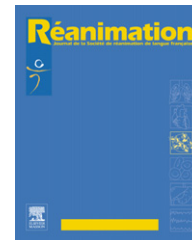




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Insuffisance rénale aiguë chez les patients cirrhotiques en réanimation : incidence et pronostic

Acute renal failure in cirrhotic patients: Incidence and prognosis

D. du Cheyron*, B. Bouchet, P. Charbonneau

Service de réanimation médicale, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France

Disponible sur Internet le 8 octobre 2007

MOTS CLÉS

Cirrhose ;
Insuffisance rénale aiguë ;
Pronostic

Résumé Les patients avec cirrhose évoluée ou décompensée développent fréquemment des perturbations de la fonction rénale, incluant une rétention d'eau et de sel et une insuffisance rénale. Dans ce contexte, l'insuffisance rénale aiguë est une complication sévère associée à une mortalité très élevée. Les principales causes d'insuffisance rénale aiguë sont l'insuffisance rénale fonctionnelle, ce qui comprend le syndrome hépatorénal (SHR) de type 1 et la nécrose tubulaire aiguë (NTA), qui surviennent dans des situations de sepsis, d'hémorragie digestive, de choc hypovolémique et de toxicité médicamenteuse. L'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à une hypovolémie vraie est réversible après remplissage vasculaire adéquat. Inversement, le syndrome hépatorénal de type 1 n'est pas répondeur à l'expansion volémique et est associé à un très mauvais pronostic à très court terme, en l'absence de transplantation hépatique. Certains traitements comme l'association de vasoconstricteur et d'albumine, l'anastomose portocave par voie tranjugulaire (TIPS) ou la dialyse hépatique à l'albumine par le système *molecular adsorbents recirculating system* (MARS®) peuvent améliorer transitoirement la fonction rénale dans l'attente d'une greffe d'organe. La nécrose tubulaire aiguë est principalement due à des lésions ischémiques tubulaires secondaires à des situations sévères et prolongées d'hypoperfusion rénale. Dans ces conditions critiques de défaillance multiviscérale, l'intérêt du recours à l'épuration extrarénale est incertain, sachant que les patients avec insuffisance hépatocellulaire aiguë sur cirrhose et défaillances d'organe associées ont un taux de mortalité proche de 100% durant leur hospitalisation.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Liver cirrhosis;
Acute renal failure;
Intensive care unit;
Outcome

Summary Patients with advanced or decompensated cirrhosis frequently develop disturbed renal function, including sodium and water retention, and renal failure. Acute renal failure (ARF) is a serious complication and constitutes a major source of mortality. The main causes of ARF are prerenal failure, including type 1 hepatorenal syndrome (HRS) and acute tubular necrosis, in a context of sepsis, upper gastrointestinal bleeding, hypovolemia, or toxic insult. Prerenal failure due to true hypovolemia is rapidly reversible after fluid loading. By contrast,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ducheyron-d@chu-caen.fr (D.d. Cheyron).

type 1 HRS is not reversible after volume expansion and is associated with a very poor short-term prognosis in absence of liver transplantation. Some therapeutics such as the combination of vasopressor and albumin, TIPS or MARS® (molecular adsorbents recirculating system) may improve the renal function in waiting patients for liver transplantation. Acute tubular necrosis is mainly due to renal tubular ischemia induced by severe and sustained prerenal failure. In these severe conditions of multiorgan failure syndrome, the use of renal replacement therapy remains to be questioned, since most of patients with acute on chronic liver cirrhosis associated with organ dysfunction are likely to die before discharge from the hospital.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

À l'exception des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique pour qui la réanimation intensive peut être bénéfique, la cirrhose demeure une pathologie gravissime en réanimation associée à un taux très élevé de mortalité [1–7]. La survenue d'une quelconque complication aiguë ou défaillance d'organe aggrave dramatiquement le pronostic des patients atteints de cirrhose du foie. Il a ainsi été rapporté que la survenue d'un choc septique s'accompagne d'une mortalité de près de 85% [8], tandis que celle de l'hémorragie digestive est de l'ordre de 20% [9]. Un certain nombre de facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés tels que la détresse respiratoire nécessitant le recours à la ventilation mécanique [1], l'instabilité hémodynamique nécessitant le recours aux amines pressives [1,2] ou encore les perturbations du milieu homéostatique, telles que l'hyponatrémie de dilution associée à la présence d'ascite [10].

Parmi les défaillances d'organe, l'insuffisance rénale aiguë apparaît comme une complication fréquente et sévère chez les patients cirrhotiques hospitalisés en réanimation, quel que soit le motif d'admission [11–15]. Son incidence est probablement sous-estimée par la conjonction de plusieurs facteurs : (1) un grand nombre de patients cirrhotiques en fin d'évolution peuvent être récusés pour une admission en réanimation du fait d'un pronostic extrêmement défavorable à très court terme ; (2) la fréquente dénutrition des patients cirrhotiques, associée à une uréogénèse imparfaite, rend l'ascension des chiffres d'urée et de créatinine sériques tardive par rapport à la chute du débit de filtration glomérulaire et (3) la définition de l'insuffisance rénale aiguë n'étant pas consensuelle au cours des dernières années, un grand nombre d'études concernant l'insuffisance rénale aiguë du patient cirrhotique en réanimation ont utilisé des définitions différentes ne permettant pas de comparer les résultats de ces études entre elles.

