

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°.....

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en NEPHROLOGIE

Par

François-Michel Beloncle

Né le 28 mars 1983 à Chambray-lès-Tours

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2013

VARIABILITE DE L'INDEX DE RESISTANCE RENAL ET INSUFFISANCE

RENALE AIGUË CHEZ LES PATIENTS EN CHOC SEPTIQUE :

ETUDE *NORADIR*

Président : Pr Alain Mercat

Directeur : Pr Nicolas Lerolle

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen
Vice doyen recherche
Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD
Pr. PROCACCIO
Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

MM.	ABRAHAM Pierre	Physiologie
	ASFAR Pierre	Réanimation médicale
	AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
	AUDRAN Maurice	Rhumatologie
	AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
Mmes	BARON Céline	Médecine générale (professeur associé)
	BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
MM.	BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
	BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
	BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BONNEAU Dominique	Génétique
	BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
	CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
	CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
	CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
	CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
	CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
	COUTANT Régis	Pédiatrie
	COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
	DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
	DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
	DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
	ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
	FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
	FURBER Alain	Cardiologie
	GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
	GARNIER François	Médecine générale (professeur associé)
MM.	GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes

	GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
Mme	GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
MM.	GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
	GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
	HAMY Antoine	Chirurgie générale
	HUEZ Jean-François	Médecine générale
Mme	HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
M.	IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
Mmes	JEANNIN Pascale	Immunologie
	JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
	LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
	LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
	LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
	LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
	LEGRAND Erick	Rhumatologie
	LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
Mmes	LERMITE Emilie	Chirurgie générale
	LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
	MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
	MENEI Philippe	Neurochirurgie
	MERCAT Alain	Réanimation médicale
	MERCIER Philippe	Anatomie
Mme	NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
MM.	PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
	PROCACCIO Vincent	Génétique
	PRUNIER Fabrice	Cardiologie
	REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
MM.	RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
Mmes	ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
	ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
	ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
	SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
	SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
	SUBRA Jean-François	Néphrologie
	URBAN Thierry	Pneumologie
	VERNY Christophe	Neurologie
MM.	WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
	ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion
	<u>MAÎTRES DE CONFÉRENCES</u>	
MM.	ANNAIX Claude	Biophysique et médecine nucléaire

	ANNWEILER Cédric	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	AUGUSTO Jean-François	Néphrologie
Mmes	BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
	BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
M.	BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mme	BOUTON Céline	Médecine générale (maître de conférences associé)
MM.	CAILLIEZ Éric	Médecine générale (maître de conférences associé)
	CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
	CASSEREAU Julien	Neurologie
	CHEVAILLER Alain	Immunologie
Mme	CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
MM.	CONNAN Laurent	Médecine générale (maître de conférences associé)
	CRONIER Patrick	Anatomie
	CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
Mmes	de CASABIANCA Catherine	Médecine générale (maître de conférences associé)
	DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
	FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie
	HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
	JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Mmes	JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
	KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MM.	LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire
	LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
Mmes	LOISEAU-MAINGOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
	MARCHAND-LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
	MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	MESLIER Nicole	Physiologie
MM.	MOUILLIE Jean-Marc	<i>Philosophie</i>
	PAPON Xavier	Anatomie
Mmes	PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
	PELLIER Isabelle	Pédiatrie
	PENCHAUD Anne-Laurence	<i>Sociologie</i>
M.	PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
Mme	PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
M.	PUISSANT Hugues	Génétique
Mme	SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M.	SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion
M.	TURCANT Alain	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

septembre 2013

COMPOSITION DU JURY

Président du jury : Pr Alain Mercat

Directeur de thèse : Pr Nicolas Lerolle

Membres du jury :

Pr Nicolas Lerolle

Pr Jean-François Subra

Dr Jean-François Augusto

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alain MERCAT,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et pour votre aide à la réalisation de projets passionnants. C'est une chance et une fierté d'avoir été votre interne.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François SUBRA,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

J'ai été heureux de bénéficier de votre enseignement tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Nicolas LEROLLE,

Je te remercie pour ta confiance et ton soutien. Pour la transmission de ton savoir et de ta passion. La réalisation de cette étude sous ta direction et le début du (long) apprentissage de la réanimation, de la physiologie rénale et de la recherche à tes côtés a été un plaisir.

Avec toute ma gratitude et l'expression sincère de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-François AUGUSTO,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Tu as été un formidable chef de clinique.

Faire mes premiers pas en clinique et en recherche à tes côtés a été un grand privilège.

Merci d'être toujours présent et aidant.

A Monsieur le Professeur René ROBERT,

Je vous remercie de votre aide à la réalisation de cette étude. Vous nous avez fait bénéficier de vos connaissances et de votre expérience en cours de DESC de réanimation.

Pour votre gentillesse et votre enthousiasme.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre ASFAR,

J'ai été très heureux de pouvoir apprendre de votre sens clinique et de vos qualités de chercheur. Merci pour votre soutien.

Soyez assuré de ma profonde estime.

Aux Docteurs Alexis DONZEAU, Anne-Lise FOUCHER et Natacha ROUSSEAU,

Vous avez grandement contribué à ce travail. Merci pour votre aide.

Au Docteur Jean-François HAMEL,

Pour ta disponibilité et ta pédagogie.

Au Docteur Marc-Antoine CUSTAUD,

Pour vos précieux conseils.

A Floriane SCHIBENY,

Pour ton aide indispensable à la réalisation de cette étude.

A Marion GUYON, Laure MASSON et Lucille CABRILLAC,

Pour votre aide si précieuse.

Au Docteur Achille KOUATCHET,

Pour ta générosité et ta bienveillance. Pour nos discussions – souvent interminables. Pour ton groove inimitable.

Aux Docteurs Marc PIERROT et Vincent SOUDAY,

Pour votre gentillesse, vos conseils et votre expérience.

A mon amie le Docteur Lise PIQUILLOUD,

Pour ces mois de travail très intenses et extrêmement enrichissants. C'est un plaisir de travailler à tes côtés. J'espère que ce n'était que le début d'une longue collaboration!

A mon ami le Docteur Johnny SAYEGH,

Pour tes conseils et ton amitié.

A mes anciens chefs de clinique, Guillaume, Jacques-Armel, Nicolas, Pierre (X2) et Satar,

Pour votre enseignement et votre bonne humeur.

A mes amis et cointernes, de néphrologie et de réanimation, Agnès, Alexis, Amélie, Anne-Sophie, Aurélie, Elise, Julien, Noémie, Stéphanie, Tarik, Thomas, Tommy, Virginie, aux deux gangsters parisiens, Marc et Matthieu,

Pour les très nombreux bons moments partagés.

A Mesdames et Messieurs les infirmier(e)s et aides-soignant(e)s de réanimation médicale,

Merci pour votre aide et votre gentillesse.

A mes parents,

Pour votre amour et votre patience.

A mes grands-parents,

Pour votre présence et votre affection.

A mes sœurs et mes beaux-frères,

Pour nos complicités. Pour la chance que j'ai de vous avoir près de moi.

A la famille Coisy,

Pour votre accueil si chaleureux.

A tous mes amis d'Angers,

A Antoine et Guillaume, Cathline, Chloé, Clotaire, Jeanne, Lucia, Pauline C et Pauline G,

Pour tous nos très bons moments passés et à venir. Pour avoir su apprécier ma souplesse d'esprit et mes talents culinaires. Pour avoir supporté ma toux hivernale.

A Solène,

Pour ta présence. Pour toutes nos découvertes.

Abréviations

AKIN : Acute Kidney Injury Network
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DSR : Débit sanguin rénal
FC : Fréquence cardiaque
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
IR : Index de résistance
IRA : Insuffisance rénale aiguë
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
PaCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel
PaO₂ : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel
PAM : Pression artérielle moyenne
PP : Pression pulsée
PVC : Pression veineuse centrale
NAD : Noradrénaline
RIFLE : Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney disease
SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu
SFAR : Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment
SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

Plan

I.	Introduction : insuffisance rénale aiguë au cours du choc septique et index de résistance rénal	12
A.	Insuffisance rénale aiguë au cours du choc septique.....	12
1.	Epidémiologie	12
2.	Physiopathologie	12
B.	L'index de résistance rénal.....	14
1.	Marqueurs diagnostiques d'insuffisance rénale aiguë	14
2.	L'index de résistance rénal	14
a)	Généralités	14
b)	Intérêt de l'index de résistance rénal en réanimation	15
c)	Limites de l'index de résistance rénal en réanimation	16
II.	Variabilité de l'index de résistance rénal et insuffisance rénale aiguë chez les patients en choc septique : étude <i>NORADIR</i>	20
A.	Intérêt de l'étude de la variabilité de l'index de résistance rénal.....	20
B.	Patients et Méthodes	21
C.	Résultats.....	25
D.	Discussion	33
	Conclusion	37
	Références bibliographiques	38
	Liste des figures	42
	Liste des tableaux	43
	Annexes	44

I. Introduction : insuffisance rénale aiguë au cours du choc septique et index de résistance rénal

A. Insuffisance rénale aiguë au cours du choc septique

1. Epidémiologie

Le choc septique est caractérisé par la défaillance du système cardiovasculaire au cours d'un processus infectieux, fréquemment en association avec la défaillance d'autres organes pouvant ainsi réaliser un syndrome de défaillance multiviscérale (1). Le choc septique est une cause fréquente d'admission en réanimation (environ 10% des admissions) et y est responsable d'une mortalité importante (supérieure à 50%) (2).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) complique environ 25 % des sepsis sévères en réanimation (3, 4) et environ 50% des chocs septiques (4), même si ces données sont très variables selon les définitions de l'IRA retenues. Un quart des patients en choc septique requerra une épuration-extra rénale (2). A l'inverse, le sepsis est la cause la plus fréquente d'IRA en réanimation (entre 45 et 70 % des cas) (5, 6). Les autres causes sont principalement les causes iatrogènes (médicaments néphrotoxiques, produits de contraste iodés), les chocs cardiogénique et hémorragique et l'arrêt cardio-respiratoire.

