

# INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË POSTOPÉRATOIRE : ÉPIDÉMIOLOGIE, CAUSES, PRONOSTIC ET TRAITEMENT

A. DEMAN, E. HOSTE, W. VAN BIESEN, R. VANHOLDER  
et N. LAMEIRE\*

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) associée à la chirurgie est responsable (selon la définition utilisée) de 18 à 47 p. 100 des cas d'IRA survenues à l'hôpital. L'incidence totale d'IRA chez les patients chirurgicaux a été globalement estimée à 1,2 p. 100. Elle s'avère plus élevée chez des patients à risque.

La mortalité des patients ayant une IRA varie de 25-90 p. 100. Ce taux de mortalité est préoccupant puisqu'il reste élevé malgré les progrès des méthodes de dialyse et de réanimation [1]. L'évaluation des populations chirurgicales à haut risque, couplée à des soins intensifs pendant la période d'intervention chirurgicale, peut réduire l'incidence de l'IRA. La compréhension croissante de la physiopathologie de l'IRA peut éventuellement conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour prévenir l'IRA ou accélérer sa récupération. En effet, à l'heure actuelle, le meilleur traitement de l'IRA reste la prévention.

Beaucoup de revues générales récentes sur ce sujet ont été publiées et le lecteur intéressé est invité à les consulter [2-5]. Dans cette revue, nous allons nous concentrer sur l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic, le traitement et les possibilités de prévention de l'IRA postopératoire.

## DÉFINITIONS

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est en général définie comme une détérioration rapide (heures à semaines) et soutenue du taux de la filtration glomérulaire (FG), associée à l'accumulation des produits de déchets comme l'urée et la créatinine. La présence d'une oligurie (diurèse inférieure à 400 ml/j ou à 20 ml/h) est fréquente (environ 50 p. 100 des cas), mais elle n'est pas constante.

\* Division de Néphrologie et Département de Médecine Interne, Hôpital Universitaire Gand, Belgique.

Le système APACHE III utilisé pour classer la sévérité de l'état clinique d'un malade critique définit l'IRA comme une élévation de la créatinine supérieure à  $136 \mu\text{mol/l/j}$  (ou  $> 1,5 \text{ mg/dl/j}$ ) et une diurèse de moins de  $410 \text{ ml/j}$ , en l'absence d'une dialyse chronique préexistante [6]. D'autres définitions incluent : soit une augmentation de la créatinine de plus de  $150 \mu\text{mol/l}$  ( $> 1,65 \text{ mg/dl}$ ) si elle était normale auparavant ; soit un doublement de la créatinine si la créatinine de base était anormale (créatinine de base  $> 182 \mu\text{mol/l}$  ou  $> 2 \text{ mg/dl}$ ). D'autres définitions ont adopté un système fondé sur une augmentation progressive par rapport à la créatinine initiale. La définition quantitative idéale de l'IRA n'existera jamais. En effet, il y aura toujours un avantage à détecter des anomalies subtiles pour la recherche ou les études épidémiologiques. À l'inverse, les cliniciens sont concernés par les stades avancés de l'IRA. Cependant, dans la mesure où l'IRA est souvent modérée avant de progresser vers un stade plus sévère, il serait intéressant de dépister l'IRA précoce. L'introduction de la cystatine C comme marqueur sensible d'une insuffisance rénale pourrait aussi être utile à l'avenir dans la détection précoce d'une IRA. De nombreuses études ont visé à quantifier la diminution de la fonction rénale dans l'IRA. Plus de trente méthodes d'évaluation quantitative différentes ont été utilisées dans la littérature. Elles ont trois caractéristiques communes :

1) une estimation indirecte de clairance de solutés est utilisée. Le plus souvent il s'agit de la créatinine, parfois de l'urée ;

2) l'excrétion urinaire par unité de temps est utilisée (souvent  $< 480\text{-}500 \text{ ml/24 h}$  ou  $0,5 \text{ ml/kg/24 h}$ ) ;

3) la plupart des définitions distinguent les patients ayant une insuffisance rénale préexistante, soit en les excluant des considérations, soit en employant d'autres critères ou un autre modèle pour leur évaluation [7-12].

