

Quels sont les objectifs hémodynamiques pour le rein au cours du choc septique ?

What are the hemodynamic objectives for the kidney in septic shock?

F. Beloncle · A. Duveau · M. Burban · N. Lerolle · P. Asfar

Reçu le 7 octobre 2012 ; accepté le 14 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente au cours du choc septique (entre 30 et 70 % des patients) et est associée à une mortalité élevée (50 % à trois mois). Les mécanismes hémodynamiques ne sont pas les seuls mécanismes en cause mais ont probablement une place centrale dans le développement et l'entretien des lésions rénales. Cette revue de la littérature a pour objectif de discuter les objectifs hémodynamiques à atteindre pour tenter de préserver la fonction rénale au cours du sepsis. Une étude complète des modèles expérimentaux et des études cliniques est nécessaire pour appréhender cette question. L'étude des modèles animaux ne permet pas de déterminer avec certitude l'évolution du débit sanguin rénal au cours du sepsis. Cependant le débit cardiaque semble être un déterminant majeur. Les données concernant la microcirculation rénale sont restreintes mais nous laissent entrevoir de nombreuses perspectives. Les études cliniques suggèrent que la prévention de la dysfonction rénale au cours du choc septique pourrait exiger, au moins dans certaines situations cliniques, des objectifs de pression artérielle moyenne au-delà des recommandations habituelles le plus précocement possible.

Mots clés Rein · Hémodynamique · Choc septique · Pression artérielle moyenne

Abstract Acute renal failure is a common complication in septic shock (30 to 70% of the patients) and is associated with high mortality (50% at 3 months). Although not representing the only involved mechanism, the hemodynamic component plays probably a major role in the development and maintenance

of kidney injury. The aim of this review is to discuss the hemodynamic objectives in order to preserve kidney function in sepsis. A comprehensive analysis of experimental and clinical studies is necessary to better understand this complex issue. Animal model-based investigations remain inconclusive about renal blood flow changes in sepsis. However, cardiac output seems to be a major determinant. Data on renal microcirculation are limited but provide many interesting opportunities. Clinical studies suggest that prevention of renal failure in sepsis would require as early as possible to maintain mean arterial pressure beyond the level of the usual recommendations, at least in certain clinical conditions.

Keywords Kidney · Hemodynamic · Septic shock · Mean arterial pressure

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente chez les patients hospitalisés en réanimation. Son incidence est estimée entre 30 et 70 % des patients en choc septique selon les définitions retenues [1–3]. Elle est dans tous les cas associée à un mauvais pronostic avec une mortalité de l'ordre de 50 % à trois mois et de 66 % à deux ans [4]. Ainsi, la prévention de l'IRA constitue un enjeu majeur compte tenu de ce mauvais pronostic global.

Le traitement de la défaillance hémodynamique au cours du choc septique repose sur le remplissage vasculaire et l'administration de vasoconstricteurs tels que la noradrénaline. Une pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg pendant les premières heures de réanimation du choc septique est associée à une surmortalité [5]. Les recommandations actuelles proposent donc de porter la PAM à une valeur ≥ 65 mmHg, mais faute de données disponibles, ces recommandations ne définissent pas le niveau auquel la PAM doit être portée, notamment en fonction des caractéristiques du patient et des dysfonctions d'organes [6]. Dans de grands essais

F. Beloncle · A. Duveau · M. Burban · N. Lerolle · P. Asfar (✉)
Laboratoire HIFIH, UPRES EA 3859, PRES LUNAM,
IFR 132, Université d'Angers, Angers, France
e-mail : piasfar@chu-angers.fr

Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare,
centre hospitalier universitaire d'Angers, 4 rue Larrey,
F-49933 Angers cedex 9, France

visant à comparer différents traitements vasopresseurs, alors que des chiffres de PAM moyens de l'ordre de 75 à 90 mmHg ont été rapportés, il n'a pas été mentionné d'effets néfastes sur la mortalité ou la fonction rénale [7-9]. À l'inverse, certaines études suggèrent qu'un niveau de PAM supérieur aux recommandations actuelles pourrait prévenir la dysfonction rénale [10,11]. Cependant Dunser et al. ne retrouvent pas d'augmentation de la survie des patients quand la PAM est supérieure à 70 mmHg et suggèrent même qu'une augmentation de la PAM, obtenue par une augmentation des doses de catécholamines, pourrait être délétère [12].