L'IRA est en outre associée à un risque accru d'insuffisance rénale chronique. Après un sepsis, 6 % des patients ayant présenté une IRA et 17 % des patients ayant présenté une IRA sur une insuffisance rénale chronique restent dépendants de la dialyse (7). De plus, l'IRA est associée à une augmentation importante de la mortalité à court et à long terme (7).

2. Physiopathologie

La physiopathologie de l'IRA au cours du sepsis est complexe. Les mécanismes en jeu impliquent probablement des interactions entre des modifications de l'hémodynamique rénale, des lésions tubulaires et des processus inflammatoires.

Les mécanismes hémodynamiques sont souvent considérés comme prépondérants pour expliquer le développement puis la persistance d'une dysfonction rénale au cours du sepsis. L'IRA survenant chez les patients en choc septique a ainsi longtemps été rattachée à une ischémie rénale liée à une hypotension prolongée. Cette notion provient cependant essentiellement de données issues d'études expérimentales utilisant des modèles non réanimés. Ni les études cliniques ni les études expérimentales ne permettent en réalité de préciser avec certitude l'évolution du débit sanguin rénal (DSR) au cours du sepsis (8). En utilisant un modèle de choc septique hyperdynamique chez le mouton, l'équipe de R. Bellomo a même

apporté, au début des années 2000, la preuve du concept de la possibilité de survenue d'une IRA malgré un DSR augmenté (9). Chez l'animal, le lien entre le débit cardiaque et le DSR semble prépondérant (10). Au cours du sepsis chez l'Homme, la présentation hémodynamique associe le plus souvent une diminution des résistances vasculaires systémiques à une augmentation du débit cardiaque (11). Mais le lien entre hémodynamique systémique et hémodynamique rénale (aux niveaux de la macrocirculation et a fortiori de la microcirculation) n'est pas clairement établi chez l'Homme. L'évolution des résistances artériolaires rénales au cours du sepsis est donc inconnue.

De plus, le lien entre la fonction rénale définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le DSR est complexe. La filtration glomérulaire est en effet déterminée non seulement par le DSR mais également par la différence de pression entre l'artériole afférente et l'artériole efférente, au niveau du capillaire glomérulaire. La vasoconstriction de ces 2 artérioles ont des effets identiques sur le DSR mais opposés sur le DFG. Une vasoconstriction de l'artériole afférente entraîne une diminution du DSR et du DFG alors qu'une vasoconstriction de l'artériole efférente entraîne une diminution du DSR et une augmentation du DFG.

Les lésions endothéliales jouent probablement un rôle majeur dans la physiopathologie de l'IRA survenant au cours du sepsis, en particulier au cours de la phase d'extension des lésions (12). Outre des anomalies de la coagulation (formation de microthrombi), de la perméabilité vasculaire et de l'adhérence des cellules inflammatoires, ces lésions endothéliales sont associées à une diminution de la capacité de vasodilatation (13, 14, 15). Cette dysfonction pourrait être liée à une ischémie rénale. Des anomalies du tonus vasculaire ont ainsi été décrites dans des modèles classiques d'ischémie-reperfusion chez l'animal ou en transplantation rénale (16, 17).

Enfin, l'importance des phénomènes inflammatoires dans la physiopathologie de la dysfonction rénale survenant au cours du choc septique est suggérée chez l'homme par la présence d'infiltrats leucocytaires dans les glomérules et les capillaires interstitiels, associée à la nécrose tubulaire aiguë sur les coupes histologiques de rein de patients décédés de choc septique (18).

B. L'index de résistance rénal

1. Marqueurs diagnostiques d'insuffisance rénale aiguë

Il n'existe actuellement pas de marqueur précoce et fiable de lésion rénale. Le diagnostic d'IRA au cours du sepsis repose encore sur la mesure de la créatininémie et du débit urinaire. Cependant ces paramètres ont des limites notables. La créatininémie s'élève de façon retardée par rapport à l'agression rénale en raison de son volume de distribution important et de la dilution induite par le remplissage vasculaire initial au cours des états de choc (19). De plus, il existe une diminution de la synthèse de la créatinine au cours du sepsis (20). A l'inverse, la diurèse est un marqueur précoce du retentissement d'un état de choc sur le rein, mais est très peu spécifique. Les classifications élaborées à partir de ces 2 paramètres pour établir des stades de sévérité de l'agression rénale (en particulier les classifications RIFLE (21) et AKIN (22) présentent donc des limites importantes.

Plusieurs protéines, urinaires ou plasmatiques, ont été étudiées pour prédire précocement la survenue de lésions rénales (NHE3, NGAL, KIM-1...) (23, 24, 25). Cependant, aucune de ces protéines n'a encore fait l'objet d'étude spécifique dans le cadre du choc septique chez l'adulte.

L'index de résistance rénal (IR) obtenu par échographie Doppler a également été proposé comme outil diagnostique précoce d'IRA.

2. L'index de résistance rénal

a) Généralités

L'IR est aisément mesuré par une échographie Doppler réalisée au lit du malade. Les méthodes de mesure sont décrites plus bas dans le paragraphe *Patients et Méthodes*.

L'IR est calculé par la formule suivante :

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

L'IR a initialement été décrit comme un indice d'évaluation de la vasoconstriction artériolaire rénale. Même s'il n'est pas possible de déterminer si cette vasoconstriction est la cause ou la conséquence de l'IRA, la mesure de l'IR a donc été étudiée comme un marqueur précoce de dysfonction rénale. Ainsi, dans un modèle d'IRA causée par une injection de glycérol dans l'artère rénale chez le lapin, le pic d'augmentation de l'IR avait lieu 12 heures après l'injection alors que le pic de créatininémie avait lieu 24 heures plus tard (26).

Par ailleurs, l'utilisation de l'IR a été proposée en néphrologie dans de nombreuses autres indications : diagnostic d'IRA obstructive (27), distinction entre IRA fonctionnelle et nécrose tubulaire aiguë (28, 29), prédiction de la survie rénale en transplantation rénale (30, 31),

dépistage des lésions tubulo-interstitielles associées aux glomérulopathies (32), prédiction de la fonction rénale à 3 ans de diverses néphropathies (33) ou prédiction de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique d'une sténose de l'artère rénale (34).

b) Intérêt de l'index de résistance rénal en réanimation

Divers travaux ont rapporté l'intérêt de l'utilisation de l'IR comme facteur prédictif précoce d'IRA en réanimation. Tout d'abord, N. Lerolle *et al* ont montré, dans une étude regroupant 35 patients en choc septique, que l'IR mesuré le jour de l'admission en réanimation, dès que le patient était stabilisé hémodynamiquement, était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une dysfonction rénale à J5 (classée « Injury » ou « Failure » de la classification RIFLE) que chez les patients n'ayant pas développé de tels critères d'atteinte rénale (IR médian 0,77 vs 0,68; $p < 0,001$) (35). L'analyse de la courbe ROC mettait en évidence qu'un IR supérieur à 0,74 à J1 avait une sensibilité de 78% et une spécificité de 77% pour prédire la présence d'une dysfonction rénale à J5 (35). Cependant il existait un chevauchement important des valeurs empêchant une utilisation en pratique courante.

M. Darmon *et al* ont ensuite démontré que l'IR mesuré rapidement après une intubation chez 51 patients admis en réanimation était plus élevé chez ceux présentant par la suite une IRA persistante (durant plus de 3 jours) que chez ceux présentant une IRA réversible (régressive en moins de 3 jours) ou ne présentant pas d'IRA (36). Dans cette étude, l'IR était plus performant que les indices urinaires (rapport Na/K urinaire, fractions d'excrétion du sodium ou de l'urée, et rapports U/P urée et U/P créatinine) pour prédire la survenue d'une IRA persistante (36).

Par ailleurs, chez 58 patients présentant un sepsis sévère ou polytraumatisés, l'IR mesuré à l'admission en réanimation permettait de prédire la présence d'une IRA (stades AKIN 2 ou 3) à J3. En utilisant un modèle de régression logistique multivariée comparant les valeurs prédictives de l'IR et de la Cystatine plasmatique et urinaire, seul l'IR permettait de prédire la survenue d'une IRA à J3 (37).

L'IR a également été proposé comme facteur prédictif d'IRA après une chirurgie cardiaque. Dans une étude regroupant 65 patients de plus de 60 ans à risque d'IRA, l'IR mesuré peu de temps après une chirurgie cardiaque, lorsque les patients étaient encore sédatisés, était plus élevé chez les patients présentant par la suite une IRA en post-opératoire que chez les patients n'en présentant pas (38). De plus, dans cette étude, la valeur de l'IR était corrélée à la sévérité de l'IRA (IR plus élevé chez les patients ayant été traités par épuration extra-rénale que chez les patients ayant présenté une IRA mais n'ayant pas nécessité le recours à une

épuratoire extra-rénale) (38). Il est intéressant de noter dans cette étude que l'IR mesuré en préopératoire chez 25 patients n'était pas différent chez les patients qui ont présenté une IRA et chez ceux n'en ayant pas présenté (38). Dans une autre étude réalisée chez 82 patients, l'IR mesuré après une chirurgie avec réalisation d'une circulation extracorporelle permettait de prédire la survenue d'une IRA persistante (39).

Enfin, l'IR a été proposé en réanimation pour adapter les stratégies thérapeutiques au cours des états de choc. S. Derudder *et al* ont montré chez 11 patients présentant un choc septique que l'augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM) de 65 à 75 mmHg entraînée par une augmentation des doses de noradrénaline était associée à une diminution de l'IR (40). En revanche, une augmentation de la PAM de 75 à 85 mmHg n'était pas associée à une variation de l'IR. Certains auteurs ont ainsi suggéré que l'IR pourrait permettre de déterminer pour chaque patient un objectif de PAM pour la réanimation d'un choc (41). Par ailleurs, l'IR a été utilisé pour étudier les effets de l'expansion volémique chez 35 patients de réanimation: l'IR était inchangé après une épreuve de remplissage aussi bien chez les patients dits « répondeurs » que chez les patients dits « non répondeurs » au remplissage vasculaire (42).

c) Limites de l'index de résistance rénal en réanimation

L'IR apparaît donc comme un élément d'étude physiologique de l'hémodynamique rénale très intéressant et comme un élément prédictif de survenue ou de récupération d'une IRA en réanimation. Cependant, l'IR ne peut être utilisé en pratique clinique en raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisante. Ces performances statistiques moyennes pourraient s'expliquer par la multiplicité des déterminants de l'IR. L'étude détaillée de ces déterminants permet en effet une meilleure compréhension des limites de l'utilisation de l'IR en réanimation. Ces déterminants sont résumés dans le tableau 1.