Définition de l'insuffisance rénale aiguë

Jusqu'à ce jour, aucun consensus n'existait sur la définition de l'insuffisance rénale aiguë pour les patients de réanimation ou pour les indications de l'épuration extrarénale. En conséquence, plus de 35 définitions différentes ont été proposées dans la littérature [16]. On définit une insuffisance rénale aiguë par une diminution brutale du débit de filtration glomérulaire [17,18]. En condition stable, le débit de

filtration glomérulaire est estimé au mieux par l'équation *modification of diet in renal disease* (MDRD) qui prend en compte quatre variables : l'âge, le sexe, l'origine ethnique et la concentration sérique de créatinine [19]. L'équation MDRD offre l'avantage pour les patients cirrhotiques par rapport à la formule de Gault et Cockcroft [20] de ne pas dépendre du poids corporel du patient. En effet, le poids sec du patient cirrhotique est souvent difficile à apprécier du fait de la présence de l'ascite associée à la dénutrition. Mais comme la formule de Gault-Cockcroft, l'équation MDRD n'est pas applicable pour estimer les variations rapides de la fonction rénale au cours d'une insuffisance rénale aiguë. Ainsi, pour un malade sans insuffisance rénale lors de l'admission à l'hôpital, l'insuffisance rénale aiguë est classiquement définie par une élévation de la créatinine sérique au-dessus de 130 $\mu\text{mol/l}$ ou une augmentation de plus de 50% de la créatinine sérique par rapport à sa valeur à l'admission, tandis que pour un malade présentant une insuffisance rénale chronique, l'insuffisance rénale aiguë est définie par une augmentation de plus de 50% de la créatinine sérique par rapport à sa valeur de base. Toutefois et en particulier dans les conditions instables des patients développant une insuffisance rénale aiguë, le niveau de créatinine sérique est un mauvais marqueur de la fonction rénale. La créatinine sérique ne dépend pas uniquement de la filtration glomérulaire de la créatinine mais également du taux de production, et du volume de distribution de la créatinine, et de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine. Ainsi il paraît intéressant d'utiliser la classification *risk of renal dysfunction-injury of the kidney-failure of kidney function-loss of kidney function-end stage renal failure* (RIFLE) récemment proposée par l'Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI Group) qui a le mérite d'inclure plusieurs paramètres pour apprécier la fonction rénale, à savoir : le débit de filtration glomérulaire estimé par la créatinine sérique et la diurèse horaire (Fig. 1) [21]. L'utilisation systématique de cette définition/classification de l'insuffisance rénale aiguë, sans présager de sa cause, permettrait une comparaison des différents travaux étudiant l'incidence et l'impact de l'insuffisance rénale aiguë des patients cirrhotiques admis en réanimation.

Les différents types d'insuffisance rénale en réanimation

Chez les malades atteints de cirrhose, dans près de 90% des cas, l'insuffisance rénale aiguë est liée à une hypoperfusion

	Critères liés au débit de filtration glomérulaire	Critères liés à la diurèse	
<i>Risk</i> →	Augmentation de la créatinine de plus de 1,5 fois par rapport à la valeur de base Ou baisse du débit de filtration glomérulaire de plus de 25 %	Diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures	↑ Forte sensibilité
<i>Injury</i> →	Augmentation de la créatinine de plus de 2 fois par rapport à la valeur de base Ou baisse du débit de filtration glomérulaire de plus de 50 %	Diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant 12 heures	
<i>Failure</i> →	Augmentation de la créatinine de plus de 3 fois par rapport à la valeur de base Ou baisse du débit de filtration glomérulaire de plus de 75 % Ou créatinine > 4 mg/dl	Diurèse < 0,3 ml/kg/h pendant 24 heures Ou Anurie > 12 heures	↑ Forte spécificité
<i>Loss</i> →	Insuffisance rénale aiguë persistante ou perte de la fonction rénale pendant plus de 4 semaines		
<i>ESRD</i> →	Insuffisance rénale chronique terminale		

Figure 1 Rappel de la classification RIFLE proposée par le groupe ADQI comme définition stratifiée de l'insuffisance rénale aiguë (d'après la représentation schématique tirée du site web <http://www.adqi.net/>).

rénale avec soit une insuffisance rénale fonctionnelle, soit une nécrose tubulaire aiguë (NTA).

L'insuffisance rénale aiguë prérénale de la cirrhose

L'insuffisance rénale fonctionnelle est un état préischémique qui se développe habituellement chez les patients cirrhotiques porteurs d'ascite, qui ont des anomalies circulatoires importantes (Fig. 2). Ces anomalies circulatoires peuvent être résumées en deux points : une vasodila-

tation splanchnique avec hypertension portale [22] et une vasodilatation systémique avec hypotension artérielle et hypovolémie associée à une augmentation du débit cardiaque [11,23]. L'ensemble de ces anomalies est initialement lié par une réponse réflexe à une hypotension artérielle et à une hypovolémie artérielle, due en majeure partie à une surproduction de monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium vasculaire [24,25]. Pour lutter contre la vasodilatation splanchnique et systémique, différents systèmes sont mis en oeuvre : le système nerveux sym-