La survenue d'une IRA reste en pratique le plus souvent imprévisible. La perfusion rénale ne dépend pas seulement du niveau de PAM et les méthodes fiables de mesure du débit sanguin rénal (DSR) sont invasives et donc actuellement utilisables uniquement chez l'animal. Les expérimentations menées chez l'animal sont donc indispensables à une meilleure compréhension des mécanismes hémodynamiques conduisant à l'IRA au cours des états de choc pour mieux guider la pratique clinique. D'autre part, les mécanismes physiopathologiques de l'IRA au cours du choc septique sont complexes et multifactoriels. Les phénomènes hémodynamiques sont importants, mais probablement insuffisants pour expliquer la dysfonction rénale comme en témoignent les lésions inflammatoires associées à la nécrose tubulaire aiguë sur les coupes histologiques de rein de patients décédés de choc septique [13].

L'objectif de cet article sera de discuter les objectifs hémodynamiques qui permettraient de prévenir l'IRA et de décrire les outils dont nous disposons pour estimer la perfusion rénale au cours des états de choc septique.

Données expérimentales

La plupart de nos connaissances sur l'influence de l'hémodynamique systémique dans la survenue d'une IRA au cours des états de choc proviennent des études expérimentales réalisées chez l'animal.

Quelles sont les données expérimentales sur l'hémodynamique rénale (niveau macrocirculaire) ?

Dès 1943, la question a été étudiée chez le chien où des saignées répétées entraînaient une chute de la PAM, du DSR, du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de la diurèse réversible après retransfusion [14]. Cette étude avait permis de soulever plusieurs concepts importants qui font encore aujourd'hui l'objet de recherches expérimentales. Ainsi, Corcoran et al. avaient remarqué qu'il existait une certaine hétérogénéité du flux sanguin rénal et une relation non linéaire entre la baisse du DSR et du DFG. Le rôle

de l'inflammation, des hormones vasoconstrictrices, de la dénervation et des anesthésiques avait déjà été suggéré.

Une approche chronologique des modèles utilisés permet d'appréhender l'évolution de nos connaissances dans ce domaine. Initialement, le modèle classique d'IRA reposait sur une ischémie rénale induite par ligature de l'artère rénale. Cette méthode a permis de faire émerger le concept d'auto-régulation rénale chez le chien [15]. En réponse à une baisse de pression dans l'artère rénale, une chute quasi linéaire du DSR était observée en réponse à de faibles variations de pression chez les chiens ayant subi une ischémie rénale préalable, alors que le DSR était maintenu stable jusqu'à un certain seuil chez les animaux contrôles. Cette perte d'auto-régulation se faisait par le biais d'une élévation des résistances vasculaires dans le territoire de l'artère rénale en situation post-ischémique, alors qu'en conditions physiologiques, elles avaient tendance à diminuer dans ce modèle. L'influence du choc hémorragique et de son intensité sur les résistances vasculaires a d'abord été étudiée par Vatner et al. [16]. À l'inverse des territoires mésentériques et iliaques, une baisse modérée de la PAM entraînait une diminution des résistances rénales et un maintien du DSR. Pour un choc d'intensité plus sévère, les mécanismes d'auto-régulation rénale étaient dépassés et il en résultait une chute du DSR et du DFG. Cependant, ces modèles d'ischémie-reperfusion ne représentent que partiellement la complexité clinique des patients de réanimation et les altérations hémodynamiques intrarénales impliquées dans l'IRA du choc septique restent encore largement débattues.