En tout cas, une définition adéquate et biochimiquement uniforme et un système de classification pour l'insuffisance rénale aiguë ne sont pas disponibles. Cette pléthore de définitions est à l'origine de difficultés pour comparer et analyser les résultats. La recherche d'un consensus pour définir l'IRA est en cours [13].

## CLASSIFICATION

Au plan diagnostique, l'IRA peut être divisée en trois catégories : l'IRA pré-rénale, intrarénale et post-rénale. Elles représentent respectivement 30-60 p. 100, 20-40 p. 100 et 1-10 p. 100 des cas.

*L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou pré-rénale* est une réponse physiologique à l'hypoperfusion rénale. Elle est caractérisée par une préservation de l'intégrité structurelle des tissus rénaux. Elle compte pour 30-60 p. 100 des cas d'IRA et est souvent acquise en ville [14], surtout chez les personnes âgées.

*L'insuffisance rénale aiguë par obstacle ou post-rénale* (obstruction du flux urinaire intra- ou extrarénal) est rencontrée beaucoup moins souvent (1-10 p. 100 des patients hospitalisés) et est presque toujours traitable.

Bien que des événements vasculaires aigus, glomérulaires et interstitiels peuvent causer une IRA (approximativement 15 p. 100 des IRA observées à l'hôpital), la cause principale rénale de *l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse* est la nécrose tubulaire aiguë (NTA). La NTA est causée par des lésions ischémiques ou néphrotoxiques dans respectivement 50 p. 100 et 30 p. 100 des cas d'IRA

observées à l'hôpital. Pourtant, dans 50 p. 100 des cas d'IRA, la cause de la baisse de la filtration glomérulaire est multifactorielle.

Par ailleurs, l'IRA est cliniquement divisée en deux catégories selon qu'il s'agit d'une insuffisance rénale oligurique (diurèse < 400 ml/24 h) et non oligurique (diurèse > 400 ml/24 h).

La distinction entre IRA et insuffisance rénale chronique (IRC) peut être particulièrement difficile en l'absence de résultats biochimiques antérieurs. Les facteurs suggérant le caractère chronique d'une IR incluent un mauvais état général, une anémie normochrome normocytaire et des reins de petite taille sur échographie.

Avec l'âge croissant de la population, l'incidence d'une IRA surajoutée à une insuffisance rénale chronique augmente. Cela affecte le pronostic chez ces malades [15].

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Comme nous l'avons dit plus haut, l'incidence réelle de l'IRA en général, et plus particulièrement en postopératoire, est difficile à estimer car la définition utilisée n'est pas uniforme. Dans les séries publiées, des patients ayant une augmentation aiguë mais modérée de la créatinine sont souvent inclus avec ceux ayant une IRA sévère nécessitant la dialyse. Certaines publications incluent toutes les formes d'IRA alors que d'autres ne considèrent que les cas de nécrose tubulaire aiguë (NTA).

La fréquence rapportée de l'IRA parmi tous les patients hospitalisés a été estimée à 1 p. 100 au moment de leur admission ; cependant 2 à 5 p. 100 des malades hospitalisés développent une IRA pendant leur hospitalisation [16-18]. Une analyse plus récente a suivi prospectivement la fonction rénale de 4 611 patients depuis l'admission en médecine ou en chirurgie dans un hôpital académique. Une insuffisance rénale apparaît chez 7,2 p. 100 des patients. Les causes les plus fréquentes de l'IRA acquise à l'hôpital sont une hypoperfusion rénale, certains médicaments, une intervention chirurgicale et des produits de contraste radiographiques [19]. L'âge des patients, la cause de l'IRA, sa gravité et sa mortalité sont différents selon que l'IRA est acquise à l'hôpital ou non.