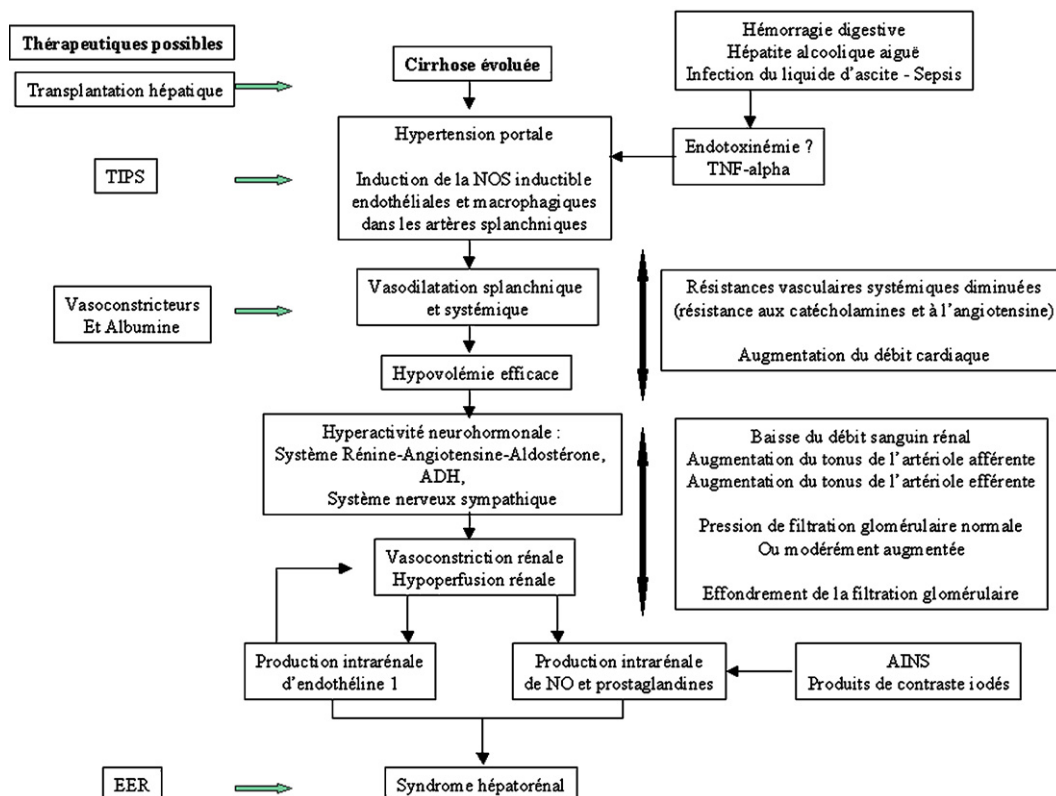


Figure 2 Représentation schématique de la physiopathologie conduisant au syndrome hépatorénal (d'après [13]).

pathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'hormone antidiurétique (ADH). Au final, la noradrénaline et l'angiotensine II vont entraîner une troisième anomalie circulatoire typique : une vasoconstriction des artères et des artérioles rénales avec hypoperfusion rénale et baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) [13,22]. Au niveau rénal, toutefois, la synthèse de substances vasodilatatrices (NO, prostaglandines) va permettre jusqu'à un certain moment de maintenir un DFG stable. Quand ces mécanismes compensateurs sont dépassés et associés à la production intrarénale d'endothéline 1, puissant vasoconstricteur, survient le syndrome hépatorénal (SHR). Du fait des mécanismes physiopathologiques décrits ci-dessus, il n'existe pas de lésions organiques dans le syndrome hépatorénal lors de l'examen histologique. Le SHR est donc théoriquement réversible en cas de traitement adapté (transplantation hépatique et à un degré moindre, traitement vasoconstricteur). En revanche, si l'hypovolémie persiste, des lésions organiques de type ischémique (nécrose tubulaire aiguë) peuvent survenir et rendre le diagnostic et le traitement difficiles.

Le syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal est une insuffisance rénale fonctionnelle qui survient chez les patients cirrhotiques au stade d'insuffisance hépatocellulaire terminale. Son incidence est estimée à 5 % des patients cirrhotiques hospitalisés avec ascite, tandis qu'on estime que 50 % des patients cirrhotiques qui décèdent d'insuffisance hépatocellulaire présentent un SHR dont il existe deux types [14,22,26,27].

Le SHR de type 1

Le SHR de type 1 (environ 10 % des cas au total) se caractérise par le développement d'une insuffisance rénale aiguë rapidement évolutive, avec doublement de la créatinine sérique à des concentrations supérieures à 130 $\mu\text{mol/l}$ et/ou une chute de plus de 50 % de la clairance de la créatinine. Il survient généralement dans un contexte d'hépatopathie grave, avec ictère, encéphalopathie et troubles de la coagulation. Bien que sa fréquence ait diminué de façon significative au cours des dernières années du fait d'une meilleure prévention de l'infection bactérienne ou de l'hémorragie digestive, environ 5 % des malades admis pour hémorragie digestive

complicant une hypertension portale et 30 % de ceux admis pour une infection spontanée du liquide d'ascite développent encore un SHR de type 1 pendant l'hospitalisation. Le SHR de type 1 survient également chez 10 % des malades avec une ascite traitée par paracentèse non compensée et chez 25 % des malades avec une hépatite alcoolique aiguë sévère. Le principal mécanisme mis en jeu est une vasoconstriction rénale intense en conséquence réflexe d'une vasodilatation splanchnique marquée chez ces malades. Son pronostic est extrêmement sombre avec une médiane de survie à partir du diagnostic à 15 jours environ, due à une évolution rapide et non réversible vers le syndrome de défaillance multiviscérale, rénale et hépatique, notamment.

Le SHR de type 2

Il se caractérise par une insuffisance rénale aiguë moins sévère et d'évolution plus lente. Il survient à un stade plus précoce de la maladie ou plutôt chez des malades en « meilleure » condition. Son pronostic est ainsi moins sombre avec une médiane de survie à partir du diagnostic estimée à six mois environ. Toutefois, il existe un continuum entre les deux types de SHR et un patient souffrant d'un SHR de type 2 peut évoluer brutalement vers le SHR de type 1 en présence d'un facteur précipitant tel que le sepsis, l'hémorragie digestive, etc.

Le SHR peut être asymptomatique, les symptômes étant liés à la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire. Il peut être diagnostiqué sur la présence de critères cliniques et biologiques peu spécifiques comme dans toute insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic du syndrome hépatorénal repose au final sur les critères de l'International Ascites Club [28]. Il est porté sur la présence de quatre critères majeurs et renforcé par la présence des critères mineurs (Tableau 1).