Les résistances artériolaires rénales sont bien sûr un déterminant important de l'IR. Dans une étude réalisée chez 6 volontaires sains, les variations d'index de pulsatilité (index très proche de l'IR) étaient directement corrélées aux variations de résistances vasculaires rénales pharmaco-induites (mesurées à partir de la mesure du DSR évalué par la clairance de l'acide amino-hippurique et de la PAM) (43). Cependant de nombreux autres déterminants de l'IR sont connus.

D'abord, la compliance vasculaire (des artères rénales mais aussi de l'aorte) est un déterminant majeur de l'IR. Dans un modèle expérimental *in vitro* utilisant une pompe pulsatile mimant la circulation sanguine, des auteurs ont montré que l'IR était déterminé par les résistances mais aussi par les compliances vasculaires (44). Pour un même niveau de

résistance vasculaire, plus la compliance vasculaire était basse, plus l'IR était élevé. De plus, plus la compliance était importante, plus l'IR était lié aux résistances artérielles. A l'extrême, en présence d'une compliance vasculaire nulle, l'IR était indépendant des résistances vasculaires.

D'autre part, la PAM a été décrite comme un déterminant majeur de l'IR. Dans l'étude de N. Lerolle *et al*, une relation inverse entre IR et PAM au moment de la réalisation de la mesure de l'IR avait été observée (35). Cette relation pression artérielle / IR semble en accord avec la vasoconstriction physiologique de l'artériole efférente dans les situations d'hypoperfusion sévère.

Il est intéressant de noter que dans l'étude d'A. Dewitte *et al* regroupant 96 patients septiques, l'IR n'était corrélé à la PAM que dans le groupe des patients ne présentant pas d'IRA au moment de la mesure (45). Si l'augmentation de l'IR représente, au moins en partie, une augmentation des résistances artériolaires rénales, cette observation suggère que la vasoconstriction rénale en cas d'hypoperfusion pourrait soit disparaître chez les patients ayant une agression rénale sévère soit être maintenue mais à un niveau différent des patients indemnes d'IRA.

La pression pulsée (PP) a par ailleurs été identifiée comme un déterminant de l'IR. Dans un modèle de reins de lapins isolés perfusés, l'IR était faiblement corrélé aux résistances rénales mais il existait une relation linéaire entre l'index de pression pulsée et l'IR (46).

La fréquence cardiaque (FC) a également été décrite comme un déterminant de l'IR dans une étude clinique physiologique (47). Cependant M. Tublin *et al* n'ont pas retrouvé cette relation dans leur modèle de rein de lapin isolé perfusé (46). La relation entre l'IR et la FC semble intimement liée à la relation entre la FC et la PP. En effet, plus l'intervalle RR est élevé, plus la PP augmente. L'utilisation d'une formule corrigée de l'IR selon la FC a ainsi été proposée (47). Cependant cette formule n'a jamais été validée en clinique. Les arythmies cardiaques pourraient également modifier les valeurs de l'IR, même si, à notre connaissance, elles n'ont jamais été étudiées. Elles sont souvent un critère d'exclusion dans les études cliniques.

De plus, M. Darmon *et al* ont montré dans une étude physiologique regroupant 12 patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) modéré qu'une hypoxémie entraînée par une diminution de la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) était associée à une augmentation de l'IR (48). D'autres auteurs ont montré chez le volontaire sain que l'hypoxémie et l'hypercapnie entraînaient une augmentation de l'index de pulsatilité rénal (49).

La pression dans les voies urinaires est également un déterminant de l'IR. En utilisant un modèle de rein de lapin isolé perfusé précédemment décrit (46), il a été démontré qu'une augmentation de la pression urétérale était associée à une augmentation de l'IR (50).

Toutes les maladies caractérisées par augmentation de la pression veineuse centrale (PVC) peuvent influencer les mesures de l'IR. En particulier, il a été démontré, chez le volontaire sain, que la ventilation en pression positive continue (ou CPAP) entraînait une augmentation de l'index de pulsatilité rénal (51).

En outre, la pression intra-abdominale apparaît comme un déterminant important de l'IR. Dans un modèle de syndrome compartimental abdominal chez le porc, il existait une relation linéaire entre l'IR et la pression intra-abdominale (52). Chez l'homme, une étude réalisée chez 12 patients cirrhotiques ayant un syndrome hépatorénal a montré qu'une ponction d'ascite entraînait une diminution de l'IR (53).

Enfin, le lien entre IR et DSR est complexe. Il est important de noter que l'IR est un ratio de vitesses (et non de débits). La vitesse est dépendante du diamètre de vaisseau. Or, le diamètre du vaisseau est variable, ce qui implique qu'une augmentation de la vitesse systolique dans l'artère interlobaire peut résulter d'une diminution de diamètre de l'artère associée à un flux constant dans cette artère ou, si le diamètre de l'artère est constant, d'une augmentation du flux dans cette artère (ou d'une augmentation de diamètre de l'artère interlobaire et d'un flux augmenté de façon plus importante). L'IR pourrait donc en partie être déterminé par le DSR mais ne peut être considéré comme un moyen d'évaluation de celui-ci (54).

Les déterminants de l'IR sont donc multiples. Ainsi, l'augmentation de l'IR peut être la conséquence d'une augmentation des résistances vasculaires mais aussi d'une augmentation de la PP ou d'une diminution de la PAM, de la compliance vasculaire ou de la FC - ou d'une combinaison de ces facteurs. Certains auteurs estiment ainsi que le terme « index de résistance » n'est pas approprié et lui préfèrent le terme d'« index vasculaire rénal » (55).

Déterminant	Relation avec l'IR	Référence
Résistance artériolaire	↗ résistance => ↗ IR	(43)
Compliance vasculaire	↗ compliance => ↘ IR	(44)
	↗ compliance => ↗ corrélation résistance-IR	
PAM	↗ PAM => ↘ IR	(35)(45)
PP	↗ PP => ↗ IR	(46)
FC	↗ FC => ↘ IR	(47)
PaO ₂	↘ PaO ₂ => ↗ IR	(48)(49)
PaCO ₂	↗ PaCO ₂ => ↗ IR	(49)
Pression intra-abdominale	↗ Pression intra-abdominale => ↗ IR	(52)(53)
Pression urétérale	↗ Pression urétérale => ↗ IR	(50)
PEP	↗ PEP => ↗ IR	(51)
DSR	?	

Tableau I. Tableau récapitulatif des différents déterminants de l'index de résistance rénal (IR) en réanimation. PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; FC, fréquence cardiaque ; PaO₂, pression partielle en oxygène dans le sang artériel ; PaCO₂, pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel ; PEP, pression expiratoire positive ; DSR, débit sanguin rénal.

II. Variabilité de l'index de résistance rénale et insuffisance rénale aiguë chez les patients en choc septique : étude *NORADIR*

A. Intérêt de l'étude de la variabilité de l'index de résistance rénale

Comme nous l'avons décrit plus haut, le sepsis est associé à des lésions vasculaires. Au niveau de l'hémodynamique rénale, ces lésions, quand elles sont importantes, pourraient être associées à deux éléments notables : une vasoconstriction et une perte de la vasoréactivité en réponse aux variations de PAM.

L'association statistique entre l'élévation de l'IR et la dysfonction rénale pourrait ainsi être en lien avec une vasoconstriction rénale associée à l'agression du rein (qu'elle en soit la cause ou la conséquence). Cependant, les nombreux facteurs influant sur l'IR décrits plus haut, liées ou non aux résistances artériolaires rénales (en particulier la PAM et la PP) pourraient « parasiter » l'IR en tant que marqueur rénal et ainsi diminuer sa valeur prédictive individuelle de survenue d'une IRA. L'étude de la variabilité de l'IR en fonction des variations de PAM pourrait permettre de neutraliser certains de ces facteurs confondants.

Au cours du choc septique, l'IRA pourrait également être associée à une diminution voire une disparition de la vasomotricité au niveau artériolaire (45). On peut ainsi émettre l'hypothèse que la dysfonction rénale serait associée à une diminution de la capacité de vasodilatation en cas d'hypoperfusion (ce qui implique que les mécanismes d'autorégulation sont altérés).

C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier les variations de l'IR en réponse à des variations de PAM, permettant d'une part de neutraliser certains déterminants de l'IR, et d'autre part d'étudier spécifiquement la vasoréactivité rénale.

Nous avons ainsi émis l'hypothèse que le rapport $\Delta IR / \Delta PAM$ à J1 (défini par la différence de valeurs d'IR mesurés à 2 niveaux de PAM différents à moins de 15 minutes d'intervalle divisée par la différence entre ces 2 niveaux de PAM) serait un meilleur indice pronostique de survenue ultérieure d'une IRA que l'IR seul.

Nous avons donc profité des variations de PAM survenant au cours des relais de seringue électrique de noradrénaline effectués dans le cadre du soin courant pour réaliser les mesures de l'IR à différents niveaux de PAM. La procédure de relais de seringues électriques de noradrénaline est un geste paramédical pluriquotidien en réanimation permettant d'assurer un apport ininterrompu en catécholamine pour éviter la survenue d'une hypotension brutale : lorsque la seringue électrique de noradrénaline en cours est presque épuisée, une deuxième seringue électrique à débit identique est démarrée avant la fin de la première. Cette procédure assure donc un chevauchement de perfusion par 2 seringues électriques de noradrénaline à

même débit, ce qui entraîne un doublement transitoire de la dose délivrée. L'augmentation de la pression artérielle qui en résulte est le signal qui permet à l'infirmier(e) d'arrêter la première seringue.

Nous présentons ici l'analyse préliminaire des résultats de l'étude *NORADIR*, comportant l'analyse de l'objectif principal ainsi que la modélisation de l'IR selon les grandeurs physiologiques considérées comme pertinentes. Ce travail constitue la base d'une analyse plus large, intégrant l'ensemble des paramètres mesurés.