Des modèles de sepsis par injection d'endotoxines ont été abondamment utilisés [17-22]. Ces expérimentations ont permis d'établir le concept d'ischémie rénale exposé par Schrier et al. en 2004 [23]. Différentes études ont mis en évidence un DSR significativement diminué chez les animaux ayant reçu de l'endotoxine, malgré un débit cardiaque et une PAM maintenus [24]. Dans ces modèles, les résistances vasculaires rénales augmentent significativement malgré la production systémique massive de monoxyde d'azote (NO) engendrée par l'endotoxine. En réponse à la baisse de la PAM, l'implication des systèmes hormonaux vasoconstricteurs, vasopressine et angiotensine, sur la vascularisation rénale a alors été incriminée. Au cours des états de choc, la dégradation de la fonction rénale était ainsi expliquée par une ischémie rénale liée à une diminution du DSR par un phénomène de vasoconstriction excessive.

Mais ce concept d'ischémie rénale a été mis à mal par une série d'articles publiés par l'équipe de Bellomo qui a apporté la preuve du concept d'une IRA non liée à une diminution du DSR [25]. Dans un modèle de sepsis avec débit cardiaque augmenté chez le mouton, il a en effet été démontré qu'une IRA pouvait survenir malgré l'augmentation du DSR. En 2005, une méta-analyse de Langenberg et al. a recensé 159

études expérimentales s'intéressant au DSR au cours du sepsis [26]. Le DSR apparaissait diminué dans 99 études (62 %), et maintenu dans 60 études (38 %). En analyse multivariée, le débit cardiaque se révélait être le principal déterminant du DSR, ce qui signifie qu'en cas de débit cardiaque diminué le DSR était diminué, et en cas de débit cardiaque augmenté le DSR était maintenu, voire augmenté. L'optimisation du débit cardiaque et donc la qualité de la réanimation et du remplissage vasculaire sont donc des éléments essentiels pour appréhender les mécanismes physiopathologiques de l'IRA dans ces modèles.

Quel est l'apport de l'étude de la microcirculation rénale?

Pour des raisons techniques, la microcirculation rénale a été étudiée plus récemment. La relation entre les paramètres hémodynamiques systémiques et la microcirculation reste un sujet de débat et l'impact des modifications du DSR sur la microcirculation rénale demeure inconnu. La plupart des observations montrant un défaut de la microcirculation rénale dans un état septique ont été menées dans des modèles animaux non réanimés tels que le débit cardiaque et donc le DSR peuvent avoir été profondément diminués [27-31]. À l'inverse, dans un modèle murin avec maintien du DSR, la microcirculation corticale évaluée par laser-Doppler était préservée [32]. Cependant, dans un modèle de sepsis réanimé chez le rat, des travaux récents réalisés au sein de notre équipe montrent une modification des réponses microcirculatoires au cours du sepsis (Burban et al., soumis).

La variabilité des mesures

Avec une approche différente, l'équipe de Matejovic et al. a étudié les paramètres hémodynamiques chez les animaux présentant une IRA après induction d'un sepsis par injection de bactéries vivantes ou réalisation d'une péritonite [33]. Parmi les 36 porcs septiques, une IRA a été observée seulement dans la moitié des cas et les auteurs ont mis en évidence un DSR diminué et des résistances vasculaires rénales augmentées dans le groupe septique avec IRA, alors que dans le groupe septique sans IRA, les résistances restaient comparables au groupe contrôle. L'élément intéressant de cette étude est la grande variabilité des résistances rénales observée chez les porcs insuffisants rénaux, puisque certains animaux semblaient développer une IRA avec de faibles résistances vasculaires rénales alors que d'autres avaient des résistances très augmentées. La dispersion du DSR au cours du sepsis était également observée dans les résultats rapportés par une étude de Bellomo et al. en 1999 [18]. Après perfusion d'endotoxine à des chiens, alors que le DSR moyen était un peu inférieur à celui du groupe contrôle, le DSR médian était effondré, et les valeurs extrêmes nettement dispersées

comparativement au groupe contrôle. La perfusion de noradrénaline aux animaux septiques permettait de restaurer le DSR et de corriger sa dispersion.

Ainsi, les données issues des expérimentations réalisées chez l'animal permettent une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction rénale au cours des états de choc. D'un point de vue hémodynamique, il apparaît essentiel d'interpréter les données en fonction du modèle choisi, en particulier s'il est ou non réanimé. Le DSR est la principale variable macrocirculatoire pour apprécier la perfusion rénale. Mais son interprétation reste difficile et varie selon les études. Les données concernant la microcirculation rénale et la variabilité des mesures de DSR au sein de chaque modèle sont plus restreintes, mais nous laissent pourtant entrevoir de nombreuses perspectives pour appréhender le rôle de l'hémodynamique dans l'IRA au cours du choc septique. L'analyse complète des études cliniques est complémentaire et également indispensable dans la compréhension des objectifs hémodynamiques pour le rein au cours des chocs septiques.

Données cliniques

Quel est le débit sanguin rénal au cours du sepsis et de l'insuffisance rénale aiguë liée au sepsis ?

Nos connaissances sur le DSR au cours du sepsis chez l'Homme sont pauvres et les données souvent contradictoires. Les méthodes de mesure basées sur la clairance de l'acide para-amino-hippurique (PAH) ne sont pas fiables dans le sepsis en raison de variations importantes du coefficient d'extraction. Des auteurs ont cependant proposé une amélioration de cette méthode en mesurant le coefficient d'extraction par cathétérisme de la veine rénale. Rector et al. ont ainsi retrouvé chez six patients présentant un sepsis sévère un DSR augmenté chez cinq d'entre eux. Le seul patient ayant une IRA non anurique avait même un DSR très augmenté (276 % de la valeur normale attendue) [34].

Brenner et al. ont proposé une méthode de thermodilution par cathétérisme de la veine rénale gauche [35]. Les mesures réalisées chez huit patients dont sept en choc septique sont cependant difficiles à interpréter en raison de la difficulté à préciser le moment de la mesure dans l'évolution du sepsis. La réanimation comprenant le remplissage vasculaire et l'introduction des amines et l'éventuelle résolution du choc sont en effet probablement des déterminants majeurs du DSR. Il faut par ailleurs souligner que la dopamine était utilisée chez la majorité des patients (seuls deux patients ont reçu de la noradrénaline). Cette étude notait cependant qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'index cardiaque et le DSR

à l'admission et que le DSR augmentait pendant la phase de récupération.

La mesure du DSR par imagerie par résonance magnétique en contraste de phase a été récemment proposée. Le DSR ainsi mesuré chez dix patients présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (dont cinq en choc septique) et une IRA (catégorie I ou *Injury* de la classification RIFLE) était inférieur à celui de 11 volontaires sains [36]. La fraction rénale du débit cardiaque (DSR/DC) était diminuée chez les patients septiques (médiane de 7,1 %). Les auteurs retrouvaient une relation linéaire entre l'index cardiaque et le DSR indexé à la surface corporelle et entre les résistances vasculaires rénales indexées et les résistances vasculaires systémiques indexées. Mais aucune corrélation entre le DSR et la clairance de la créatinine n'était mise en évidence.

Enfin, l'approche par échographie Doppler permet d'apprécier les résistances vasculaires rénales qui sont un des déterminants du DSR, même si l'index de résistance vasculaire rénal (IR) n'est pas déterminé uniquement par les résistances vasculaires rénales (compliance vasculaire, pression artérielle pulsée, PAM, oxygénation...) [37]. La quantification par ultrasons du débit sanguin dans l'artère rénale en combinant vitesse du flux sanguin et diamètre de l'artère rénale ne doit cependant pas être utilisée en raison de la trop grande imprécision de la mesure du diamètre de l'artère rénale [38].

Les études chez l'Homme ne permettent donc pas de déterminer directement l'évolution du DSR (et de l'autorégulation rénale) au cours des différentes phases du sepsis. Une autre approche pour aborder cette question serait de déterminer le niveau de PAM nécessaire pour préserver la fonction rénale. Les études évaluant le DSR au cours du sepsis chez l'Homme sont résumées dans le Tableau 1.

Quels sont les objectifs de pression artérielle moyenne pour préserver la fonction rénale ?

Jusqu'à présent, seules des études rétrospectives ou prospectives non contrôlées ou de faible effectif ont étudié l'influence du niveau de PAM sur le rein. Dans une étude rétrospective regroupant 274 patients septiques, la fonction rénale évaluée par la créatininémie, le débit urinaire et la nécessité d'une épuration extrarénale était associée au niveau de PAM mesuré pendant les 24 premières heures dans un modèle de régression logistique ajusté pour la gravité de la maladie (score SAPSII dans les 24 premières heures) [11]. La valeur de PAM de 75 mmHg était la valeur la plus discriminante pour séparer les patients qui nécessiteront ou non une épuration extrarénale au cours de l'hospitalisation. Il faut cependant préciser que le schéma thérapeutique comprenait de la dobutamine en première intention puis de la noradrénaline si nécessaire.

Dans une étude observationnelle regroupant 217 patients présentant une hypotension artérielle prolongée, il n'y avait pas de lien entre le niveau de PAM moyen de H6 à H24 et la survenue d'une IRA à H72. Cependant dans le petit groupe de 38 patients ayant un choc septique et une IRA à H6, le maintien d'une PAM plus élevée était associé à une diminution du nombre de patients ayant une IRA à H72, ce qui suggère une possible altération du seuil d'autorégulation chez les patients septiques et qu'un niveau de PAM plus élevé pourrait être nécessaire chez ces patients présentant une lésion rénale précoce [10]. L'antécédent d'hypertension artérielle n'influait pas l'apparition d'une IRA quel que soit le niveau de PAM atteint. Cependant le lien entre niveau de PAM et gravité de la maladie limite la portée de ces résultats.

Les autres études prospectives limitées non seulement par de faibles effectifs mais aussi par des durées d'observation

Tableau 1 Évaluation du débit sanguin rénal dans le sepsis chez l'Homme

Référence (auteur, année, revue)	Nombre de patients	Méthode d'évaluation du DSR	Évaluation du DSR	Remarques/limites
Rector, 1973, Ann Surg [34].	7	Clairance PAH (cathéter veine rénale)	Augmentation du DSR chez cinq patients septiques parmi six	
Brenner, 1980, Chest [35].	8	Thermodilution et clairance PAH (cathéter veine rénale)	Pas de corrélation entre index cardiaque et DSR	Imprécision du moment de la mesure dans l'évolution du sepsis
Prowle, 2012, Crit Care Med [36].	10	IRM en contraste de phase	Corrélation entre index cardiaque et DSR indexé à la surface corporelle	Cinq patients en SIRS / cinq en choc septique. Évaluation tardive dans l'évolution du sepsis

DSR : débit sanguin rénal ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PAH : acide para-amino-hippurique ; SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

très brèves n'ont pas mis en évidence d'amélioration de la fonction rénale en augmentant la PAM de 65 à 85 mm Hg. Bourgouin et al. ne retrouvaient ainsi ni augmentation de la diurèse, ni amélioration de la clairance de la créatinine en 4h d'observation [39]. Cette étude retrouvait une augmentation du transport en O₂, mais pas de changement de consommation en O₂ avec l'augmentation de la PAM. Dans une étude de LeDoux et al. centrée sur la circulation splanchnique (pCO₂ gastrique) et cutanée, il n'y avait pas non plus de changement de débit urinaire après une augmentation de la PAM pendant moins de deux heures [40].

À l'inverse, Deruddre et al. ont observé que lors d'une augmentation de la PAM de 65 à 75 mmHg secondaire à une augmentation du débit de noradrénaline, l'IR mesuré par échographie Doppler diminuait et le débit urinaire augmentait [41]. En revanche, l'IR et la diurèse restaient inchangés lors d'une augmentation de la PAM de 75 à 85 mmHg.

De ces études, il semble se dessiner des arguments en faveur d'objectifs de PAM supérieurs à 65 mmHg pour préserver la fonction rénale dans le choc septique, au moins chez certains patients, sans qu'une preuve formelle puisse

être retrouvée. L'IR mesuré par échographie Doppler pourrait permettre d'affiner cette stratégie en déterminant un niveau de PAM adapté à chaque patient. Les études évaluant l'objectif de PAM pour le rein au cours du sepsis chez l'Homme sont résumées dans le Tableau 2.

Quel est le rôle propre des différentes amines sur l'hémodynamique rénale ?

La question de l'objectif de PAM pose évidemment le problème du moyen d'y parvenir. Les différentes amines vasoactives n'ont en effet pas toutes la même action sur l'hémodynamique intrarénale. La noradrénaline induit ainsi une vasoconstriction des artéioles afférente et efférente, alors que la vasopressine semble n'agir que sur l'artéiole efférente et faciliterait en théorie le maintien de la pression de filtration glomérulaire [42,43]. Il faut par ailleurs noter que la noradrénaline a deux effets sur l'hémodynamique intrarénale : l'un par modification directe de l'hémodynamique glomérulaire et un second indirect par le biais d'une augmentation de la PAM.

Référence (auteur, année, revue)	Type d'étude	Nombre de patients	Lien entre PAM et fonction rénale	Remarques/limites
Bourgouin, 2005, Crit Care Med [39]	Prospective randomisée contrôlée	28	Pas d'amélioration de la fonction rénale en augmentant la PAM de 65 à 85 mmHg	Durée d'observation très courte (4 h) Intervention « tardive » Faible effectif
Deruddre, 2007, Intensive Care Med [41]	Prospective Non contrôlée	11	Augmentation IR et débit urinaire après augmentation de la PAM de 65 à 75 mmHg	Durée d'observation très courte (2 h) Intervention « tardive » Faible effectif
Dunser, 2009, Intensive Care Med [12]	Rétrospective	274	Association fonction rénale / niveau de PAM pendant les 24 premières heures. Temps passé avec une PAM < 75 mmHg prédictif de la nécessité d'une épuration extra-rénale	Ajustement pour la gravité de la maladie (Score SOFA) Dobutamine en première intention
Ledoux, 2010, Crit Care Med [40]	Prospective Non contrôlée	10	Débit urinaire inchangé après une augmentation de la PAM de 65 à 85 mmHg	Durée d'observation très courte (<2 h) Faible effectif
Badin, 2011, Crit Care [10]	Prospective Observationnelle	217	Lien entre PAM basse de H6 à H24 et la survenue d'une IRA à H72 chez les patients en choc septique avec dysfonction rénale précoce (H6)	Pas d'ajustement sur la gravité de la maladie

PAM : pression artérielle moyenne ; IR : index de résistance mesurée par échographie Doppler ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*

Chez 6 volontaires sains, une perfusion de noradrénaline (dose permettant d'augmenter la PAM de 20 mm Hg) pendant trois heures entraînait une diminution du DSR évalué par la mesure de la clairance du PAH alors que l'association dopamine (0,3 µg/kg/min) / noradrénaline ne modifiait pas le DSR par rapport aux valeurs de base [44]. Cette étude ne permettait évidemment pas d'étudier l'autorégulation dans le cadre du sepsis.

Albanèse et al. ont montré dans une étude regroupant 20 patients que, sur une période de 6 heures, la terlipressine diminuait le transport en O₂ (diminution du débit cardiaque) mais diminuait également la consommation d'O₂ comparativement à la noradrénaline [45]. L'augmentation du débit urinaire et de la clairance de la créatinine était similaire avec les deux traitements.

Dans une analyse post hoc de l'étude VASST [46], Gordon et al. retrouvaient un bénéfice en terme de fonction rénale et de survie en faveur de la vasopressine par rapport à la noradrénaline uniquement chez les patients ayant une IRA modérée à l'admission (catégorie R ou *Risk* de la classification RIFLE) [9]. Il n'est cependant pas possible de distinguer les effets bénéfiques de la vasopressine de la diminution des effets délétères de la noradrénaline.

Les études évaluant le rôle propre des différentes amines sur l'hémodynamique rénale chez l'Homme sont résumées dans le Tableau 3.

Ces observations suggèrent que la prévention de la dysfonction rénale au cours du choc septique pourrait exiger une réanimation plus agressive avec des objectifs hémodynamiques adaptés à chaque situation clinique. Pour être efficace, cette prise en charge devrait être précoce et l'insuffisance rénale non encore installée. La précocité de l'intervention est en effet un élément fondamental déjà démontré dans l'étude de Rivers [6]. À l'inverse dans les travaux de Bourgoin [39] et LeDoux [40], les augmentations des objectifs de PAM sont réalisées à distance de l'admission en réanimation. Ceci souligne l'intérêt d'une étude prospective contrôlée avec une intervention précoce comme SEPSISPAM [47].

Conclusion

Ni les études cliniques ni les études expérimentales ne permettent donc de préciser avec certitude l'évolution du DSR au cours du sepsis. Chez l'animal, le lien entre DSR et débit cardiaque semble prépondérant. La qualité de la réanimation du modèle est donc un paramètre majeur à prendre en compte dans l'interprétation des données. La variabilité du DSR est probablement une piste intéressante pour la compréhension des mécanismes de l'IRA. Le lien entre hémodynamique systémique et hémodynamique rénale (aux niveaux de la macrocirculation et a fortiori de la microcirculation) n'est cependant

Référence (auteur, année, revue)	Nombre de patients	Amines	Action	Remarques/limites
Richer, 1996, Crit Care Med [44]	6	Noradrénaline et dopamine	Noradrénaline (dose permettant d'augmenter la PAM de 20 mmHg pendant trois heures) => diminution du DSR L'association dopamine / noradrénaline ne modifie pas le DSR	Sujets sains
Albanese, 2005, Crit Care med [45]	20	Terlipressine vs noradrénaline	Amélioration de la fonction rénale et de la diurèse similaire PAM similaire mais diminution du DC sous terlipressine	Faible effectif Période d'étude de 6 heures
Gordon, 2009, Intensive Care Med [9]	778	Vasopressine vs noradrénaline	Moindre progression de l'IRA sous vasopressine chez les patients ayant une IRA modérée à l'admission (catégorie R de la classification RIFLE)	Analyse post hoc de l'étude VASST Pas de distinction possible entre effets bénéfiques de la vasopressine et diminution des effets délétères de la noradrénaline

DC : débit cardiaque ; DSR : débit sanguin rénal ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; PAM : pression artérielle moyenne

pas clairement établi chez l'Homme. De plus, la phase précoce du choc septique avec hypotension est très difficile à étudier chez l'Homme, mais est probablement essentielle dans l'installation de l'IRA.

Une prise en charge précoce, associée à un niveau de PAM supérieur à 65 mmHg et adapté à chaque patient pourrait ainsi permettre d'optimiser la prise en charge des patients en choc septique pour prévenir la survenue d'une IRA. Les résultats de l'étude SEPSISPAM permettront probablement de préciser cette prise en charge.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 35:871–81
2. Lopes JA, Jorge S, Resina C, et al (2007) Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 11:411
3. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al (2008) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 23:904–9
4. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al (2007) Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:431–9
5. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31:1066–71
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
7. Annane D, Vignon P, Renault A, et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676–84
8. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362:779–89
9. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al (2010) The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 36:83–91
10. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al (2011) Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 15:R135
11. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, et al (2009) Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 35:1225–33
12. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, et al (2009) Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 13:R181
13. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36:471–8
14. Corcoran AC, Page IH (1943) Effects of Hypotension Due to Hemorrhage and of Blood Transfusion on Renal Function in Dogs. *J Exp Med* 78:205–24
15. Adams PL, Adams FF, Bell PD, Navar LG (1980) Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 18:68–76
16. Vatner SF (1974) Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates. *J Clin Invest* 54:225–35
17. Zhang H, Smail N, Cabral A, et al (1997) Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1965–71
18. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR (1999) Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1186–92
19. Treggiari MM, Romand JA, Burgener D, et al (2002) Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 30:1334–9
20. Frithiof R, Soehnlein O, Eriksson S, et al (2011) The effects of isoflurane anesthesia and mechanical ventilation on renal function during endotoxemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:401–10
21. Brandt S, Regueira T, Bracht H, et al (2009) Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models. *Crit Care* 13:R186
22. Ertmer C, Kampmeier TG, Rehberg S, et al (2011) Effects of balanced crystalloid vs. 0.9% saline-based vs. balanced 6% tetras-tarch infusion on renal function and tubular integrity in ovine endotoxemic shock. *Crit Care Med* 39:783–92
23. Schrier RW, Wang W (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159–69
24. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, et al (1986) Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol* 250:F1098–106
25. Di Giandomasso D, May CN, Bellomo R (2003) Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest* 124:1053–9
26. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al (2006) Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 69:1996–2002
27. Millar CG, Thiemermann C (1997) Intrarenal haemodynamics and renal dysfunction in endotoxaemia: effects of nitric oxide synthase inhibition. *Br J Pharmacol* 121:1824–30
28. Wu L, Tiwari MM, Messer KJ, et al (2007) Peritubular capillary dysfunction and renal tubular epithelial cell stress following lipopolysaccharide administration in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F261–8
29. Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, et al (2005) Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F1324–32
30. Wu L, Gokden N, Mayeux PR (2007) Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 18:1807–15
31. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, et al (2008) Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 12:R164
32. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, et al (2011) The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 37:1534–42
33. Benes J, Chvojka J, Sykora R, et al (2011) Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 15:R256
34. Rector F, Goyal S, Rosenberg IK, Lucas CE (1973) Sepsis: a mechanism for vasodilatation in the kidney. *Ann Surg* 178:222–6
35. Brenner M, Schaefer GL, Mallory DL, et al (1990) Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 98:170–9
36. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R (2012) Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: A pilot investigation. *Crit Care Med* 40:1768–76

37. Lerolle N (2009) Utilisation de l'index de résistance vasculaire rénal mesuré par échographie Doppler au cours du choc septique. *Réanimation* 18:708–13
38. Wan L, Yang N, Hiew CY, et al (2008) An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med* 34:1503–10
39. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780–6
40. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729–32
41. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, et al (2007) 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* 33:1557–62
42. Edwards RM (1983) Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 244:F526–34
43. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB (1989) Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 256:F274–8
44. Richer M, Robert S, Lebel M (1996) Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 24:1150–6
45. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33:1897–902
46. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–87
47. Duveau A, Augusto JF, Gilet C, Asfar P (2011) SEPSISPAM: évaluation de l'effet de deux niveaux de pression artérielle sur la survie des patients en choc septique. *Réanimation* 20:98–104