À l'hôpital, l'IRA postopératoire est la deuxième cause la plus fréquente. La période péri-opératoire demeure une des plus fréquentes conditions de survenue d'IRA (25 p. 100 de toutes les causes d'IRA survenant à l'hôpital). Dans une étude récente des IRA acquises à l'hôpital, l'IRA postopératoire représente 18 p. 100 des cas [16], mais dans une analyse ultérieure du même groupe, cette fréquence descend à 9,2 p. 100 [19]. De plus, les types d'intervention chirurgicale en cause se sont beaucoup modifiés ces derniers temps. Il y a dix ans, l'IRA post-transplantation cardiaque et hépatique ne figurait pas dans les statistiques. Elle représente 5,7 p. 100 de tous les épisodes d'IRA dans les séries récentes [19]. Cette évolution montre l'impact du type d'intervention chirurgicale dans la survenue d'une IRA postopératoire. Le tableau I montre la distribution des types de chirurgie associés à une IRA nécessitant la dialyse à l'hôpital universitaire de Gand entre août 1995 et la fin de l'année 2000. Dans cette période, 801 malades souffrant d'une IRA nécessitant la dialyse ont été observés, dont 249 cas étaient associés à une intervention chirurgicale.

TABLEAU I. — TYPES D'INTERVENTIONS ASSOCIÉES À UNE IRA (HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE GAND, 1995-2000).

TYPE D'INTERVENTION	POURCENTAGE
Abdominale	31
Cardiaque	30,5
Vasculaire	5
Anévrisme aortique	2,5
Thoracique	6
Transplantation hépatique	10
Transplantation rénale	12
Traumatisme	0,5
Autres	2,5

Les causes pré-rénales sont responsables de 90 p. 100 des IRA liées à la chirurgie [20]. Les groupes à risque de développer une IRA postopératoire incluent les patients ayant une fonction rénale diminuée au préalable, une hypertension artérielle, une maladie cardiaque, une maladie vasculaire périphérique, le diabète, un ictère ou un âge avancé. Chez ces patients à risque, l'IRA survient à un taux nettement supérieur à la moyenne qui est de 1,2 p. 100 [16].

Le type d'intervention chirurgicale influence également l'incidence de l'IRA. Une IRA nécessitant une dialyse après pontage coronaire survient chez 1 p. 100 des malades. Ce chiffre augmente de 2 à 3 p. 100 en cas d'intervention additionnelle sur les valves [21-24]. Dans les cas de chirurgie aortique thoraco-abdominale ou abdominale, l'incidence d'IRA nécessitant la dialyse varie de 2,3 à 15 p. 100, selon la localisation de l'anévrisme et l'urgence de l'intervention [25-27].

L'IRA a une incidence de 16,2 p. 100 chez des patients septiques admis dans une unité de réanimation chirurgicale [28]. Il n'est pas surprenant que cette incidence soit plus élevée que celle observée après intervention cardiaque (1,1 à 7,7 p. 100) [29, 30] et qu'elle soit comparable à l'incidence d'IRA décrite dans une unité de réanimation médicale (16 à 24,7 p. 100) [9, 31]. En contradiction avec des rapports précédents, l'IRA ne survient pas tardivement dans le cours d'une maladie sévère [32].

## FACTEURS DE RISQUE PRÉ- ET PEROPÉRATOIRES

Il n'existe pas dans la littérature existante de méta-analyse estimant les facteurs de risque préopératoires contribuant à l'IRA. Les facteurs de risque, inconstamment associés à ce type d'IRA, incluent : l'âge du malade, une atteinte rénale préexistante, une dysfonction du ventricule gauche (fraction d'éjection de ventricule gauche < 35 p. 100 ; index cardiaque < 1,7 l/min par m<sup>2</sup>), une hypertension, une

maladie vasculaire périphérique, un diabète, un ictère, le type d'intervention chirurgicale, et une procédure élektive ou urgente [20, 23, 26, 29, 33-38].

Une revue systématique de 28 études, comprenant 10 865 patients programmés pour une intervention chirurgicale, montre qu'une atteinte rénale préexistante est le facteur prédictif de l'IRA le plus fiable [20]. Dans une analyse récente, chaque baisse de la clairance de créatinine de 10 ml/min est associée à une augmentation du risque de mortalité péri-opératoire de 40 p. 100 [39]. Les interventions qui sont particulièrement associées à une IRA incluent la chirurgie cardiaque (coronaire ou valvulaire), la réparation des anévrismes thoraco-abdominaux et la transplantation hépatique.