B. Patients et Méthodes

Inclusion des patients

Les patients âgés de 18 ans et plus hospitalisés en réanimation médicale dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Poitiers et d'Angers entre mai 2012 et mai 2013 et présentant un choc septique selon les critères de la *Society for Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians* (56) étaient prospectivement inclus. Les patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante (définie par une créatininémie de base dans les 6 mois précédant l'admission en réanimation supérieure à 130 $\mu\text{mol/L}$) étaient exclus.

Les patients étaient inclus durant les 24 premières heures suivant l'admission en réanimation et quand une stabilité hémodynamique (définie par une PAM supérieure à 60 mmHg pendant plus d'une heure et un remplissage vasculaire adéquat) était obtenue.

Il s'agissait d'une étude observationnelle. Aucune modification thérapeutique n'était réalisée pour l'étude. Le choix des catécholamines suivait les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation et de la Société de Réanimation de Langue Française SFAR/SRLF (57): chez les patients hypotendus malgré un remplissage vasculaire adapté, la noradrénaline était introduite avec un objectif de PAM supérieure à 65 mmHg. En cas de défaillance cardiaque associée, un traitement par dobutamine pouvait être associé à la noradrénaline.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHU d'Angers.

Matériel et mesures

La mesure de l'IR par échographie Doppler était réalisée au lit du patient avec une sonde 7.5 MHz (échographe Compact Xtrem CX50, Philips Medical Systems, Bothell, WA, Etats-Unis). La technique de mesure de l'IR est aujourd'hui bien établie (58). Brièvement, le rein droit ou

gauche est repéré en échographie bidimensionnelle, le flux artériel intra rénal est observé en mode Doppler couleur, puis les vitesses sanguines au niveau des artères interlobaires sont enregistrées en utilisant le mode Doppler pulsé.

Toutes les mesures de l'IR ont été réalisées par un opérateur expérimenté en échographie Doppler rénale et qualifié en échocardiographie. Des études ont montré une très bonne reproductibilité intra et interobservateur (59). Nous avons nous-mêmes réalisé des mesures additionnelles qui ont permis de retrouver une excellente corrélation inter-observateur (étude *CORADIR*, résumé en annexe 1).

Les mesures étaient réalisées sur un seul rein. La différence de mesure d'IR entre les 2 reins est inférieure à 5 % (60). En cas d'obstacle sur les voies urinaires (repéré par la visualisation d'une dilatation des cavités pyélocalicielles), la mesure de l'IR était réalisée sur le rein controlatéral.

Recueil des données

A l'inclusion (J1), les données suivantes ont été collectées :

- Age, sexe, comorbidités
- Site infectieux et germe identifié
- Score SAPSII à l'admission (61)
- Score SOFA à l'admission (62)

Une séquence de mesure de l'IR était effectuée dans les 24 premières heures de la prise en charge du choc septique en réanimation (J1). Cette séquence de mesure comprenait au moins 2 mesures de l'IR réalisées à des niveaux de PAM différents de plus de 15 mmHg et à moins de 15 minutes d'intervalle. Le plus souvent, la première mesure était réalisée juste avant la réalisation d'un relais de seringue électrique de noradrénaline (mesure de PAM basse) et une deuxième mesure de l'IR était répétée pendant la réalisation du relais (mesure de PAM haute).

A chaque mesure de l'IR, les paramètres hémodynamiques du patient étaient enregistrés :

- Pression artérielle (moyenne/systolique/diastolique)
- FC

Les patients étaient évalués à J3 pour la dysfonction rénale selon la classification AKIN (22). Cette classification établit 3 niveaux d'insuffisance rénale en fonction de la créatininémie, de l'augmentation de la créatininémie par rapport à la valeur de base et de la diurèse (tableau II). La créatininémie de base était définie comme la créatininémie la plus basse dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. En l'absence de valeur de créatininémie de référence, cette

valeur était prédite à partir de la formule MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) en assumant une clairance de la créatinine à 75 ml/min/1,73m² (63).

Classe	Critère de créatininémie	Critère de diurèse
AKIN 1	Augmentation de créatininémie ≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$ ou entre 150% et 200% de la valeur de base	Moins de 0.5 mL/kg/h pendant plus de 6 heures
AKIN 2	Augmentation de la créatininémie entre 200% et 300% de la valeur de base	Moins de 0.5 mL/kg/h pendant plus de 12 heures
AKIN 3	Augmentation de la créatininémie $> 300\%$ de la valeur de base ou créatininémie ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ avec une augmentation aiguë > 44 $\mu\text{mol/L}$	Moins de 0.3 mL/kg/h pendant plus de 24 heures ou anurie pendant plus de 12 heures

Tableau II. Classification AKIN (22).

Analyses statistiques

Les données sont présentées en médiane [et intervalle interquartile] ou en nombre (et pourcentage).

La population de l'étude a été divisée en 4 classes selon la classification AKIN à J3, puis répartie en 2 groupes. Les patients classés AKIN 0 et 1 à J3 constituaient le groupe « pas d'IRA » et les patients classés AKIN 2 et 3 à J3, le groupe « IRA ».

Les données quantitatives étaient comparées en utilisant le test de Wilcoxon et les données qualitatives en utilisant le test exact de Fisher.

Les relations entre l'IR et la PAM, l'IR et la PP et la PAM et la PP ont été étudiées en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman.

Un modèle linéaire mixte a été utilisé pour étudier les déterminants de l'IR. En effet, les différentes mesures d'IR réalisées chez le même patient sont nécessairement corrélées. Or, comme les modèles statistiques standard (comme les modèles linéaires) sont basées sur la supposition que les données sont indépendantes, ils ne pouvaient être utilisés ici. L'utilisation du modèle linéaire mixte est particulièrement adaptée aux mesures répétées (64). Dans le modèle, nous avons étudié les déterminants de l'IR parmi la FC, la PAM, la PP, la présence d'une IRA et le débit de noradrénaline.

Tous les tests ont été réalisés avec un risque α (erreur de type I) fixé à 0,05.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec JMP (version 10; SAS Institute, Cary, Etats-Unis) et Stata 11.0 (StataCorp LP, Texas, Etats-Unis).

C. Résultats

Description de la population générale, définition des groupes « IRA » et « pas d'IRA »

Soixante-cinq patients ont été inclus. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau III. Les mesures d'IR ont pu être réalisées chez tous les patients. Aucune séquence de mesure Doppler n'a duré plus de 30 minutes.

A J3, 26 patients étaient classés AKIN 0, 4 AKIN 1, 12 AKIN 2 et 23 AKIN 3. Le groupe « IRA » (AKIN 0 et 1) comprenait donc 30 (46%) patients et le groupe « pas d'IRA » (AKIN 2 et 3) 35 (54%) patients. Aucun patient n'a reçu de diurétiques entre l'inclusion dans l'étude et J3 (ces traitements n'ont donc pas pu modifier le score AKIN à J3).

Les patients « IRA » étaient plus fréquemment hypertendus et atteints de diabète que les patients « pas d'IRA ». En outre les patients « IRA » avaient à l'admission un score SOFA (total, respiratoire et rénal) et une créatininémie significativement plus élevée. Sept patients sont décédés avant J3. Ils étaient tous classés AKIN 3 le jour de leur décès. Quinze patients (23,1%) sont décédés avant J28 (tous en réanimation).

➔ Dans cette population de choc septique, une prévalence élevée d'IRA à J3 était observée. La présence d'une IRA était associée à la présence d'antécédents favorisant la « fragilité rénale » et à une sévérité accrue à l'admission.

Association entre IR à J1 et insuffisance rénale à J3

La valeur de l'IR retenue à J1 était la moyenne des valeurs des IR mesurés au cours d'une séquence de mesure (moyennes des IR mesurés aux différents niveaux de PAM). L'IR mesuré à J1 était plus élevé dans le groupe « IRA » à J3 que dans le groupe « pas d'IRA » à J3 (0,734 [0,673 ; 0,775] vs 0,671 [0,590 ; 0,723], $p=0,001$). Les valeurs d'IR mesurés à J1 étaient différentes entre les patients des 4 groupes AKIN à J3, voir figure 1 (et annexe 2). Des résultats identiques ont été retrouvés avec les IR mesurés aux niveaux de PAM les plus bas ou les plus élevés des séquences de mesure (données non montrées).

➔ L'IR à l'admission était plus élevé chez les patients ayant une IRA à J3. L'IR à J1 était d'autant plus élevé que l'IRA à J3 était plus sévère selon la classification AKIN. Ces observations confirment les données précédemment publiées.

Paramètres	Total (n= 65)	IRA à J3 (n=35)	Pas d'IRA à J3 (n=30)	p
Age (ans)	66 [54,5 ; 76,5]	73 [59 ; 75]	57,5 [47 ; 77,8]	0,529
Sexe, H/F	40/25	24/11	16/14	0,307
Antécédents				
HTA	33 (50,8%)	24 (68,6%)	9 (30%)	0,003
Diabète	15 (23,1%)	12 (34,3%)	3 (10%)	0,021
Cirrhose	5 (7,7%)	4 (11,4%)	1 (3,3%)	0,363
Traitement à l'admission				
IEC ou ARA2	20 (30,8%)	14 (40%)	6 (20%)	0,108
AINS	6 (9,2%)	5 (14,3%)	1 (3,3%)	0,205
Ventilation mécanique	52 (80%)	31 (88,6%)	21 (70%)	0,118
SAPS II à l'admission (24h)	53 [41,5 ; 66,5]	56 [48 ; 70]	50,5 [39,3 ; 64,3]	0,108
SOFA total à l'admission (24h)	10 [8 ; 13]	12 [10 ; 14]	9 [6 ; 12]	0,004
SOFA respiratoire	3 [2 ; 4]	3 [2 ; 4]	3 [1,8 ; 3]	0,02
SOFA cardio-vasculaire	4 [4 ; 4]	4 [4 ; 4]	4 [4 ; 4]	0,128
SOFA neurologique	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0,3]	0,900
SOFA hépatique	0 [0 ; 1,5]	1 [0 ; 2]	0 [0 ; 1,25]	0,521
SOFA hématologique	1 [0 ; 2]	1 [0 ; 2]	1 [0 ; 2]	0,756
SOFA rénal	1 [0 ; 4]	3 [0 ; 4]	0,5 [0 ; 1]	0,002
Créatininémie (µmol/L)	119,5 [75,5 ; 158,2]	127,5 [99,5 ; 210,3]	105 [62 ; 127,3]	0,009
Lactate artériel (mmol/L)	2 [1,3 ; 3,3]	2 [1,4 ; 4,9]	1,8 [1,1 ; 2,7]	0,035
Infection communautaire/ nosocomiale	43/22	24/11	19/11	0,794
Site de l'infection				
Poumon	22 (33,8%)	10 (28,6%)	12 (40%)	-
Urinaire	11 (16,9%)	7 (20%)	4 (13,3%)	-
Abdominal	11 (16,9%)	9 (25,7%)	2 (6,7%)	-
Système nerveux central	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (3,3%)	-
Gynécologique	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (3,3%)	-
Osseux	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	-
ORL	2 (3,1%)	0 (0%)	2 (6,7%)	-
Cathéter vasculaire	2 (3,1%)	0 (0%)	2 (6,7%)	-
Peau	5 (7,7%)	1 (2,9%)	4 (13,3%)	-
Inconnu	10 (15,4%)	6 (17,1%)	4 (13,3%)	-
Microbiologie				
Bactéries Gram +	16 (24,6%)	9 (25,7%)	7 (23,3%)	1
Bactéries Gram -	27 (41,5%)	16 (45,7%)	11 (36,7%)	0,614
Autres	3 (4,6%)	1 (2,9%)	2 (6,7%)	-
Non identifiés	21 (32,3%)	9 (25,7%)	12 (40%)	-

