



HAL
open science

Pronostic vital et rénal à un an des patients encore dialysés en sortie de réanimation

Jean-Charles Cartier

► **To cite this version:**

Jean-Charles Cartier. Pronostic vital et rénal à un an des patients encore dialysés en sortie de réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00748641

HAL Id: dumas-00748641

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00748641>

Submitted on 5 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année : 2012

N° :

**Pronostic vital et rénal à un an des patients encore dialysés en sortie de
réanimation**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Jean-Charles CARTIER

Né le 29 Décembre 1984 à Chambray-Lès-Tours

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble
le 26 Octobre 2012

Devant le Jury composé de :

Président du Jury :	Philippe Zaoui	Professeur Universitaire
Directeur de thèse :	Jean-François Timsit	Professeur Universitaire
Membres du Jury :	Bertrand Souweine	Professeur Universitaire
	Carole Schwebel	Professeur Universitaire

Remerciements

Je remercie particulièrement les membres du jury :

Monsieur le Professeur Philippe Zaoui, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Monsieur le Professeur Jean-François Timsit, qui m'a guidé tout au long de cette étude.

Monsieur le Professeur Bertrand Souweine, qui a accepté de juger ce travail et dont l'aide a été précieuse.

Madame le Professeur Carole Schwebel, pour sa disponibilité, son soutien et l'intérêt porté à ce travail.

Je remercie également :

Stéphane Ruckly, qui m'a permis de présenter l'ensemble des résultats.

Les équipes médicales de Néphrologie et de Réanimation médicale, pour leur soutien et l'aide apportée.

Les équipes paramédicales de Néphrologie et de Réanimation médicale, dont la rigueur au quotidien a permis un recueil de données de qualité.

Mes co-internes, actuels et anciens.

Mes parents, sans qui rien n'aurait été possible.

Audrey, pour sa patience, son soutien à toute épreuve et sa présence.

Liste des Professeurs Universitaires et Maîtres de Conférence des Universités - Praticiens Hospitaliers

Université Joseph Fourier

Faculté de médecine de Grenoble

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté de Médecine :

Monsieur le Professeur Jean-Paul ROMANET

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

ALBALADEJO	Pierre	Clinique d'Anesthésie
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Clinique de Chirurgie et de l'Urgence
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Médicale
BAGUET	Jean-Philippe	Clinique de Cardiologie / Hypertension Artérielle
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Clinique Médecine Légale
BAUDAIN	Philippe	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
BEANI	Jean-Claude	Clinique Dermatologie, Vénérologie, Photobiologie
Allergologie		
BENHAMOU	Pierre-Yves	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education
Thérapeutique		
BERGER	François	Oncologie Médicale
BLIN	Dominique	Clinique Chirurgie Cardiaque
BOLLA	Michel	Centre Coord. Cancérologie
BONAZ	Bruno	Clinique Hépato Gastro Entérologie
BOSSON	Jean-Luc	Dpt de Méthodologie de l'Information de Santé
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'Adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
BRICHON	Pierre-Yves	Clinique de Chirurgie Vasculaire et Thoracique
BRIX	Muriel	Clinique Chirurgie Maxillo-Faciale
CAHN	Jean-Yves	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Clinique Médecine Vasculaire
CARPENTIER	Françoise	Clinique Urgence
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stéphane	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education
Thérapeutique /		
Endocrinologie		
CHAFFANJON	Philippe	Clinique Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne
CHAVANON	Olivier	Clinique de Chirurgie Cardiaque
CHIQUET	Christophe	Clinique Ophtalmologique
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Dpt d'Innovations Technologiques
COHEN	Olivier	Délégation – HC Forum
COUTURIER	Pascal	Clinique Médecine Gériatrique
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Dpt Médecine et Santé du Travail
DEBILLON	Thierry	Clinique Réa. et Médecine Néonatale
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de Médecine Légale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale
DESCOTES	Jean-Luc	Clinique Urologie
ESTEVE	François	Dir Equipe 6 U836 – ID17 / ESRF
FAGRET	Daniel	Clinique de Médecine Nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Clinique de Chirurgie Digestive et de l'Urgence
FAVROT	Marie-Christine	Dpt de Biologie Intégrée / Cancérologie
FERRETTI	Gilbert	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	Clinique Nutrition Artificielle
FRANCOIS	Patrice	Dpt de Veille Sanitaire
GARNIER	Philippe	Surnombre
GAUDIN	Philippe	Clinique de Rhumatologie
GAY	Emmanuel	Clinique Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie Infantile
HALIMI	Serge	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition
HOMMEL	Marc	Clinique de Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Département Génétique et Procréation
JUVIN	Robert	Clinique de Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Clinique de Neurologie
KRACK	Paul	Clinique de Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Clinique Neuroradiologie et IRM
LANTUEJOL	Sylvie	Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
LE BAS	Jean-François	Clinique Neuroradiologie et IRM
LEBEAU	Jacques	Clinique Chir. Maxillo-Faciale
LECCIA	Marie-Thérèse	Clinique Dermatologie Vénérologie Photobiologie
Allergologie		
LEROUX	Dominique	Département Biologie et Pathologie de la Cellule
LEROY	Vincent	Clinique d'Hépatogastro Entérologie

LETOUBLON	Christian	Clinique Chirurgie Digestive et Urgence
LEVERVE	Xavier	Laboratoire Thérapeutique UFR Biologie
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie ADN
MACHECOURT	Jacques	Clinique de Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
MAITRE	Anne	Médecine du Travail EPSP / Dpt de Biologie Intégrée
MASSOT	Christian	Clinique Médecine Interne
MAURIN	Max	Département des Agents Infectieux / Bactériologie
MERLOZ	Philippe	Clinique Chir. Orthopédie Traumatologie
MORAND	Patrice	Dpt des Agents Infectieux / Virologie
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie Phtysiologie
MOUSSEAU	Mireille	Oncologie Médicale
MOUTET	François	Chir. Plastique et Reconstructrice et Esthétique
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Clinique Réanimation
PELLOUX	Hervé	Département des Agents Infectieux Parasitologie et
Mycologie		
PEPIN	Jean-Louis	Clinique Physiologie Sommeil et Exercice
PERENNOU	Dominique	Clinique MPR
PERNOD	Gilles	Clinique de Médecine Vasculaire
PIOLAT	Christian	Clinique de Chirurgie Infantile
PISON	Christophe	Clinique Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Clinique Médicale Pédiatrie
POLACK	Benoît	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
POLLAK	Pierre	Neurologie
PONS	Jean-Claude	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Clinique Urologie
REYT	Emile	Clinique ORL
RIGHINI	Christian	Clinique ORL
ROMANET	Jean-Paul	Clinique Ophtalmologique
SARAGAGLIA	Dominique	Clinique Orthopédique et Traumatologie
SCHAAL	Jean-Patrick	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
SCHMERBER	Sébastien	Clinique ORL
SEIGNEURIN	Daniel	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
SEIGNEURIN	Jean-Marie	
SELE	Bernard	Dpt Génétique et Procréation
SESSA	Carmine	Chirurgie Thoracique Vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Clinique Infectiologie
TIMSIT	Jean-François	Clinique Réanimation Médicale
TONETTI	Jérôme	Clinique Orthopédique et Traumatologie
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire
VANZETTO	Gérald	Clinique de Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et Traitement de l'Image
ZAOUI	Philippe	Clinique Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Clinique Hépatogastro-entérologie

Maîtres de Conférence des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART	M. Pierre	Parasitologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et Imagerie Médicale
BRIOT	Raphaëlle	Départ. De Cancérologie et d'Hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie – Virologie
DERANSART	Colin	Cancérologie et Hématologie
DETANTE	Olivier	Neurologie LAPSEN
DUMESTRE-PERARD	Chantal	ImmunologieSUD
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale
FAURE	Anne-Karen	Département de Génétique et Procréation
FAURE	Julien	Département Génétique et Procréation
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique Thérapie Cellulaire
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine Interne Gériatrique
GILLOIS	Pierre	Information et Informatique Médicale
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (IRM)
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du Développement et de la Reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
LABARERE	José	Dpt de Veille Sanitaire
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire
LARDY	Bernard	Laboratoire d'Enzylogie
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, Economie de la Santé (Mal. Inf.)
MAUBON	Danièle	Département des Agents Infectieux Parasitologie Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'Innovations Technologiques
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path.
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale
RAY	Pierre	Génétique BDR
RENVERSEZ	Jean-Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire
RIALLE	Vincent	Information et Informatique Médicale
SATRE	Véronique	Génétique Chromosomique
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	UM Diagnostic et Recherche Granulomatose Septique
TAMISIER	Renaud	Physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales

Sommaire

Abréviations.....	8
Introduction.....	9
Matériels et méthodes.....	12
Description générale.....	12
Critères d'inclusion.....	12
Recueil des données.....	13
A l'admission en réanimation.....	13
Durant le séjour en réanimation.....	13
Après le séjour en réanimation.....	14
Définitions et estimation des clairances.....	15
Autres définitions.....	17
Analyse statistique.....	18
Résultats.....	19
Population.....	19
Caractéristiques rénales des patients.....	23
Impact de la défaillance rénale persistante à l'issue du séjour en réanimation sur la mortalité, la survie sans dialyse et le pronostic rénal à 1 an.....	24
Facteurs de risque de survie sans dialyse, de dialyse chronique et de mortalité.....	26
Discussion.....	30
Conclusion.....	37
Bibliographie.....	39

Abréviations

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative

AGDUC : Association Grenobloise des Dialysés et Urémiques Chroniques

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

AKIN : Acute Kidney Injury Network

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AIT, AVC : Accident Ischémique Transitoire et Accident Vasculaire Cérébral

CRH : Comptes-Rendus d'Hospitalisation

CVVH : Continuous Venovenous Hemofiltration (Hémofiltration continue)

CVVHD : Continuous Venovenous Hemodiafiltration (Hémodiafiltration)

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EER : Epuration Extra-Rénale

HD : Hémodialyse

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IGS II : Indice de Gravité Simplifié 2

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IQR : Inter Quartile Range

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale (nécessitant une EER au long cours)

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

RIFLE : Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-stage Kidney Disease

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë est la seconde défaillance d'organes la plus fréquemment rencontrée en réanimation¹. L'IRA dans ce contexte est associée à une mortalité élevée, ce malgré un traitement de suppléance adapté². Près de 90% des causes d'IRA en réanimation étant soit une nécrose tubulaire aiguë, soit une hypovolémie^{3,4}, il s'agit essentiellement d'une défaillance secondaire à une pathologie extra-rénale mais grevée d'une surmortalité propre, le risque relatif concernant la mortalité hospitalière pouvant atteindre 6,37 en cas d'EER^{5,6}.