Diagnostiques différentiels du SHR

Le SHR de type 2 est généralement de diagnostic relativement aisé, de part son mode d'apparition dans un contexte de cirrhose évoluée avec ascite et insuffisance hépatocellulaire, son évolution lente, et l'absence de contexte de défaillance multiviscérale. Les diagnostics différentiels d'insuffisance rénale aiguë sont donc essentiellement ceux

Tableau 1 Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal.

Critères majeurs

Hypofiltration glomérulaire (créatinine sérique > 130 $\mu\text{mol/l}$ et/ou clairance de la créatinine <40 ml/mn) en l'absence de diurétiques

Absence d'une autre cause d'insuffisance rénale (prise de néphrotoxiques, état de choc, sepsis, hypovolémie...)

Pas d'anomalies du sédiment urinaire, protéinurie <0,5 g/24 h

Absence de signes échographiques en faveur d'une obstruction des voies urinaires excrétrices

Pas d'amélioration de la fonction rénale après expansion volémique (1500 ml de sérum physiologique)

Critères mineurs

Natriurie < 10 mmol/l

Natrémie inférieure à 130 mmol/l (hyponatrémie de dilution)

Diurèse < 1 l/j

Absence d'hématurie microscopique

Osmolalité urinaire supérieure à osmolalité sanguine

du SHR de type 1. Différentes causes d'insuffisance rénale aiguë sont en effet possibles chez le cirrhotique.

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

Il peut s'agir d'une insuffisance rénale fonctionnelle (ou pré-rénale) par hypovolémie vraie, notamment dans le cadre de pertes digestives importantes (vomissements, troisième secteur, hémorragie digestive compliquant une hypertension portale) ou urinaires (diurétiques, glycosurie). Par définition, ce type d'insuffisance rénale aiguë est réversible si une perfusion satisfaisante est restaurée par le traitement approprié. Ainsi, la correction par expansion volémique de l'insuffisance rénale confirme le caractère fonctionnel et a donc une valeur diagnostique [13]. Notons pour mémoire que la correction de l'hypovolémie vraie par hémorragie digestive se fait habituellement par remplissage vasculaire prudent pour ne pas augmenter la pression porte et ainsi augmenter le risque de récidive hémorragique, ce qui favorise de fait la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle après hémorragie digestive.

Nécrose tubulaire aiguë

Il peut s'agir également d'insuffisance rénale aiguë organique par nécrose tubulaire aiguë qui est le principal mécanisme d'insuffisance rénale organique chez les patients cirrhotiques. Les principaux mécanismes responsables sont alors les épisodes d'hypotensions artérielles sévères et prolongés, les états de choc, quel qu'en soit la cause mais principalement septiques, la prise de toxiques (produits de contraste iodés, dérivés nitrés ou substances inhibant l'action de l'angiotensine II, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs qui inhibent les deux isoformes de cyclo-oxygénase, Cox-1 et Cox-2, les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 semblant moins «néphrotoxiques»...). L'ischémie et les toxines peuvent s'associer pour induire une NTA chez les malades hospitalisés en réanimation.

Les malades de réanimation en choc septique développent fréquemment une insuffisance rénale fonctionnelle, mais un certain nombre de patients en sepsis sévère présentent également une insuffisance rénale fonctionnelle sans qu'il y ait d'état de choc. Le mécanisme principal mis en jeu est alors une vasoconstriction rénale qui disparaît lors d'une expansion volémique adéquate, permettant un retour à un débit de filtration glomérulaire normal. Du fait des mécanismes compensateurs mis en jeu à l'état de base chez les patients cirrhotiques, l'insuffisance rénale fonctionnelle est encore plus fréquente lors d'une infection chez ces patients. Ainsi, environ 20–40% des patients cirrhotiques souffrant d'une infection du liquide d'ascite sans état de choc présentent une insuffisance rénale fonctionnelle qui dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale évolue fréquemment vers la NTA. Mais à ce jour, aucune étude ne permet de conclure si l'insuffisance rénale est la conséquence du sepsis ou si l'infection du liquide d'ascite complique un SHR de type 2.

L'insuffisance rénale d'origine toxique est elle aussi liée pour une grande part à une vasoconstriction rénale exacerbée, dont trois principaux facteurs de risque ont été identifiés : l'insuffisance rénale chronique, le diabète et la diminution du volume sanguin artériel. La diminution de la

perfusion rénale efficace documentée chez le patient cirrhotique pourrait faire suggérer une prédisposition de ces patients à l'insuffisance rénale aux produits de contraste. Si tel était le cas, la prévention de la néphropathie aux produits de contraste par hydratation et/ou *N*-acétylcystéine telle qu'elle a été validée chez les patients avec insuffisance rénale chronique modérée soumis à une coronarographie programmée devrait être préconisée chez les patients cirrhotiques [29]. Toutefois, une étude récente n'a pas montré d'effets délétères de l'injection de produits de contraste iodés sur la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire et de perfusion rénale stables) de 91 patients cirrhotiques suggérant que la cirrhose du foie, avec ou sans ascite ou insuffisance rénale préexistante, ne prédispose pas à la survenue d'une néphropathie induite par les produits de contraste iodés [30], mais les résultats de cette étude demandent encore à être confirmés.