Tableau III. Caractéristiques des patients à l'inclusion, selon la présence ou l'absence d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) à J3. Les données sont exprimées en nombre (%) ou médiane (intervalle interquartile). IEC, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; ARA2, Antagoniste de l'Angiotensine 2 ; AINS, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien ; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II ; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment. Les valeurs p se rapportent aux comparaisons entre les groupes « IRA » et « pas d'IRA » à J3.

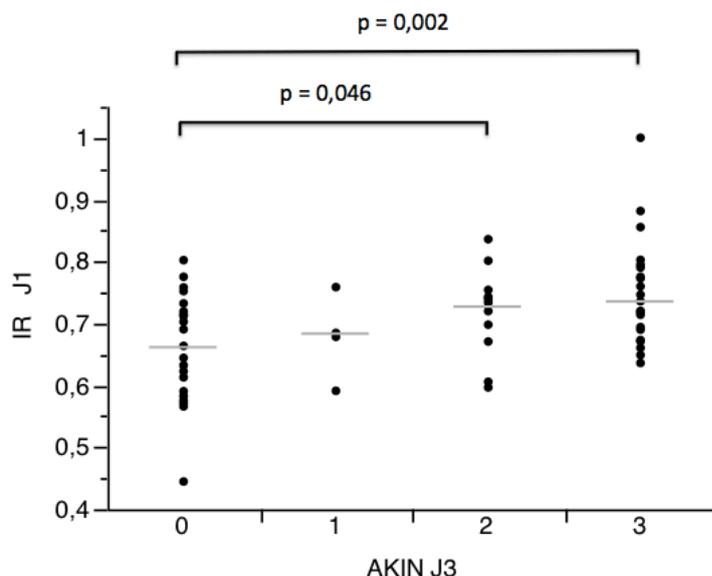


Figure 1. Distribution des index de résistance à J1 (IR J1) selon le score AKIN à J3. IR J1 correspond à la moyenne des IR mesurés pour chaque patient à différents niveaux de pression artérielle moyenne sur une période de 15 min le jour de l'admission en réanimation. Le score AKIN a été mesuré à J3 (AKIN J3). Les droites horizontales représentent les médianes des valeurs de l'IR pour chaque groupe. Comparaison globale : $p=0,012$.

Relation entre IR, PAM et PP en mesure statique

Il n'y avait pas de corrélation entre la valeur de l'IR et la PAM au moment de la mesure, figure 2. En revanche, il existait une corrélation positive entre l'IR et la PP au moment de la mesure, figure 3. Finalement, il existait une corrélation entre la PAM et la PP, figure 4. Les valeurs retenues ici pour ces analyses sont les trios IR, PAM, PP mesurées simultanément. Pour chaque patient, un seul trio a été retenu, correspondant à la PAM la plus basse lors de la séquence de mesure à J1. Des résultats identiques ont été retrouvés avec les trios correspondant à la PAM la plus élevée de la séquence de mesure à J1 ou avec la première mesure de la séquence de mesure à J1 (données non montrées).

➔ Contrairement à d'autres études, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'IR et la PAM, en mesure statique. En revanche, l'IR est corrélé à la PP, comme précédemment mis en évidence dans les modèles *ex vivo*.

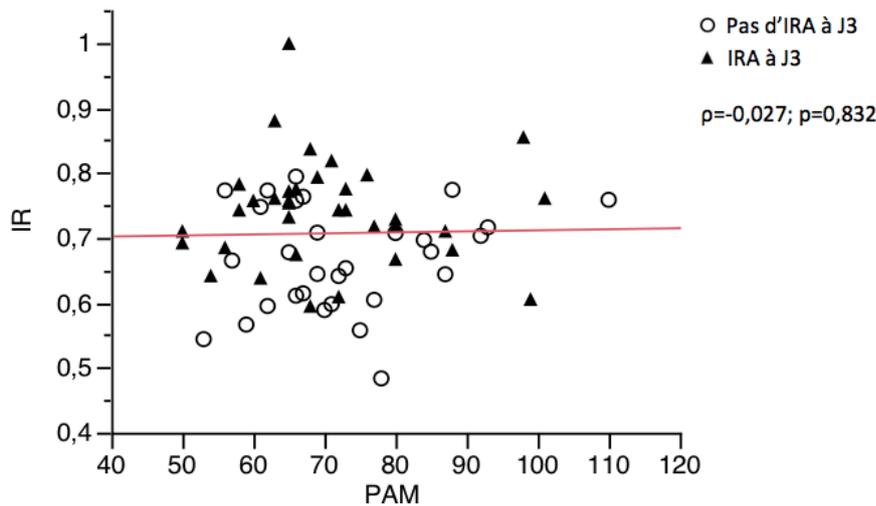


Figure 2. Distribution des index de résistance (IR) mesurés à J1 au niveau de pression artérielle moyenne (PAM) le plus bas de la séquence de mesure selon la PAM au moment de la mesure. Les mesures réalisées chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (score AKIN 0 ou 1) à J3 (Pas d'IRA à J3) sont marqués par des cercles blancs. Les mesures réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale (score AKIN 2 ou 3) à J3 (IRA à J3) sont marqués par des triangles noirs. La PAM est exprimée en mmHg.

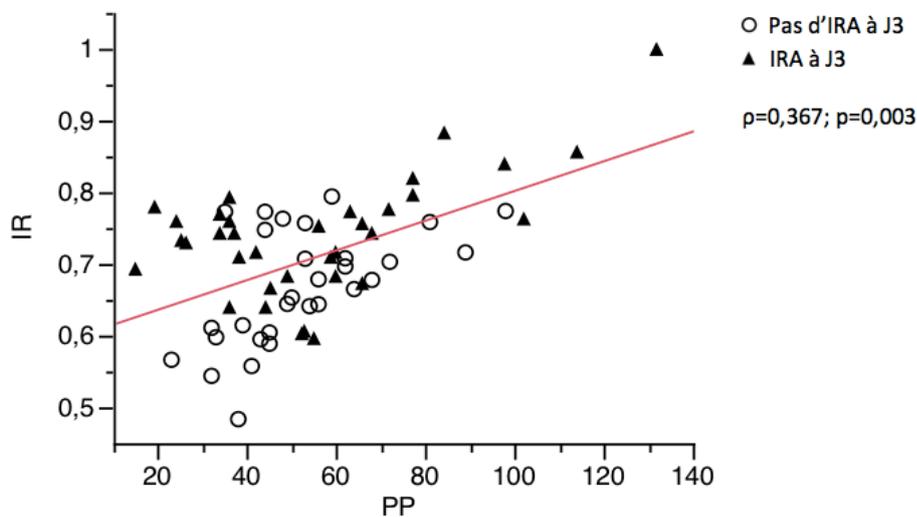


Figure 3. Distribution des index de résistance (IR) mesurés à J1 au niveau de pression artérielle moyenne (PAM) le plus bas de la séquence de mesure selon la pression pulsée (PP) au moment de la mesure. Les mesures réalisées chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (score AKIN 0 ou 1) à J3 (Pas d'IRA à J3) sont marqués par des cercles blancs. Les mesures réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale (score AKIN 2 ou 3) à J3 (IRA à J3) sont marqués par des triangles noirs. La PP est exprimée en mmHg.

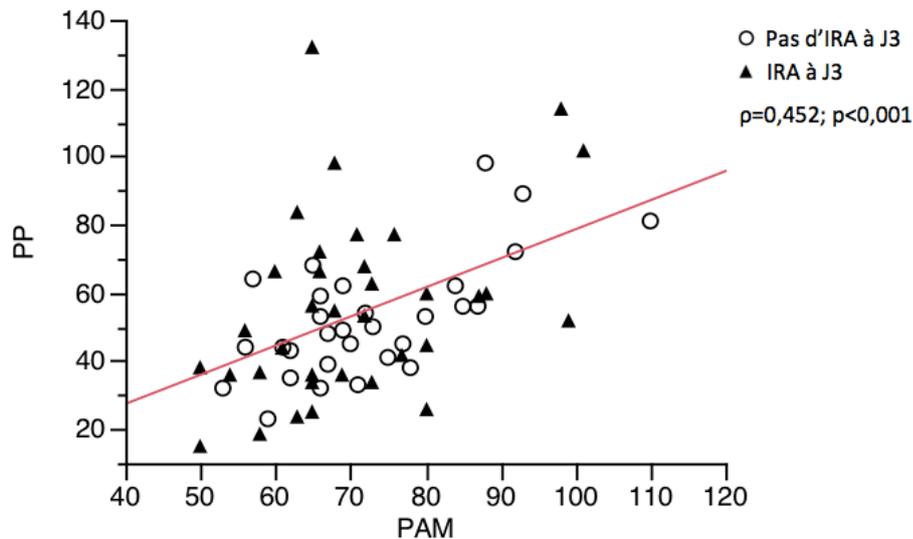


Figure 4. Distribution des valeurs de pression artérielle moyenne (PAM) à J1 au niveau le plus bas de la séquence de mesure selon la pression pulsée (PP) au moment de la mesure. Les mesures réalisées chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (score AKIN 0 ou 1) à J3 (Pas d'IRA à J3) sont marqués par des cercles blancs. Les mesures réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale (score AKIN 2 ou 3) à J3 (IRA à J3) sont marqués par des triangles noirs. La PAM et la PP sont exprimées en mmHg.