L'épidémiologie de l'IRA en réanimation a pu récemment être précisée avec la standardisation des définitions ayant conduit à la validation des classifications RIFLE et AKIN sur plus de 500.000 patients⁷⁻⁹. Une variation de 1 à 2% différencie ces 2 classifications du fait d'une meilleure sensibilité des critères AKIN^{5,10}. Ainsi, on retrouve une incidence d'IRA globale en réanimation de 35% à 67% selon ces critères, une telle variation étant expliquée par le fait que certaines études évaluent le RIFLE ou l'AKIN dans les 24 ou 48 premières heures et d'autres durant l'ensemble du séjour en réanimation^{5,10-12}. Parmi ces patients, le recours à l'EER est effectif dans 11 à 23% des cas^{10,13,14}, représentant 4 à 12% de l'ensemble de la population admise en réanimation^{14,15}.

Le pronostic de ces patients est d'autant plus sévère que le degré d'IRA est important. En particulier, en cas d'EER, la mortalité hospitalière varie de 33,2% à 61,6% selon les séries^{5,9,10,12-19}. De plus, l'IRA semble être un facteur d'IRCT chez le sujet âgé^{20,21}. Si la cause de l'IRA est d'emblée sévère ou non réversible rapidement, un traitement de

suppléance par épuration extra-rénale (EER) doit être instauré du fait du risque de troubles du rythme cardiaque graves par hyperkaliémie ou acidose sévères, de troubles neurologiques en rapport avec l'urémie ou d'une surcharge hydro-sodée avec anurie. Il existe plusieurs modalités d'EER, les 2 principales étant l'hémodialyse intermittente (HD), privilégiée lorsque la correction des troubles hydro-électrolytiques doit être rapide et l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH), permettant une meilleure tolérance hémodynamique de l'EER. L'impact de la précocité de l'épuration extra-rénale dans le pronostic vital et fonctionnel est discuté mais reste inconnu.

Cependant, peu de données existent quant au pronostic vital ou rénal à long terme des patients ayant présenté une défaillance rénale nécessitant une EER. L'essentiel des données concerne une population hétérogène, souvent hors réanimation et fait état d'une dépendance à l'EER à l'issue du séjour hospitalier variant de 8,3% à 33% selon les études et la technique d'EER^{4,16,17,19,22}. De plus, il semble exister un risque de dégradation plus rapide de la fonction rénale après un épisode d'IRA nécessitant une EER transitoire comme le montrent entre autres deux études cas-témoins distinctes : l'une fait état d'une incidence d'IRCT à 3 ans significativement plus élevée et l'autre d'une mortalité et d'un risque d'évolution en insuffisance rénale sévère ou de décès significatif dès les 6 premiers mois^{3,23-25}.

En revanche, en cas de défaillance rénale persistante à l'issue du séjour en réanimation, telle que définie par une dépendance à l'EER, aucune donnée n'est disponible. Ce travail propose une étude descriptive et analytique d'une population de réanimation ayant présenté une défaillance rénale requérant une EER, persistante à l'issue de du séjour et survivant au séjour en réanimation. La survie sans dialyse, les

risques de mortalité ou de dialyse chronique sont évalués à 1 an avec recherche des facteurs de risque indépendants.

Matériels et méthodes

Description générale :

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, incluant les patients hospitalisés en Réanimation médicale au CHU de Grenoble entre le 01/12/2005 et le 31/03/2011.

La base de données RHEA, regroupant de nombreuses données liées au séjour de chaque patient hospitalisé en Réanimation médicale depuis le 01/12/2005, a permis de sélectionner les séjours de patients selon les critères d'inclusion décrits ci-dessous. Cette base a été conçue par le groupe de recherche OUTCOMEREA et collige l'ensemble des antécédents et des caractéristiques des patients à l'entrée en réanimation. Elle recueille par ailleurs de manière journalière pendant l'ensemble du séjour en réanimation, les caractéristiques cliniques, les défaillances d'organes, les médicaments et procédures utilisées, les infections nosocomiales et les événements iatrogènes.

Critères d'inclusion :

Les patients inclus ont les critères suivants :

- Patients hospitalisés en Réanimation médicale ayant réalisé au moins 1 EER (HD, CVVH ou CVVHD) durant ce séjour
- Absence d'IRCT suppléée préexistante
- Dernière EER dans les 72 dernières heures du séjour en réanimation
- Patients vivant à l'issue du séjour en réanimation

Recueil des données :

Après identification des patients par la base de donnée RHEA (dates d'entrée et de sortie du séjour en réanimation, date de naissance des patient, sexe), les données suivantes ont été recueillies dans les dossiers médicaux puis confrontées aux données issues de RHEA afin de limiter les erreurs de saisie et dans l'optique d'être le plus exhaustif possible :

- A l'admission en réanimation :
 - Les antécédents ainsi que le traitement habituel (notamment anti-hypertenseurs, AINS, Metformine, anticoagulants et anti-aggrégants plaquettaires), rapportés via le CRH, le dossier médical et le cas échéant via le médecin traitant. En particulier, un antécédent cardio-vasculaire est défini par la présence d'au moins un des facteurs suivant : dyslipidémie, HTA, cardiopathie ischémique, AOMI, AVC ou AIT.
 - IGSII, provenance du patient (service intra-hospitalier ou autre), contexte chirurgical (pendant séjour ou dans les 48 heures précédant le séjour), score de Charlson.
 - Créatinine à l'admission.
 - Motif d'entrée en réanimation (défini d'après le CRH)
- Durant le séjour en réanimation :
 - Données radiologiques nécessitant une injection d'iode (scanners, coronarographies, artériographies autres)
 - Etiologie de l'IRA et indication de l'EER (définies d'après le CRH et confirmée par les données biologiques) avec réalisation de la courbe de créatininémie et/ou de l'urémie pour chaque patient de façon à objectiver

la réalité de l'épuration extra-rénale (variations de la créatininémie ou de l'urée). Le score RIFLE a été établi le jour d'initiation de l'EER.

- Les pancartes manuscrites quotidiennes de chaque patient durant le séjour ont été examinées afin d'en ressortir les éléments suivants : diurèse en début et fin de séjour, poids de base, taille, amines, remplissage >50ml/kg à J0 et J1, durée de ventilation mécanique, néphrotoxiques, anticoagulation efficace en sortie de séjour.
 - Le nombre, le type d'EER et la date de début de celle-ci par rapport à l'admission en réanimation ont été établis sur les feuilles de prescription/surveillance de l'ensemble des séances.
 - Nombre de patients avec une lactatémie élevée (supérieure à 2mM), pourcentage de jours avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300.
- Après le séjour en réanimation :
- Le suivi rénal par les dosages de créatininémies après le séjour en réanimation a été recherché via les dossiers médicaux du CHU, le médecin traitant, les néphrologues correspondants éventuels et les laboratoires d'analyses biologiques.
 - La date et la cause du décès.

Lorsque le décès du patient n'était pas mentionné dans le dossier médical, le statut vital et la cause de décès éventuelle ont été obtenus via le médecin traitant. Pour certains patients perdus de vue, pour lesquels la commune de naissance était connue, le statut vital a été établi par simple demande écrite à l'Etat Civil (donnée publique en France). Le décès était considéré comme étant en rapport avec la défaillance rénale s'il survenait dans

les 12 jours après la dernière EER, du fait d'une non indication d'EER en rapport avec une limitation thérapeutique ou lorsque le décès était de cause cardio-vasculaire.

Les tailles et poids manquants ont été recodés à la médiane selon le sexe. Les valeurs de créatinine antérieures et postérieures au séjour en réanimation ont été recueillies en majorité grâce aux données informatisées du CHU de Grenoble, compilant l'ensemble des données biologiques ainsi qu'une majorité de CRH depuis 2002. En l'absence de valeurs récentes, celles-ci ont été recherchées auprès des médecins traitants ainsi que des laboratoires d'analyses médicales proches du dernier lieu de domicile connu. Par ailleurs, une recherche du statut rénal est effectuée via le logiciel MEDIAL, où sont référencés les patients en hémodialyse chronique de l'AGDUC (Association Grenobloise des Dialysés et Urémiques Chroniques).