L'âge avancé du malade a aussi été reconnu comme un facteur de risque important [19, 40-42]. Il y a plusieurs raisons à cette association. Les individus âgés (> 70 ans) sont plus sensibles aux facteurs néphrotoxiques, en raison de l'accumulation de comorbidités et de leur moindre réserve rénale. La perte de la réserve rénale (environ 0,75 ml/1,73 m<sup>2</sup> par année à partir de 30 ans) peut être partiellement masquée par la diminution de la masse musculaire chez les sujets âgés. En général, la filtration glomérulaire est approximativement de 125 ml/min chez un jeune adulte, 80 ml/min à 60 ans et 60 ml/min à 80 ans. Les individus âgés sont plus susceptibles à une déplétion de volume en raison d'une réduction de la sensation de soif, couplée à une capacité diminuée de préserver du sel et de concentrer les urines au maximum [41]. Ces caractéristiques peuvent individuellement prédisposer les personnes âgées à l'IRA hypovolémique dans un contexte postopératoire.

Les diabétiques sont un autre groupe à haut risque avec une incidence d'IRA allant jusqu'à 7 p. 100 dans des interventions de chirurgie générale. Cette incidence monte jusqu'à 22 à 30 p. 100 quand il y a une infection concomitante, une maladie vasculaire périphérique ou une neuropathie [43]. Pour les patients ayant une défaillance rénale préalable, le risque d'IRA est inversement proportionnel à la clairance de créatinine [29, 44].

Les facteurs prédisposants incluent : le manque de réserve rénale, les troubles hydro-électrolytiques per-opératoires plus fréquents, un risque d'infection accru, une anémie et une instabilité hémodynamique. Ces patients ont non seulement une mortalité plus élevée, mais aussi une plus grande morbidité. Celle-ci se manifeste comme un allongement de la période nécessitant un traitement inotropique, une respiration artificielle, un séjour en réanimation et/ou une hospitalisation globale par rapport aux malades ayant une fonction rénale normale [45].

## CAUSES DES IRA POSTOPÉRAIRES

### Hypotension et déplétion de volume

La perfusion sanguine rénale de 1-1,5 l/min excède largement le débit nécessaire à l'oxygénation de l'organe. De la totalité du sang qui passe par le rein, seulement 10 p. 100 est filtré. La perfusion médullaire est déterminée par le besoin de générer un gradient de concentration cortico-médullaire. Comparée au cortex rénal où la PaO<sub>2</sub> est approximativement de 55 mmHg, la PaO<sub>2</sub> dans la zone médullaire est seulement de 8-15 mmHg, ce qui rend les cellules métaboliquement actives très vulnérables à l'hypoxémie [46, 47]. Le rein répond aux baisses de la pression de

perfusion rénale par un mécanisme d'autorégulation qui maintient le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire à un niveau relativement constant. Deux mécanismes jouent un rôle dans ce processus :

1) une vasodilatation graduelle des artéioles préglomérulaires, initialement liée à un mécanisme intrinsèque myogénique, puis s'associant, dans la zone d'autorégulation plus basse, à une vasoconstriction concomitante des artéioles postglomérulaires, essentiellement due à l'angiotensine II (AII) [48, 49] ;

2) un mécanisme de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire qui stabilise la filtration glomérulaire et le débit urinaire dans le néphron distal [49].

Les médicaments qui sont le plus souvent impliqués dans une perturbation de ces mécanismes d'autorégulation de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal sont les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. L'inhibition aiguë des cyclo-oxygénases (soit COX I, soit COX II) diminue la filtration glomérulaire et la perfusion rénale surtout dans les situations de déplétion sodée, de stress chirurgical et de réduction du débit cardiaque (*voir* plus bas). Une autre catégorie de médicaments, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et/ou les bloquants des récepteurs de l'angiotensine II, peut provoquer une baisse aiguë de la filtration chez les patients à risque, notamment chez les malades déshydratés, sous traitement diurétique, ou ayant une sténose significative bilatérale des artères rénales ou une insuffisance rénale chronique préalable. Si ce type d'IRA est reconnu à temps le risque d'insuffisance rénale chronique permanente est probablement faible.

D'autres facteurs de risque importants dans le processus d'autorégulation incluent le monoxyde d'azote (NO), la sérotonine et des métabolites de l'acide arachidonique, générés par le cytochrome P-450 [50]. Le maintien de la filtration glomérulaire est médié par la concentration de l'ion chlorure délivré à la macula densa. La réponse rénale à une hypoperfusion consiste en une dilatation de l'artéριοle afférente et d'une vasoconstriction de l'artéριοle efférente pour maintenir la filtration glomérulaire. Dans cette situation, il existe une interaction dynamique entre les facteurs vasoconstricteurs comme l'angiotensine II, les endothélines, l'hormone antidiurétique, les catécholamines et les facteurs vasodilatateurs comme les prostaglandines, le peptide atrial natriurétique et le NO. Si cette situation persiste, les influences vasoconstrictrices domineront et entraîneront une IRA ischémique.

### **Insuffisance rénale prérénale ou fonctionnelle**

Elle est en premier lieu une réponse physiologique adéquate à l'hypoperfusion rénale, mais non corrigée cette hypoperfusion rénale sévère mènera à la nécrose tubulaire aiguë (NTA) ischémique. L'insuffisance rénale prérénale puis la NTA ischémique font donc partie d'un spectre continu secondaire de lésions à une hypoperfusion rénale. Une maladie prérénale peut compliquer n'importe quelle situation clinique où existe, soit « une hypovolémie vraie », soit une réduction du volume circulant effectif due à un bas débit cardiaque, à une vasodilatation systémique ou à une vasoconstriction intra-rénale. Une hypovolémie induit une baisse de la pression artérielle systémique qui, à son tour, active les barorécepteurs cardiovasculaires et initie l'activation du système nerveux sympathique, le système de rénine-angiotensine-aldostérone et la sécrétion de vasopressine et d'autres vasopresseurs comme l'endothéline [50].

L'azotémie prérénale peut être corrigée en traitant les facteurs extrarénaux à l'origine de l'hypoperfusion rénale. La sévérité et la durée de l'ischémie à même de conduire à une IRA chez l'homme sont inconnues. À la suite de l'ischémie rénale initiale existe un intervalle opérationnel correspondant à la transition de l'IRA fonctionnelle prérénale à l'IRA post-ischémique fixée. Pendant la phase fonctionnelle, la restauration du flux sanguin rénal, par une expansion du volume extracellulaire ou par des vasodilatateurs, peut encore normaliser la fonction rénale. Mais une fois l'IRA fixée, des lésions organiques sont présentes et la restauration de la perfusion n'est plus capable d'améliorer la fonction rénale.

Des études cliniques de l'IRA post-ischémique fixée ont montré que le FSR (surtout au niveau de la perfusion corticale) varient de 25 à 55 p. 100 de la normale, alors que la filtration glomérulaire s'abaisse à moins de 5 p. 100 de la normale [51].

Dans la NTA chez l'homme, le rôle exact de la vasoconstriction corticale dans la diminution très forte de la filtration glomérulaire n'est pas précisé. Cette hypofiltration serait plutôt attribuable à une diminution du coefficient de perméabilité glomérulaire (Kf), ou à des facteurs tubulaires comme l'obstruction tubulaire ou une rétrodiffusion transtubulaire du filtrat glomérulaire (*voir plus bas*).

Dans l'IRA post-transplantation rénale, il a été démontré que le flux plasmatique rénal et la pression hydrostatique de filtration glomérulaire nette (DP) étaient bas. Dans la mesure où le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire est normal, et en l'absence d'une obstruction tubulaire, il a été suggéré que le mécanisme primaire pourrait être une vasoconstriction de l'artériole afférente [52]. Par la suite, les mêmes auteurs ont observé des diminutions très modérées du flux sanguin rénal, malgré des réductions profondes de la filtration glomérulaire. Cela suggère que l'IRA post-ischémique humaine peut se produire sans baisse profonde du flux sanguin rénal [53-55]. Ces résultats sont plutôt en faveur de l'importance du rôle de la rétrodiffusion transtubulaire du filtrat glomérulaire, responsable d'un apport sodé accru dans le tubule proximal qui, à son tour, provoque un mécanisme de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire conduisant à une constriction réflexe de l'artériole afférente.

Comme cela a été mentionné plus haut, la perfusion rénale peut rester normale ou même augmenter dans les états septiques. En effet, Brenner et coll. ont démontré chez huit patients que la dysfonction rénale aiguë induite par une septicémie se produit malgré des valeurs de perfusion rénale totale normales [56].

### **Pression intra-abdominale**

L'insuffisance rénale est une complication bien établie du « syndrome du compartiment abdominal ». En effet, l'augmentation graduelle de la pression intra-abdominale diminue progressivement l'excrétion urinaire [57, 58]. Jusqu'à 20 p. 100 des patients subissant une laparotomie ont une insuffisance rénale secondaire à l'élévation de la pression intra-abdominale. Cette complication augmente substantiellement le risque de mortalité postopératoire [59]. Une pression intra-abdominale égale à 20 mmHg entraîne une oligurie et une pression supérieure à 30 mmHg entraîne une anurie [60, 61]. La détérioration de la fonction rénale est probablement multifactorielle et peut être divisée en facteurs rénaux et prérénals. La réduction du débit cardiaque diminue la perfusion rénale, mais la correction du débit cardiaque ne corrige pas complètement l'insuffisance rénale. Une pression abdominale élevée comprime la veine rénale, augmente les résistances vasculaires

rénales et diminue la perfusion rénale. Une compression directe du parenchyme rénal contribue également à l'augmentation des résistances vasculaires. Ces facteurs concourent à diminuer la filtration glomérulaire et augmenter la libération de rénine, d'aldostérone et d'hormone antidiurétique. En conséquence, la réduction de la perfusion rénale se perpétue et la réabsorption d'eau et de sel est stimulée. Dans un modèle porcin, la compression de la veine rénale à elle seule suffisait à réduire la perfusion sanguine rénale de façon significative, à rendre la filtration glomérulaire défectueuse et à induire une protéinurie. La compression de la veine rénale a probablement plus d'importance que la compression du parenchyme rénal [62, 63]. L'expansion du volume extracellulaire, la dopamine et les diurétiques apportent très peu de bénéfice et une décompression abdominale précoce est essentielle pour rétablir rapidement la fonction rénale.

L'hypertension intra-abdominale est en général cliniquement évidente à l'examen. Une mesure de la pression intra-abdominale peut être utile et est obtenue par instillation de 100 ml d'eau stérile à l'aide d'une sonde vésicale. Le sac de drainage est clampé et une aiguille, connectée à un système de transmission de pression, est insérée en proximal du clamp dans la partie de la tubulure où sont prélevés les examens microbiologiques. Alternativement, le cathéter peut être connecté à une tubulure stérile faisant fonction de manomètre. La hauteur du liquide est mesurée par rapport à la symphyse pubienne. Une méthode comparable peut être employée avec une sonde nasogastrique.

Le « syndrome du compartiment abdominal » est surtout observé chez les victimes de traumatisme, en particulier depuis l'introduction de la laparotomie exploratrice précoce chez les polytraumatisés. Le « syndrome du compartiment abdominal » se développe souvent dans les suites postopératoires d'anévrismes aortiques, aussi bien après procédure élective qu'en cas d'anévrismes rompus [58, 64].