Variation de l'IR lors des variations de PAM à J1 : prédiction de l'IRA à J3

Δ IR, défini pour chaque patient par la différence entre la valeur de l'IR mesuré pour le niveau de PAM le plus haut et la valeur de l'IR mesuré pour le niveau de PAM le plus bas de la séquence de mesure, était $-0,017$ $[-0,044 ; 0,018]$. Δ PAM, défini pour chaque patient par la différence entre la PAM la plus élevée et la PAM la plus basse de la séquence de mesure était 17 $[14 ; 21,8]$ mmHg. Le rapport Δ IR/ Δ PAM à J1 n'était pas différent dans le groupe « pas d'IRA » et le groupe « IRA » (figure 5 et annexe 3).

➔ Le rapport Δ IR/ Δ PAM, conçu initialement comme un test dynamique de l'IR, n'améliore pas la performance pronostique de l'IR pour prédire l'IRA. Au contraire, ce ratio semble abolir la performance de l'IR. Le test dynamique envisagé ici ne permet donc pas de mettre en évidence une différence de vasoréactivité rénale selon la présence ou non d'une dysfonction rénale.

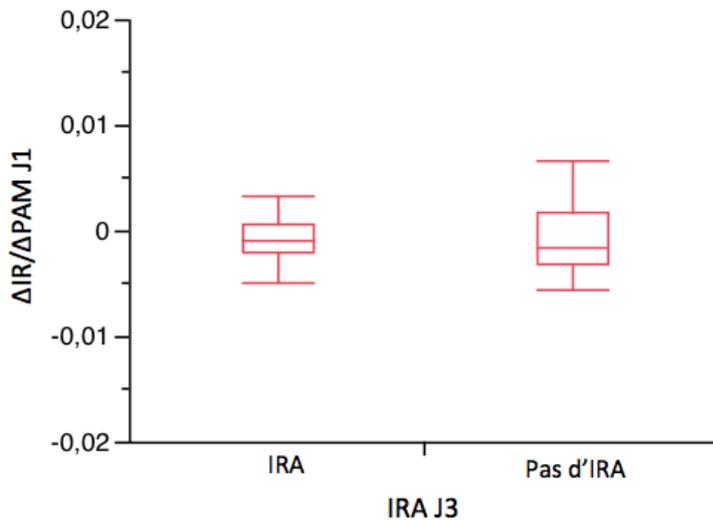


Figure 5. Distribution des rapports de variations d'index de résistance (ΔIR) selon le niveau de pression artérielle moyenne (PAM) sur la variation de PAM à J1 (ΔPAM en mmHg) ($\Delta IR/\Delta PAM J1$) en fonction de la fonction rénale à J3 (Pas d'IRA: score AKIN 0 ou 1, IRA : score AKIN 2 ou 3). Les box-plots représentent les médianes, premiers et troisièmes quartiles et premiers et neuvièmes déciles de chaque groupe. $p=0,915$.

Modélisation de l'IR : modèle linéaire mixte

Afin d'étudier l'influence des différents paramètres connus ou supposés influencer l'IR, nous avons introduit dans un modèle linéaire mixte les paramètres suivants recueillis au cours de la séquence de mesure réalisée à J1 pour tous les patients : IR, PAM, PP, FC, le débit de noradrénaline et la présence ou non d'une IRA à J3. Pour chaque patient au cours de la séquence de mesures, 2 à 5 mesures d'IR étaient disponibles avec pour chaque mesure les valeurs correspondantes de PAM, PP, FC et débit de noradrénaline. Toutes les données de ces différents jeux de mesures ont été entrées dans le modèle.

Le modèle linéaire mixte permet de modéliser l'impact indépendant des différents paramètres et de leurs interactions sur l'IR. Ces impacts sont considérés comme des effets fixes. Le modèle permet également de modéliser les effets aléatoires, c'est à dire les différences entre les valeurs observées d'IR et les valeurs théoriques obtenues par la computation des effets fixes.

Le modèle est présenté dans le tableau IV. Il montre que l'IR (et ses variations) sont prédites indépendamment par la FC, la PAM, la PP et la présence d'une IRA. Le modèle peut se lire comme une équation du premier degré à plusieurs variables:

$$IR = -0,039 \times 1 \text{ (si FC} > 80/\text{min, sinon } \times 0) - 0,002 \times \text{PAM (mmHg)} + 0,002 \times \text{PP (mmHg)} + 0,066 \times 1 \text{ (si IRA J3, sinon } \times 0) - 0,009 \times \text{débit noradrénaline } (\mu\text{g/kg/min)} + \text{constante } \pm 0,031 \text{ (effets aléatoires)}$$

Ainsi, une $FC > 80/\text{min}$ ou une augmentation de la PAM entraînent une baisse de l'IR. L'IRA à J3 et l'élévation de la PP augmentent l'IR. Une augmentation du débit de noradrénaline tend à entraîner une diminution de l'IR (à la limite de la significativité statistique). La valeur élevée du coefficient des effets résiduels par rapport aux autres coefficients indique que le modèle explique encore imparfaitement l'IR et ses variations.

Dans ce modèle, les interactions entre IRA J3 et PAM, IRA J3 et PP, IRA J3 et FC ont été cherchées mais n'étaient pas présentes ($p = 0,37 ; 0,66$ et $0,97$ respectivement). Ainsi, la présence d'une IRA à J3 ne modifie pas les relations entre IR et PAM, IR et PP, IR et FC (absence de modification des coefficients).

→ L'IR est augmenté par une augmentation de la PP et la présence d'une IRA à J3, il est diminué en revanche par l'augmentation de la FC, de la PAM et du débit de noradrénaline. La présence d'une IRA ne modifie pas la relation entre PAM et IR. Ainsi, l'IRA est bien associée à une augmentation de l'IR mais ne modifie pas l'amplitude de la variation de l'IR en réponse aux variations de PAM.

Index de résistance	Coefficient	Intervalle de confiance	p
Effets fixes			
FC>80/min	-0,039	-0,068 ; -0,010	0,008
PAM	-0,002	-0,002 ; -0,001	<0,001
PP	0,002	0,001 ; 0,002	<0,001
IRA	0,066	0,035 ; 0,097	<0,001
Débit NAD	-0,009	-0,019 ; 0,001	0,091
Effets aléatoires			
Effets résiduels	0,031	0,027 ; 0,036	0,002

Tableau IV. Modèle linéaire mixte pour l'index de résistance. FC, fréquence cardiaque ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; NAD, noradrénaline.

D. Discussion

L'analyse préliminaire de notre étude confirme que les performances statistiques de l'IR mesuré à l'admission en réanimation pour prédire la survenue d'une IRA sont modestes. L'intérêt majeur de notre étude repose sur la réalisation d'un test dynamique avec la répétition des mesures d'IR à différents niveaux de PAM permettant une analyse comparable à celle d'une étude interventionnelle. L'utilisation du rapport $\Delta\text{IR}/\Delta\text{PAM}$ ne permet pas une meilleure prédiction de l'apparition d'une dysfonction rénale. Mais, le caractère dynamique de nos mesures permet une meilleure compréhension des déterminants de l'IR par le biais de l'utilisation d'un modèle linéaire mixte étudiant l'impact indépendant des différents paramètres et de leurs interactions sur l'IR. Cette analyse physiologique de l'IR permet d'envisager les raisons de l'échec de l'utilisation du rapport $\Delta\text{IR}/\Delta\text{PAM}$ pour prédire la survenue d'une IRA.

Notre population, comprenant 53,8 % de patients présentant une IRA à J3 en utilisant la classification AKIN intégrant la diurèse, était comparable aux données épidémiologiques concernant le choc septique (4). Les patients qui ont présenté une IRA à J3 présentaient des caractéristiques à l'admission plus sévères que les patients qui n'en ont pas présenté, ce qui est concordant avec les données de la littérature, indiquant que la sévérité du choc est un facteur de risque d'IRA (4).

Dans notre étude, l'IR mesuré précocement au début de la prise en charge d'un choc septique en réanimation était plus élevé chez les patients qui ont présenté ultérieurement une IRA que chez les patients qui n'en ont pas présenté. Ces données sont similaires à celles retrouvées dans d'autres études (35, 36, 37). L'élément important des travaux précédents étudiant l'IR comme facteur prédictif d'IRA et retrouvé dans notre étude est le chevauchement important des valeurs d'IR entre les groupes « IRA » et « pas d'IRA », limitant son utilisation en pratique clinique (35, 36). Ces performances statistiques médiocres pourraient s'expliquer par la multiplicité des déterminants de l'IR (65).

L'index de variabilité de l'IR selon les variations de la PAM ($\Delta\text{IR}/\Delta\text{PAM}$), conçu comme un test dynamique de l'IR, n'améliore pas la performance pronostique de l'IR pour prédire l'IRA. Sur le plan physiopathologique, le test dynamique réalisé permet une meilleure compréhension des déterminants de l'IR. Nous avons en effet mis en évidence les effets indépendants de la PAM, de la PP, de la FC et de l'IRA sur l'IR. Les effets de la PAM et de la PP sur l'IR ont en particulier déjà été décrits dans des études cliniques et expérimentales (35, 45, 46, 47). Cependant, pour la première fois à notre connaissance, le modèle statistique utilisé ici permet de mettre en évidence que ces effets sont indépendants entre eux. Ces

données pourraient expliquer pourquoi le rapport $\Delta IR/\Delta PAM$, conçu initialement pour neutraliser l'effet des nombreux déterminants de l'IR, n'est pas différent entre les patients présentant ou non une IRA à J3. En effet, les variations de la PAM s'accompagnent de variations d'autres déterminants de l'IR. Il est ainsi intéressant de noter que les augmentations de la PAM et de la PP ont un effet indépendant et inverse sur l'IR. Lors d'une augmentation de la PAM, une augmentation de la PP étant observée, l'effet sur l'IR est donc « neutralisé ». De façon intéressante, dans notre analyse statique, où seul un trio de valeurs de PAM, PP et IR était analysé pour chaque patient, aucune corrélation entre PAM et IR n'a été mise en évidence, probablement en raison d'une puissance statistique et d'une gamme de valeur bien moindres que dans l'analyse dynamique.