Définitions et estimation des clairances :

La mesure de la fonction rénale, usuellement évaluée par la clairance de la créatinine, en ml/min/1,73m² par calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG), a été effectuée pour chaque patient avant le séjour en réanimation et à la fin du suivi. La formule MDRD simplifiée a été utilisée, définie par²⁶ :

$$\text{DFG} = 175 \times (\text{Créatinine standardisée en } \mu\text{M}) / 88.4)^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times k$$

(avec k=1 si sexe masculin ; k=0.742 si sexe féminin ; k=1.212 si sujet noir),

exprimé directement en **ml/min/1,73m²** de surface corporelle

Cette formule a pour avantage, par rapport à la clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault, une normalisation par rapport à la surface corporelle, une moindre sous-estimation de la clairance chez le patient âgé ou de réanimation ainsi qu'une meilleure performance en cas de surpoids ²⁷⁻²⁹. Par ailleurs, la clairance de la créatinine selon MDRD est globalement moins surestimée que selon Cockcroft ²⁸.

Une stratification en 2 groupes de clairance (supérieure à 60ml/min/1,73m² et inférieure à 60ml/min/1,73m²) a été réalisée devant les constatations suivantes :

- La formule MDRD simplifiée reste imprécise pour les sujets à fonction rénale normale avec une variation de l'ordre de 20% par rapport au débit de filtration réel et une tendance globale à la sous-estimation³⁰.
- Le niveau de fonction rénale normal selon les recommandations ADQIG est défini par une clairance (selon la formule MDRD simplifiée) supérieure à 75ml/min/1,73m² ⁸.
- La classification en 5 stades de la maladie rénale chronique (tableau ci-dessous) selon les recommandations K/DOQI, approuvée par la Haute Autorité de Santé et la majorité des auteurs³¹.

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

** avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).*

On définit ainsi dans cette étude un groupe avec insuffisance rénale absente ou légère et un groupe avec insuffisance rénale modérée ou sévère.

Enfin, pour les patients n'ayant pas de chiffres de créatinine antérieurs au séjour en réanimation, il a été admis que la clairance antérieure était supérieure à 60ml/min/1,73m².

Autres définitions :

L'IRA par nécrose tubulaire aiguë (NTA) est un diagnostic d'élimination, établi pour tous les patients n'ayant pas les critères d'IRA obstructive ou d'IRA parenchymateuse autre documentée ou liée à un contexte évocateur d'une pathologie rénale spécifique. Considérant la nécessité d'une EER pour l'ensemble de la population de cette étude, la totalité des IRA ayant un mécanisme fonctionnel a été considérée comme étant organique par NTA.

Les IRA de cause toxique ou iatrogène comprennent les IRA liées à une toxicité rénale d'un surdosage médicamenteux, d'une atteinte rénale propre non dose-dépendante, d'une rhabdomyolyse ou d'une intoxication volontaire lorsqu'il s'agit de la seule cause identifiable d'IRA.

Les IRA obstructives sont considérées comme telles en l'absence de sepsis urinaire associé.

Les patients sont définis comme étant dialysés chroniques par consensus néphrologique.

Analyse statistique :

Le modèle de Cox en uni et multivarié avec une sélection stepwise (risque α 5%) a été utilisé pour rechercher les facteurs indépendants associés à une moindre survie sans dialyse à 1 an. Le modèle à risque compétitif de Fine and Gray a aussi évalué de façon conjointe les risques de survenue de la dialyse chronique et du décès. Une procédure de sélection pas à pas ascendant a été utilisée. Les variables associées à l'événement au risque <0.2 ont été introduites au premier pas du modèle et retenues au risque 5% dans le modèle final. L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel SAS 9.3.

Résultats

Population:

Sur les 4832 séjours de patients hospitalisés en Réanimation médicale durant la période de l'étude, 551 (11,4%) ont requis une EER. Sur les 337 survivants, 137 séjours (133 patients) répondaient aux critères d'inclusion.

Parmi ces séjours, 16 (14 patients) ont été exclus du fait soit d'une IRCT avec EER chronique pré-existante (10 séjours, 8 patients), soit de l'absence d'EER pendant le séjour (5 séjours, 5 patients) ou encore d'un sevrage de l'EER pendant le séjour (1 séjour, 1 patient).

Parmi les 121 séjours restants (119 patients), 5 séjours (3 patients) ont été exclus du fait du décès à J13 d'une greffe rénale sans sevrage de dialyse (1 patient), d'une épuration extra-rénale à visée de détoxification sans défaillance rénale associée (2 séjours, 1 patient), d'un décès après mutation dans une autre réanimation (1 séjour, 1 patient). De plus, 2 séjours ont été fusionnés pour un même patient (délai de 24 heures entre les séjours). Un patient n'a pas été inclus dans l'analyse finale en raison de l'absence de données dès sa sortie de réanimation (Figure 1).

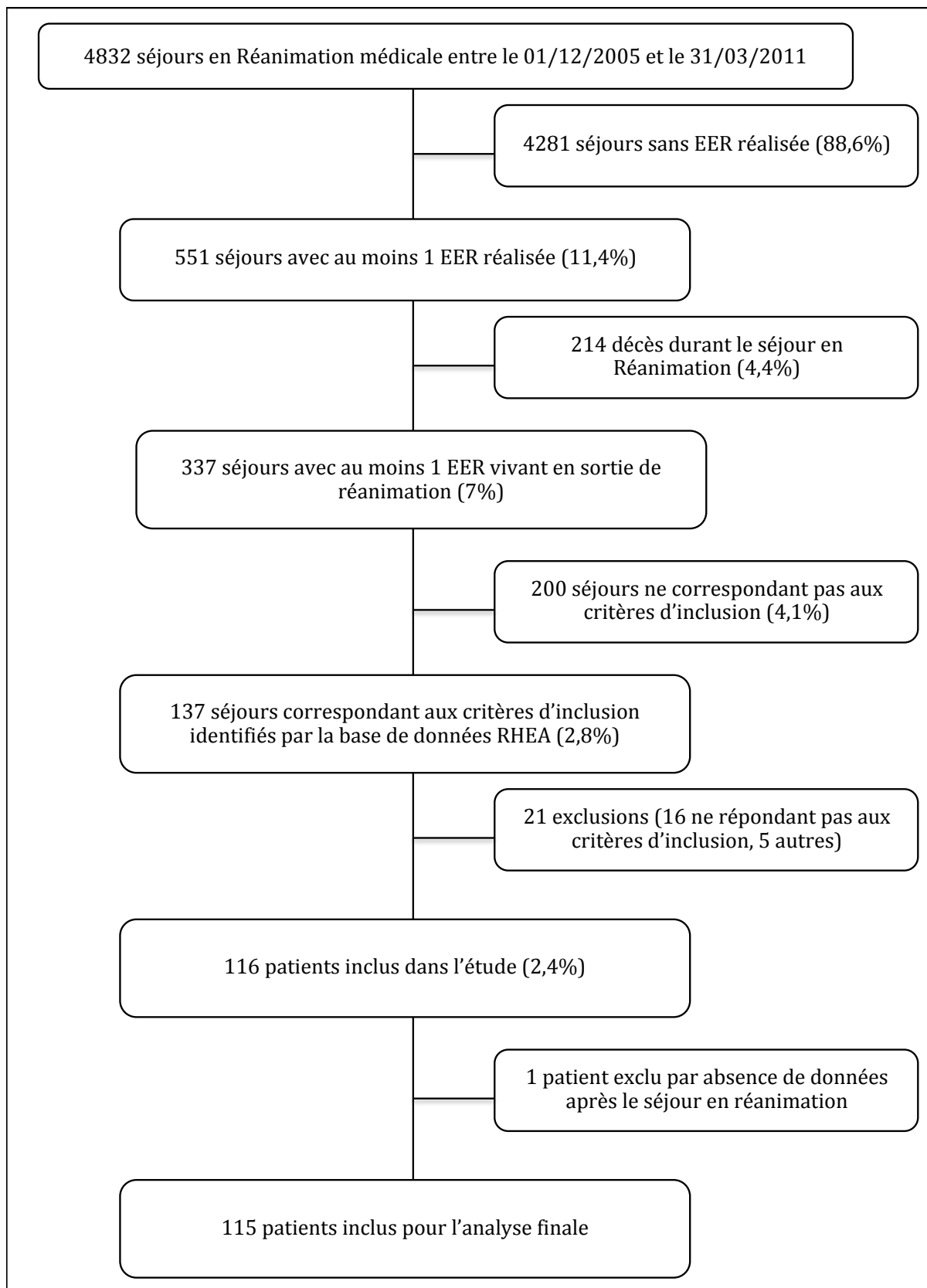


Figure 1 : Définition de la population étudiée

Sur les 116 patients, 66,4% sont des hommes, l'âge médian est de 63,5 ans (IQR : 55 ; 73) et l'IGS II médian à 54,5 (IQR : 40,5 ; 65,5). On remarque notamment que 56,0% des patients étaient ventilés, 56,9% ont eu besoin d'amines vasopressives (avec une médiane de durée d'administration de 2 jours (IQR : 0 ; 5). La durée médiane de séjour en réanimation était de 7 jours (IQR : 3 ; 11). Le score de Charlson médian est de 4 (IQR : 2 ; 6) avec 42,2% de diabétiques et 68,1% de patients ayant des antécédents cardio-vasculaires.