Autres néphropathies aiguës

Les autres mécanismes d'insuffisance rénale aiguë sont plus rares : néphropathies glomérulaires et, notamment la néphropathie à IgA (parfois associée à une hématurie macroscopique) qui survient surtout chez le patient alcoolique [31], vasculaires, ou interstitielles. Quelques cas de glomérulonéphrites aiguës infectieuses ont été rapportés chez des malades atteints de cirrhose. Le site infecté était l'oropharynx, la peau ou l'endocard. Les malades ayant une cirrhose secondaire à une infection par le virus de l'hépatite C peuvent développer une glomérulonéphrite aiguë membranoproliférative cryoglobulinémique.

Approche diagnostique de l'insuffisance rénale aiguë

Le diagnostic sera porté sur les données cliniques, telles que la pathologie associée, la rapidité d'installation, la persistance d'une diurèse ou la survenue d'une oligoanurie, qui confrontées aux données biologiques orienteront vers le mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë. Une échographie rénale sera systématiquement réalisée pour éliminer un obstacle ou une origine post-rénale.

Les indices cliniques et urinaires les plus discriminants sont reportés dans le [Tableau 2](#) en se souvenant que les indices urinaires et plasmatiques ne sont interprétables qu'en l'absence de traitement diurétique ou d'insuffisance rénale préexistante et qu'il existe de plus des valeurs intermédiaires qui interdisent toute conclusion sur le mécanisme de l'insuffisance rénale.

Enfin, une biopsie rénale peut aider au diagnostic dans les cas difficiles. Du fait des troubles fréquents de la coagulation, la voie transjugulaire doit être préférée à la voie percutanée [32]. Dans une étude, Jouet et al., ont réalisé 70 biopsies rénales par voie transjugulaire chez des patients cirrhotiques présentant des troubles de coagulation sévère et une insuffisance rénale aiguë ($n=46$) ou une protéinurie significative ($>0,5\text{ g}/24\text{ h}$; $n=36$). Sur les 55 pièces histologiques analysables, 41 glomérulopathies, sept néphropathies interstitielles et deux insuffisances rénales terminales ont été identifiées, tandis que cinq patients étaient indemnes de lésions rénales organiques. Le traitement était influencé par le résultat de la biopsie

Tableau 2 Indices cliniques et urinaires d'insuffisance rénale aiguë chez le patient cirrhotique.

	IRA prénale	SHR 1	NTA
Installation	Rapide	Rapide	Rapide
Diurèse	Oligurie	Oligurie	Variable
HTA	Non	Non	Non
Œdèmes	Non	Oui	Non
Expansion volémique	Efficace	Inefficace	Inefficace
Hématurie	Non	Non	Non
Sédiment urinaire	Normal	Normal	Débris cellulaires, cylindres
Protéinurie (g/j)	Non	Non	<1 g/24 h
Natriurie (mmol/l)	<20 mmol/l	<20 mmol/l	>40 mmol/l
Fraction d'excretion sodée (FeNa, %)	<1	<1	>2
Ratio créatinine U/P	>30	>30	<20
Osmolarité urinaire (mOsm/kg)	>500	>500	<350
Osmolalité U/P	>2	>2	<1

pour 21 patients (38% des cas), incluant de nouvelles indications de transplantation hépatique seule ou combinée avec une transplantation rénale. Aucun effet secondaire grave n'est rapporté dans cette étude. Seuls sont notés quatre hématuries persistantes dont une nécessitant une transfusion de culots globulaires et quatre hématomes périrénaux dont deux nécessitant une transfusion sanguine.

Pronostic des patients cirrhotiques présentant une insuffisance rénale aiguë en réanimation

Le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë est sombre chez les patients de réanimation, surtout lorsqu'elle nécessite le recours à l'épuration extrarénale, avec une mortalité variant de 70 à 100%. Il est établi que l'insuffisance rénale aiguë est directement responsable d'un excès de mortalité [33] et que l'insuffisance rénale oligurique a un moins bon pronostic que l'insuffisance rénale aiguë non oligurique [17,18]. Chez les patients ayant une cirrhose évoluée, l'élévation de la créatinine sérique au-dessus de 1,3 ou 1,5 mg/dl a été identifiée comme marqueur de mauvais pronostic, avec une mortalité de plus de 80% [1,34], mais peu d'études se sont intéressées à étudier spécifiquement l'impact clinique de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients cirrhotiques admis en réanimation. Sur une cohorte de 161 épisodes d'hémorragies digestives, Cardenas et al., ont rapporté une incidence de 11% (20 épisodes) d'insuffisance rénale aiguë pour une mortalité de 55% [12]. Parmi les 11 patients avec insuffisance rénale qui sont décédés, dix présentaient une dysfonction rénale irréversible et un insuffisance rénale réversible ($p < 0,01$). L'insuffisance rénale et l'état de choc étaient les deux facteurs indépendants prédictifs de décès en analyse multivariée. Une étude récente portant sur 73 patients cirrhotiques admis en réanimation et présentant une insuffisance rénale aiguë a montré que l'insuffisance rénale aiguë du patient cirrhotique, définie selon la classification RIFLE, était un facteur indépendant de mortalité avec un *hasard ratio* égal à 4,1 [15]. Dans cette étude rétrospective, un appariement des patients sur le diagnostic et le score de gravité APACHE II à l'admission en réanimation a permis de