En outre, dans notre modèle linéaire mixte, l'augmentation du débit de noradrénaline tendait à diminuer l'IR, indépendamment de l'augmentation de la PAM, de la PP, de la FC et de la présence d'une IRA. L'action des amines sur l'hémodynamique intra-rénale est complexe. Les amines ont en effet une action double sur la circulation rénale : une action directe sur les artérioles afférentes et efférentes et une action indirecte par le biais d'une augmentation de la PAM. Il a déjà été montré que l'augmentation de la dose de noradrénaline responsable d'une augmentation de la PAM pouvait entraîner une diminution de l'IR (40). Nos données suggèrent que la noradrénaline pourrait en outre avoir un effet propre direct au niveau de l'hémodynamique intra-rénale. Dans un modèle de choc septique chez le chien, R. Bellomo *et al* avaient déjà montré que la noradrénaline augmentait le DSR et que cet effet était indépendant de l'effet sur la PAM (66). Cependant, dans un modèle de rat septique, M. Burban *et al* ont mis en évidence un effet vasoconstricteur rénal modéré de la noradrénaline (67). Il faut bien sûr rappeler que l'IR ne représente pas uniquement les résistances rénales. Cet effet direct de la noradrénaline sur l'hémodynamique rénale pourrait également en partie expliquer l'absence de différence de rapport $\Delta IR/\Delta PAM$ entre les groupes « IRA » et « pas d'IRA ». En effet, dans notre étude, la mesure de la variation de l'IR le plus souvent au cours de la réalisation d'un relais de noradrénaline a entraîné des variations importantes du débit de noradrénaline, ce qui a pu exacerber cet effet propre de la noradrénaline sur l'IR.

Par ailleurs, dans notre étude, les interactions entre IR et PAM et entre IR et PP ne sont pas modifiées par la présence d'une IRA à J3, ce qui suggère qu'il n'y a pas d'atteinte de la vasoréactivité au cours de l'IRA. Ce maintien de la réponse vasculaire rénale en réponse aux variations de pressions artérielles systémiques en cas de dysfonction rénale pourrait également expliquer l'échec de l'utilisation du rapport $\Delta IR/\Delta PAM$ pour prédire la survenue d'une IRA. Ces données infirment les données de l'étude d'A Dewitte *et al* (45). Cette

différence pourrait être liée à la réalisation d'un test dynamique, plus performant qu'une analyse uniquement observationnelle comme celle réalisée dans l'étude d' A. Dewitte *et al.* De plus, la sévérité des patients est plus importante dans notre étude (SOFA médian à 11 versus 7, dose de noradrénaline 0,6 versus 0,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Enfin, il faut noter que dans l'étude d'A Dewitte *et al.*, la dysfonction rénale était évaluée à J1, contrairement à notre étude où elle était évaluée à J3.

De plus, l'interprétation de l'index $\Delta\text{IR}/\Delta\text{PAM}$ pourrait être complexifiée par l'évolution chronologique de l'atteinte rénale au cours du choc septique. Il pourrait en effet exister une phase d'agression initiale où la valeur de l'IR pourrait être dépendante essentiellement de la pression artérielle, puis une phase d'extension et de récupération des lésions, où l'IR pourrait être majoritairement dépendant des lésions vasculaires. Cette première phase précoce d'agression rénale, probablement décisive, est cependant très difficilement explorable chez l'homme. Ainsi, même si l'inclusion de nos patients était limitée aux 24 premières heures de la prise en charge en réanimation, la mesure de l'IR pouvait probablement avoir lieu à des phases très différentes de l'évolution des lésions rénales.

Enfin, dans notre étude, on ne peut exclure la participation d'autres déterminants de l'IR non intégrés dans le modèle présenté ici, comme le suggère la valeur élevée du coefficient des effets résiduels. Nous n'avons pas mesuré dans notre étude la PVC et la pression abdominale (qui peut être approchée par la mesure de la pression vésicale). Les analyses statistiques ultérieures pourront cependant probablement mieux expliquer les déterminants de l'IR. Il sera en particulier intéressant d'intégrer dans un modèle linéaire mixte la PaO₂ et l'âge (lié en particulier aux compliances artérielles).

Notre étude comporte bien évidemment des limites. D'abord, notre modèle statistique ne permet pas de rechercher un effet seuil dans la relation PAM/IR, qui pourrait également expliquer l'échec de l'utilisation du rapport $\Delta\text{IR}/\Delta\text{PAM}$. Les modifications de l'hémodynamique intra-rénale entraînées par une variation de PAM pourraient en effet être différentes selon le niveau de PAM initial. Ainsi, dans l'étude de S. Derrudre *et al.*, les variations de l'IR associées aux variations de PAM, induites par des modifications de dose de noradrénaline, étaient plus importantes en dessous de 75 mmHg qu'au dessus de cette valeur de PAM (40). Ces variations de l'IR en fonction de la PAM pourraient en particulier être différentes selon que la mesure est réalisée à un niveau de PAM inférieur ou supérieur au seuil d'autorégulation rénal. L'autorégulation rénale est définie par la capacité du rein à maintenir un DSR constant sur un intervalle de valeurs de pression de perfusion (68). Dans la zone d'autorégulation, une diminution de la pression de perfusion rénale est donc associée à

une diminution des résistances rénales et, inversement, une augmentation de la pression de perfusion rénale à une augmentation des résistances rénales. Cette régulation du DSR met en jeu plusieurs mécanismes : le réflexe myogénique, le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et une régulation neuroendocrine. Au dessous et dessus de cette zone d'autorégulation, le DSR est directement proportionnel à la pression de perfusion rénale. Il est utile de préciser que la pression de perfusion rénale est souvent assimilée à la PAM, même si cette simplification liée à l'impossibilité en clinique d'évaluer la pression veineuse rénale a probablement des limites. Cependant, le maintien de l'autorégulation rénale au cours du choc septique est débattu. Et la valeur de ce seuil d'autorégulation est de plus très probablement variable selon les patients, en particulier selon la présence ou non d'une hypertension artérielle chronique. Il a ainsi été démontré que, chez les rats hypertendus, la valeur de ce seuil était plus élevée que chez les rats contrôles (69).

Ensuite, l'évaluation de la fonction rénale par la classification AKIN présente de nombreuses limites. Cette classification repose en effet d'une part sur l'augmentation de la créatininémie et d'autre part sur la diurèse. L'utilisation de la créatininémie présente de nombreux défauts pour l'évaluation de la fonction rénale en cas d'IRA en particulier au cours du sepsis. Et cette classification impose de déterminer une valeur de créatininémie de base si celle-ci n'est pas connue. L'évaluation de la diurèse est rapportée au poids, ce qui est critiquable notamment chez les patients obèses. Cependant aucun autre critère d'évaluation de la fonction rénale n'est utilisable en pratique clinique. Par ailleurs, l'évaluation à J3 peut être considérée comme précoce. Cependant ce délai est assez long pour permettre de distinguer la plupart des IRA dites « réversibles » des IRA « persistantes » et assez court pour limiter le nombre de patients sortis de réanimation avant l'évaluation de la fonction rénale.

Enfin, les mesures de l'IR ne pouvaient être réalisées en aveugle. Cependant ce biais est limité par le fait que l'opérateur réalisant la mesure n'était pas le médecin en charge du malade.

Conclusion

L'analyse préliminaire de nos données montre donc que l'utilisation d'un index de variabilité de l'IR en fonction des variations de PAM ($\Delta\text{IR}/\Delta\text{PAM}$) ne permet pas d'amélioration de la valeur prédictive de l'IR pour la survenue d'une dysfonction rénale au cours du choc septique. Cependant cette analyse dynamique permet une meilleure compréhension des déterminants de l'IR. Les analyses statistiques ultérieures pourront probablement permettre d'améliorer notre modèle expliquant l'IR, en intégrant en particulier la PaO_2 et l'âge du patient.

Références

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002 Dec 19;420(6917):885–91.
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B, CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):165–72.
3. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2552–8.
4. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11(2):411.
5. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med*. 2001 Oct;29(10):1910–5.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813–8.
7. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):431–9.
8. Beloncle F, Duveau A, Burban M, Lerolle N, Asfar P. Quels sont les objectifs hémodynamiques pour le rein au cours du choc septique? *Réanimation*. 2013 Mar 1;22(2):129–36.
9. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*. 2003 Sep;124(3):1053–9.
10. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1996–2002.
11. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*. 2007 Dec;132(6):2020–9.
12. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1539–49.
13. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S28–34; discussion S34–35.
14. Piepot HA, Groeneveld ABJ, van Lambalgen AA, Sipkema P. Endotoxin impairs endothelium-dependent vasodilation more in the coronary and renal arteries than in other arteries of the rat. *J Surg Res*. 2003 Apr;110(2):413–8.
15. Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, Pathak E, Spencer HJ 3rd, Gokden N, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):505–16.
16. Kwon O, Hong S-M, Sutton TA, Temm CJ. Preservation of peritubular capillary endothelial integrity and increasing pericytes may be critical to recovery from postischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Aug;295(2):F351–359.
17. Conger JD, Weil JV. Abnormal vascular function following ischemia-reperfusion injury. *J Investig Med*. 1995 Oct;43(5):431–42.
18. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):471–8.
19. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;23(1):13–21.
20. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced

production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;20(6):1217–21.

21. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204–212.

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

23. De Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, le Noble JLML. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):907–14.

24. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Dec;16(6):526–32.

25. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013 Feb 6;17(1):R25.