Bien qu'un contexte chirurgical durant le séjour ou dans les 48 heures précédentes soit retrouvé chez 20,7% des patients, seuls 16 patients (13,8%) ont été admis en post-opératoire. Enfin, 53,4% des admissions étaient des mutations d'un service intra-hospitalier. L'ensemble des données démographiques et des caractéristiques des patients à l'admission en réanimation est résumé dans le Tableau 1.

	Effectif (%)
Age, médiane (IQR)	63.5 (55;73)
Hommes	77 (66.4)
BMI, médiane (IQR)	26.3 (23.5;31.2)
Durée du séjour en réanimation jours, SD	7 (3;11)
Score SAPS II, moyenne (IQR)	54.5 (40.5;65.5)
Comorbidités	
Diabète	49 (42.2)
Antécédents cardio-vasculaires	79 (68.1)
Insuffisance cardiaque	15 (12.9)
Cirrhose	11 (9.5)
Insuffisance respiratoire chronique	22 (19)
Cancers ou hémopathies malignes	18 (15.5)
Traitement habituel	
Anti-hypertenseurs (hors bloqueurs du SRAA)	59 (50.9)
Statines	40 (34.5)
IEC et/ou ARA II	44 (37.9)
AINS dans les 5 jours précédant l'admission	12 (10.3)
Anti-agrégants plaquettaires	29 (25)
Anticoagulants	22 (19)
Metformine	20 (17.2)

Tableau 1 : Caractéristiques de l'ensemble des patients de l'étude

Clairance de la créatinine de base (MDRD)>60ml/min/1.73m2	66 (56.9)
Motif d'admission	
Choc septique ou sepsis sévère	26 (22.4)
Autres chocs	24 (20.7)
Hyperkaliémie menaçante	13 (11.2)
Détresse respiratoire	21 (18.1)
Défaillance neurologique	20 (17.2)
Transplantation hépatique	4 (3.4)
Autres	8 (6.9)
Principale cause d'IRA	
Sepsis	27 (23.3)
Autres choc	26 (22.4)
Toxique/Iatrogène	19 (16.4)
Cause fonctionnelle prédominante	23 (19.8)
Autre	21 (18.1)
Provenance du patient	
Service intra-hospitalier	62 (53.4)
Autre que service intra-hospitalier	54 (46.6)
Créatinine à l'admission en µM (IQR)	358 (222.5;575)
Diurèse des 24 premières heures en mL (IQR)	1040 (465 ; 2130)
Ventilation mécanique	65 (56)
Durée de ventilation mécanique en jours médiane (IQR)	1 (0 ; 7.5)
Noradrénaline	66 (56.9)
Durée sous Noradrénaline en jours médiane (IQR)	2 (0;5)
Néphrotoxiques durant séjour	
Iode	53 (45.7)
Aminosides	36 (31)
Vancomycine	15 (12.9)
Critère principal d'initiation d'EER	
Urée élevée	14 (12.1)
Acidose	27 (23.3)
Surcharge/Anurie	50 (43.1)
Hyperkaliémie	22 (19)
Epuration toxique	3 (2.6)
Séances d'EER en réanimation, médiane (IQR)	2 (1;5)
CVVH exclusive	19 (16.4)
HD exclusive	70 (60.3)
CVVH et HD	27 (23.3)
EER dans les 48 premières heure	90 (77.6)
Diurèse en sortie de réanimation en ml, médiane (IQR)	2325 (1062.5 ; 3700)
Contexte chirurgical	24 (20.7)

Tableau 1 (suite)

Caractéristiques rénales des patients :

Concernant le niveau de fonction rénale antérieur au séjour en réanimation, 66 patients (56,9%) avaient une clairance de la créatinine MDRD supérieure à 60ml/min/1,73m². L'absence de valeur de créatininémie antérieure disponible chez 27 patients a fait supposer que ceux-ci étaient indemnes d'insuffisance rénale chronique modérée ou sévère et ont été considérés comme ayant une clairance supérieure à 60ml/min/1,73m²(parmi eux, 8 patients ont une clairance postérieure au séjour supérieure à 60ml/min/1,73m²). La diurèse médiane des 24 premières heures est de 1040ml (IQR : 465 ; 2130).

Les étiologies principales de l'IRA étaient le sepsis ou le choc septique (23,3%), le choc non septique (22,4%), une cause fonctionnelle prédominante (19,8%) et les causes toxiques (16,4%). Une autre étiologie concerne les 21 patients restants (en particulier obstructive pour 5 patients et syndromes de lyse tumorale ou hépato-rénaux – 4 patients chacun-).

Seulement 4 patients ont bénéficié d'une biopsie rénale, (2 prouvant une cause glomérulaire à l'IRA, 1 une atteinte tubulaire, 1 peu contributive) et 1 patient présentait une polykystose autosomique dominante diagnostiquée par imagerie. Ainsi, dans la grande majorité des cas, une NTA (102 patients soit 87,92%) était admise comme mécanisme de l'IRA. Les autres mécanismes étaient principalement obstructifs et vasculaires. Un patient était greffé rénal.

L'exposition aux néphrotoxiques était fréquente avec au moins une injection d'iode chez 45,7% des patients, d'aminosides (31%) ou de Vancomycine (12,9%). Les autres néphrotoxiques administrés étaient l'Aciclovir, les Immunoglobulines polyvalentes et l'Amphotericine B liposomale.

Les IRA de cause toxique identifiées sont directement imputables à une rhabdomyolyse (5 patients), aux AINS, IEC ou les deux (4 patients), aux surdosages en anti-calcineurines (3 patients), à la Metformine (1 patient), liées à l'éthylène-glycol ou au Paracétamol (2 patients), à une toxicité des aminosides (2 patients), des anti-viraux (1 patient) ou de l'iode (1 patient). Les IRA de nature obstructive comprennent 1 globe vésical, 1 sonde de néphrostomie bouchée sur rein unique, 1 uropathie malformative méconnue au stade d'IRCT et 2 dilatations bilatérales des cavités pyélocalicielles (sur caillots et masse pelvienne),

Quatre-vingt dix neuf patients (85,3%) ont bénéficié d'une EER dans les 48 premières heures suivant l'admission. Le nombre médian de séances d'EER pendant le séjour en réanimation est de 2 (IQR : 1 ; 5). Le score RIFLE le jour de l'initiation de l'EER était R, I ou F pour respectivement 15,5%, 19,8% et 64,7% des patients.

L'EER était initiée principalement chez 43,1% des patients pour une surcharge hydrique avec oligo-anurie, dans 23,3% des cas pour une acidose métabolique, 19% pour une hyperkaliémie menaçante, 19% pour une urée supérieure à 20mM sans autre critère d'EER et, pour 3 patients, une épuration pour élimination de toxiques avec défaillance rénale modérée.

Enfin, 70,4% des patients n'ont pas nécessité la poursuite des EER à l'issue du séjour en réanimation.

Impact de la défaillance rénale persistante à l'issue du séjour en réanimation sur la mortalité, la survie sans dialyse et le pronostic rénal :

Les risque cumulés de décès à 30 jours et 1 an sont respectivement de 11,3% (IC95% : 6.7-18.7%) et 23.5% (IC95% : 16.7-32.3%). Les causes principales de décès sont en rapport avec la dysfonction rénale dans 53,3% des cas ou avec un cancer ou une

hémopathie maligne (20%). La cause du décès n'est pas connue pour 12,5% des patients décédés. La survie sans dialyse chronique à 1 an est de 64,3% (IC95% : 54,9-72,3%). (Figure 2)

A l'issue de la première année suivant la sortie du séjour en réanimation, 10 patients (8,7%) restent dépendants à long terme d'une EER et 1 patient le devient secondairement à J289. Le risque cumulé de dialyse à 1 an est de 12,1% (IC95%=7,4-19,7%). Parmi les survivants sans dialyse chronique, 29 (25,2%) ont une clairance de la créatinine restant supérieure à 60ml/min, 16 (13,9%) ont une clairance inférieure à 60ml/min sans diminution significative et seulement 11 (9,6%) ont présenté une dégradation de la fonction rénale supérieure à 15ml/min. Pour 20 patients (17,4%), la fonction rénale à 1 an n'a pas pu être évaluée.