démontrer que l'insuffisance rénale aiguë, même au stade ne nécessitant pas le recours à l'épuration extrarénale, était associée à une augmentation de la mortalité. Le risque relatif de décès augmentait à deux pour une insuffisance rénale aiguë modérée par rapport aux patients cirrhotiques sans insuffisance rénale et à 2,6 pour les patients avec insuffisance rénale aiguë sévère définie par le recours à l'épuration extrarénale ou la classe L de la classification RIFLE. De plus, la mortalité attribuable augmentait avec le degré de sévérité de l'insuffisance rénale (de 25% pour les formes modérées à 51% pour l'insuffisance rénale aiguë sévère) (Fig. 3). Plus récemment, Jenq et al., ont montré que la classification RIFLE, comme le score *sequential organ failure assessment* (SOFA), était associée au pronostic des patients cirrhotiques en réanimation, avec un pouvoir discriminatif plus élevé que les scores Child-Pugh et APACHE II pour prédire la mortalité hospitalière [35]. Comme dans l'étude de Cheyron précédemment citée, la mortalité observée augmentait avec le degré de sévérité de l'insuffisance rénale aiguë (*odds ratio* pour RIFLE-R 4,7 pour RIFLE-I 5,3 et pour RIFLE-L 38,8). Il ressort de l'analyse de la littérature que le recours à l'épuration extrarénale marque une étape décisive dans l'évolution du patient cirrhotique avec une mortalité proche de 100% lorsque la défaillance rénale est associée à la ventilation mécanique [13,15].

Traitement de l'insuffisance rénale aiguë du patient cirrhotique

Dans le cas particulier du SHR, le traitement est à ce jour essentiellement préventif. Comme le SHR est associé dans environ 20% des cas à une péritonite bactérienne spontanée, l'administration d'albumine, lors du diagnostic de la péritonite prévient en partie les troubles circulatoires et ainsi le développement du SHR, augmentant de ce fait la survie [36]. De même, la prévention du SHR induit par la paracétèse doit être faite systématiquement par l'adjonction d'albumine [37]. Lorsque le SHR est diagnostiqué, le traitement de la cause (sepsis, hémorragie) est évidemment essentiel. Les traitements pharmacologiques sont bien codifiés à ce jour et reposent sur l'utilisation de

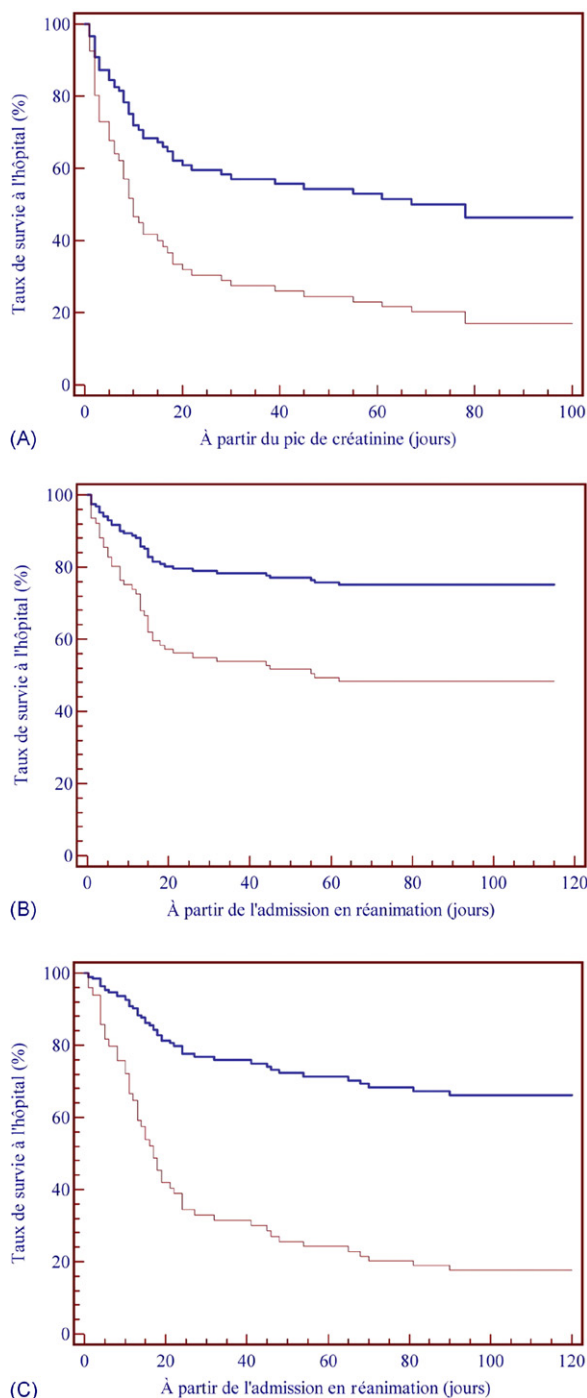


Figure 3 Courbes de survie associées à l'insuffisance rénale aiguë chez les patients cirrhotiques admis en réanimation. (A) Patients avec insuffisance rénale aiguë modérée (courbe supérieure, $n=41$) et patients avec insuffisance rénale aiguë sévère (courbe inférieure, $n=32$; $p=0,005$ par le test de Log-rank). (B) Patients avec insuffisance rénale aiguë modérée (courbe inférieure, $n=41$) et leurs témoins appariés sur le diagnostic et le score APACHE II à l'admission (courbe supérieure, $n=84$; $p=0,003$). (C) Patients avec insuffisance rénale aiguë sévère (courbe inférieure, $n=32$) et leurs témoins appariés sur le diagnostic et le score APACHE II à l'admission (courbe supérieure, $n=64$; $p<0,0001$) (tiré de [15]).

vasoconstricteurs splanchniques et systémiques tels que la terlipressine qui est associée à une amélioration de la fonction rénale et de ce fait à une augmentation des chances de survie à court terme [38,39]. L'adjonction de perfusions d'albumine au traitement par terlipressine pendant 48 heures semble augmenter d'autant plus les chances de survie par une diminution importante de la créatininémie comme cela a été rapporté par Uriz et al., dans une étude pilote portant sur neuf patients avec cirrhose et SHR [40]. Malheureusement, il faut noter qu'un effet rebond avec altération de la fonction rénale et chute de la diurèse peut être observé chez un nombre non négligeable de patients et que la durée du traitement idéal par la terlipressine est encore incertaine et pourrait dépendre de la réponse au traitement de la fonction rénale. Deux autres approches préventives et curatives du SHR sont à connaître mais ne seront pas détaillées spécifiquement dans cette revue, il s'agit de la réalisation d'une anastomose portocave par voie transjugulaire (TIPS) et de l'utilisation du système *molecular adsorbents recirculating system* (MARS[®]) de dialyse à l'albumine. Il a été montré que le TIPS, bien qu'associé à une incidence d'encéphalopathie secondaire non négligeable, augmente la survie et permet un contrôle efficace de l'hémorragie digestive et de l'ascite réfractaire [41,42]. Toutefois, pour le SHR de type 1, la fonction hépatique est habituellement incompatible avec la pose d'un TIPS et la terlipressine en association avec l'albumine est utilisée en priorité. Pour le SHR de type 2, le choix entre la terlipressine associée à l'albumine est le TIPS dépend de la fonction hépatique et du délai d'attente d'une éventuelle transplantation. Une étude a montré un potentiel intérêt du système MARS[®] dans le traitement du SHR avec diminution combinée de la créatinine et de la bilirubine et une augmentation du temps de prothrombine et de la natrémie. Sur huit patients avec SHR traités par le système MARS[®] couplé à une hémodiafiltration et comparés à sept patients traités de façon « conventionnelle », mais sans terlipressine, deux ont survécu à 30 jours alors que tous les patients témoins sont décédés ($p<0,01$) [43]. À ce jour, toutefois, selon les résultats du sixième symposium international sur la dialyse à l'albumine dans les maladies du foie tenu à Rostock-Warnemünde en Allemagne en septembre 2004, le système MARS[®] peut être proposé pour une insuffisance rénale secondaire (créatinine $> 1,5$ mg/dl) et progressive après absence d'efficacité du traitement médical standard (terlipressine), due à un syndrome hépatorénal et/ou une nécrose tubulaire aiguë et associée à un ictère (bilirubine > 8 mg/dl), soit comme option pour un retour à l'état de base (cirrhose compensée), soit comme option pour attendre une transplantation hépatique.

En l'absence d'efficacité du traitement préventif du SHR, ou du traitement médical standard et/ou en cas de contre-indication au TIPS, ou d'absence d'indication à une transplantation hépatique, le traitement du SHR de type 1 évolué repose théoriquement sur le recours à l'épuration extrarénale. Du fait du caractère extrêmement sombre du pronostic de ces malades, comme le montrent indirectement un grand nombre de travaux de la littérature [1,15,35], il apparaît raisonnable sur le plan éthique de se poser la question de l'intérêt ou non de la mise en route d'une telle technique. Il existe peu d'informations sur cette question. Cependant une première approche est fournie par l'étude

prospective de Witzke et al., qui a inclus 30 patients cirrhotiques de classe C de la classification Child-Pugh avec un SHR traité par hémodialyse ou hémofiltration. Dans cette étude, la survie à 30 jours des patients sous ventilation mécanique était de 0/15 contre 8/15 pour les patients sans assistance respiratoire. L'analyse multivariée retrouvait la ventilation mécanique comme facteur indépendant de mortalité à 30 jours (HR 6,6 [1,6–27,7], $p < 0,0001$). Les autres facteurs de survie indépendants de la ventilation mécanique étaient les scores Child-Pugh et le *model of end stage liver disease* (MELD) [44]. Les auteurs concluent que si l'épuration extrarénale peut apporter un bénéfice en terme de survie chez les patients souffrant de syndrome hépatorénal en attente de transplantation hépatique, l'hémodialyse intermittente pourrait être futile chez les patients avec cirrhose décompensée sous ventilation mécanique [45].

L'hémorragie digestive se complique principalement de nécrose tubulaire aiguë dont la prise en charge demeure symptomatique et « classique » avec mise en route d'une épuration extrarénale si besoin, de type hémodialyse intermittente ou hémofiltration continue selon les habitudes et les moyens à disposition du clinicien.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur la technique d'épuration extrarénale (hémodialyse intermittente ou hémofiltration continue) à utiliser de façon préférentielle. La cirrhose du foie décompensée présente les caractéristiques cliniques du choc septique, avec un syndrome de réponse inflammatoire systémique qui évolue fréquemment vers le syndrome de défaillance multiviscérale et contribue à une mortalité élevée [46]. Ainsi, les patients avec décompensation aiguë de la cirrhose chronique présentent des concentrations sériques d'interleukine-6 (IL-6) de niveau comparable à ceux observés dans le choc septique [47]. La technique convective continue pourrait ainsi être préférée à la technique diffusive, de part son efficacité sur l'épuration des molécules de l'inflammation et sa tolérance hémodynamique. Mais inversement, les troubles de la coagulation secondaires à l'insuffisance hépatocellulaire sévère rendent difficile le monitoring de la prévention de la coagulation du filtre, et augmentent considérablement le risque de thrombose prématurée de filtre, et le risque hémorragique, et de ce fait diminuent l'efficacité de la technique continue par une chute importante de la dose de traitement liée aux périodes « off » dues aux changements de set. À ce jour, aucune des deux techniques n'a fait la preuve d'une supériorité vis-à-vis de l'autre en terme de survie comme en témoignent les résultats récents de l'étude prospective, randomisée, hémodialyse versus hémofiltration, de Vinsonneau et al., sur la prise en charge des patients de réanimation avec insuffisance rénale aiguë [48]. Dans le cadre de la cirrhose, dans l'attente de données robustes comparant hémofiltration à haut débit versus hémofiltration standard ou hémodialyse versus hémofiltration, il est impossible de recommander une technique d'épuration extrarénale par rapport à l'autre.

Au final, il est raisonnable de tenir compte de la sévérité de l'état hépatique sous-jacent qui peut être apprécié par le calcul des scores Child-Pugh et MELD à l'admission, ainsi que de la sévérité de la maladie aiguë conduisant le patient en réanimation, estimée par le calcul de scores de sévérité à l'admission tels que le score IGS II ou APACHE II [3,4,6,49] ou les scores de défaillance d'organe tels que le score SOFA

[5,50,51]. Si une épuration extrarénale est mise en route, il est raisonnable également de réévaluer la gravité de la maladie et l'efficacité de la thérapeutique mise en route par la mesure répétée du score SOFA par exemple [52,53]. Chez les patients cirrhotiques avec insuffisance hépatocellulaire marquée qui ne sont pas en attente de greffe hépatique, une aggravation, voire une absence d'amélioration vers le troisième ou cinquième jour pourrait alors servir d'indicateur pronostic et orienter vers une discussion de limitations des soins.

Conclusion

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours de l'insuffisance hépatocellulaire est une étape critique avec une signification pronostique très péjorative. De nombreuses étiologies sont retrouvées qui englobent l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, la nécrose tubulaire aiguë, les glomérulopathies et le syndrome hépatorénal, lequel est un diagnostic d'élimination. La standardisation de la définition de l'insuffisance rénale aiguë, par exemple à l'aide de la classification RIFLE, devrait permettre de comparer les données de la littérature entre elles et d'avoir dans les années futures une approche plus pragmatique de l'impact du traitement de l'insuffisance rénale aiguë sur le pronostic des patients cirrhotiques en réanimation. Si la transplantation hépatique est le traitement radical du syndrome hépatorénal, les autres traitements proposés s'inscrivent comme des traitements d'attente. Des efforts soutenus doivent être faits pour prévenir la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sur ce terrain particulier. En effet, toute complication grave chez le cirrhotique et, notamment rénale, est associée à un risque vital proche de celui d'une défaillance multiviscérale chez un patient non cirrhotique. Il semble peu raisonnable, voire injustifié d'avoir recours à des techniques lourdes et invasives, telles que l'hémodialyse et la ventilation mécanique chez le patient cirrhotique ayant une insuffisance hépatocellulaire majeure et irréversible. Inversement, toute thérapeutique doit être rapidement entreprise chez les patients avec insuffisance hépatique modérée, ou absente, ou avec insuffisance hépatique grave en attente de transplantation hépatique, en particulier lorsqu'il s'agit de complications iatrogènes et réversibles.

Références

- [1] Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, Piantadosi CA. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1988;16:671–8.
- [2] Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Kirstetter P, Mamzer MF, Vanjak D, et al. Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome. *Crit Care Med* 1992;20:746–50.
- [3] Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, Becker RB, Sun X, Knaus WA. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology* 1996;23:1393–401.
- [4] Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol* 1998;33:73–9.

- [5] Kress JP, Rubin A, Pohlman AS, Hall JB. Outcomes of critically ill patients denied consideration for liver transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:418–23.
- [6] Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 2001;34:255–61.
- [7] Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2001;119:1489–97.
- [8] Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440–8.
- [9] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–9.
- [10] Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–64.
- [11] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–7.
- [12] Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671–6.
- [13] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–43.
- [14] Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:739–47.
- [15] du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ, Ramackers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005;31:1693–9.
- [16] Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509–14.
- [17] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448–60.
- [18] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417–30.
- [19] Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
- [20] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- [21] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI). *Crit Care* 2004;8:R204–12.
- [22] Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–54.
- [23] Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788–93.
- [24] Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533–41.
- [25] Xu L, Carter EP, Ohara M, Martin PY, Rogachev B, Morris K, et al. Neuronal nitric oxide synthase and systemic vasodilation in rats with cirrhosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F1110–5.
- [26] Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–36.
- [27] Marrero J, Martinez FJ, Hyzy R. Advances in critical care hepatology. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1421–6.
- [28] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164–76.
- [29] Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–4.
- [30] Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–51.
- [31] O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998;338:592–602.
- [32] Jouet P, Meyrier A, Mal F, Callard P, Guettier C, Stordeur D, et al. Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities. *Hepatology* 1996;24:1143–7.
- [33] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051–8.
- [34] Chen YC, Tsai MH, Hsu CW, Ho YP, Lien JM, Chang MY, et al. Role of serum creatinine and prognostic scoring systems in assessing hospital mortality in critically ill cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Nephrol* 2003;16:558–65.
- [35] Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, Yang C, Liu NJ, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007.
- [36] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–9.
- [37] Gines P, Arroyo V, Rodes J. Ascites and hepatorenal syndrome: pathogenesis and treatment strategies. *Adv Intern Med* 1998;43:99–142.
- [38] Moreau R, Barriere E, Tazi KA, Lardeux B, Dargere D, Urbano-wicz W, et al. Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1070–8.
- [39] Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, et al. Beneficial effects of the two-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29:565–70.
- [40] Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43–8.
- [41] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegers-tetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192–7.
- [42] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–95.
- [43] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS®: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277–86.
- [44] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–70.

- [45] Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1369–73.
- [46] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–25.
- [47] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display ‘‘sepsis-like’’ immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195–201.
- [48] Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379–85.
- [49] Chen YC, Tsai MH, Ho YP, Hsu CW, Lin HH, Fang JT, et al. Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 2004;61:111–8.
- [50] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al., On behalf of the Working group on ‘‘sepsis-related problems’’ of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
- [51] Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al., Working Group on ‘‘sepsis-related problems’’ of the ESICM. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:686–96.
- [52] Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al., Working group on ‘‘sepsis-related problems’’ of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
- [53] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754–8.