26. Yoon DY, Kim SH, Kim HD, Na DG, Goo JM, Choi HJ, et al. Doppler sonography in experimentally induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *Invest Radiol*. 1995 Mar;30(3):168–72.

27. Vade A, Dudiak C, McCarthy P, Hatch DA, Subbaiah P. Resistive indices in the evaluation of infants with obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis. *J Ultrasound Med*. 1999 May;18(5):357–61.

28. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*. 1991 May;179(2):419–23.

29. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr;35(4):713–9.

30. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):115–24.

31. Kirkpantur A, Yilmaz R, Baydar DE, Aki T, Cil B, Arici M, et al. Utility of the Doppler ultrasound parameter, resistive index, in renal transplant histopathology. *Transplant Proc*. 2008 Feb;40(1):104–6.

32. Sugiura T, Nakamori A, Wada A, Fukuhara Y. Evaluation of tubulointerstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol*. 2004 Feb;61(2):119–26.

33. Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol*. 2002 Jan;57(1):45–50.

34. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):410–7.

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

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

37. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N, et al. Renal

- resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock*. 2012 Dec;38(6):592–7.
38. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011 Dec;107(6):891–8.
 39. Guinot P-G, Bernard E, Abou Arab O, Badoux L, Diouf M, Zogheib E, et al. Doppler-Based Renal Resistive Index Can Assess Progression of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 May 31;
 40. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J-X, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med*. 2007 Sep;33(9):1557–62.
 41. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock*. 2012 Apr;37(4):360–5.
 42. Schnell D, Camous L, Guyomarc'h S, Duranteau J, Canet E, Gery P, et al. Renal perfusion assessment by renal Doppler during fluid challenge in sepsis. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1214–20.
 43. Bardelli M, Jensen G, Volkmann R, Caidahl K, Aurell M. Experimental variations in renovascular resistance in normal man as detected by means of ultrasound. *Eur J Clin Invest*. 1992 Sep;22(9):619–24.
 44. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*. 1999 May;211(2):411–7.
 45. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care*. 2012 Sep 12;16(5):R165.
 46. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*. 1999 Oct;213(1):258–64.
 47. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D. Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology*. 1990 May;175(2):511–3.
 48. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1031–8.
 49. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J*. 1998 Sep;12(3):653–7.
 50. Murphy ME, Tublin ME. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med*. 2000 May;19(5):303–14.
 51. Sharkey, Mulloy, Long, O'Neill. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance: the influence of renal denervation. *Crit Care*. 1999;3(1):33–7.
 52. Kirkpatrick AW, Colistro R, Laupland KB, Fox DL, Konkin DE, Kock V, et al. Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):207–13.
 53. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):152–6.
 54. Wan L, Yang N, Hiew C-Y, Schelleman A, Johnson L, May C, et al. An assessment of

- the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med.* 2008 Aug;34(8):1503–10.
55. Lerolle N. Please don't call me RI anymore; I may not be the one you think I am! *Crit Care.* 2012 Nov 15;16(6):174.
56. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864–74.
57. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselín J, Gerbeaux P, SFAR/SRLF workgroup. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care.* 2006;10(4):311.
58. Zubarev AV. Ultrasound of renal vessels. *Eur Radiol.* 2001;11(10):1902–15.
59. Baumgartner I, Behrendt P, Rohner P, Baumgartner RW. A validation study on the intraobserver and interobserver reproducibility of renal artery duplex ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1999 Feb;25(2):225–31.
60. El Helou N, Hélénon O, Augusti M, Correás JM, el Rody F, Souissi M, et al. [Renal Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute obstructions of the upper urinary tract]. *J Radiol.* 1993 Oct;74(10):499–507.
61. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
62. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.
63. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):33–7.
64. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics.* 1982 Dec;38(4):963–74.
65. Lerolle N. Utilisation de l'index de résistance vasculaire rénale mesuré par échographie Doppler au cours du choc septique. *Réanimation.* 2009 décembre;18(8):708–13.
66. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1186–92.
67. Burban M, Hamel JF, Tabka M, Renou de la Bourdonnaye M, Duveau A, Mercat A, et al. Renal macro- and microcirculation autoregulatory capacity during early sepsis and norepinephrine infusion in rats. *Crit Care.* 2013 Jul 12;17(4):R139.
68. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res.* 1986 Nov;59(5):483–95.
69. Iversen BM, Sekse I, Ofstad J. Resetting of renal blood flow autoregulation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1987 Mar;252(3 Pt 2):F480–486.

Liste des figures

Figure 1. Distribution des index de résistances à J1 (IR J1) selon le score AKIN à J3.

Figure 2. Distribution des index de résistance (IR) mesurés à J1 au niveau de pression artérielle moyenne (PAM) le plus bas de la séquence de mesure selon la PAM au moment de la mesure.

Figure 3. Distribution des index de résistance (IR) mesurés à J1 au niveau de pression artérielle moyenne (PAM) le plus bas de la séquence de mesure selon la pression pulsée (PP) au moment de la mesure.

Figure 4. Distribution des valeurs de pression artérielle moyenne (PAM) à J1 au niveau le plus bas de la séquence de mesure selon la pression pulsée (PP) au moment de la mesure.

Figure 5. Distribution des rapports de variations d'index de résistance (ΔIR) selon le niveau de pression artérielle moyenne (PAM) sur la variation de PAM à J1 (ΔPAM en mmHg) ($\Delta IR/\Delta PAM$ J1) en fonction de la fonction rénale à J3 (Pas d'IRA: score AKIN 0 ou 1, IRA : score AKIN 2 ou 3).

Liste des tableaux

Tableau I. Tableau récapitulatif des différents déterminants de l'index de résistance rénal (IR) en réanimation.

Tableau II. Classification AKIN (22).

Tableau III. Caractéristiques des patients à l'inclusion, selon la présence ou l'absence d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) à J3.

Tableau IV. Modèle linéaire mixte pour l'index de résistance.

Annexe 1. Résumé de l'étude CORADIR (Lucille Cabrillac, Nicolas Lerolle)

Introduction : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) complique environ 20% des épisodes de sepsis sévères, et 50% des chocs septiques. Il apparaît que les lésions endothéliales septiques sont un élément majeur dans les lésions rénales induites par le sepsis. Compte tenu de ces lésions vasculaires, l'index de résistance rénal (IR), mesuré par échographie Doppler, peut être proposé comme marqueur lésionnel prédictif d'IRA. L'étude NORADIR se propose d'étudier la variabilité de l'IR au cours des IRA septiques, en fonction de la pression artérielle moyenne. L'étude CORADIR a pour but d'évaluer la courbe d'apprentissage et l'acquisition de la technique d'échographie doppler rénal chez un opérateur novice, dans le cadre de l'étude NORADIR.

Patients et méthode : Cette étude, purement observationnelle, a été menée dans le service de réanimation médicale du CHU d'Angers. Elle s'est déroulée du 1er juillet 2012 au 31 juillet 2012. Tous les patients hospitalisés en réanimation médicale ont été inclus prospectivement, indépendamment de leurs pathologies. Les patients étaient choisis de façon aléatoire avant de réaliser la mesure. Un opérateur inexpérimenté a été comparé à 3 opérateurs expérimentés. L'IR était obtenu au cours de l'enregistrement en doppler pulsé du flux artériel intrarénal. Chaque mesure était réalisée en aveugle. Le coefficient α de Cronbach et le coefficient de corrélation intra-classe, entre l'observateur inexpérimenté et les observateurs experts (dont les mesures étaient assimilées) ont été calculés. Parallèlement, le coefficient de corrélation a été calculé entre deux observateurs experts, et comparé à celui obtenu entre l'observateur inexpérimenté et les observateurs experts.

Résultats : 45 patients ont été inclus. Sur les 45 mesures, 1 seule a été décrite comme irréalisable. On obtient un coefficient α de Cronbach de 0,913 dès les quinze premières mesures ; il atteint 0,987 pour les quinze dernières mesures, ce qui témoigne d'une très bonne fiabilité. Le coefficient de corrélation à partir de 30 mesures était de 0,962 (IC95% [0,831; 0,989]) contre 0,973 (IC95%[0,881;0,994]) entre deux opérateurs expérimentés.

Conclusion : Au bout de 30 mesures, on a pu constater que les mesures obtenues par l'opérateur novice étaient très proches de celles obtenues par un expert, avec une bonne reproductibilité. Il conviendrait toutefois, dans une autre étude, d'évaluer les facteurs propres aux patients pouvant influencer la facilité d'obtention d'un signal et la qualité de la mesure de l'IR.

Annexe 2. Valeurs des index de résistance à J1 (IR J1) selon le score AKIN à J3

IR J1	AKIN 0 (n=26)	AKIN 1 (n=4)	AKIN 2 (n=12)	AKIN 3 (n= 23)
Médiane	0,663	0,682	0,727	0,736
1 ^{er} quartile	0,588	0,613	0,678	0,673
3 ^{ème} quartile	0,723	0,740	0,751	0,790
Minimale	0,445	0,591	0,597	0,636
Maximale	0,802	0,756	0,836	1

Annexe 3. Valeurs des rapports de variations d'index de résistance (Δ IR) selon le niveau de pression artérielle moyenne (PAM) sur la variation de PAM à J1 (Δ PAM en mmHg) (Δ IR/ Δ PAM) en fonction de la fonction rénale à J3 (pas d'IRA : score AKIN 0 ou 1, IRA : score AKIN 2 ou 3).

Δ IR/ Δ PAM	Pas d'IRA (n=30)	IRA (n=35)
Médiane	-0,002	-0,001
1 ^{er} quartile	-0,003	-0,002
3 ^{ème} quartile	0,002	0,001
Minimale	-0,006	-0,039
Maximale	0,015	0,005

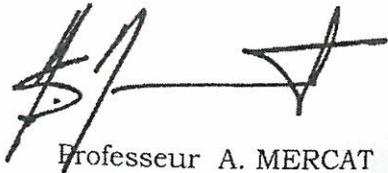
PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Monsieur François-Michel
Beloncle**

Vu, le Directeur de thèse

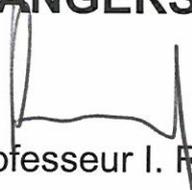


Vu, le Président du jury de thèse



Professeur A. MERCAT

**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer