manipulations quotidiennes voire pluriquotidiennes de la part des médecins réanimateurs : la pression expiratoire positive (PEP). La PEP est un facteur essentiel de la VM, invasive ou non. Elle permet l'optimisation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) en appliquant une pression positive à la fin de chaque expiration, permettant ainsi le maintien des alvéoles ouvertes. D'une part, la PEP permet de lutter contre l'atélectraumatisme, l'atélectasie, le dé recrutement, et d'autre part elle permet de diminuer la charge du travail respiratoire chez le patient atteint de bronchopathie chronique obstructive (BPCO), et ainsi d'optimiser l'oxygénation.

Ces dernières décennies, de nombreuses études se sont intéressées au maniement de ce paramètre ventilatoire, notamment dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Par exemple, l'étude de Jon-Emile S.Kenny, portant sur les manœuvres de recrutement en escalier avec un titrage de la PEP, montrait que cette variation de la PEP pouvait être pourvoyeuse d'une hypotension artérielle, d'où un risque d'hypoperfusion rénale et donc de survenue d'une IRA (13). D'autres études ont recherché l'existence d'un seuil idéal de PEP, afin d'optimiser l'oxygénation au cours de

la prise en charge du SDRA, à l'aide du monitoring de la pression de plateau (Pplat) et de la pression motrice (19). Nous constatons que les niveaux de PEP utilisés au cours de cette étude sont particulièrement hétérogènes, avec des chiffres compris entre 5 et 20 cmH₂O. Ces valeurs, singulièrement élevées, sont le témoin de très hauts niveaux de PEP parfois utilisés afin d'améliorer l'état respiratoire du patient, et pouvant entraîner des répercussions hémodynamiques et rénales.

Pour rappel, le SDRA est une entité clinico-radiologique fréquemment rencontrée en réanimation, dans environ 10% des cas, et chez 25% des patients sous ventilation mécanique. Les patients atteints de SDRA représentent avant tout une population hétérogène avec des causes multiples, respiratoires ou non. Il s'agit d'un syndrome et non d'une maladie. De nos jours, environ 25% des patients ont une forme légère de SDRA, tandis que les 75% restants présentent une forme modérée ou sévère (20). Il est défini comme un œdème pulmonaire lésionnel, survenant à la suite d'une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo interstitielle. Cette augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire s'associe à une inflammation pulmonaire intense et aboutit à une hypoxémie majeure, à l'origine d'une mortalité importante, de l'ordre de 30 à 45% selon les études. La reconnaissance de cette entité a été précisée lors de la conférence de Berlin de 2012 (21) et repose actuellement sur les quatre critères suivants : 1) la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë, évoluant depuis moins d'une semaine, 2) responsable d'une hypoxémie plus ou moins sévère avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300 mmHg, 3) l'apparition d'opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique, par exemple une radiographie thoracique et pour finir, 4) le diagnostic ne peut être posé qu'après l'exclusion d'un œdème d'origine hydrostatique en rapport avec une insuffisance cardiaque gauche congestive.

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge thérapeutique du SDRA repose sur le traitement de la cause, du facteur déclenchant, et sur la VM. La VM a pour objectif le maintien d'une oxygénation correcte et la prévention du volo traumatisme. C'est une ventilation dite protectrice, qui va limiter des potentielles lésions surajoutées par la VM, imputables à des volumes courants trop importants (22,23), en privilégiant des petits volumes courants (6-8mL/kg du poids idéal théorique). Ces derniers sont associés à une PEP optimisée et titrée par la surveillance de la pression alvéolaire (pression de plateau), à maintenir en-dessous de 28-30 cmH₂O, et de la pression motrice (pression de plateau-PEP), à maintenir en-dessous de 15 cmH₂O. Ce monitoring ciblé des pressions sur le respirateur a permis de diminuer la mortalité des patients sous VM (24). Les études et recommandations scientifiques concernant l'optimisation de la VM des patients atteints de SDRA, se sont ainsi multipliées au cours des dernières années, privilégiant la ventilation protectrice à petits volumes, associée au recrutement alvéolaire à travers de plus hauts niveaux de PEP et des manœuvres de recrutements (25–30). Par ailleurs, la pandémie à SARS-CoV2 d'échelle mondiale depuis plusieurs années, a engendré l'essor d'études sur la meilleure façon de ventiler ces patients atteints de SDRA d'origine respiratoire. Certaines spécificités sont propres au SARS-CoV-2, telle qu'une compliance plus importante à la phase initiale du SDRA, avec une meilleure capacité de recrutement à des niveaux de PEP moindres, environ autour de 8 selon l'équipe de Roesthuis (31–34).

Il en résulte que les niveaux de PEP appliqués au cours de la prise en charge d'un SDRA sont souvent supérieurs aux niveaux de PEP retrouvés au cours d'une VM plus « conventionnelle ». En effet, les niveaux de PEP rencontrés chez des poumons dits

sains restent relativement homogènes et se situent généralement autour de 5 cmH₂O (bien qu'ils puissent être majorés à 6-8 cmH₂O chez des patients obèses, afin de lutter contre l'atélectasie). Or il n'est pas rare d'appliquer des niveaux de PEP oscillants entre 10 et 20 cmH₂O au cours de la prise en charge d'un SDRA, sans qu'il n'y ait de valeur idéale établie.

De ce fait dans notre étude, nous avons voulu savoir s'il y avait un lien entre l'application des hauts niveaux de PEP et la survenue d'une IRA en réanimation. Pour cela nous avons choisi une catégorie de patients ventilés, les SDRA, soit 25% des patients de réanimation sous VM. Ils sont quasi exclusivement ventilés avec des hauts niveaux de PEP, dans le but d'améliorer l'oxygénation, mais avec des valeurs variables et très hétérogènes, en fonction du monitoring des pressions alvéolaires et motrices. Ils s'avéraient donc être les candidats idéaux pour répondre à notre problématique.

En effet, au vu de l'ensemble des données physiopathologiques de la PEP lors de la VM, il semble envisageable que l'application d'une PEP élevée puisse favoriser des conséquences hémodynamiques, cardiaques, hormonales et inflammatoires avec pour conséquence la survenue d'une IRA.

Cette hypothèse a déjà été explorée. Cependant ces études peu nombreuses restent contradictoires. Certaines d'entre elles retrouvent néanmoins une corrélation entre la survenue d'IRA et la PEP, comme l'étude rétrospective observationnelle de D. Ottolina, et al (18). Elle a analysé la survenue d'une IRA chez des patients atteints de SARS-CoV-2, hospitalisés en soins intensifs, en considérant plusieurs groupes de PEP (basse PEP avec une médiane à 9.6 cmH₂O, moyenne PEP avec une médiane à 12 cmH₂O et haute PEP pour une médiane à 14.7 cmH₂O). Leur recherche montrait que plus la PEP était élevée plus l'incidence de l'IRA était importante avec respectivement une incidence de 16% pour le groupe basse PEP, 38% pour le groupe moyenne PEP et 59% pour le groupe haute PEP. L'étude restait significative en analyse multivariée. La principale hypothèse avancée sur le plan physiopathologique était une stase veineuse avec hypoperfusion rénale et diminution de la filtration glomérulaire en relation avec une PEP élevée. Une seconde étude, menée par T. Tavares et al (16), sous la forme d'une cohorte rétrospective cherchait à évaluer les paramètres ventilatoires chez des SDRA présentant une IRA et leurs possibles relations. Les résultats montraient qu'une basse compliance et qu'un haut niveau de PEP étaient associés de façon significative à la survenue d'une IRA sévère. En effet chaque majoration de 1 cmH₂O de la PEP augmentait le risque d'IRA de 5%. Cependant, il n'y avait pas de lien prouvé entre la majoration de la PEP et la modification de paramètres hémodynamiques tels que la PVC. D'autres études ne mettaient en évidence aucun lien entre des variations de niveaux de PEP et la survenue d'une IRA. C'est par exemple le cas de la méta-analyse réalisée par J. van den Akker et al (5), qui regroupait 31 études au total. Elle identifiait la VM comme étant un facteur de risque d'IRA (en plus des facteurs bien connus tels que l'hypotension, le sepsis, l'administration de produits de contraste ou encore d'antibiotiques), mais ne retrouvait pas de lien entre la modification du volume courant ou du niveau de PEP et la survenue d'une IRA. Il en était de même pour l'étude rétrospective de R. Lombardi et al (12), qui incluait des patients sous VM depuis au moins 24h avec une fonction rénale normale à l'entrée. L'étude n'a pas pu montrer d'association forte entre les paramètres ventilatoires et la survenue de l'IRA, cependant seulement 3% des patients étaient atteints de SDRA et la PEP n'était en moyenne que de 6.4 cmH₂O.

Au regard des connaissances scientifiques actuelles, de l'impact connu de la VM sur la fonction rénale et de l'importance de la gestion du niveau de PEP au quotidien chez nos patients de réanimation, il nous paraissait indispensable de mener une étude se focalisant sur ce paramètre ventilatoire afin d'en évaluer le retentissement sur la fonction rénale.

De plus, dans le cadre de notre étude, nous souhaitions nous affranchir du plus grand nombre possible de facteurs de confusion. Or, le SDRA est une entité à étiologies multiples, qui peuvent à elles seules être pourvoyeuses d'IRA. En effet, il peut s'agir d'atteintes respiratoires primitives, telles qu'une infection respiratoire bactérienne ou virale, une inhalation de liquide gastrique ou bien l'inhalation d'eau au cours d'une noyade. Ces atteintes, d'origine respiratoires, sont caractérisées par une atteinte du versant épithélial de la membrane alvéolo interstitielle. A l'inverse, il peut s'agir d'une atteinte extra respiratoire, portant davantage sur le versant endothélial de la membrane alvéolo interstitielle, responsable d'un SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique) si intense, qu'il en découle dans un second temps une agression pulmonaire responsable de la survenue d'un œdème lésionnel avec pour conséquence un SDRA. Cet état de SIRS est rencontré par exemple au cours d'une pancréatite aiguë, de brûlures étendues, d'un polytraumatisme mais aussi dans le cadre d'atteintes obstétricales telles que l'embolie amniotique.

Ces étiologies extra respiratoires sont à l'origine d'une réaction inflammatoire intense multi systémique, pouvant toucher non seulement l'appareil respiratoire, mais aussi l'ensemble des organes et particulièrement le rein. C'est en s'appuyant sur ces facteurs d'agression rénale, que nous avons décidé d'exclure les patients présentant un SDRA d'origine extra respiratoire dans notre étude.

Notre objectif est donc de déterminer la relation entre des niveaux de PEP élevés et la survenue d'une IRA chez un patient ventilé en réanimation dans le cadre d'un SDRA d'origine respiratoire, avec pour but de préserver la fonction rénale et de diminuer ainsi la morbi-mortalité par l'optimisation des paramètres ventilatoires dans le cadre de la prise en charge du SDRA.

De plus, le caractère innovant de notre recherche repose sur l'inclusion dans une même étude de patients atteints de SDRA imputables au SARS-CoV2 et de SDRA secondaires à une autre agression respiratoire. Sachant que la quasi-totalité des études ne sont, à notre connaissance, pertinentes que pour les patients contaminés par le SARS-CoV2. En effet, l'étude de D.Ottolina et al (18) cible uniquement les patients atteints de SARS-CoV2, tandis que celle menée par A. Fogagnolo et al (35) inclut des SDRA "SARS-CoV2" et des SDRA "classiques", mais ne suggère une corrélation linéaire entre la majoration de la PEP et l'augmentation de l'index de résistivité rénale que chez des patients présentant un SDRA SARS-CoV2.

Notre étude portait donc sur la recherche de l'impact du niveau de PEP sur la survenue d'une IRA, selon les critères de KDIGO, chez un patient ventilé depuis 48h ou plus pour un SDRA d'origine respiratoire. Elle a été menée de façon rétrospective et bicentrique. Les objectifs secondaires évaluaient le lien entre les niveaux de PEP appliqués au cours de la VM et la survie, la persistance d'une insuffisance rénale à moyen long terme, le maintien d'une EER jusqu'à 1 an après la sortie de réanimation, ainsi que l'autonomie des patients jusqu'à 18 mois après leur sortie afin d'estimer leur qualité de vie. L'étude étant rétrospective, il n'a pas été possible d'évaluer la qualité

de vie par la mesure la plus couramment utilisée et standardisée, le formulaire abrégé Short-Form Health Survey 36 (SF-36) (36).

MATERIELS ET METHODES :

I- CADRE DE L'ETUDE :

a) Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, analytique, rétrospective, bicentrique, menée au sein du service de réanimation polyvalente du centre hospitalier de Roubaix et du service de Médecine Intensive et Réanimation du centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRU de Lille).

b) Population étudiée :

Critères d'inclusion :

- Patient majeur, âgé de 18 ans ou plus.
- Hospitalisé entre 2012 et 2023 au sein du service de réanimation médicale de Lille ou du service de réanimation polyvalente de Roubaix, dans le cadre d'un SDRA, selon les critères de Berlin (annexe 1).
- L'étiologie initiale du SDRA doit être respiratoire, liée ou non au SARS-CoV2.
- Nécessitant une intubation et une VM pour une durée minimale de quarante-huit heures.

Critères d'exclusion :

- Insuffisance rénale chronique préexistante, définie par la diminution irréversible du DFG, résultant soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique, soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë.
- Insuffisance rénale aiguë définie par les critères de KDIGO (annexe 2), avant l'instauration de la ventilation mécanique et après restauration d'une volémie efficace par un remplissage vasculaire adapté. *[NB : certains patients peuvent présenter à l'entrée en réanimation une majoration de la créatinine, d'origine multifactorielle, (sepsis, déshydratation ...), rapidement corrigée par simple optimisation de la volémie dès les premières heures suivant l'admission.]*
- Défaillance multiviscérale à l'entrée, définie par une atteinte extra respiratoire sévère et/ou par des doses croissantes de noradrénaline ne permettant pas de stabiliser l'état hémodynamique du patient. *(NB : patient nécessitant souvent une introduction de noradrénaline devant l'administration de drogues hypnotiques hypotensives.)*
- Patient sous tutelle.
- Opposition exprimée par le patient de l'utilisation de ses données dans le cadre d'un protocole de recherche.

c) Objectifs de l'étude :

L'objectif de l'étude est d'établir l'impact des niveaux de PEP élevés sur l'apparition d'une IRA.

Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude est de répertorier à quel niveau de PEP survient une IRA, selon les critères de KDIGO, chez un patient ventilé depuis au moins 48 heures pour un SDRA respiratoire, SARS-CoV2 ou non.

Objectifs secondaires :

Lien entre le niveau de PEP et :

- La mortalité à 28 jours d'hospitalisation en réanimation.
- La mise en place d'une EER au cours du séjour en réanimation.
- Une IRC à moyen terme (6 mois) définie par une diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG), inférieur à 60 ml/ min/1,73 m².
- Le maintien d'une EER à 3 mois, 6 mois et 12 mois.
- La survie à 3 mois, 6 mois et 12 mois.
- L'évolution de la qualité de vie des patients à 3 mois, 12 mois et 18 mois de leur séjour en réanimation par les scores d'autonomie tels que : « Performance status » (annexe 3), « Indice de Karnofsky » (annexe 4) et « Indice de Barthel » (annexe 5).

II- CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES :

La recherche portant sur la réutilisation des données existantes, celle-ci est qualifiée de recherche n'impliquant pas la personne humaine.

Le projet a été mené conformément au règlement UE 2016/679 du 27 avril 2016 dit Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

La recherche a été reconnue conforme par le CH de Roubaix à la méthodologie de référence MR-004 éditée par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté). Elle a été enregistrée au registre des traitements de l'établissement.

La recherche a été présentée au Comité d'Ethique Interne du CH de Roubaix le 23 juin 2022 et a reçu un avis favorable.

Information des patients :

Concernant le centre hospitalier de Roubaix :

- Pour les patients hospitalisés après janvier 2020, une note d'information spécifique à l'étude était disponible sur le site du promoteur pendant toute la durée de l'étude : <http://www.ch-roubaix.fr/la-recherche-initiee/>. Celle-ci comportait un coupon-réponse d'opposition dans le cas où le patient refusait l'utilisation de ses données à des fins de recherche.
- Pour les patients hospitalisés avant janvier 2020, une note d'information, leur expliquant brièvement l'étude menée et son intérêt, était adressée à leur

dernière adresse connue, avec un délai de trois semaines pour s'opposer à cette recherche.

Concernant le centre hospitalier régional universitaire de Lille : Un livret d'accueil est systématiquement remis aux patients ou/et à leurs proches lors de leur entrée en réanimation. Ce livret stipule que les données, d'un patient admis sur le pôle du service de Médecine Intensive et Réanimation, sont susceptibles d'être utilisées pour une étude, et que chacun est libre d'y faire opposition.

Par extension des dispositions de la MR-004, pour les patients décédés, et pour lesquels nous en avons eu la certitude, l'information ne pouvant être délivrée, nous avons pu utiliser les données de ces patients conformément au point 2.5.1 du Titre II de la MR- 004. Cette utilisation des données a pu avoir lieu après vérification que le patient ne s'y était pas opposé de son vivant.

Traitement et anonymisation des données :

Le traitement des données a été réalisé conformément aux dispositions de la loi Informatique et Liberté du 06 janvier 1978 et du RGPD.

Les patients ont été identifiés via un numéro unique dans l'étude et seul l'investigateur du centre détenait la table des correspondances entre ces numéros et l'identité des participants à la recherche.

Le recueil de données en lui-même a été réalisé sur un tableur Excel. Ce tableau a été pseudonymisé en fonction de la liste de correspondance des patients détenue par l'investigateur sans qu'il n'y soit fait mention des noms, prénoms ou dates de naissance des patients.

Ce tableur a été stocké sur les serveurs du Centre Hospitalier de Roubaix, gestionnaire du projet.

Par extension de la méthodologie de référence MR-004 établit par la CNIL et à laquelle l'étude se déclare conforme, la base de données constituée sera conservée dans les systèmes d'information du Centre Hospitalier de Roubaix pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude (ou, à défaut, à la date de signature du rapport final de l'étude). Puis, la base de données sera archivée pendant 5 ans maximum au sein de l'établissement. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

III- RECEUIL DES DONNEES :

BASES DE DONNEES UTILISEES :

Le screening de la population étudiée a été réalisé à partir des dossiers médicaux, informatisés ou non, des patients ayant séjournés au sein de la réanimation polyvalente du Centre Hospitalier de Roubaix et de la réanimation médicale du CHRU de Lille, entre 2012, année marquant l'apparition des critères de Berlin concernant le SDRA et avril 2023. Afin de cibler les patients étant susceptibles de correspondre à nos critères d'inclusion, nous nous sommes aidés des cotations réalisées par les

médecins en charge des patients durant leur séjour en réanimation, en suivant la Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé 10^{ème} révision connue sous le nom de CIM 10 (OMS Genève 1993).

Nous avons ainsi utilisé les codes suivants afin de préciser les patients potentiellement éligibles.

- J80 : SDRA
- J189 : Pneumopathie, sans précision
- J960 : Insuffisance respiratoire aiguë
- J9600 : Insuffisance respiratoire aiguë de type I (hypoxique).
- GLLD004 : Ventilation mécanique intratrachéale avec pression expiratoire positive [PEP] supérieure à 6 et/ou FiO₂ supérieure à 60%, avec technique de décubitus ventral alterné par 24 heures
- GLLD008 : Ventilation mécanique intratrachéale avec pression expiratoire positive [PEP] supérieure à 6 et/ou FiO₂ supérieure à 60%, par 24 heures

Après identification des SDRA d'origine respiratoire, nous avons recherché la présence de critères d'exclusion, tels que la présence d'une IRA à l'arrivée dans le service.

Nous n'avons retenu que les patients qui remplissaient les critères d'inclusion. L'extraction des données des dossiers médicaux s'est faite de façon rétrospective et pseudonymisée.

Dans le service de réanimation polyvalente du centre hospitalier de Roubaix, le recueil des données s'est fait à partir du logiciel ICCA (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips Healthcare*), ainsi que du logiciel EASILY pour les patients hospitalisés après mai 2021 (date d'informatisation du service). Pour les patients admis avant cette date, le recueil des données a été effectué par le biais du logiciel EASILY et des dossiers papiers.

Dans le service de Médecine Intensive et de Réanimation du CHRU de Lille, le recueil des données a été réalisé à partir du logiciel ICAA ainsi que du logiciel SILLAGE.

DONNEES CLINICO-DEMOGRAPHIQUES :

Sexe, âge, IMC (index de masse corporelle en poids/taille²), intoxication éthylique et tabagique.

Comorbidités et antécédents : anémie, cancer, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire, diabète insulino-requérant ou non insulino-requérant, hypertension artérielle (HTA), prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs à l'angiotensine de type II (ARAII) en traitement de fond, insuffisance cardiaque chronique avec FEVG < 50%, coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), athéromatose des artères rénales, insuffisance respiratoire chronique. Index de comorbidités de Charlson (annexe 6).

Données biologiques : Créatinine de base à l'état stable si connue.

Mode de vie et autonomie : Indice de Karnofsky et Performance status avant l'entrée en réanimation.

DONNEES CONCERNANT L'ENTREE EN REANIMATION :

Pathologies respiratoires responsables du SDRA divisées en plusieurs catégories :

- Pneumopathie communautaire :
 - o Bactérienne
 - o Virale
 - SARS-CoV-2
- Pneumopathie nosocomiale.
- Pneumopathie d'inhalation.
- Pneumopathie autre.

Score de gravité : IGSII (*Index de Gravité Simplifié II*) (annexe 7).

DONNEES AU COURS DU SEJOUR EN REANIMATION :

Complications :

- Infectieuses
- Hémorragiques
- Thromboemboliques
- Ischémique
- Autres

Utilisation d'amines vasopressives à type de noradrénaline et à une dose supérieure à 0.1gamma/kg/min (37).

Données néphrologiques :

- Créatinine au cours des premières 24 heures, après optimisation de la volémie par un remplissage vasculaire adapté (mg/L).
- Survenue d'une IRA selon les critères de KDIGO (classe les IRA de 1 à 3 en prenant compte de l'ascension de la créatinine sur une période donnée et de la diurèse par unité de temps).
- Créatinine (mg/L), urée (g/L), diurèse (mL/24h) et protéinurie (mg/24h) au diagnostic de l'IRA.
- Score KDIGO le plus péjoratif au cours du séjour.
- Créatinine (mg/L), urée (g/L) et diurèse (mg/24h) les plus sévères au cours du séjour.
- Identification des cas où l'IRA est uniquement diagnostiquée sur l'oligo anurie (mL/24h) sans majoration significative de la créatinine.
- Délai entre la mise sous VM et la survenue de l'IRA (jours).

- Délai entre la PEP la plus haute et la survenue de l'IRA (jours).
- Mise en place d'une EER.
- Type d'EER (CVVH, HDI) et durée (jours)
- Administration de médicaments néphrotoxiques (annexe 8), administration de diurétiques.

Données ventilatoires :

- Durée de la VM (jours).
- Volume courant minimal et maximal selon le poids idéal théorique (mL/kg).
- P/F le plus sévère, exprimant le rapport entre la PaO₂ (mm Hg) et la FiO₂ (%).
- Utilisation de curare, de décubitus ventral (DV) et de monoxyde d'azote (NO).
- PEP minimale, PEP maximale, durée de la PEP maximale (jours), présence d'une PEP >12 cmH₂O, PEP moyenne, en VAC.

DONNEES CONCERNANT LE SUIVI DES PATIENTS A COURT ET MOYEN TERME :

Données néphrologiques :

- KDIGO à la sortie de la réanimation.
- Créatinémie à la sortie de réanimation, à 3, 6 et 12 mois (mg/L).
- Protéinurie à la sortie de réanimation (mg/24h).
- IRC à 6 mois.
- EER à 3, 6 et 12 mois.

Données concernant l'autonomie :

- Indice de Karnofsky à 3, 12 et 18 mois.
- Indice de Barthel à 3, 12 et 18 mois.
- Performance Status à 3, 12 et 18 mois

Données concernant la survie :

- Réadmission en réanimation.
- Mortalité à 28 jours de l'entrée en réanimation.
- Survie à 3, 6 et 12 mois.

IV- ANALYSE STATISTIQUE :

Nous utilisons un risque alpha à 5% pour l'ensemble de l'étude, soit un petit p statistiquement significatif à 0.05.

Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de taux, tandis que les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et déviation standard en cas de distribution normale, ou par leur médiane et intervalle interquartile dans le cas contraire.

En ce qui concerne le nombre de sujets, nous avons inclus au sein de 2 centres tous les patients répondant à la définition du SDRA selon les critères de Berlin publiés en 2012 afin d'augmenter la puissance de notre étude. En effet, pour la réalisation d'une régression logistique, il est recommandé d'avoir un nombre de patients supérieurs à 15 par variable explicative, soit 210 patients au total.

Dans notre étude les variables explicatives, c'est-à-dire les facteurs de confusion, étaient les suivantes (4,38) : Un âge supérieur ou égal à 65 ans, un individu de sexe masculin, un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m², l'utilisation de drogues néphrotoxiques ou de diurétiques, la présence d'un diabète, d'une HTA sous IEC et/ou ARAII à domicile, d'une insuffisance cardiaque avec une FEVG inférieure à 50%, d'une athéromatose des artères rénales, d'une insuffisance hépato cellulaire, d'une anémie, d'un cancer, d'un myélome et une étiologie du SDRA étant le SARS-CoV2.

Concernant les objectifs de l'étude :

L'objectif principal correspond à la présence ou non d'une IRA, selon les critères de KDIGO chez un patient ventilé depuis au moins 48 heures.

On utilise une régression logistique multivariée prenant en compte les facteurs de confusion listés ci-dessus avec le calcul du risque relatif.

L'analyse multivariée se fait sur les différents facteurs de confusion.

Pour les objectifs secondaires, nous utilisons le test de Student comparant la moyenne de la PEP en fonction du critère de jugement qualitatif et le test du Chi² pour les variables qualitatives. Nous utilisons le coefficient de corrélation de Spearman pour étudier le lien entre la PEP et l'autonomie.

RESULTATS :

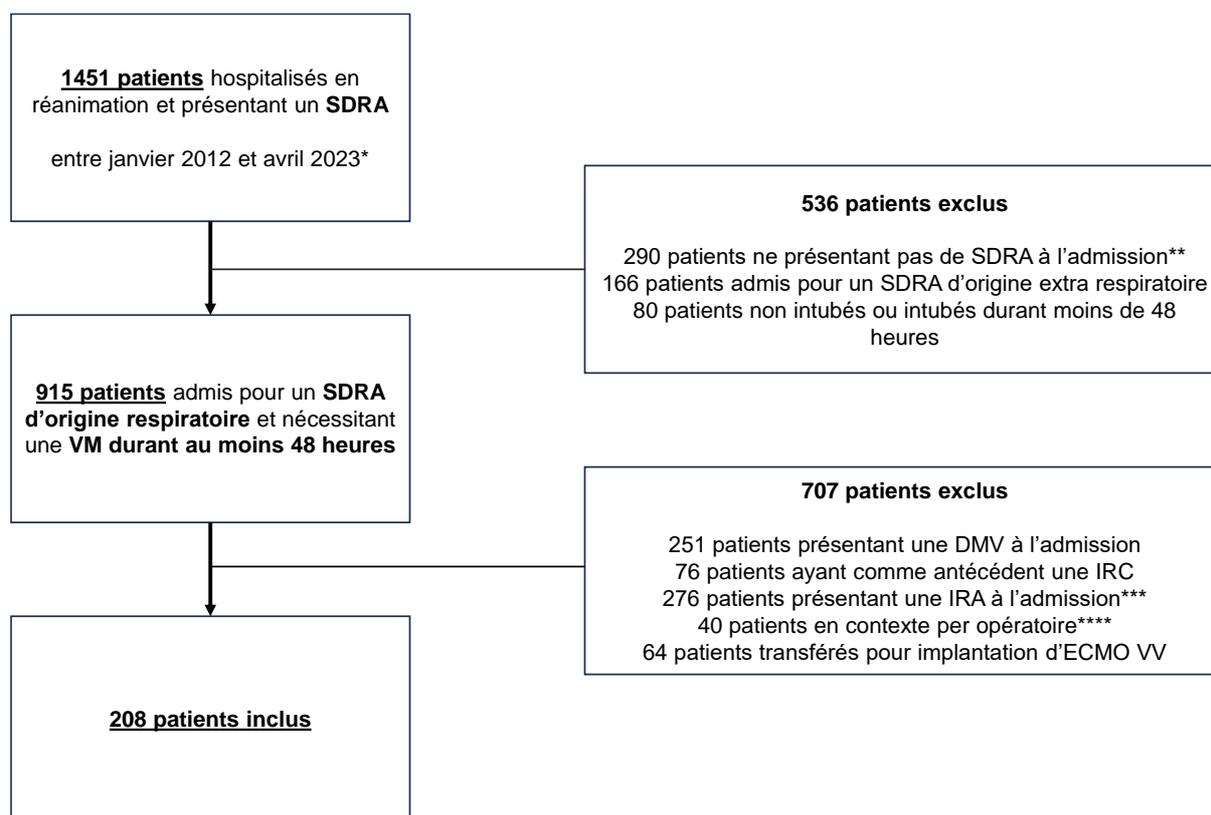
Durant la période s'étendant de janvier 2012 à avril 2023, 1451 patients ont présenté un SDRA au cours de leur hospitalisation, au sein de la réanimation polyvalente du CHR de Roubaix et du pôle MIR (Médecine Intensive Réanimation) du CHRU de Lille (**Figure 1**).

Au total, 536 patients étaient exclus d'emblée.

Parmi les 915 patients admis en réanimation dans le cadre d'un SDRA d'origine respiratoire, nécessitant une VM pour minimum 48 heures, 707 patients étaient exclus.

Au total, 208 patients ont pu être inclus et analysés (106 patients de la Réanimation du CHR de Roubaix et 102 patients du pôle MIR du CHRU de Lille).

Figure 1 : Diagramme de flux



SDRA: Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe, **VM:** Ventilation Mécanique, **DMV:** Défaillance Multiviscérale, **IRC:** Insuffisance rénale chronique, **IRA:** Insuffisance rénale aigüe, **ECMO VV:** Veino-Veinous Extracorporeal Membrane Oxygenation

* Au sein de la réanimation polyvalente du CHR de Roubaix et de la réanimation médicale du CHU de Lille, ** le SDRA étant alors une complication au cours du séjour en réanimation, ***, non réversible après optimisation de la volémie dans les premières 24 heures suivant l'admission, **** d'une chirurgie digestive ou thoracique

I- Description de la population étudiée :

Les caractéristiques des 208 patients sont décrites dans le **tableau 1**.

La majorité des patients étaient des hommes (n = 134, 64,4%), avec un âge moyen de 61,1 (12,31) ans, un IMC médian de 28 kg/m² [25 ;33], un tabagisme chez 29,95% (n = 62).

Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle, les antécédents respiratoires, le diabète et la prise au long cours d'IEC et/ou d'ARAII.

Ils avaient une autonomie plutôt préservée avec un indice de Karnofsky à 100% [70 ;100], un Performance Status à 0 [0 ;1] et un score de Charlson à 1,08 ±1,4.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée

	Population totale (=208)
<u>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES:</u>	
Sexe masculin, n (%)	134 (64,4)
Age (années)*	63 [55;70]
IMC (kg/m ²)*	28 [25;33]
Intoxication tabagique, n (%)	62 (29.95)
Intoxication éthylique, n (%)	28 (13.59)
<u>COMORBIDITÉS ET ANTÉCÉDENTS:</u>	
Anémie, n (%)	3 (1.44)
Néoplasie, n (%)	20 (9.62)
Cirrhose, n (%)	2 (0.96)
Diabète, n (%)	44 (21.15)
Diabète insulino-dépendant, n (%)	13 (6.25)
Hypertension artérielle, n (%)	81 (38.94)
IEC et/ou ARA II à domicile, n (%)	36 (17.31)
Coronaropathie connue, n (%)	17 (8.17)
Insuffisance cardiaque (FEVG<50%) , n (%)	4 (1.92)
AOMI, n (%)	13 (6,25)
Insuffisance respiratoire chronique , n (%)	61 (29.33)
Athéromatose artère rénale, n (%)	3 (1.44)
<u>INDICES D'AUTONOMIE :</u>	
Indice de comorbidités de Charlson**	1,08 (1,4)
Indice de Karnofsky*	100 [70;100]
Performance status OMS*	0 [0;1]

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage de l'effectif du groupe). Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane* [25^{ème} interquartile ; 75^{ème} interquartile] ou bien en moyenne** (déviat ion standard).

IMC: Indice de Masse Corporelle, IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARAII : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche, AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

II- Description du séjour en réanimation :

a. Données générales du séjour :

Les données générales du séjour en réanimation sont regroupées dans le **tableau 2**.

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 23 jours, avec un score IGSII médian de 37 [30 ; 48], et une durée d'hospitalisation globale de 39 jours.

L'étiologie principale du SDRA était virale avec une prépondérance pour le SARS-CoV2 dans 63% des cas.

L'IRA est survenue dans 53% des cas (n = 111). L'étiologie du SDRA, l'administration d'amines et la durée de séjour n'intervenaient pas dans la survenue de l'IRA.

En revanche une dose de noradrénaline supérieure à 0.1 gamma/kg/min était significativement plus fréquente chez les patients avec une IRA (p=0.045).

Chez les patients avec une IRA, les complications étaient plus fréquentes, notamment infectieuses, ischémiques, et hémorragiques. Parmi les complications infectieuses, la plus fréquente était la PAVM (Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique) diagnostiquée chez 62.5% des patients (n = 130).

On notait 17% (n = 35) de complications thrombo-emboliques, surtout sous forme de TVP (Thrombose Veineuse Profonde) et d'EP (Embolie Pulmonaire).

Tableau 2 : Données générales concernant le séjour en réanimation

	Population totale 208	Présence IRA 111 (53,37%)	Absence IRA 97 (46,63%)	p value
<u>DONNÉES GÉNÉRALES DU SÉJOUR EN RÉANIMATION:</u>				
Pathologie respiratoire				
Bactérienne, n (%)	42 (20,29)	22 (20,6)	20 (20)	
Inhalation, n (%)	6 (2,90)	4 (3,64)	2 (2,06)	
Virale, n (%)	143 (69,09)	76 (69,09)	67 (69,07)	
SARS-CoV-2, n (%)	131 (63,29)	65 (59,09)	66 (68,04)	0,23
Score IGSII *	37 [30;48]	39 [31;47]	37 [29;50]	0,82
Durée du séjour en réanimation (jours)**	23.35 (13.81)	24.5 (13.32)	22.03 (14.29)	0,20
Durée du séjour à l'hôpital (jours)**	39.32 (29.67)	40.16 (31.81)	38.41 (27.31)	0,68
Amines, n (%)	186 (89,42)	101 (90,99)	85 (87,63)	0,58
Noradrénaline >0,1µg/kg/min	152 (73,08)	88 (79,28%)	64 (65,98%)	0,045
Complications, n (%)	186 (89,2)	75 (77,32)	111 (100)	<0,01
Infectieuse, n (%)	145 (69,71)	88 (79,28)	57 (58,76)	<0,01
Hémorragique, n (%)	21 (10,10)	16 (14,41)	5 (5,15)	0,047
Thrombo-embolique, n (%)	35 (16,83)	23 (20,72)	12 (12,37)	0,16
Ischémique, n (%)	6 (2,88)	6 (5,41)	0 (0)	0,03
Implantation ECMO V-V, n (%)	13 (6,25)	8 (7,21)	5 (5,15)	0,75

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage de l'effectif du groupe). Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane* [25^{ème} interquartile; 75^{ème} interquartile] ou bien en moyenne** (déviatoin standard).

IGSII: *Indice de Gravité Simplifié*, ECMO V-V : *membrane d'oxygénation extracorporelle veino-veineuse*

b. Données et paramètres concernant la ventilation mécanique :

Les données concernant la VM sont détaillées dans le **tableau 3**.

Les patients ayant une IRA étaient ventilés plus longtemps avec une durée moyenne de VM de 19 jours \pm 11.52.

Tableau 3 : Données et paramètres ventilatoires

	Population totale 208	Présence IRA 111 (53,37%)	Absence IRA 97 (46,63%)	p value
DONNEES ET PARAMETRES RELATIFS A LA VENTILATION:				
Durée de la VM (jours)	17.6 (11.66)	19.05 (11.52)	15.93 (11.66)	0,050
Vt minimal (mL/kg)	5.97 (2.7)	5.77 (0.78)	6.19 (3.86)	0,29
Vt maximal (mL/kg)	6.8 (1.09)	6.81 (1.16)	6.8 (1.02)	0,94
PEP minimale (cmH20)	8.92 (2.93)	9.1 (2.88)	8.72 (2.99)	0,36
PEP maximale (cmH20)	14.11 (3.25)	14.98 (3.21)	13.11 (3.01)	<0,01
PEP moyenne (cmH20)	11.56 (2.87)	12.19 (2.96)	10.83 (2.59)	<0,01
PEP >12 cmH20, n (%)	136 (65.38)	84 (75.68)	52 (53.61)	<0,01
Durée PEP maximale (jours)	2.18 (1.91)	2.17 (1.73)	2.2 (2.12)	0,90
Driving pressure avec PEP la plus haute	12.72 (3.86)	12.59 (3.36)	12.87 (4.34)	0,61
P/F le plus sévère	86.34 (24.97)	83.93 (24.43)	89.1 (25.41)	0,14
Curares, n (%)	190 (91.35)	106 (95.50)	84 (86.60)	0,04
NO, n (%)	91 (43.75)	60 (54.05)	31 (31.96)	<0,01
Décubitus ventral, n (%)	163 (78.37)	96 (86.49)	67 (69.07)	<0,01

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage de l'effectif du groupe). Les valeurs quantitatives sont exprimées moyenne (déviations standard).

VM: Ventilation Mécanique, Vt: Volume courant sur le poids idéal théorique, PEP: Pression Expiratoire Positive, P/F: Rapport PaO2 sur FiO2, NO: Monoxyde d'azote

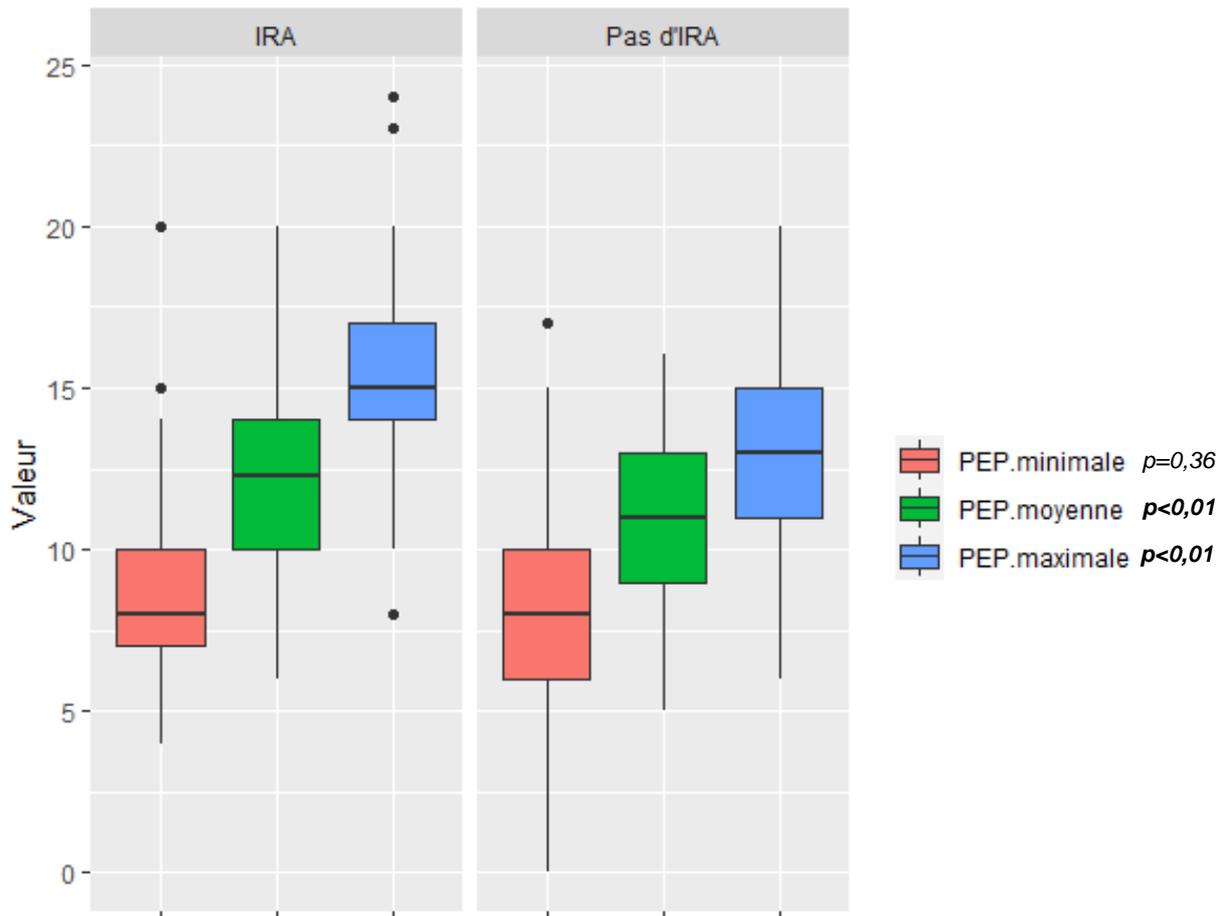
Critère de jugement principal :

Les patients avec une IRA avaient une PEP maximale et moyenne plus importantes. Les patients ventilés avec une PEP > 12 cmH₂0 développaient plus fréquemment une IRA.

Dans la population étudiée, la moitié avait une PEP supérieure ou égale à 15 cmH₂0 et parmi eux deux tiers ont développé une IRA. On notait une valeur maximale de la PEP à 24 cmH₂0 chez deux individus seulement.

La durée à laquelle était appliquée la PEP la plus élevée était en moyenne de 2 jours

Figure 2 : Diagramme en boîte : IRA selon la PEP



c. Données concernant la fonction rénale :

Les caractéristiques de la fonction rénale sont regroupées dans le **tableau 4**.

La créatinine, à l'entrée en réanimation était en moyenne de 7 mg/L, similaires entre les deux groupes.

Parmi les IRA (n=111), étaient classés KDIGO 1, 39% (n=43), KDIGO 2, 21 % (n=23) et KDIGO 3, 40% (n=45). Et parmi les KDIGO 3, 58% (n=26) ont nécessité une EER d'une durée moyenne de 10 jours. Chez les patients classés KDIGO 1, le diagnostic était posé dans 93% des cas sur une oligurie <0.5ml/kg/h sans majoration des chiffres de la créatinine, et avec une récupération rapide de la diurèse.

La protéinurie, disponible chez 98 des 111 patients présentant une atteinte rénale, était en moyenne de 0,7 g/24h.

Le délai moyen constaté entre la mise sous VM et la survenue de l'IRA était de 2,7 jours et celui observé entre la PEP la plus haute appliquée et la survenue de l'IRA de 12h.

Tableau 4 : Données relatives à la fonction rénale

	Population totale 208	Présence IRA 111 (53,37%)	Absence IRA 97 (46,63%)	p value
DONNEES RELATIVES A LA FONCTION RENALE:				
Créatinine à l'entrée (mg/L)**	7.34 (1.63)	7.55 (1.71)	7.11 (1.5)	0,052
Créatinine au diagnostic (mg/L)**		11.5 (5.44)		
Créatinine la plus haute (mg/L)**	14.42 (11.82)	20.02 (13.86)	8.01 (1.82)	<0,01
Urée au diagnostic (g/L)**		0.63 (0.32)		
Urée la plus haute (g/L)**	0.99 (0.66)	1.28 (0.76)	0.67 (0.24)	<0,01
Score KDIGO le plus sévère*		2 [1; 3]		
Diurèse au diagnostic (mL/kg/h)**		0.57 (0.6)		
Diurèse la plus faible (mL/kg/h)**	0.52 (0.24)	0.38 (0.18)	0.67 (0.2)	<0,01
IRA diagnostiquée sur oligo-anurie isolée, n (%)		40 (36.04)		
Diurèse correspondant à la PEP la plus haute, n (%)**	0.8 (0.48)	0.64 (0.4)	0.98 (0.5)	<0,01
Délai VM-IRA (jours)**		2.68 (3.39)		
Délai PEP la plus haute – IRA (jours)		0.51 (3.48)		
EER, n (%)		26 (23.42)		
Type d'EER				
HDI, n (%)		15 (13.51)		
CVVH, n (%)		15 (13.51)		
Durée EER (jours)		10.32 (7.56)		
Médicaments néphrotoxiques, n (%)	207 (99.52)	111 (100)	96 (98.97)	0,47
Diurétiques, n (%)	168 (80.77)	99 (89.19)	69 (71.13)	<0,01

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage de l'effectif du groupe). Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane* [25^{ème} interquartile; 75^{ème} interquartile] ou bien en moyenne** (déviation standard).

KDIGO: The Kidney Disease Improving Gloval Outcomes, IRA: Insuffisance Rénale Aigue, PEP: Pression Expiratoire Positive, VM: Ventilation Mécanique, EER: Epuration Extra Rénale, HDI: Hémodialyse Intermittente, CVVH: Hémofiltration veino-veineuse continue

Le paramètre PVC (Pression veineuse centrale) était disponible pour 24 des 111 patients ayant présenté une IRA. La valeur médiane était de 15 mmHg [14 ;17].

Les patients avaient reçu des médicaments néphrotoxiques dans 99% des cas. Les agents les plus fréquemment impliqués étaient les B-lactamines et les aminosides.

Les diurétiques étaient plus administrés chez les patients ayant présenté une IRA (p<0.01). Le furosémide était l'agent le plus utilisé suivi par l'acétazolamide.

III- Devenir des patients à court et moyen terme :

a. Survie de la population étudiée :

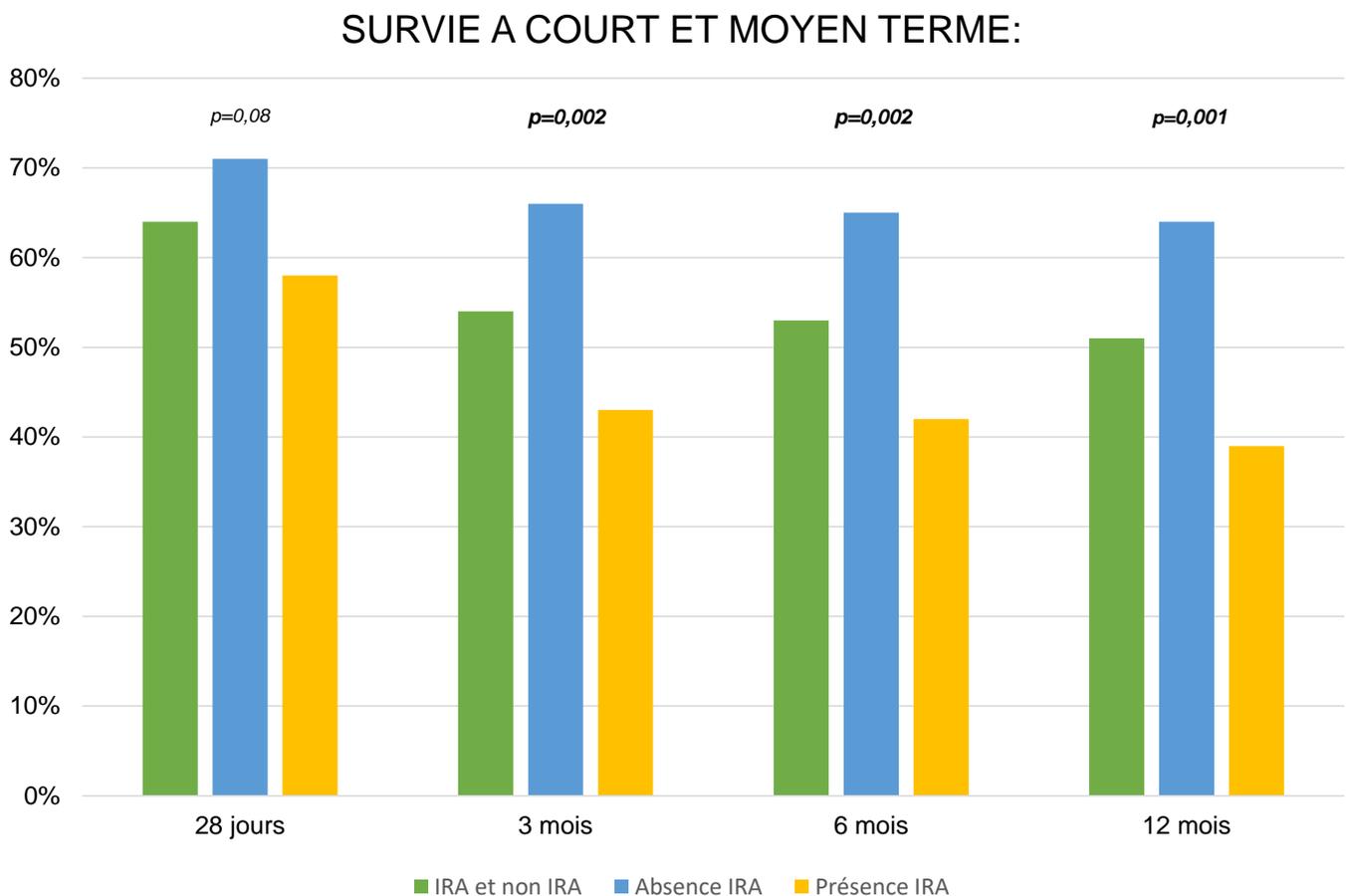
Le taux de mortalité globale à J28 était de 35,96% (n = 73).

La mortalité globale en sortie de réanimation est de 46,15 % (n=103) et parmi les patients ayant présenté une IRA elle était de 57,28 % (n=67).

Chez les patients KDIGO 3, 79% (n=35) d'entre eux étaient décédés au cours de leur séjour en réanimation.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes à J28, en revanche la survie était significativement meilleure à 3, 6 et 12 mois chez les patients n'ayant pas présenté d'IRA au cours de leur séjour en réanimation ($p < 0.01$) (**figure 3**).

Figure 3 : Histogramme de la survie à court et moyen terme



Les principales causes de décès en réanimation étaient la limitation et l'arrêt des thérapeutiques actives (n=54). Les autres causes de décès étaient par fréquence, la défaillance multiviscérale réfractaire malgré une prise en charge maximaliste (n=10), et la survenue d'un arrêt cardio circulatoire (2 embolies pulmonaires massives, 1 thrombose d'ECMO et 2 causes non retrouvées) (n=5). Les autres étiologies étaient 2 saignements intra cérébraux avec engagement et mort encéphalique, et 2 arrêts des soins sur la base de directives anticipées.

b. Evolution de la fonction rénale :

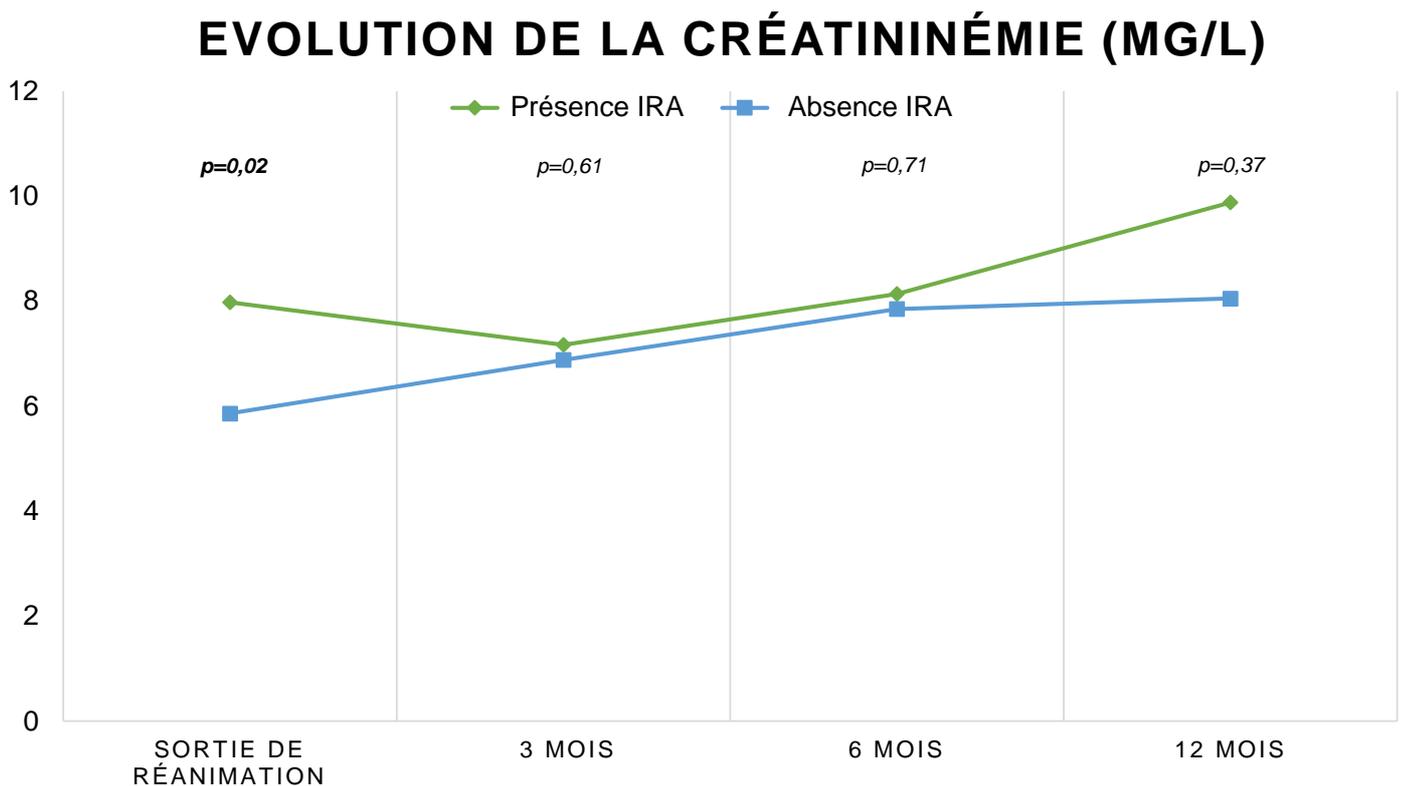
Dans le groupe de patients ayant présenté une IRA en réanimation, il y avait 44 survivants. Parmi eux, 25 % (n=11) avaient une IRA persistante à leur sortie de réanimation, soit 8 classés KDIGO 1, 2 KDIGO 2 et 1 KDIGO 3.

L'évolution de la créatininémie à moyen terme est représentée au sein de la **figure 4**.

Il n'y avait pas de différence concernant les chiffres de la créatinémie à 3, 6 et 12 mois, entre les patients ayant présenté une IRA au cours de leur séjour et ceux n'ayant pas présenté d'IRA. Cependant, les valeurs de la créatinine de la population globale n'étaient disponibles que pour 49 patients à 3 mois, 31 à 6 mois, et 21 à 12 mois.

N'étaient retrouvés avec des critères d'IRC à 6 mois que 2 patients, l'un était classé KDIGO 2 en sortie de réanimation et l'autre KDIGO 3. Le patient classé KDIGO 3 bénéficiait encore à 12 mois d'une épuration extra rénale débutée en réanimation.

Figure 4 : Courbe de l'évolution de la créatinine



c. Autonomie des patients :

Les scores concernant l'autonomie sont regroupés dans le **tableau 5**.

L'évaluation de l'autonomie des patients à 3, 12 et 18 mois par l'indice de Barthel, l'indice de Karnofsky et le Performance Status de l'OMS ne mettait pas en évidence de différence significative entre les groupes avec ou sans IRA, que les patients soient atteints de SARS-CoV-2 ou non.

Les patients semblaient avoir une meilleure autonomie à 18 mois de leur sortie de réanimation qu'à 3 mois.

Tableau 5 : Autonomie des patients à court et moyen terme

	Population totale 208	Présence IRA 111 (53,37%)	Absence IRA 97 (46,63%)	p value
DEVENIR DES PATIENTS A COURT ET MOYEN TERME :				
Indice de Barthel				
à 3 mois	96.26 (9.27)	95.13 (12.8)	97.12 (5.27)	0,08
à 12 mois	98.75 (3.28)	98.92 (2.92)	98.62 (3.57)	0,84
à 18 mois	99.17 (2.78)	99.44 (1.99)	98.96 (3.25)	0,58
Indice de Karnofsky				
à 3 mois	70.22 (13.33)	68.46 (10.89)	71.54 (14.87)	0,28
à 12 mois	82.41 (14.95)	83.24 (15.47)	81.74 (14.65)	0,85
à 18 mois	83.75 (14.87)	85.71 (15.2)	82.22 (14.6)	0,93
Performance status OMS				
à 3 mois	1.55 (0.79)	1.64 (0.74)	1.48 (0.83)	0,44
à 12 mois	0.92 (0.83)	0.92 (0.8)	0.91 (0.86)	0,92
à 18 mois	0.79 (0.79)	0.77 (0.77)	0.8 (0.81)	0,83

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (déviation standard).

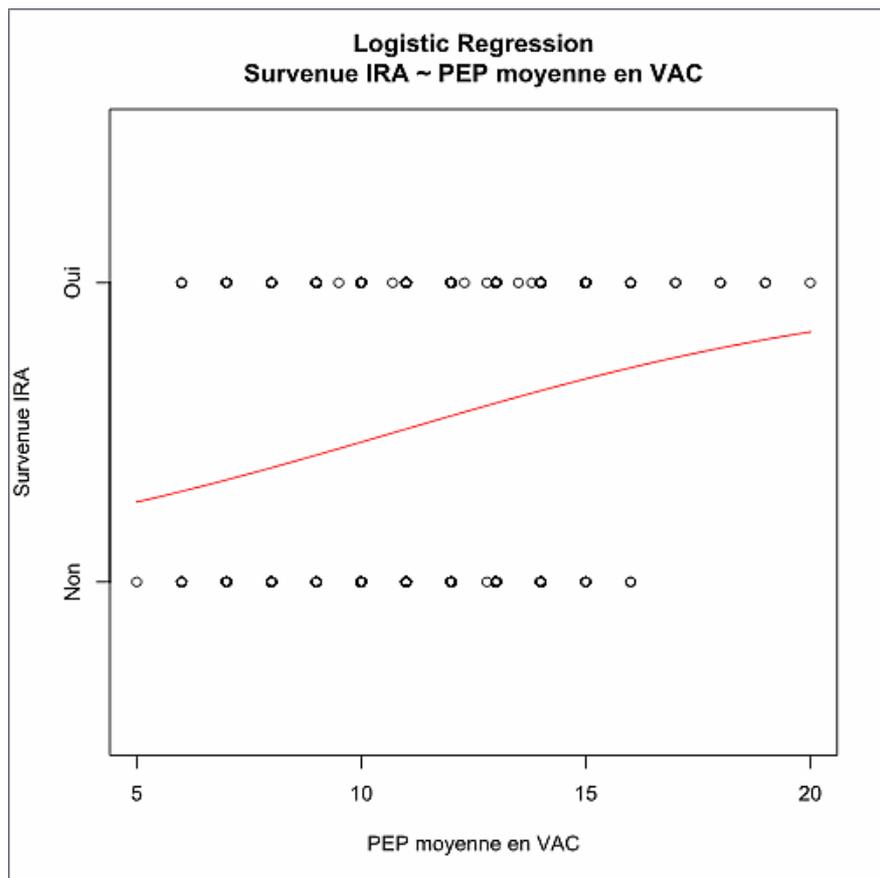
OMS: Organisation Mondiale de la Santé

IV- Régression logistique multivariée :

L'analyse en régression logistique multivariée apparaît dans la **figure 5 et 6**.

En analyse multivariée après ajustement des facteurs de confusion, une augmentation de 1 point de la PEP moyenne, appliquée lors de la VAC (Ventilation Assistée Contrôlée), augmentait de 1.22 fois le risque de survenue d'une IRA.

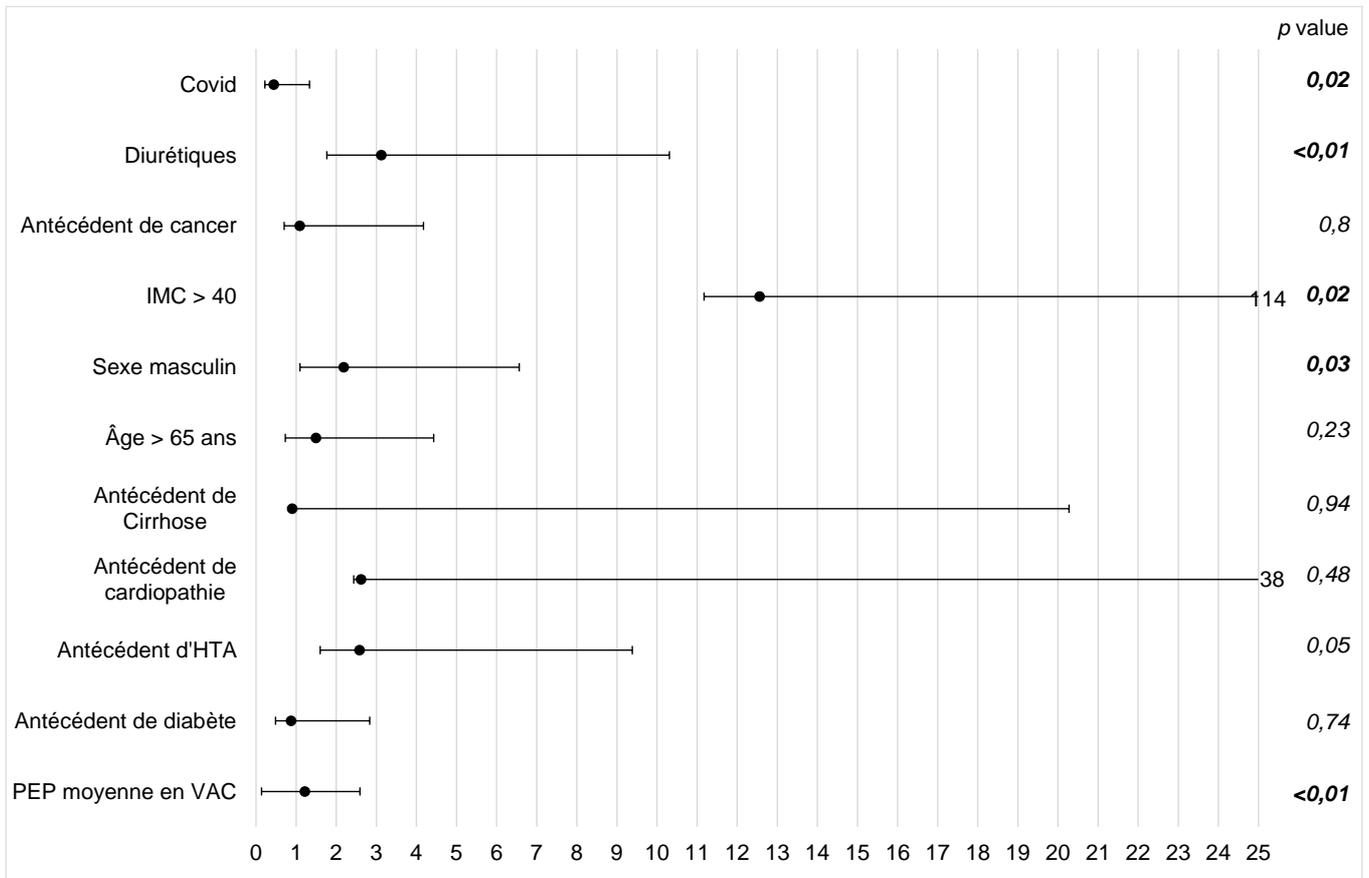
Figure 5 : Régression logistique multivariée : Survenue IRA – PEP moyenne en VAC



La courbe de régression logistique n'est pas linéaire, elle s'aplatit pour les variables extrêmes.

Les patients de sexe masculin, les patients traités par diurétiques et ceux avec un IMC > 40kg/m² avaient respectivement 2, 3 et 12.5 fois plus de risque de développer une IRA. La pathologie SARS-Cov-2 apparaissait également comme un facteur de risque.

Figure 6 : Facteurs de risque d'IRA



Les résultats n'étaient pas interprétables pour les items concernant l'anémie et les drogues néphrotoxiques en raison de leurs intervalles de confiance allant de 0 à l'infini. Ces intervalles de confiance étaient expliqués par la présence de drogues néphrotoxiques (dans 99% des cas) et l'absence d'anémie (dans 98% des cas) chez la quasi-totalité de la population.

V- Objectifs secondaires :

a. Lien entre la PEP et la mortalité à J28 :

Aucun niveau de PEP n'a influé sur la mortalité à J28 que ce soit chez les patients avec ou sans IRA.

En revanche, influent de façon significative sur la mortalité à J28 des patients avec IRA, la Driving pressure avec la PEP la plus haute, une durée de VM courte, et un rapport PaO₂/FiO₂ bas (**tableau 6**).

Tableau 6 : Mortalité à J28 en fonction des paramètres ventilatoires

	MORTALITE J28			
	Total	Non	Oui	p value
PEP moyenne en VAC (cmH20)	11.5 (2.84)	11.64 (2.73)	11.27 (3.03)	0,4
PEP maximale en VAC (cmH20)	14.05 (3.22)	13.88 (3.26)	14.36 (3.16)	0,31
PEP > 12 cmH20	71 (34.98%)	48 (36.92%)	23 (31.51%)	0,53
DP avec PEP la plus haute	12.73 (3.91)	12.05 (3.68)	13.91 (4.03)	<0,01
Durée de la VM (jours)	17.7 (11.77)	19.55 (13.23)	14.41 (7.64)	<0,01
PaO2/FiO2 le plus grave en VAC	86.54 (25.13)	91.58 (25.14)	77.56 (22.61)	<0,01

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (déviation standard).

PEP: Pression Expiratoire Positive, DP: Driving Pressure, VM: Ventilation Mécanique

b. Lien entre la PEP et la mise en place d'une EER :

L'instauration d'une EER était plus fréquente lorsque la PEP moyenne en VAC était plus élevée. Les patients nécessitant une EER avaient une PEP moyenne à 12,9 cmH₂0 (3.5) versus 11,4 cmH₂0 (2.73) (p=0.04) chez ceux exempts d'EER. Ces patients avaient également un rapport PaO₂/FiO₂ plus bas soit 71 mmHg [63.25;82.5] vs 84 mmHg [70 ;100].

c. Lien entre la PEP, l'IRC à 6 mois et l'EER dans l'année :

Le nombre de patients présentant une IRC à 6 mois étant de 2, de ce fait les analyses statistiques n'étaient pas pertinentes. Il en était de même pour la suppléance d'organe par EER à 3, 6 et 12 mois qui ne concernait qu'un seul patient.

d. Lien entre la PEP et la survie dans l'année :

La survie à moyen terme, en fonction de la PEP, apparaît dans le **tableau 7**.

La survie à 3, 6 et 12 mois est significativement plus élevée lorsque la PEP minimale et moyenne en VAC sont plus hautes.

Une Driving Pressure plus importante est associée à une mortalité significativement plus importante à 3, 6 et 12 mois (p<0.01).

Tableau 7 : Survie à moyen terme en fonction de la PEP

	Total	Survie à 3 mois			Survie à 6 mois			Survie à 12 mois		
SURVIE A MOYEN TERME EN FONCTION DE LA PEP:	195 (100%)	Non 90 (46,15%)	Oui 105 (53,85%)	p value	Non 90 (46,88%)	Oui 102 (53,12%)	p value	Non 92 (48,94%)	Oui 96 (51,06%)	p value
PEP minimale (cmH2O)	8.98 (2.95)	8.19 (2.98)	9.67 (2.76)	<0.01	8.19 (2.98)	9.75 (2.75)	<0.01	8.17 (2.94)	9.85 (2.78)	<0.01
PEP moyenne (cmH2O)	11.6 (2.86)	11 (3.04)	12.11 (2.6)	<0.01	11 (3.04)	12.23 (2.54)	<0.01	10.97 (3.02)	12.21 (2.49)	<0.01
PEP maximale (cmH2O)	14.15 (3.22)	14.07 (3.43)	14.23 (3.04)	0,73	14.07 (3.43)	14.35 (2.99)	0,54	14.02 (3.42)	14.28 (2.88)	0,58
PEP > 12 cmH2O	128 (65,64%)	57 (63,33%)	71 (67,62%)	0,63	57 (63,33%)	71 (69,61%)	0,44	58 (63,04%)	66 (68,75%)	0,5
Durée PEP maximale en VAC	2.13 (1.75)	2.07 (1.78)	2.18 (1.72)	0,67	2.07 (1.78)	2.15 (1.72)	0,75	2.09 (1.79)	2.13 (1.72)	0,89
DP avec PEP la plus haute	12.85 (3.92)	13.92 (4.11)	11.92 (3.51)	<0.01	13.92 (4.11)	11.88 (3.44)	<0.01	13.87 (4.08)	11.95 (3.46)	<0.01

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (déviatoin standard).

PEP: Pression Expiratoire Positive, DP: Driving Pressure

e. Lien entre la PEP et l'autonomie à court et moyen terme :

D'après le coefficient de corrélation de Spearman, il n'y a pas de corrélation entre les paramètres ventilatoires liés à la PEP et les scores d'autonomie, que sont l'index de Barthel, le score de Karnofsky et le Performance Status, à 3,12 et 18 mois (**tableau 8**).

Tableau 8 : PEP et autonomie à court et moyen terme

	Suivi à 3 mois						Suivi à 12 mois						Suivi à 18 mois					
	Barthel (n=91)		Karnofsky (n=91)		PS (n=91)		Barthel (n=84)		Karnofsky (n=83)		PS (n=83)		Barthel (n=84)		Karnofsky (n=80)		PS (n=80)	
Coefficient de Corrélation de Spearman	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p
PEP minimale en VAC	0,09	0,41	0,15	0,146	-0,23	0,025	0,16	0,141	0,3	0,006	-0,34	0,001	0,133	0,227	0,26	0,019	-0,31	0,005
PEP moyenne en VAC	-0,02	0,83	0,11	0,32	-0,18	0,093	0,11	0,31	0,17	0,134	-0,19	0,091	0,12	0,294	0,22	0,052	-0,22	0,054
PEP maximale en VAC	-0,04	0,739	0,11	0,298	-0,2	0,053	0,1	0,358	0,12	0,273	-0,14	0,218	0,07	0,535	-0,14	0,214	0,15	0,173
Durée PEP maximale en VAC	-0,25	0,017	-0,26	0,013	0,25	0,017	-0,09	0,432	-0,09	0,434	0,09	0,403	-0,04	0,694	-0,123	0,281	0,13	0,245
Driving pressure avec PEP la plus haute	0,2	0,076	0,01	0,914	-0,08	0,468	0,09	0,454	0	0,986	0,06	0,615	0,03	0,777	0,02	0,87	0,03	0,831

PEP: Pression Expiratoire Positive, VAC: Ventilation Assistée Contrôlée

DISCUSSION :

Notre étude de cohorte rétrospective bicentrique s'intéresse à l'impact de hauts niveaux de PEP appliqués lors de la VM sur la survenue d'une IRA dans un contexte de prise en charge de SDRA en réanimation. Des nombreux facteurs de confusion ont été exclus pour ne retenir que des SDRA d'origine respiratoire, de façon à ne se concentrer que sur les données relatives à la fonction rénale et aux paramètres ventilatoires. Ont été inclus 208 patients hospitalisés au sein des services de réanimation de Roubaix et de Lille sur une période de 11 ans, soit 14% de la population totale de SDRA.

Nous avons voulu explorer cette piste, car la pandémie due au SARS-CoV-2 a provoqué une admission massive en réanimation de patients hypoxémiques mono-défaillants avec un tableau de SDRA. Il a alors été constaté que la VM avec titration de hauts niveaux de PEP (39) semblait induire une défaillance rénale, et ceci sans qu'on puisse établir un lien de cause à effet. A ce jour et à notre connaissance, cette étude est la première à avoir étudié l'influence de la PEP sur la survenue d'une IRA, dans le cadre d'un SDRA d'origine respiratoire, que l'étiologie soit le SARS-CoV-2 ou non.

La population de l'étude était homogène entre les 2 centres. Les patients présentaient des similitudes clinico-démographiques avec celles décrites dans la littérature, que ce soit dans l'étude épidémiologique du SDRA de Bellani (20) ou dans celle sur les patients atteints du SARS-CoV-2 de DR Ziehr (40), pour ce qui est du sexe masculin, de l'âge, des comorbidités et du surpoids.

Avec un score IGSII à 37 [30 ;48], la gravité des patients était inférieure à celle retrouvée dans la littérature (16,41), du fait probablement de l'exclusion dans notre étude des patients en état de choc ou en défaillance multiviscérale, afin d'éliminer des facteurs de confusion de survenue de l'IRA, qui auraient pu être limitants pour l'objectif de notre étude.

A noter que la population globale avait plutôt un bon état général avec une autonomie préservée, en effet l'indice de Karnofsky médian était de 100% [70 ;100] et le Performance status à 0 [0 ;1]. Ceci est probablement lié à l'âge plutôt jeune des patients dans notre étude, 61 ans (12,31). Ces scores d'autonomie sont le reflet du statut fonctionnel des patients et de leur capacité à prendre soin d'eux. Plusieurs études effectuées chez les patients cancéreux montraient une corrélation entre la capacité physique et la qualité de vie. Par extrapolation, on pourrait suggérer que notre population avait une qualité de vie préservée, même si nous n'avons pas les 3 dimensions de la qualité de vie, à savoir physique, psychique et mentale du SF-36 (42,43).

Parmi les 208 patients inclus, 53% ont développé une IRA, ce qui était supérieur aux 38% retrouvés par D. Ottolina et al (18). Pour rappel dans leur étude, les SDRA étaient exclusivement dus à une infection à SARS-CoV-2 et le diagnostic d'IRA ne prenait en compte que les KDIGO 2 et 3, excluant sans justification le stade 1. Or, il a été démontré qu'un décalage existait, entre l'apparition des lésions rénales histologiques, et une augmentation significative de la créatinine plasmatique (44). De plus ce n'est que récemment que la présence de lésions tubulaires, sans altération de la fonction de filtration glomérulaire, a été associée à un moins bon devenir des patients sur le plan rénal et général (45). C'est pourquoi nous avons fait le choix dans notre étude de

poser le diagnostic d'IRA dès la survenue d'une oligurie, avec ou sans majoration associée de la créatinine, ce qui correspond au premier stade de l'IRA selon les critères KDIGO.

L'EER, en réanimation, était mise en place chez 23% (n = 26) du groupe IRA, ce qui est similaire aux données retrouvées dans la littérature (1,2). Elle était initiée chez environ 2/3 des patients classés KDIGO 3 pour une durée moyenne de suppléance d'organe de 10 jours. Ce qui correspond à la littérature, puisque les patients KDIGO 3 sont connus pour avoir une atteinte rénale sévère, source d'une forte morbi-mortalité (4). De plus, l'instauration d'une EER était plus fréquente lorsque la PEP moyenne en VAC était plus élevée. La mise en place de stratégies de prévention d'IRA en réanimation, telles que la correction d'une hypotension artérielle ou bien l'utilisation prudente des agents néphrotoxiques, est donc un enjeu majeur en terme de morbi-mortalité au cours du séjour.

Dans notre étude, les SDRA étaient plutôt sévères avec une médiane du rapport PaO₂/FiO₂ à 86 mmHg, d'où une très large utilisation des curares, dans 90% des cas, et du DV dans près de 80% des cas. Les paramètres ventilatoires appliqués respectaient les recommandations de ventilation protectrice établies depuis plusieurs années (24–27), avec des volumes courants minimaux et maximaux autour des 6 ml/kg de poids théorique, et une médiane de la pression motrice (driving pressure ou DP) à 12 [10 ;13.12] lorsque la PEP la plus haute était appliquée. Ce qui était inférieur à la valeur de 15 cmH₂O, préconisée pour diminuer la mortalité.

Néanmoins la durée médiane de VM était de 15 jours, supérieure aux 8 jours retrouvés dans l'étude de G. Bellani et al (46), portant sur des SDRA toutes étiologies confondues. Alors que la publication de DR. Ziehr et al (40), qui concernait exclusivement des patients atteints de SARS-CoV-2, retrouvait une durée médiane de VM de 16 jours, similaire à la nôtre. Cette durée de VM était également plus importante dans l'étude menée au sein de la Pitié-Salpêtrière à Paris (47), avec une médiane de 13 jours. En effet, les patients pris en charge dans le cadre d'un SARS-CoV-2 semblent présenter des durées de VM plus longues (48–51), ce qui concorde avec nos résultats, puisque que 63% de notre population était atteint de SARS-CoV2.

Bien que 63% des patients avaient un SDRA dû au SARS-CoV-2, l'étiologie du SDRA n'avait pas d'impact sur la survenue de l'IRA en analyse univariée.

Dans le groupe IRA, les patients avaient une durée de VM significativement plus longue, ainsi qu'une fréquence d'utilisation plus importante des curares, du DV et du NO. De plus, ils présentaient des complications fréquemment retrouvées dans la littérature, telles que les complications infectieuses (surtout des PAVM) (52), ou thromboemboliques, et notamment la TVP et l'EP dans la population SARS-CoV2 (40,53). Cela souligne l'importance de prévenir les complications survenant au cours du séjour en réanimation, à l'origine d'une morbi-mortalité plus importante.

Concernant notre critère de jugement principal, nous retrouvions au sein de cette étude, que les patients ayant bénéficié d'une PEP plus élevée présentaient d'avantage d'IRA. En effet, chaque majoration d'un point de la PEP augmentait le risque de survenue d'IRA de 1,22. Cela concordait avec l'étude de D. Ottolina et al (18), qui montrait, à travers trois niveaux de PEP, que l'incidence de survenue d'une IRA croissait avec le niveau de PEP. Cependant leur étude n'a inclus que des patients

atteints de SARS-CoV-2 contrairement à la nôtre qui a ciblé tous les SDRA d'origine respiratoire. Nos résultats sont également similaires à ceux de l'étude de Tavares et al (16), où une basse compliance et un haut niveau de PEP étaient associés de façon significative à la survenue d'une IRA sévère dans le cadre de SDRA. En effet chaque majoration de 1 cmH₂O de la PEP augmentait le risque d'IRA de 5%.

Dans notre étude, 65% des patients avaient une PEP > 12 cmH₂O. Nous avons choisi un seuil de PEP à 12 comme repère de survenue d'une IRA sur la base des résultats de l'étude de D. Ottolina et al. En effet, au cours de leur étude, les 101 patients inclus étaient divisés en trois groupes « Low PEEP » pour une PEP à 9.6 cmH₂O, « Medium PEP » pour 12 cmH₂O et « High PEEP » pour 14.7 cmH₂O. Une IRA était retrouvée respectivement chez 16% des patients du groupe « Low PEEP », 38% du groupe « Medium PEEP » et 59% du groupe « High PEEP ». Comme l'incidence de l'IRA chez les SDRA, toutes causes confondues, est comprise, selon les études, entre 15 et 39 % (54,55), il nous semblait pertinent de choisir un seuil de PEP à 12 cmH₂O. Parmi les patients ventilés avec une PEP > 12 cmH₂O, 76% ont développé de façon significative une IRA en réanimation. Il apparaît donc qu'appliquer des PEP > 12cmH₂O semble être pourvoyeur de survenue d'IRA. Ce résultat mérite d'être confirmé dans des études ultérieures.

De plus, la PEP moyenne de notre population, appliquée tout au long de la VAC, était de 11,6 cmH₂O (2.87). Ont développé une IRA, les patients dont la PEP moyenne [12.2 cmH₂O (2.96)] et la PEP maximale [15 cmH₂O (3.21)] étaient élevées. Ces valeurs étaient supérieures à celles de la méta-analyse publiée en 2020 par O. Peñuelas et al (56). En effet, la PEP moyenne, appliquée en 2016 chez plus de 7000 patients hospitalisés en réanimation toute étiologies confondues y compris les SDRA, était de 7 cmH₂O. Ce qui était inférieur aux niveaux de PEP préconisés dans la ventilation protectrice lors de la prise en charge des SDRA, en raison du bénéfice prouvé en terme de mortalité (28). Dans la méta analyse menée par Briel et al (28), une « PEP haute », correspondant à une PEP de 15.3 cmH₂O à J1 (versus « PEP basse » à 9 cmH₂O) et une PEP de 13.3 cmH₂O à J3 (versus « PEP basse » à 8.2 cmH₂O), étaient associées à une diminution de la mortalité en réanimation chez les patients atteints de SDRA. A l'inverse chez les patients ne répondant pas aux critères de SDRA, il n'y avait pas de bénéfice en terme de survie à appliquer des PEP élevées.

Etant donné que les mécanismes physiopathologiques, résultant d'une PEP élevée, sont nombreux et à ce jour encore imparfaitement compris, nos résultats incitent à trouver le bon niveau de PEP en se basant sur le monitoring de la DP, compte tenu des effets néfastes, notamment sur le rein, d'une PEP élevée lorsqu'elle est appliquée de façon prolongée. Dans notre étude, la durée à laquelle était appliquée la PEP la plus élevée était en moyenne de 2 jours. Il conviendrait d'étudier lors des études futures si la durée d'application de la PEP maximale influait sur la survenue de l'IRA.

L'impact de la PEP dans la survenue de l'IRA peut être expliqué premièrement par une majoration importante de la pression péricardique, favorisée par des hauts niveaux de PEP, qui va diminuer le retour veineux et provoquer une congestion glomérulaire via l'augmentation de la pression hydrostatique interstitielle rénale. Cela entraînerait une augmentation des résistances artérielles et une diminution de la perfusion rénale, à l'origine de la survenue d'une IRA (35,58). Deuxièmement, toujours sur le plan hémodynamique, la majoration de la PEP et notamment les épreuves de recrutement

alvéolaires peuvent être à l'origine d'une hypotension artérielle aboutissant à une hypoperfusion rénale. La sécrétion de médiateurs hormonaux, comme l'ADH, et l'activation du SRAA pourraient aussi être impliqués dans la genèse de l'agression rénale liée à la PEP (11).

De plus, il est important de souligner que le délai entre la mise sous VM et la survenue de l'IRA était de 2.68 jours en moyenne. Ce délai, relativement court si on le compare à la durée totale de VM, doit nous alerter sur la nécessité de réévaluer très rapidement nos niveaux de PEP, afin d'en limiter les effets délétères qui semblent intervenir précocement. Le délai moyen de 12h, entre l'application de la PEP la plus haute en VAC et la survenue de l'IRA, nous conforte dans l'absolue nécessité de réévaluer la PEP de façon pluri hebdomadaire, voire pluri quotidienne à la phase aigüe du SDRA, en particulier lorsque celle-ci est paramétrée à de hauts niveaux.

Outre la survenue d'IRA en réanimation, ces hauts niveaux de PEP ont-ils eu des répercussions sur l'évolution de la fonction rénale à court et moyen terme ?

A la sortie de réanimation, 25% (n=11/44) de patients présentaient une IRA persistante. Ce taux est probablement sous-évalué du fait de l'important taux de mortalité dans le groupe IRA (57%), et de la méconnaissance du rôle de l'IRA dans la survenue du décès dans cette population. Ce taux reste néanmoins conséquent et incite à réaliser une étude prospective pour mieux identifier les facteurs influant sur la non récupération rénale ainsi que sur le décès de ces patients ayant développé une IRA en réanimation.

L'évolution à moyen terme n'est pas analysable du fait des nombreuses données manquantes. Une IRC à 6 mois n'a été retrouvée que chez 2 patients. Effectivement, chez les 44 patients survivants ayant présenté une IRA, seuls 38 % (n=17) d'entre eux bénéficiaient, à notre connaissance, d'une mesure de la créatinine ou du DFG au cours de l'année suivante. Par contre, lorsqu'un patient présentait toujours des critères d'IRA en sortie de réanimation le suivi était meilleur, autour de 90% (n=10/11). Pour ceux dont les données biologiques étaient recueillies, seul un patient, à notre connaissance, avait bénéficié d'une consultation avec un néphrologue, c'était celui qui nécessitait toujours une EER à 1 an. Ces données étaient donc probablement collectées non pas dans le cadre d'un suivi néphrologique, mais à l'occasion d'autres consultations spécialisées.

Cela montre la nécessité d'adresser les patients à un néphrologue ou de recueillir son avis dans le suivi d'un patient ayant présenté une défaillance rénale en réanimation (59).

Afin de mieux comprendre l'enjeu à moyen et long terme, intéressons-nous à une étude ayant ciblé spécifiquement des patients ayant récupéré une fonction rénale normale après un épisode d'IRA, sur une durée de suivi médian de 2,5 ans (60). Elle montrait que même chez un patient ayant eu une récupération complète de sa fonction rénale, il persistait un risque 4 fois supérieur de développer un stade 3 d'IRC à 2 ans et demi. Cela s'expliquait par un processus histologique de sénescence cellulaire et d'inflammation chronique, résultant de l'activité de cytokines pro inflammatoires et pro fibrogéniques (61). C'est en s'appuyant sur ces données que la SFAR, dans la recommandation formalisée d'expert de 2017 (61), incite les praticiens à un suivi au décours de l'hospitalisation en réanimation. Il est effectivement recommandé d'évaluer la fonction rénale des patients ayant présenté une IRA, 6 mois après l'épisode aigu, dans le cadre d'une consultation avec un néphrologue.

Ces recommandations sont peu suivies en pratique, malgré le fait de savoir aujourd'hui, que toute agression rénale en réanimation est susceptible d'induire des conséquences à long terme du fait d'une réduction néphronique, avec notamment une sensibilité accrue aux agressions ultérieures. De plus, l'apparition d'une maladie rénale chronique, évoluant progressivement vers une IRC, peut être insidieuse, la maladie reste longtemps silencieuse malgré une baisse croissante des néphrons fonctionnels. En effet, l'élévation des chiffres de la créatinine est un signe tardif. Il est donc essentiel de prévenir les événements néphrotoxiques qui pourraient survenir dans le futur de nos patients en post réanimation, d'autant plus s'ils ont des comorbidités associées telles que le diabète, l'HTA ou encore une artériopathie diffuse, ce qui était le cas de la moitié des patients inclus. C'est pourquoi mettre en place un suivi systématique est plus que justifié. Et seule une étroite collaboration entre l'équipe de réanimation, les services recevant les patients en aval, les médecins de ville et les néphrologues, permettra d'orienter le malade vers une prise en charge adaptée sur le plan rénal.

Cette étude souligne l'importance de systématiser le parcours de suivi des patients en post réanimation, par le biais des consultations ou d'hôpitaux de jour, avec réalisation d'un bilan rénal quand cela s'avère nécessaire. En effet, la maladie rénale chronique est une priorité de santé publique, touchant près de 10% de la population française adulte.

Bien que la réanimation du CHR de Roubaix ait mis en place ces 2 types de suivi post réanimation depuis plusieurs années, le peu de données recueillies dans notre étude montre qu'il est primordial de standardiser des outils pertinents pour faciliter le suivi rénal. Par exemple, dans notre étude, la créatinine n'était pas significativement plus élevée au cours de l'année suivant la sortie de réanimation chez les patients ayant présenté une IRA, ce qui montre bien qu'il faut rechercher d'autres marqueurs biologiques de suivi.

Le diagnostic de maladie rénale chronique est porté par l'estimation du DFG, associée à la recherche d'une protéinurie ou d'une albuminurie même en présence d'un DFG > 60 ml/min/1.73m². En pratique, cette recherche peut être réalisée à partir d'un dosage de l'albuminurie/protéinurie (A/C) sur un recueil des urines des 24 heures ou à partir d'un échantillon d'urine. Dans ce dernier cas, le résultat est exprimé sous forme de rapport albuminurie/créatine urinaire ou protéinurie/créatine urinaire (P/C).

La recommandation de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (62) indique que les rapports A/C et P/F sur un échantillon d'urine ont des performances suffisantes pour être une alternative au recueil d'urines des 24 heures lors du dépistage d'une protéinurie ou d'une albuminurie. En cas de positivité cet examen doit être répété. Cette recommandation stipule que le ratio A/C a une meilleure sensibilité que le ration P/C pour des faibles taux de protéinurie. Chez le patient non diabétique, on considère une protéinurie cliniquement significative lorsque le ratio A/C est supérieur ou égal à 30 mg/mmol (ratio P/C ≥ 50 mg/mmol ou protéinurie ≥ 0,5g/24h). Chez le patient diabétique, on considère une microalbuminurie cliniquement significative lorsque le ratio A/C est supérieur à 2,5 mg/mmol chez l'homme et supérieur à 3,5 mg/mmol chez la femme.

Le ratio A/C semble donc être un moyen de dépistage accessible aux réanimateurs et aux médecins traitants, pour inciter à adresser les patients à un médecin néphrologue.

D'autres marqueurs lésionnels et fonctionnels de la fonction rénale, tels que le NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) et l'uromoduline, sont également à l'étude et pourraient être utilisés pour prédire la transition vers la maladie rénale chronique (63).

Les résultats de notre étude sur l'impact des hauts niveaux de PEP sur la survenue d'une IRA chez des patients exempts d'atteinte rénale préalable, nous incitent également à la prudence lors de la VM des patients insuffisants rénaux chroniques, exclus dans notre étude. On peut supposer que ces derniers, souvent comorbides, seraient d'autant plus sensibles au maniement de la PEP du fait d'une fonction rénale préalablement altérée. Cette population d'insuffisants rénaux chroniques, pourrait voir leur réserve de néphrons fonctionnels chuter brutalement à l'occasion de hauts niveaux de PEP, entraînant dans les semaines voire les mois qui suivent, une évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Il apparaît dans ce contexte pertinent d'inclure ces patients lors d'études futures.

Pour dépister d'autres facteurs de risque associés à la survenue de l'IRA dans cette étude, une analyse multivariée a été réalisée afin de s'affranchir des facteurs de confusion.

L'analyse en régression logistique multivariée montrait que le SARS-CoV-2 était à lui seul un facteur de risque de développer une IRA, indépendamment des autres facteurs. Il a effectivement été mis en évidence dans plusieurs autres études que cette atteinte virale était pourvoyeuse d'atteinte rénale. C'est le cas d'A. Fogagnolo et al (35), dans leur publication s'intéressant au débit sanguin rénal chez des patients ventilés dans le cadre d'un SDRA, l'incidence de survenue d'une IRA était de 53 % chez les patients identifiés comme SARS-CoV-2 alors qu'elle n'était que de 33% chez les autres SDRA. L'altération du flux sanguin, mesurée à l'aide de l'index de résistance rénal était plus marquée chez les patients SARS-CoV-2. Cette atteinte rénale est probablement d'origine multi factorielle. Le virus pourrait dans un premier temps exercer des effets cytotoxiques directement sur le tissu rénal (64), il semblerait qu'il sécrète également des cytokines et des facteurs pro inflammatoires potentiellement néfastes pour le rein. Enfin, il a été démontré que le virus utilisait massivement l'enzyme de conversion de l'angiotensine II en tant que récepteur d'entrée cellulaire (65). Une des hypothèses également avancée serait une meilleure compliance pulmonaire malgré une profonde hypoxémie. En effet, il semblerait qu'en comparaison aux autres SDRA, la compliance soit mieux conservée chez les patients atteints de SARS-CoV-2 (65,66). En sachant que les effets hémodynamiques de la PEP seraient majorés lorsque la compliance est plus importante, cela pourrait induire des effets délétères sur la perfusion rénale de ces patients (67).

La PEP moyenne de 12,2 cmH₂O (2.96) apparaît aussi comme un facteur de risque indépendant de survenue de l'IRA, d'où l'importance d'appliquer une PEP permettant d'avoir une DP inférieure à 15.

Les autres facteurs de risques, identifiés étaient le sexe masculin, un IMC > 40 kg/m² et l'utilisation de diurétiques. Le sexe masculin et l'obésité sont des facteurs connus ayant un impact délétère sur le rein (4).

Concernant la prescription de diurétiques, 90% des patients ayant présenté une IRA se voyaient prescrire des diurétiques, principalement de l'anse.

Les diurétiques sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement de l'IRA sur des arguments théoriques. Ils augmentent, le débit urinaire qui favorise l'élimination des débris cellulaires présents dans la lumière des tubules, et la dilution des produits néphrotoxiques concentrés le long du néphron. De plus, les diurétiques de l'anse réduisent les besoins énergétiques des cellules rénales en inhibant la réabsorption de sodium par les cellules tubulaires de l'anse de Henlé (68). Bien que leur utilisation ne semble ni influencer sur le recours à l'EER, ni sur le temps de récupération rénale, ni sur la mortalité (69,70), il a été démontré qu'ils pouvaient restaurer la diurèse lors d'une oligurie. En effet, les patients présentant une oligurie ont un plus mauvais pronostic que ceux dont la diurèse est conservée (68). A noter que les diurétiques ont toujours été prescrits en aval de la survenue de l'IRA au cours de notre étude.

La mortalité à 28 jours était de 36%, inférieure à celle retrouvée dans d'autres études portant sur les SDRA en réanimation (71), à l'exemple de celle menée par G. Bellani et al (20), qui retrouvait une mortalité aux alentours de 43% pour les SDRA modérés à sévères. Nous pouvons l'expliquer d'une part par l'exclusion des patients présentant une IRC, qui coexiste fréquemment avec d'autres comorbidités notamment cardiovasculaires. En effet, nous constatons, via les scores de Charlson et le Performance status, respectivement de 1 [0 ;2] et de 0 [0 ;1], que les patients inclus étaient en relative bonne santé, avec peu de comorbidités et une autonomie préservée. Nous pouvons aussi d'autre part expliquer cette mortalité moindre, par l'exclusion des patients présentant un état de défaillance multi viscérale à leur arrivée en réanimation, témoin d'un pronostic plus sombre.

Concernant notre critère de jugement secondaire, explorant l'influence de la PEP sur la survie à court et moyen terme, nous avons constaté qu'une PEP moyenne élevée, associée à des pressions motrices (DP) basses en VAC au cours de l'hospitalisation en réanimation, était associée à une meilleure survie à 3, 6 et 12 mois. Cela est cohérent avec les recommandations actuelles concernant le SDRA, préconisant une pression motrice strictement inférieure à 15 cmH₂O afin de diminuer la mortalité de ces patients. De ce fait, nous pouvons supposer qu'une PEP moyenne en VAC plus élevée, chez les patients en vie à 3, 6 et 12 mois, aurait permis un meilleur recrutement alvéolaire, témoin d'une meilleure compliance pulmonaire, permettant ainsi de faire baisser la pression motrice. Ces données correspondent à ceux retrouvés dans la littérature et soulignent l'importance de la ventilation protectrice au cours de la prise en charge des SDRA, qui est pratiquée dans nos 2 centres.

Concernant le devenir des survivants, on constatait une meilleure autonomie à 18 mois de leur sortie de réanimation qu'à 3 mois. Cependant elle était moins bonne que celle antérieure à leur admission en réanimation. Ces résultats étaient identiques dans les groupes IRA ou sans IRA, que les patients aient eu une infection à SARS-CoV-2 ou non. Par extrapolation, on suppose que la qualité de vie à 18 mois de nos patients était meilleure qu'à leur sortie de réanimation.

Cela témoigne des répercussions majeures que peut avoir un séjour de réanimation sur la qualité de vie d'un patient préalablement autonome, c'est ce qu'on appelle le syndrome post réanimation (SPR) (72), potentiellement très handicapant à long terme. Il se définit par un groupe de symptômes, pouvant survenir chez des patients ayant séjourné en réanimation. Il peut affecter trois sphères de la vie quotidienne, l'aptitude physique, la capacité cognitive et le bien-être mental. Il peut également persister des

défaillances d'organes. Le SPR justifie donc la mise en place d'un suivi post réanimation que ce soit par le biais des consultations ou d'hôpitaux de jour. Sa prise en charge est souvent pluridisciplinaire. Ce suivi était pratiqué dans un seul centre dans notre étude, et l'ampleur des données manquantes sur le devenir des survivants nous incitent à améliorer le suivi post réanimation des patients.

Concernant les paramètres ventilatoires, on ne retrouvait pas de corrélation entre les niveaux de PEP appliqués et les scores d'autonomie à court et moyen terme dans les groupes avec ou sans IRA. Ceci est nuancé par le fait que nous n'avons pas pu évaluer en rétrospectif la qualité de vie par l'échelle standardisée SF-36. En effet, dans l'étude de S Nisula et al (73), la qualité de vie à 6 mois des patients ayant acquis une IRA en réanimation, était évaluée par un autre questionnaire standardisé, EuroQol (EQ-5D). Les patients avec ou sans IRA, estimaient de façon subjective que leur santé était aussi bonne que celle de la population générale, appariée selon l'âge et le sexe, malgré des indices de qualité de vie mesurés par l'EQ-5D statistiquement plus faibles. Il est nécessaire de mesurer de façon prospective et objective l'impact des hauts de PEP sur la qualité de vie, compte tenu de la morbi-mortalité de l'IRA acquise en réanimation, qu'elle soit persistante ou non.

Notre étude présente donc plusieurs points forts. D'une part, du fait de son caractère bicentrique. Effectivement, nous avons pu constater que les recommandations concernant la ventilation protectrice étaient appliquées de façon similaire et homogène au sein des deux centres. De surcroît, le choix d'inclure uniquement des patients ventilés dans le cadre d'un SDRA, nous a permis d'avoir des niveaux de PEP importants. Ces prérequis ont contribué à une étude optimale de l'impact de la PEP sur la survenue de l'IRA, malgré les réserves dues au caractère rétrospectif. D'autre part, nous avons choisi de n'inclure que des SDRA d'origine respiratoire afin de s'affranchir des nombreux facteurs de confusion potentiels de défaillance rénale. Et enfin, la réalisation du suivi post réanimation, sous forme de consultations ou d'hôpitaux de jour, systématisés au sein du CHR de Roubaix, nous a permis d'avoir des données concernant le devenir des patients, même si elles ne portaient pas spécifiquement sur le suivi néphrologique.

Notre étude comporte néanmoins plusieurs limites.

Premièrement, une des principales hypothèses physiopathologiques expliquant le rôle d'une PEP élevée, au cours de la survenue d'une IRA, est la congestion rénale. La congestion rénale induit par la PEP, est responsable d'une baisse de la pression de perfusion du rein, qui est contenu au sein d'une capsule inextensible (74,75).

Habituellement, cette congestion rénale se monitorise à l'aide de la PVC, or elle n'a pas pu être monitorée au sein de notre étude, en raison du caractère rétrospectif et de l'absence de données. En effet, les valeurs de PVC n'étaient reportées que pour 22% (n=24/111) des individus ayant présenté une IRA, avec une PVC médiane, concomitante à la survenue de l'IRA, à 15 cmH₂O [14 ;17]. Cet indice hémodynamique, témoin de la congestion rénale favorisée par des hauts niveaux de PEP, semble utile à évaluer lors de prochaines études prospectives, de façon à étudier la corrélation entre une PEP élevée, une majoration de la PVC et la survenue d'une IRA.

Deuxièmement, il aurait été pertinent d'avoir une idée précise de la balance hydrique de nos patients afin d'en évaluer les répercussions sur la pression moyenne de

perfusion, correspondant à la différence entre la PAM et la PVC. L'étude de M. Ostermann et al (76) a montré qu'une valeur inférieure à 60 mmHg de pression moyenne de perfusion, était associée à un risque d'IRA. De plus une PVC élevée, supérieure ou égale à 14 cmH₂O, était dans leur étude identifiée comme étant un facteur indépendant de survenue de l'IRA.

Troisièmement, notre étude ne recensait que deux patients présentant une IRC à 6 mois au cours des 12 mois de suivi. L'absence de suivi post réanimation de la majeure partie de notre population sous-estime probablement la proportion de patients avec une non-récupération rénale à moyen terme. Or, les conséquences rénales d'une IRA survenue en réanimation peuvent apparaître bien plus tard. C'est ce qu'avait suggéré une publication de grande envergure, rassemblant près de 600 000 patients américains inclus sur une période de 8 ans. Cette étude montrait que les patients ayant présenté une IRA avec la mise en place d'une EER au cours de leur séjour en réanimation avaient un risque multiplié par 28 de développer une IRC stade 4 et 5 au cours des années suivantes (77). Cela était concordant avec une étude de cohorte publiée dans le JAMA en 2009 (78), où un suivi médian de 3 ans mettait en évidence un risque accru de dialyse chronique chez des patients ayant été épurés à la suite d'une IRA en réanimation.

Il est également important de souligner que l'étude étant rétrospective, les scores concernant l'autonomie des patients, voire leur qualité de vie, n'étaient pas systématiquement renseignés dans les dossiers des patients. Le recueil ou calcul des scores se sont basés sur les données récoltées lors des différentes consultations réalisées dans les mois suivant le séjour en réanimation. L'extraction et l'interprétation de ces données étaient donc sujettes à la subjectivité de la personne les recueillant. Une étude prospective apparaît essentielle, afin de réaliser un recueil plus objectif avec limitations des données manquantes.

Enfin, bien que nous souhaitions inclure des SDRA d'origine respiratoire, toutes causes confondues, notre population de SDRA SARS-CoV-2 représentait tout de même plus de la moitié de notre population totale (63%), conséquence directe de la pandémie depuis 2020. Dans le cadre d'une étude future, il pourrait être pertinent d'analyser l'impact des hauts niveaux de PEP sur la survenue d'une IRA en différenciant les sous-groupes SARS-CoV-2 et non SARS-CoV-2.

En conséquence, nous pourrions nous interroger sur la stratégie thérapeutique à adopter en pratique au lit du malade. En effet, lorsqu'il est nécessaire de majorer la PEP à des niveaux très importants, afin de prendre en charge le SDRA qui met en jeu le pronostic vital du patient, il ne semble probablement pas licite, à cet instant de la prise en charge, de se limiter en termes de niveaux de PEP, même si cela implique des possibles répercussions à venir sur la fonction rénale. Cela étant dit, cette étude et les études citées préalablement doivent nous sensibiliser sur les conséquences de notre maniement de la VM, et en particulier de la PEP sur le rein. Il est indispensable premièrement, d'identifier la PEP optimale sur le plan ventilatoire, à l'aide d'un monitoring répété de la pression motrice, de la compliance, de la saturation et de la gazométrie artérielle. Il ne faut en effet pas appliquer ou laisser une PEP trop élevée si le bénéfice n'est pas présent sur le plan ventilatoire. Dans un second temps, lorsqu'une PEP élevée est nécessaire, il est indispensable d'être sensibilisé sur les risques d'altérer la fonction rénale afin de pouvoir la prévenir. Cette prévention

permettrait de cibler les patients à risque, de limiter au maximum les facteurs néphrotoxiques surajoutés et d'identifier le plus précocement possible la survenue d'une IRA. La réévaluation pluri quotidienne des niveaux de PEP, notamment à la phase initiale apparaît dès lors indispensable afin de maintenir des niveaux de PEP élevés le moins longtemps possible. Il serait aussi pertinent de monitorer la PVC et la balance hydrique afin d'évaluer la congestion rénale de façon rapprochée.

Dans le but d'aller encore plus loin en terme de monitoring de la fonction rénale, la recherche s'est récemment axée sur l'intérêt de l'échographie. Plusieurs techniques sont actuellement à l'étude et pourraient se développer en pratique. Nous pouvons citer à titre d'exemple l'index de résistance vasculaire rénal ($IR = (\text{pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télédiastolique}) / \text{pic de vitesse systolique}$), mesuré par échographie Doppler, il décrit de manière non invasive les modifications hémodynamiques intra rénales (79,80). D'autre part, un protocole d'évaluation de l'hémodynamique rénale a été proposée par L. Liu et al (81). Les patients identifiés comme à risque, pourraient faire l'objet d'échographies répétées, réalisées par des réanimateurs formés, de façon pluri hebdomadaire voire quotidienne.

L'intérêt de ce travail ne concerne pas uniquement le séjour du patient en réanimation, il s'implique dans une démarche globale, notamment au cours des mois suivants, où il apparaît indispensable de réaliser un suivi rigoureux sur le plan néphrologique chez les patients ayant présenté une IRA, que celle-ci ait régressé ou non en sortie de réanimation.

CONCLUSION :

Cette étude rétrospective bicentrique a montré l'impact délétère de l'application des hauts niveaux de PEP dans la survenue d'une IRA, lors de la VM d'un SDRA d'origine respiratoire en réanimation, quel que soit son étiologie. L'IRA était plus fréquente pour une PEP supérieure à 12 cmH₂O et pour des PEP moyennes et maximales élevées. Une PEP moyenne élevée en VAC favorisait également l'instauration d'une épuration extrarénale en réanimation. Cependant les répercussions de la PEP étaient moindres sur la mortalité lorsque le monitoring de la pression motrice était adapté. En effet, la survenue d'une IRA en réanimation, y compris chez ceux qui avaient récupéré ad integrum sur le plan rénal au cours du séjour, avait un impact sur le devenir immédiat des patients, puisque la survie était meilleure chez les patients sans IRA. Par contre, son impact sur le devenir à moyen terme n'avait pas pu être montré. Effectivement, en ce qui concerne le suivi à court et moyen terme, l'influence des hauts niveaux de PEP n'avait pas pu être étudiée de façon optimale à cause d'un grand nombre de données manquantes.

Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études. Il conviendrait de recueillir des données précises concernant le suivi néphrologique des patients pour mesurer l'impact de l'application de hauts niveaux de PEP sur la récupération rénale, la morbi-mortalité et la qualité de vie en post réanimation. Ce suivi pluridisciplinaire initié par les réanimateurs, doit être mené de façon conjointe avec un néphrologue et le médecin traitant à partir d'outils simples pour dépister toute évolution vers une insuffisance rénale chronique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care*. 2011;15(3):R128.
2. Vinsonneau V, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Cheyron D du, Gaillot T, et al. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Médecine Intensive Réanimation*. 1 nov 2014;23(6):714-37.
3. Klouche K, Sandapa D, Barrau H, Jonquet O. Insuffisance rénale aiguë en réanimation — Prévention et traitement. *Médecine Intensive Réanimation*. 2011;20(Suppl. 2):552-9.
4. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Canet E, Clec'h C, Constantin JM, et al. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale). *Médecine Intensive Réanimation*. 1 nov 2017;26(6):481-504.
5. van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 27 mai 2013;17(3):R98.
6. Yartsev A. Effects of positive pressure ventilation on extrathoracic organ systems | Deranged Physiology [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/respiratory-system/Chapter_525/effects-positive-pressure-ventilation-extrathoracic-organ-systems
7. Pannu N, Mehta RL. Mechanical ventilation and renal function: an area for concern? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mars 2002;39(3):616-24.
8. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. nov 2009;35(11):1850-8.
9. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2016;194(4):402-14.
10. Marquez JM, Douglas ME, Downs JB, Wu WH, Mantini EL, Kuck EJ, et al. Renal Function and Cardiovascular Responses during Positive Airway Pressure. *Anesthesiology*. 1 mai 1979;50(5):393-8.
11. Annat G, Viale JP, Xuan BB, Aissa OH, Benzoni D, Vincent M, et al. Effect of PEEP Ventilation on Renal Function, Plasma Renin, Aldosterone, Neurophysins and Urinary ADH, and Prostaglandins. *Anesthesiology*. 1 févr 1983;58(2):136-41.

12. Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, Ferreiro A, Rios F, Marin MC, et al. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients: The Risk Factor Profile Depends on the Timing of Aki Onset. *Shock Inj Inflamm Sepsis Lab Clin Approaches*. 1 oct 2017;48(4):411-7.
13. Kenny JES. The PHARLAP Trial: Recruitment Maneuvers Buy Stairway to Heaven? [Internet]. 2023 [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.pulmccm.org/p/the-pharlap-trial-recruitment-maneuvers-buy-stairway-to-heaven>
14. Koyner JL, Murray PT. Mechanical Ventilation and Lung–Kidney Interactions. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mars 2008;3(2):562-70.
15. Koyner JL, Murray PT. Mechanical Ventilation and the Kidney. *Blood Purif*. janv 2010;29(1):52-68.
16. Leite TT, Gomes CAM, Valdivia JMC, Libório AB. Respiratory parameters and acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome: a causal inference study. *Ann Transl Med*. déc 2019;7(23):742.
17. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 août 2014;9(8):1347-53.
18. Ottolina D, Zazzeron L, Trevisi L, Agarossi A, Colombo R, Fossali T, et al. Acute kidney injury (AKI) in patients with Covid-19 infection is associated with ventilatory management with elevated positive end-expiratory pressure (PEEP). *J Nephrol*. 2022;35(1):99-111.
19. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, Needham DM, Brower RG. PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study. *Respir Care*. mai 2020;65(5):583-9.
20. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788-800.
21. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
22. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med*. déc 2016;37(4):633-46.
23. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2126-36.
24. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 févr 2013;2013(2):CD003844.

25. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 5 févr 1998;338(6):347-54.
26. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 4 mai 2000;342(18):1301-8.
27. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 13 févr 2008;299(6):637-45.
28. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 3 mars 2010;303(9):865-73.
29. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. avr 2002;96(4):795-802.
30. Xi XM, Jiang L, Zhu B, RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. nov 2010;123(21):3100-5.
31. Mercat A, Demiselle J, Beloncle F. Support respiratoire au cours de la pneumonie Covid-19. *Médecine Intensive Réanimation*. 16 juin 2021;30(Hors-série 1):27-34.
32. Roesthuis L, van den Berg M, van der Hoeven H. Advanced respiratory monitoring in COVID-19 patients: use less PEEP! *Crit Care Lond Engl*. 15 mai 2020;24(1):230.
33. Tirolien JA, Garnier M. COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique. *Prat En Anesth Reanim*. sept 2020;24(4):225-9.
34. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2020;202(7):1039-42.
35. Fogagnolo A, Grasso S, Dres M, Gesualdo L, Murgolo F, Morelli E, et al. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study. *J Clin Monit Comput*. févr 2022;36(1):161-7.
36. Pfoh ER, Chan KS, Dinglas VD, Cuthbertson BH, Elliott D, Porter R, et al. The SF-36 Offers a Strong Measure of Mental Health Symptoms in Survivors of Acute Respiratory Failure. A Tri-National Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. août 2016;13(8):1343-50.

37. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med.* févr 1987;15(2):134-7.
38. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* août 2021;47(8):835-50.
39. Chiumello D, Bonifazi M, Pozzi T, Formenti P, Papa GFS, Zuanetti G, et al. Positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: the heterogeneous effects. *Crit Care.* 16 déc 2021;25:431.
40. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 juin 2020 [cité 4 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202004-1163LE>
41. Gibelin A, Parrot A, Maitre B, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, Fartoukh M, et al. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med.* 1 févr 2016;42(2):164-72.
42. Laird BJA, Fallon M, Hjermstad MJ, Tuck S, Kaasa S, Klepstad P, et al. Quality of Life in Patients With Advanced Cancer: Differential Association With Performance Status and Systemic Inflammatory Response. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2016;34(23):2769-75.
43. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 1996;32A(7):1135-41.
44. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* mai 2020;97(5):829-38.
45. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care.* juin 2012;16(3):1-4.
46. Laffey JG, Madotto F, Bellani G, Pham T, Fan E, Brochard L, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* août 2017;5(8):627-38.
47. Investigators CIG on behalf of the RN and the CI. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60.
48. Cai S, Zhu F, Hu H, Xiang H, Wang D, Wang J, et al. Assessment of respiratory support decision and the outcome of invasive mechanical ventilation in severe COVID-19 with ARDS. *J Intensive Med.* avr 2022;2(2):92.

49. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Edul VSK, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* sept 2021;9(9):989.
50. Roedl K, Jarczak D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, et al. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Crit Care.* mars 2021;34(2):167.
51. Sjöström B, Månsson E, Kamienny JV, Östberg E. Characteristics and definitive outcomes of COVID-19 patients admitted to a secondary hospital intensive care unit in Sweden. *Health Sci Rep [Internet].* déc 2021 [cité 17 févr 2024];4(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8670731/>
52. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 1 févr 2018;37(1):83-98.
53. Ribes A, Vardon-Bounes F, Mémier V, Poette M, Au-Duong J, Garcia C, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul.* août 2020;77:100735.
54. LWW [Internet]. [cité 23 févr 2024]. Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and...: *Critical Care Medicine.* Disponible sur: https://journals.lww.com/ccmjournals/fulltext/2019/09000/impact_of_early_acute_kidney_injury_on_management.7.aspx
55. Schortgen F. Prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique chez le patient ventilé.
56. Peñuelas O, Muriel A, Abreira V, Frutos-Vivar F, Mancebo J, Raymondos K, et al. Inter-country variability over time in the mortality of mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):444.
57. Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients in ICU without acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 1 févr 2022;67:72-8.
58. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* avr 2020;46(4):654-72.
59. Ye N, Xu Y, Bellomo R, Gallagher M, Wang AY. Effect of nephrology follow-up on long-term outcomes in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Carlton Vic.* août 2020;25(8):607-15.
60. Jones J, Holmen J, De Graauw J, Jovanovich A, Thornton S, Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2012;60(3):402-8.
61. Bataille A, Legrand M. Récupération après insuffisance rénale aiguë. *Anesth Réanimation.* 1 sept 2018;4(5):406-14.

62. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2008 [cité 28 févr 2024]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51773/>
63. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 4 juill 2021;58(5):354-68.
64. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* juill 2020;98(1):219-27.
65. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care Lond Engl.* 16 avr 2020;24(1):154.
66. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1099-102.
67. Grasso S, Mirabella L, Murgolo F, Di Mussi R, Pisani L, Dalfino L, et al. Effects of Positive End-Expiratory Pressure in « High Compliance » Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* déc 2020;48(12):e1332-6.
68. Lameire N. [Which are the therapeutic interventions allowing to ensure a protection of the renal function?]. *Ann Fr Anesth Reanim.* févr 2005;24(2):206-21.
69. Mehta RL, Chertow GM. Diuretics in Critically Ill Patients With Acute Renal Failure—Reply. *JAMA.* 19 mars 2003;289(11):1380-1.
70. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, for the PICARD Study Group for the PSG. Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of Renal Function in Acute Renal Failure. *JAMA.* 27 nov 2002;288(20):2547-53.
71. Sadowitz B, Jain S, Kollisch-Singule M, Satalin J, Andrews P, Habashi N, et al. Preemptive mechanical ventilation can block progressive acute lung injury. *World J Crit Care Med.* 4 févr 2016;5(1):74-82.
72. Hiser SL, Fatima A, Ali M, Needham DM. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *J Intensive Care* [Internet]. 2023 [cité 17 févr 2024];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10202754/>
73. Nisula S, Vaara ST, Kaukonen KM, Reinikainen M, Koivisto SP, Inkinen O, et al. Six-month survival and quality of life of intensive care patients with acute kidney injury. *Crit Care.* oct 2013;17(5):1-8.
74. Geri G, Ferrer L, Tran N, Celi LA, Jamme M, Lee J, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions in ICU patients. Role of mechanical ventilation, venous congestion and perfusion deficit on worsening of renal function: insights from the MIMIC-III database. *J Crit Care.* août 2021;64:100.

75. Basse P, Morisson L, Barthélémy R, Julian N, Kindermans M, Collet M, et al. Relationship between positive end-expiratory pressure levels, central venous pressure, systemic inflammation and acute renal failure in critically ill ventilated COVID-19 patients: a monocenter retrospective study in France. *Acute Crit Care*. mai 2023;38(2):172.
76. Ostermann M, Hall A, Crichton S. Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients – A retrospective analysis. *BMC Nephrol*. 3 mai 2017;18:151.
77. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. oct 2009;76(8):893-9.
78. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 16 sept 2009;302(11):1179-85.
79. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J*. 28 mai 2015;7:8.
80. Cruz EG, Broca Garcia BE, Sandoval DM, Gopar-Nieto R, Gonzalez Ruiz FJ, Gallardo LD, et al. Renal Resistive Index as a Predictor of Acute Kidney Injury and Mortality in COVID-19 Critically Ill Patients. *Blood Purif*. 19 juill 2021;1-8.
81. Liu L, Liu D, Hu Z, Wang X, Chao Y, Wu J, et al. Renal hemodynamic evaluation protocol based on the pathophysiological mechanism of acute kidney injury: Critical Care UltraSound Guided-A(KI)BCDE. *Ren Fail*. 2023;45(2):2284842.

ANNEXES :

Annexe 1 : Critères de Berlin définissant le SDRA

Définition du SDRA

Le Syndrome de Détresse respiratoire aigu de l'adulte associe :

- une détresse respiratoire
 - d'évolution aiguë : délai < 7 jours
- des anomalies radiologiques bien définies :
 - opacités alvéolaires
 - bilatérales
 - diffuses
 - non complètement expliquées par un épanchement, une atelectasie, (figure 5) ;
- sans défaillance cardiaque ni surcharge volémique (P_{cap} ($PAPO$) < 15 mmHg)

niveaux de sévérité

SDRA léger

- PaO_2/FiO_2 entre 200 et 300 mmHg avec PEP² ou CPAP \geq 5 cm H₂O

SDRA modéré

- PaO_2/FiO_2 entre 100 et 200 mmHg avec PEP \geq 5 cm H₂O

SDRA sévère

- $PaO_2/FiO_2 \leq$ 100 mmHg avec PEP \geq 5 cm H₂O

Source : Collège des Enseignants de Pneumologie

Annexe 2 : Score KDIGO

Définition de l'IRA selon les K-DIGO 2012 (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*)

Stade de l'IRA	Créatininémie	Diurèse
1	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation de > 26 μmol/L (3 mg/L) en 48 h ou <ul style="list-style-type: none">• Augmentation > 50 % en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	Créatininémie x 2 en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12 h
3	<ul style="list-style-type: none">• Créatininémie x 3 en 7 jours ou <ul style="list-style-type: none">• Créatininémie > 354 μmol/L (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure ou <ul style="list-style-type: none">• Nécessité de débiter la dialyse	<ul style="list-style-type: none">• < 0,3 ml/kg/h pendant plus de 24 h ou <ul style="list-style-type: none">• Anurie \geq 12 h

Source : CUEN

Annexe 3 : Performance status de l'OMS

Indice de performance status (O.M.S.)

- 0 Capable d'avoir une activité normale sans restriction
- 1 Activité physique discrètement réduite, mais ambulatoire moins de 25% du temps de jour au lit
- 2 Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour
- 3 Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour
- 4 Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée

Source : *Lymphoma-care.fr*

Annexe 4 : Indice de KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Source : *Hôpital Universitaire de Genève*

Annexe 5 : Index de BARTHEL

Item	Description	Score	Dates	
1. Alimentation	Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable	10		
	A besoin d'aide, par exemple pour couper	5		
2. Bain	Possible sans aide	5		
3. Continence rectale	Aucun accident	10		
	Accidents occasionnels	5		
4. Continence urinaire	Aucun accident	10		
	Accidents occasionnels	5		
5. Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes.	15		
	Peut faire 50 mètres avec aide	10		
	Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher.	5		
6. Escaliers	Autonome. Peut se servir de cannes.	10		
	A besoin d'aide et de surveillance.	5		
7. Habillement	Autonome. Lace ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles.	10		
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable.	5		
8. Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique	5		
9. Usage des WC	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau.	10		
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique.	5		
10. Transfert du lit au fauteuil	Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant.	15		
	Surveillance ou aide minimale.	10		
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert.	5		
	Score :			

Source : Livre « Des échelles pour prendre soin » Isabelle Dagneaux et al.

Annexe 6 : Index de comorbidités de CHARLSON

Comorbidité	Présente	Points
Infarctus myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
AOMI		1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplégie)		1
Démence		1
Maladie pulmonaire chronique		1
Connectivite		1
Ulcère GastroDuodéal		1
Maladie hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec complications viscérales		2
Hémiplégie		2
Mal rénale modérée /sévère		2
2° tumeur solide (non métastatique)		2
Leucémie		2
Lymphome, myélome		2
Mal hépatique modérée/sévère		3
2° tumeur solide métastatique		6
SIDA		6
	Total points	30

Source : Francilian Oncogériatric Group

Annexe 7 : Score IGSII

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge (an)												40						40-59				6069	7074	7579		> 80
FC (b · min-1)				40												120-159		> 160								
PAS (mmHg)		> 70						7099				100120		> 200												
T (°C)												< 39			> 39											
PaO2/FiO2 Si VA/CPAP				< 100	100-99																					
Diurèse L · j-1		< 0,5						0,5-0,99				1														
Urée mmol · L-1g · L-1												< 10 0,6					10-29,90,6-1,79									> 30> 1,8
Globules blancs /1 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20											
Kaliémie mmol · l-1										< 3		3,0-4,9			> 5											
Natrémie mmol · L-1							< 125					125-144	145													
HCO3 mmol · L-1							< 15			15-19		20														
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 68,4< 40				68,4-102										> 102> 60
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15														
Maladie chroniques																				Métastases	Hématologie					sida
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical			Chirurgie urgente						
Total																										

Annexe 8 : Médicaments néphrotoxiques

Principaux agents néphrotoxiques responsables d'IRA en réanimation et en période périopératoire

Produits de contraste iodés

Aminosides

Amphotéricine

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

β-lactamines (néphropathies interstitielles)

Sulfamides

Aciclovir, méthotrexate, cisplatine

Ciclosporine, tacrolimus

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Source : SFAR

AUTEURE : Nom : NOEL Prénom : Mildred

Date de Soutenance : 22 mars 2024

Titre de la Thèse : Impact du niveau de pression expiratoire positive (PEP) sur la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'origine respiratoire, nécessitant une ventilation mécanique (VM) en soins intensifs.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Réanimation

DES : Anesthésie – Réanimation

Mots-clés : PEP, IRA, SDRA, VM, EER

Contexte : La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation est fréquente et associée à une forte morbi-mortalité. Un des nombreux facteurs favorisants est la ventilation mécanique (VM). Or, peu d'études ont évalué l'impact des différents paramètres ventilatoires, à l'exemple de la PEP (Pression Expiratoire Positive). La PEP étant beaucoup maniée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), nous avons choisi de n'inclure que des SDRA, d'origine respiratoire afin d'éviter tout facteur de confusion. Le but de cette étude est donc d'évaluer l'impact du niveau de PEP sur l'apparition d'une IRA lors de la prise en charge d'un SDRA d'origine respiratoire en réanimation.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective bicentrique entre 2012 et 2023 au sein des services de réanimation du centre hospitalo-universitaire de Lille et de Roubaix. N'étaient inclus que des patients mono-défaillants respiratoires, nécessitant au moins 48h de VM. Avec les différentes données collectées, l'objectif principal de cette étude était de répertorier à quel niveau de PEP survenait une IRA. Les objectifs secondaires cherchaient à évaluer à moyen terme un lien entre les niveaux de PEP appliqués au cours de la Ventilation Assistée Contrôlée (VAC) et la survie, la survenue d'une insuffisance rénale chronique (IRC), le maintien d'une épuration extra rénale (EER), et la qualité de vie des patients par le biais de leur autonomie.

Résultats : Au total, ont été inclus 208 patients, de sexe masculin (64%), avec un âge moyen de 61 ans. La survenue d'une IRA concernait 53% des patients, dont la mortalité était plus importante en sortie de réanimation ($p < 0.01$). L'EER était initiée chez 23% d'entre eux. Chez les patients atteints d'IRA, la PEP moyenne (12,2 vs 10.8 cmH₂O) et la PEP maximale (15 vs 13.1 cmH₂O) étaient plus importantes, ainsi qu'une PEP > 12 cmH₂O ($p < 0.01$). La survie était significativement meilleure à 3, 6 et 12 mois chez les patients n'ayant pas présenté d'IRA ($p < 0.01$). Apparaissaient comme facteurs de risque indépendants, la PEP moyenne élevée, le sexe masculin, les diurétiques, un IMC > 40 kg/m² et la pathologie SARS-Cov-2. On ne retrouvait pas d'association significative entre les niveaux de PEP et la mortalité à 28 jours. La survie à 3, 6 et 12 mois était meilleure lorsque la PEP minimale et moyenne étaient plus élevées, et la driving pressure (DP) plus basse. Il n'était pas possible de statuer par manque de données, sur la survenue d'une IRC, l'instauration ou la poursuite d'une EER et la qualité de vie des patients à court et moyen terme.

Conclusion : L'application des hauts niveaux de PEP lors de la VM était associée à la survenue d'IRA lors de la prise en charge en réanimation d'un SDRA d'origine respiratoire. Elle était également associée à plus d'EER. Son impact sur la morbi-mortalité et le devenir de ces patients n'a pu être évalué à moyen terme du fait d'un grand nombre de données manquantes. Compte tenu des conséquences à moyen long terme d'une IRA acquise en réanimation, y compris chez ceux ayant eu une récupération complète de la fonction rénale, des études prospectives ultérieures, incluant un suivi systématisé en post réanimation de la fonction rénale à l'aide d'outils simples, s'avèrent nécessaires pour consolider les résultats.

Composition du Jury :

Président : Professeur LEBUFFE Gilles

Assesseurs : Docteur PROVÔT François, Docteur ROUZE Anahita, Docteur BUREAU Côme.

Directeur : Docteur NYUNGA MAKENGA Martine