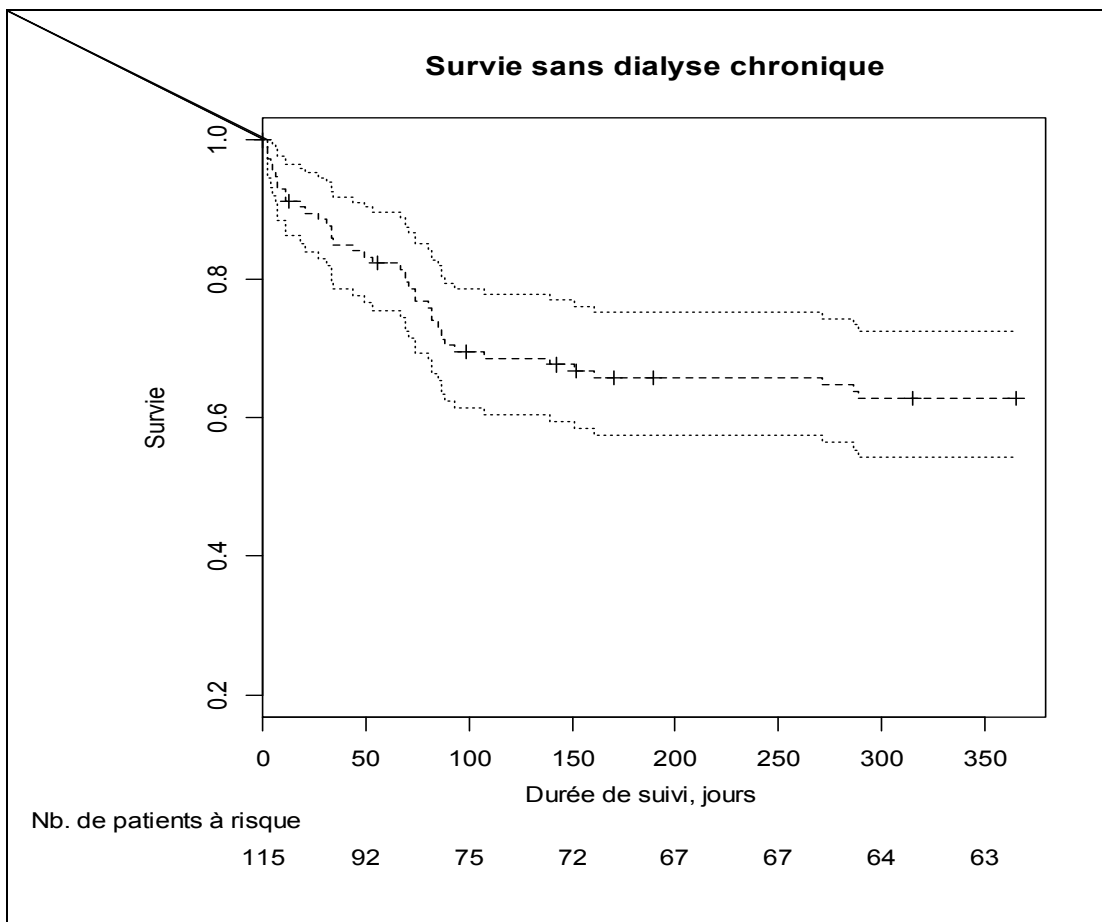


Figure 2 : Survie sans dialyse à 1 an des patients ayant nécessité une EER pour IRA avec défaillance rénale persistante à l'issue du séjour en réanimation.

Facteurs de risque de survie sans dialyse, de dialyse chronique et de mortalité à 1 an :

Les facteurs associés à une moindre survie sans dialyse ont été analysés en univariés (Tableau 2) : l'âge, un score de Charlson élevé, la durée du séjour en réanimation, le nombre de jours sous amines vasopressives et un nombre de séances d'EER plus élevé sont significativement associés à une issue défavorable ; une clairance antérieure supérieure à 60ml/min/1,73m² et une cause fonctionnelle prédominante comme étiologie de l'IRA sont en revanche des facteurs de meilleur pronostic.

En analyse multivariée, en considérant un risque α à 5%, l'âge élevé, la présence de Vancomycine et une étiologie d'IRA autre que la NTA sont significativement associés à une survie sans dialyse défavorable (Hazard ratios (HR) respectifs à 2,2, 2,3 et 2,0). Les éléments de bon pronostic identifiés sont une clairance antérieure supérieure à 60ml/min/1,73m² et la présence de statines dans le traitement habituel avec un HR significatif à 0,35 (IC95% : 0,17-0,72, p<0,01) (Tableau 3).

	Hazard ratio (Intervalle de confiance à 95%)	valeur de p
Age	1.03 (1.0-1.06)	0.02
Age > 63 ans	2.55 (1.32-4.92)	<0.01
BMI	0.99 (0.94-1.05)	0.87
Score de Charlon	1.12 (1.0-1.25)	0.04
Durée de séjour en réanimation (jour)	1.02 (1.0-1.05)	0.05
IGS II	0.99 (0.98-1.01)	0.72
Statines à l'admission	0.51 (0.25-1.05)	0.07
Cause fonctionnelle à l'IRA	0.19 (0.05-0.8)	0.02
IRA non liée à une NTA	2.21 (1.14-4.28)	0.02
Nombre total de séances d'EER en réanimation	1.05 (1.01-1.09)	<0.01
Clairance MDRD antérieure > 60ml/min/1,73m ²	0.43 (0.23-0.81)	<0.01
Durée sous amines vasopressives (jours)	1.05 (1.0-1.09)	0.03

Tableau 2 : Facteurs de risque de survie sans dialyse à 1 an en univarié

	Hazard ratio (Intervalle de confiance à 95%)	valeur de p
Age > 63 ans	2.71 (1.38-5.34)	<0.01
Statines à l'admission	0.35 (0.17-0.72)	<0.01
IRA non liée à une NTA	2.06 (1.01-4.16)	0.04
Vancomycine durant le séjour	2.33 (1.05-5.17)	0.04
Clairance MDRD antérieure > 60ml/min/1,73m ²	0.45 (0.23-0.88)	0.02

Tableau 3 : Facteurs de risque de survie sans dialyse à 1 an en multivarié au risque alpha 5%

Dans le modèle à risque compétitif de Fine & Gray, le risque cumulé de dialyse chronique était significativement aggravé par une cause d'IRA autre que la NTA (sHR=3.59 avec IC95% 1.2-10.7) et l'utilisation d'aminosides durant le séjour en réanimation (sHR=4.25 avec IC95% 1.36-13). Il était réduit par une clairance antérieure supérieure à 60ml/min/1,73m² (sHR=0.03, IC95% 0.004-0.27) et les statines sHR=0,06 (IC95%=0,01-0,49) (Tableau 4). Les caractéristiques des patients sous statines sont comparées à celles des patients non traités par statines antérieurement au séjour en réanimation dans le Tableau 5.

	Hazard ratio (Intervalle de confiance à 95%)	valeur de p
Statines à l'admission	0.06 (0.01-0.49)	<0.01
IRA non liée à une NTA	3.59 (1.20-10.75)	0.02
Aminosides durant le séjour	4.25 (1.36-13.33)	0.01
Clairance MDRD antérieure > 60ml/min/1,73m ²	0.03 (0.01-0.27)	<0.01

Tableau 4 : Facteurs de risque de dialyse chronique à 1 an en multivarié au risque alpha 5%

Le seul facteur de risque indépendant de décès à 1 an retrouvé est l'âge plus élevé (HR à 4,8 avec p<0,001) alors que le BMI plus élevé est un facteur protecteur (HR à 0,4 avec p<0,02) (Tableau 6). Avec un risque α à 10%, la présence d'une maladie respiratoire chronique et un IGS II plus élevé la veille de la sortie sont également des facteurs de risque indépendants de décès (HR respectifs à 7,5 et 1,0 avec p<0,05).

	Hazard ratio (Intervalle de confiance à 95%)	valeur de p
Age > 63 ans	4.77 (1.90-11.95)	<0.01
BMI > 26kg/m ²	0.37 (0.17-0.82)	0.01

Tableau 6 : Facteurs de risque de mortalité à 1 an en multivarié au risque alpha 5%

	Statines à l'admission (n=40)	Absence de Statines à l'admission (n=75)	Pvalue*
Age, médiane (IQR)	69.5 (61,5;73)	61 (48;73)	0.05
Hommes	26 (65)	50 (66.7)	0.86
BMI, médiane (IQR)	27.4 (25;31)	25.4 (23;31.2)	0.17
Durée du séjour en réanimation jours, SD	6 (3;9)	7 (3;13)	0.51
Score SAPS II, moyenne (IQR)	57.5 (42;69.5)	49 (40;65)	0.14
Comorbidités			
Diabète	27 (67.5)	22 (29.3)	<.01
Antécédents cardio-vasculaires	40 (100)	39 (52)	<.01
Insuffisance cardiaque	7 (17.5)	8 (10.7)	0.30
Cirrhose	1 (2.5)	10 (13.3)	0.06
Insuffisance respiratoire chronique	11 (27,5)	11 (14,7)	0.10
Cancers ou hémopathies malignes	9 (22.5)	9 (12)	0.14
Traitement habituel			<.01
Anti-hypertenseurs (hors bloqueurs du SRAA)	29 (72.5)	30 (40)	<.01
IEC et/ou ARA II	26 (65)	18 (24)	<.01
AINS dans les 5 jours précédant l'admission	2 (5)	10 (13.3)	0.16
Anti-agrégants plaquettaires	21 (52,5)	8 (10,7)	<.01
Anticoagulants	8 (20)	14 (18,7)	0.86
Metformine	11 (27.5)	9 (12)	0.04
Clairance de la créatinine de base (MDRD)>60ml/min/1.73m2	18 (45)	47 (67.2)	0.07
Motif d'admission			
Choc septique ou sepsis sévère	7 (17.5)	19 (25.3)	0.34
Autres chocs	9 (22.5)	15 (20)	0.75
Hyperkaliémie menaçante	5 (12.5)	8 (10.7)	0.77
Détresse respiratoire	12 (30)	9 (12)	0.02
Défaillance neurologique	6 (15)	13 (17.3)	0.75
Transplantation hépatique	0	4 (5.3)	0.14
Principale cause d'IRA			
Sepsis	8 (20)	19 (25.3)	0.52
Autres choc	8 (20)	18 (24)	0.63
Toxique/Iatrogène	6 (15)	12 (16)	0.89
Cause fonctionnelle prédominante	8 (20)	15 (20)	1.00
Autre	10 (25)	11 (14.7)	0.17
Provenance du patient			
Service intra-hospitalier	19 (47.5)	43 (57.3)	0.31
Autre que service intra-hospitalier	21 (52.5)	32 (42.7)	0.31
Créatinine à l'admission en µM (IQR)	465 (333;641.5)	329 (186;533)	0.08
Diurèse des 24 premières heures en mL (IQR)	805 (245;2355)	1155 (500 ; 2100)	0.28
Ventilation mécanique	25 (62.5)	39 (52)	0.28
Durée de ventilation mécanique en jours médiane (IQR)	3 (0;5.5)	0 (0;9)	0.48
Noradrénaline	22 (55)	43 (57.3)	0.81
Durée sous Noradrénaline en jours médiane (IQR)	1 (0;4)	2 (0;5)	0.36

Tableau 5 : Caractéristiques des patients sous Statines, effectifs (pourcentages), * : Chi2 ou Mann Whitney

	Statines à l'admission (n=40)	Absence de Statines à l'admission (n=75)	Pvalue*
Néphrotoxiques durant séjour			
Iode	20 (50)	32 (42.7)	0.45
Aminosides	15 (37.5)	21 (28)	0.30
Vancomycine	6 (15)	9 (12)	0.65
Critère principal d'initiation d'EER			
Urée élevée	2 (5)	12 (16)	0.09
Acidose	10 (25)	17 (22.7)	0.78
Surcharge/Anurie	17 (42.5)	40 (53.3)	0.99
Hyperkaliémie	9 (22.5)	13 (17.3)	0.50
Epuration toxique	2 (5)	1 (1.3)	0.24
Séances d'EER en réanimation, médiane (IQR)	2 (1;4.5)	3 (1;5)	0.78
Délai d'initiation de l'EER en jours (IQR)	2 (1;3)	2 (1;3)	0.59
Diurèse en sortie de réanimation en ml, médiane (IQR)	2250 (1300 ; 4680)	2500 (850;3500)	0.43

Tableau 5 (Suite)

Discussion

Cette étude décrit les caractéristiques et l'évolution à 1 an des patients ayant présenté une défaillance rénale requérant une EER et persistante à l'issue d'un séjour en réanimation. Il s'agit de la première étude décrivant spécifiquement cette population. L'analyse effectuée vise à rechercher successivement les paramètres associés à la survie sans dialyse chronique et de façon conjointe les facteurs de risque de décès et de mise en dialyse chronique dans un modèle à risque compétitif. On retrouve, outre une majorité d'hommes, un IGS II médian élevé à 54,5 traduisant la gravité initiale des patients. Une majorité des patients est à risque vasculaire puisqu'on retrouve 42,2% de diabétiques et 68,1% des patients porteurs d'antécédents cardio-vasculaires, ce qui confère probablement une susceptibilité rénale à l'IRA sévère. Une cause septique à l'IRA est retrouvée dans seulement 27% des cas, contrastant avec les 50% d'étiologies septiques en général retrouvées concernant les patients nécessitant une EER en réanimation^{4,15,18,19,32}. Cela suggère que l'IRA dans un contexte septique est grevée d'une surmortalité pendant le séjour en réanimation. En revanche, l'oligo-anurie et la surcharge restent, dans cette étude comme dans la majorité des études épidémiologiques sur l'EER en réanimation, les causes les plus fréquentes d'initiation de l'EER.

Nos résultats estiment la survie sans dialyse à 1 an à 64,3% (IC95% : 54,9-72,3%). Des données similaires existent avec les études de Bagshaw et Lo qui retrouvent une survie sans dialyse à 1 an respective à 78 et 84% parmi les patients survivant au terme du séjour hospitalier ayant nécessité une EER en réanimation^{24,33} ; la survie sans dialyse à 6

mois est estimée à 77% par Morgera³⁴. Une étude retrouve une mortalité en revanche plus élevée à 33% à 1 an parmi les patients sortis vivants de réanimation³⁵.

Concernant la survie sans dialyse, les facteurs de risque indépendants de mauvais pronostic sont un âge plus élevé, comme classiquement retrouvé dans plusieurs études^{16,34,36}, et une cause d'IRA autre qu'une NTA de fait puisque les autres causes d'IRA organiques, indépendamment du contexte de réanimation, ont un pronostic rénal péjoratif. La vancomycine apparaît également être un élément de mauvais pronostic. Les études antérieures sur la néphrotoxicité de la vancomycine font état d'une incidence d'IRA imputable oscillant entre 10 et 43% selon la population étudiée, la dose et la durée d'administration de la vancomycine^{37,38}. De plus, certains facteurs de risque ont été clairement définis : le contexte de réanimation, l'administration de drogues vasopressives et un score de gravité initial plus élevé^{37,39,40}. Cependant, même s'il a été établi qu'environ un quart des patients présentant une IRA liée à la vancomycine en garde des séquelles à type d'IRC^{37,38}, son rôle propre néfaste dans la survie sans dialyse n'a encore jamais été montré. Le mécanisme de toxicité multifactoriel de la vancomycine, avec notamment l'atteinte tubulaire dose-dépendante⁴¹ mais aussi le rôle majeur du stress oxydatif⁴²⁻⁴⁴ pourrait en partie expliquer les séquelles rénales. Nous n'avons pas étudié les caractéristiques spécifiques des patients ayant reçu de la vancomycine, en particulier le nombre de jours de traitement, la dose totale administrée mais aussi l'intensité du sepsis associé qui, par sa physiopathologie, peut entraîner une atteinte rénale sévère, se surajoutant à celle induite par la vancomycine.

Les facteurs de bon pronostic en ce qui concerne la survie sans dialyse à 1 an sont une clairance antérieure au séjour supérieure à 60ml/min/1,73m² et un mécanisme

fonctionnel prédominant à l'IRA. Ces résultats sont concordants d'une part avec les nombreuses études ayant montré l'impact défavorable de l'IRA sur IRC en ce qui concerne l'évolution de l'IRC et la mortalité, en réanimation ou hors réanimation^{24,25} et d'autre part avec le caractère rapidement réversible de l'IRA de mécanisme fonctionnel.

Un des facteurs de risque indépendants notable de dialyse chronique est la cause septique à l'IRA, du fait probablement d'une physiopathologie particulière de celle-ci avec atteinte rénale complexe (succession de phases pro et anti-inflammatoires avec atteinte mitochondriale, dysfonction endothéliale, formation de thrombi...)^{45,46}. Les aminosides apparaissent également comme étant un facteur de mauvais pronostic rénal avec un risque de dialyse chronique à 1 an significatif (HR=4,25 avec IC95% : 1,36-13,33). De manière consensuelle, l'incidence de l'IRA liée aux aminosides est évaluée de 10 à 25% mais peut atteindre 58% en réanimation⁴⁷. Il est avéré que la toxicité rénale des aminosides est favorisée par un âge plus élevé, la durée du traitement, la sévérité de l'IRC sous-jacente et l'utilisation concomitante de néphrotoxiques, en particulier la vancomycine⁴⁷⁻⁴⁹ mais très peu d'études concernent la réanimation. De plus, le pronostic rénal après une IRA imputée aux aminosides, bien que décrit comme le plus souvent bon, reste flou. L'utilisation d'une dose initiale plus importante chez le patient de réanimation permet d'obtenir une concentration maximale plus élevée et est associée à une meilleure survie⁵⁰. L'atteinte rénale tubulaire, par accumulation au niveau des cellules épithéliales du tube proximal, a largement été décrite⁵¹ mais il existe également une atteinte glomérulaire et des cellules mésangiales ainsi qu'une diminution du flux sanguin rénal⁵²⁻⁵⁵. Ces différents éléments peuvent en partie expliquer l'absence de récupération rénale chez certains patients.

Un BMI plus bas et une nutrition parentérale totale ont été décrits comme facteurs de risque de mortalité significatifs à 3 mois dans une population de réanimation chirurgicale⁵⁶. Seul le caractère protecteur d'un BMI plus élevé en ce qui concerne la survie globale à 1 an est retrouvé ici. Cette donnée est classique chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, témoignant d'un meilleur état nutritionnel.

De manière surprenante, la présence de statines dans le traitement habituel est également un facteur de bon pronostic fort en ce qui concerne la survie sans dialyse mais aussi un facteur protecteur fort de dialyse chronique, sans impact sur la mortalité par ailleurs. Les effets pléiotropes des statines, avec entre autre l'augmentation de la production endothéliale de NO et les effets anti-inflammatoires et anti-oxydatifs, pourraient expliquer ces résultats⁵⁷⁻⁶⁰. Particulièrement, l'effet anti-inflammatoire des statines clairement établi dans le contexte d'IRA liée au sepsis, pourrait contrer les effets pro-inflammatoires délétères, réduire la perméabilité rénale vasculaire et diminuer l'hypoxie tubulaire⁶¹⁻⁶⁴. Les statines n'ont en général pas été administrées durant le séjour en réanimation. Sur le plan clinique, plusieurs études ont montré un effet bénéfique des statines en pré ou post-opératoire de chirurgie cardiaque en terme d'incidence d'IRA⁶⁵⁻⁶⁹ même si une étude pilote récente est négative⁷⁰. De plus, deux méta-analyses récentes ont montré que les statines permettent une diminution de l'incidence de l'IRA liée aux produits de contraste^{71,72}. En revanche, aucune étude n'a retrouvé à ce jour un effet de néphroprotection lié aux statines dans une population de réanimation médicale. On retrouve 44% de dyslipidémiques parmi les patients vivant à l'issue du séjour hospitalier après une IRA nécessitant une EER en réanimation mais il n'existe pas de précisions sur le traitement éventuel²⁴. Ce résultat est d'autant plus surprenant que le traitement par statines était quasi systématiquement suspendu durant

le séjour en réanimation. En revanche, nous n'avons pas de données concernant l'indication initiale des statines et la reprise du traitement ou non après le séjour en réanimation. Comparativement aux patients n'ayant pas de statines dans leur traitement de fond, les patients sous statines étaient significativement plus à risque vasculaire avec davantage de diabétiques, d'antécédents cardio-vasculaires, de traitement anti-hypertenseur ou d'IEC/ARA2. Il existe de plus une différence à la limite de la significativité concernant le niveau de clairance supérieur à 60ml/min/1,73m², en faveur des patients n'ayant pas de statines (45 contre 62,7%, p à 0.07), ce qui renforce d'autant plus le caractère protecteur des statines.

D'autres facteurs de risque de mortalité indépendants décrits dans la littérature ne sont pas significatifs dans ce travail : l'impact de la surcharge hydro-sodée décrit par Bouchard⁷³ parmi les patients issus de l'étude PICARD, ou par Macedo⁷⁴ ou Sesso⁷⁵ n'est pas retrouvé ici. La population n'est cependant pas la même puisque dans ces études, la proportion d'IRA avec EER varie entre 13,9 et 65%. Une mortalité précoce (au cours du séjour en réanimation) pourrait également expliquer l'absence de différence significative dans cette étude. Les patients ayant reçu une EER par technique continue ne voient pas leur survie sans dialyse modifiée ; la majorité des études^{17,32,76} ne retrouve aucune différence significative en terme de mortalité bien que certaines semblent montrer un meilleur pronostic rénal chez les survivants traités par CVVH^{17,56,76,77} avec pour rationnel une variation hémodynamique moindre, expliquant de fait une meilleure récupération de fonction rénale⁷⁸. Trop peu de nos patients n'ont reçu qu'exclusivement une technique continue pour montrer une quelconque différence. L'administration de néphrotoxiques est fréquente chez ces patients avec en particulier 45,7% des patients ayant reçu au moins une injection d'iode, concordant avec les études antérieures³². La néphrotoxicité de

l'iode est bien établie avec une incidence d'IRA variant de 11,1 à 16,3% voire plus de 50% selon les études et le terrain sous-jacent^{21,79-81}, même si la nécessité d'EER dans ce contexte de réanimation semble plus rare avec 2,7% des patients⁷⁹. L'impact sur la fonction rénale à 1 an semble mineur puisqu'aucune relation significative avec la survie sans dialyse ou le risque de dialyse chronique n'a pu être établie. Cependant, l'injection d'iode dans le contexte de réanimation est fréquemment concomitante d'une aggravation clinique avec une hypotension, la mise sous amines vasopressives et l'utilisation d'aminosides qui sont de possibles facteurs confondants.

Notre étude présente plusieurs limites : tout d'abord, les résultats n'intéressent que la population particulière que représentent les patients vivant au décours du séjour en réanimation ayant nécessité une EER et avec une défaillance rénale persistante. Le caractère monocentrique limite la généralisation des résultats aux seules unités de réanimation médicale. De plus, la défaillance rénale persistante, définie dans notre étude par la présence d'une EER dans les 72 heures précédant la sortie, est discutable : plus de 70% des patients n'ont pas nécessité d'EER par la suite, du fait d'une récupération précoce de fonction rénale ; ceci doit être contrebalancé par le fait que les critères d'EER en service conventionnel sont plus restreints. Le caractère rétrospectif entraîne des incertitudes sur le recueil de certaines données : en particulier, la clairance de la créatinine antérieure au séjour en réanimation n'a pas pu être déterminée avec précision pour 19 patients et, du fait de l'absence supposée d'antécédents néphrologiques, ces patients ont été considérés comme ayant une clairance de base supérieure à 60ml/min/1,73m². De même, seule la cause principale d'initiation de l'EER a été rapportée alors que plusieurs causes sont fréquemment intriquées. Enfin, certaines données ayant un possible impact sur la survie sans dialyse sont manquantes telles que

l'administration de N-Acétylcystéine en prévention de la toxicité tubulaire de l'iode, l'impact des diurétiques et la reprise des statines après le séjour en réanimation.

D'autres études doivent confirmer l'effet protecteur des statines en ce qui concerne la survie sans dialyse et le risque de dialyse chronique dans cette population. De plus, l'impact des aminosides sur la survie sans dialyse et celui de la vancomycine sur la survie sans dialyse à 1 an est un aspect nouveau qui doit être confirmé. Comme autres perspectives, afin de mieux caractériser les facteurs pronostiques de survie sans dialyse, il serait intéressant d'étudier plus spécifiquement différentes associations de facteurs néphrotoxiques ou vasoconstricteurs tels les injections d'iode, d'aminoside, le nombre de jours sous amines vasopressives ou sous Vancomycine.

THESE SOUTENUE PAR : Jean-Charles CARTIER

TITRE : Pronostic rénal et vital à 1 an des patients encore dialysés en sortie de réanimation

Conclusion

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation est fréquente, de l'ordre de 35 à 65%, et associée à une surmortalité propre. En cas d'épuration extra-rénale (EER), la mortalité hospitalière atteint jusqu'à 60% des patients. Peu de données existent quant au pronostic vital ou rénal à long terme de ces patients, survivants à l'issue du séjour en réanimation. Particulièrement, en cas de défaillance rénale persistante à l'issue du séjour, aucune donnée n'est disponible. Cette étude propose une description de cette population particulière et en évalue le pronostic vital et rénal à 1 an avec l'étude des facteurs de risque associés.

Les patients ayant présenté une IRA avec EER non sevrée avant la sortie de réanimation ont été inclus dans cette étude rétrospective du service de Réanimation médicale du CHU de Grenoble entre le 01/12/2005 et le 31/03/2011. Nous avons modélisé la survie sans dialyse grâce à un modèle de Cox dans un premier temps. Un modèle à risque compétitif en sous distribution de Fine & Gray a aussi été utilisé pour modéliser de manière conjointe la mise en dialyse chronique et la mortalité.

Cent quinze patients (66,4% d'hommes), d'âge médian à 63,5 ans (IQR : 55;73) avec un score de gravité IGS II élevé médian à 54,5 (IQR : 40,5;65,5) ont été inclus. Pendant le séjour en réanimation, ils ont reçu une injection d'iode, d'aminoside ou de vancomycine dans respectivement 45,7%, 31% et 12,9% des cas. Les mécanismes principaux de l'IRA étaient le sepsis (23,3%), les chocs non infectieux (22,4%), les causes fonctionnelles (19,8%) ou toxiques (16,4%). Le risque cumulé de décès et la survie sans

dialyse sont respectivement de 23.5% (IC95% : 17- 32%) et 64,3% (IC95%=54,9-72,3%) à 1 an. Les facteurs indépendants associés à une moindre survie sans dialyse sont un âge élevé, un autre mécanisme que la nécrose tubulaire aiguë à l'IRA, l'administration de vancomycine et une fonction rénale antérieure inférieure à 60ml/min/1,73m². De plus, la présence de statines dans le traitement de fond est un facteur protecteur avec un HR=0,35 (IC95%=0,17-0,71). L'effet bénéfique des statines est aussi retrouvé dans le modèle à risque compétitif, avec un HR égal à 0,06 (IC95%=0,01-0,49) de risque de dialyse chronique, sans effet significatif sur le risque de décès. Les aminosides apparaissent comme un facteur de mauvais pronostic rénal avec un risque de dialyse chronique à 1 an significatif (HR=4,25 ; IC95%=1,36-13,33).

Deux tiers des patients ayant présenté une défaillance rénale avec nécessité d'EER persistante à l'issue du séjour en réanimation sont vivants et non dialysés à 1 an. Le niveau de fonction rénale antérieure, l'âge, l'utilisation de vancomycine et d'aminosides pendant le séjour sont des facteurs indépendants déterminants. De manière surprenante, la présence de statines dans le traitement habituel des patients ressort comme un facteur de bon pronostic fort en ce qui concerne la survie sans dialyse et le risque de dialyse chronique ; cependant, bien qu'il existe un rationnel avec des données expérimentales et cliniques disponibles, l'effet protecteur des statines doit être confirmé ultérieurement.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le 01/10/2012



Le Doyen
Professeur Jean-Paul ROMANET

Le Président de Thèse
Professeur Philippe ZAOUÏ



Pr Philippe ZAOUÏ
Néphrologie - Dialyse - Transplantation
CHU GRENOBLE
Tél: 04 76 76 55 23

Bibliographie

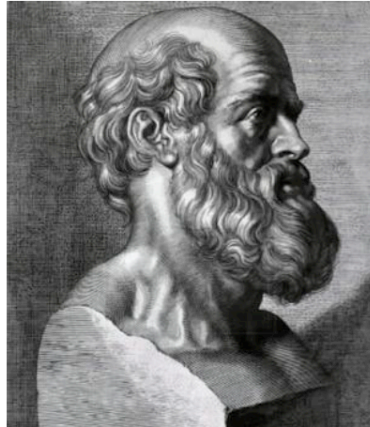
1. Lone, N. I. & Walsh, T. S. Impact of Intensive Care Unit Organ Failures on Mortality During Five Years Following Critical Illness. *American journal of respiratory and critical care medicine* (2012).doi:10.1164/rccm.201201-00590C
2. Clec'h, C. *et al.* Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* **15**, R128 (2011).
3. Liaño, F. *et al.* Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int.* **71**, 679–686 (2007).
4. Chertow, G. M., Christiansen, C. L., Cleary, P. D., Munro, C. & Lazarus, J. M. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch. Intern. Med.* **155**, 1505–1511 (1995).
5. Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R. & for the ANZICS Database Management Committee A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* **23**, 1569–1574 (2008).
6. Lafrance, J.-P. & Miller, D. R. Acute Kidney Injury Associates with Increased Long-Term Mortality. *Journal of the American Society of Nephrology* **21**, 345–352 (2009).
7. Singbartl, K. & Kellum, J. A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney International* **81**, 819–825 (2011).
8. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L. & Palevsky, P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* **8**, R204–212 (2004).
9. Mehta, R. L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
10. Lopes, J. A. *et al.* Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* **12**, R110 (2008).
11. Hoste, E. A. J. *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* **10**, R73 (2006).
12. Ostermann, M. & Chang, R. W. S. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE*. *Critical Care Medicine* **35**, 1837–1843 (2007).
13. Clermont, G. *et al.* Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int.* **62**, 986–996 (2002).
14. Ostermann, M. & Chang, R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Critical Care* **12**, 1–10 (2008).
15. Uchino, S. *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813–818 (2005).
16. Schiff, H. & Fischer, R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* **23**, 2235–2241 (2008).
17. Bell, M., Martling, C. R. & others Long-term outcome after intensive care: can we protect the kidney? *Critical Care* **11**, 147 (2007).
18. Cole, L., Bellomo, R., Silvester, W. & Reeves, J. H. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a 'closed' ICU system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**, 191–196 (2000).

19. Silvester, W., Bellomo, R. & Cole, L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Critical care medicine* **29**, 1910–1915 (2001).
20. Ishani, A. *et al.* Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *Journal of the American Society of Nephrology* **20**, 223–228 (2009).
21. James, M. T. *et al.* Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* **78**, 803–809 (2010).
22. Waikar, S. S. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002. *Journal of the American Society of Nephrology* **17**, 1143–1150 (2006).
23. Ponte, B., Felipe, C., Muriel, A., Tenorio, M. T. & Liaño, F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 3859–3866 (2008).
24. Lo, L. J. *et al.* Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney international* **76**, 893–899 (2009).
25. Wald, R. *et al.* Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* **302**, 1179–1185 (2009).
26. Levey, A. S. *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **145**, 247–254 (2006).
27. Froissart, M., Rossert, J., Jacquot, C., Paillard, M. & Houillier, P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 763–773 (2005).
28. Poggio, E. D., Wang, X., Greene, T., Van Lente, F. & Hall, P. M. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 459–466 (2005).
29. Poggio, E. D. *et al.* Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am. J. Kidney Dis.* **46**, 242–252 (2005).
30. Stevens, L. A. *et al.* Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2749–2757 (2007).
31. Bauer, C., Melamed, M. L. & Hostetter, T. H. Staging of Chronic Kidney Disease: Time for a Course Correction. *Journal of the American Society of Nephrology* **19**, 844–846 (2008).
32. Palevsky, P. M. *et al.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.* **359**, 7–20 (2008).
33. Bagshaw, S. M. *et al.* Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* **9**, R700–709 (2005).
34. Morgera, S., Kraft, A. K., Siebert, G., Luft, F. C. & Neumayer, H.-H. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am. J. Kidney Dis.* **40**, 275–279 (2002).
35. Schiffl, H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* **21**, 1248–1252 (2006).
36. Coca, S. G., Singanamala, S. & Parikh, C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International* **81**, 442–448 (2012).

37. Gupta, A., Biyani, M., Khaira, A. & others Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *The Netherlands journal of medicine* **69**, 379 (2011).
38. Wong-Beringer, A., Joo, J., Tse, E. & Beringer, P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents* **37**, 95–101 (2011).
39. Lodise, T. P., Patel, N., Lomaestro, B. M., Rodvold, K. A. & Drusano, G. L. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 507–514 (2009).
40. Jeffres, M. N., Isakow, W., Doherty, J. A., Micek, S. T. & Kollef, M. H. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* **29**, 1107–1115 (2007).
41. Dieterich, C. *et al.* Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. *Toxicol. Sci.* **107**, 258–269 (2009).
42. Nishino, Y. *et al.* Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Free Radic. Res.* **37**, 373–379 (2003).
43. Oktem, F. *et al.* In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology* **215**, 227–233 (2005).
44. Ahmida, M. H. S. Protective role of curcumin in nephrotoxic oxidative damage induced by vancomycin in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* **64**, 149–153 (2012).
45. Lee, S.-Y. *et al.* Distinct pathophysiologic mechanisms of septic acute kidney injury: Role of immune suppression and renal tubular cell apoptosis in murine model of septic acute kidney injury. *Crit. Care Med.* (2012).doi:10.1097/CCM.0b013e31825b912d
46. Zarjou, A. & Agarwal, A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology* **22**, 999–1006 (2011).
47. Oliveira, J. F. P. *et al.* Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 2887–2891 (2009).
48. Rybak, M. J. *et al.* Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**, 1549–1555 (1999).
49. Paterson, D. L., Robson, J. M. & Wagener, M. M. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med* **13**, 735–739 (1998).
50. Moore, R. D., Lietman, P. S. & Smith, C. R. Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. *J Infect Dis.* **155**, 93–99 (1987).
51. Nagai, J. & Takano, M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **19**, 159–170 (2004).
52. Martínez-Salgado, C., López-Hernández, F. J. & López-Novoa, J. M. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **223**, 86–98 (2007).
53. Hishida, A., Nakajima, T., Yamada, M., Kato, A. & Honda, N. Roles of hemodynamic and tubular factors in gentamicin-mediated nephropathy. *Ren Fail* **16**, 109–116 (1994).
54. Morales, A. I. *et al.* Protective effect of trans-resveratrol on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antioxid. Redox Signal.* **4**, 893–898 (2002).

55. Klotman, P. E. & Yarger, W. E. Reduction of renal blood flow and proximal bicarbonate reabsorption in rats by gentamicin. *Kidney Int.* **24**, 638–643 (1983).
56. Lin, Y.-F. *et al.* The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am. J. Surg.* **198**, 325–332 (2009).
57. John, S., Schneider, M. P., Delles, C., Jacobi, J. & Schmieder, R. E. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am. Heart J.* **149**, 473 (2005).
58. Kaesemeyer, W. H., Caldwell, R. B., Huang, J. & Caldwell, R. W. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J. Am. Coll. Cardiol.* **33**, 234–241 (1999).
59. Laufs, U. & Liao, J. K. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J. Biol. Chem.* **273**, 24266–24271 (1998).
60. Wagner, A. H., Köhler, T., Rückschloss, U., Just, I. & Hecker, M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**, 61–69 (2000).
61. Kouroumichakis, I., Papanas, N., Proikaki, S., Zarogoulidis, P. & Maltezos, E. Statins in prevention and treatment of severe sepsis and septic shock. *Eur. J. Intern. Med.* **22**, 125–133 (2011).
62. Tleyjeh, I. M. *et al.* Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* **169**, 1658–1667 (2009).
63. Falagas, M. E., Makris, G. C., Matthaiou, D. K. & Rafailidis, P. I. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 774–785 (2008).
64. Almog, Y. *et al.* Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* **110**, 880–885 (2004).
65. Molnar, A. O. *et al.* Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 939–946 (2011).
66. Billings, F. T., 4th, Pretorius, M., Siew, E. D., Yu, C. & Brown, N. J. Early postoperative statin therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **24**, 913–920 (2010).
67. Argalious, M., Xu, M., Sun, Z., Smedira, N. & Koch, C. G. Preoperative statin therapy is not associated with a reduced incidence of postoperative acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* **111**, 324–330 (2010).
68. Welten, G. M. J. M. *et al.* Statin use is associated with early recovery of kidney injury after vascular surgery and improved long-term outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 3867–3873 (2008).
69. Huffmyer, J. L., Mauermann, W. J., Thiele, R. H., Ma, J. Z. & Nemergut, E. C. Preoperative statin administration is associated with lower mortality and decreased need for postoperative hemodialysis in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **23**, 468–473 (2009).
70. Prowle, J. R. *et al.* Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Nephrology (Carlton)* **17**, 215–224 (2012).
71. Li, Y., Liu, Y., Fu, L., Mei, C. & Dai, B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS ONE* **7**, e34450 (2012).

72. Zhang, L. *et al.* Efficacy of statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* **65**, 624–630 (2011).
73. Bouchard, J. *et al.* Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* **76**, 422–427 (2009).
74. Macedo, E., Malhotra, R., Bouchard, J., Wynn, S. K. & Mehta, R. L. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney international* (2011).at <<http://www.nature.com/ki/journal/vaop/ncurrent/full/ki2011150a.html>>
75. Sesso, R., Roque, A., Vicioso, B. & Stella, S. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *American Journal of Kidney Diseases* **44**, 410–419 (2004).
76. Mehta, R. L. *et al.* A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* **60**, 1154–1163 (2001).
77. Delannoy, B. *et al.* Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: a multicentre prospective study. *Intensive Care Med* **35**, 1907–1915 (2009).
78. Manns, M., Sigler, M. H. & Teehan, B. P. Intradialytic renal haemodynamics--potential consequences for the management of the patient with acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* **12**, 870–872 (1997).
79. Hoste, E. A. J. *et al.* Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Medicine* **37**, 1921–1931 (2011).
80. Solomon, R. J. *et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* **4**, 1162–1169 (2009).
81. Mehran, R. *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* **44**, 1393–1399 (2004).



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