### **Syndrome d'embolies multiples de cholestérol**

La fréquence élevée de ce syndrome est rapporté dans des grandes séries récentes [65-68]. La présentation clinique et le traitement ont été résumés récemment dans une revue excellente [69]. Des embolies de cholestérol peuvent apparaître soit spontanément soit après une intervention (pontage vasculaire, angioplastie) ou après une artériographie. Elles sont surtout observées chez des hommes âgés, souffrant d'un athérome généralisé. On a estimé que la micro-embolisation rénale est responsable d'un tiers des IRA après intervention en urgence pour anévrisme de l'aorte. Ce phénomène explique pourquoi certains de ces malades développent une IRA postopératoire sans hypotension préalable. Dans le cas des embolies de cholestérol, la récupération rénale ne se produit pas dans 30 à 40 p. 100 des cas. Un traitement par anticoagulants ou par streptokinase est souvent retrouvé dans les antécédents de ces malades. Ces médicaments déstabilisent apparemment les cristaux de cholestérol présents dans les plaques athéromateuses [69].

Douleurs lombaires avec ou sans fièvre et leucocytose sont les symptômes initiaux. Une micro- ou macro-hématurie n'est pas toujours évidente et une hypertension rapidement progressive, une détérioration rapide de la fonction rénale, des symptômes neurologiques, des troubles visuels, des hémorragies gastro-intestinales et une pancréatite peuvent se manifester. Des lésions ischémiques des jambes ou des pieds sont fréquentes et se présentent comme un purpura, un livedo reticu-



laris, une gangrène ou des ulcères vasculaires. Les examens biologiques montrent parfois une éosinophilie, un complément bas et une élévation importante des protéines de la phase aiguë. Le diagnostic clinique d'embolies de cholestérol est confirmé par une biopsie rénale dans 30 p. 100 des cas, une biopsie musculaire dans 21 p. 100, une biopsie cutanée dans 17 p. 100 ou par autopsie dans 22 p. 100 des cas.

Un protocole thérapeutique récent [65] associe l'arrêt immédiat des anticoagulants, l'abstention de toute intervention intravasculaire, un traitement rapide et adéquat de l'insuffisance cardiaque et le début aussi précoce que possible de la dialyse associée à une nutrition parentérale. Les malades qui ont des signes inflammatoires devraient recevoir des corticostéroïdes. Avec ce protocole, ces auteurs ont observé une augmentation significative de la survie des malades ; mais un tiers des malades reste en dialyse permanente. Alternativement aux corticoïdes, un traitement par statines a été proposé [70].

### Lésions par ischémie-reperfusion

Les lésions provoquées par le syndrome d'ischémie-reperfusion rénale peuvent être responsable de lésions rénales mais aussi de la défaillance d'un grand nombre d'organes en dehors du rein, comme le cœur, l'intestin, les poumons et le cerveau. La physiopathologie de l'IRA induite par l'ischémie-reperfusion a récemment été revue [4, 71, 72]. En bref, les modifications anatomiques et physiologiques du rein post-ischémique sont caractérisées par une vasoconstriction intra-rénale, localisée surtout au niveau cortical, une desquamation des cellules tubulaires, une obstruction tubulaire intraluminaire et une rétrodiffusion transtubulaire du filtrat glomérulaire. Initialement confinée à une théorie purement hémodynamique, la conception de la physiopathologie de l'IRA post-ischémique a été largement étendue ces dernières années à la suite de travaux portant sur les anomalies cellulaires, biochimiques et immunologiques. En particulier, le rôle des modifications du cytosquelette, des médiateurs agissant sur le lit vasculaire et des molécules d'adhésion est apparu fondamental, ouvrant la porte à de nouvelles voies thérapeutiques. Des études expérimentales ont permis d'identifier la localisation préférentielle des lésions cellulaires au niveau de la portion droite (segment S3) du tubule contourné proximal, dans des modèles d'insuffisance rénale post-ischémique ou toxique. Les cellules des segments contournés corticaux S1 et S2 semblent moins touchées. Elles perdent également leur bordure en brosse, mais les lésions de nécrose sont moins étendues. Le degré d'atteinte des autres segments tubulaires est plus controversé notamment en ce qui concerne la partie médullaire de la branche fine ascendante de l'anse de Henle. Cependant les différents modèles expérimentaux donnent des résultats discordants et leur signification pour la clinique humaine est discutable [73].

Lors d'une baisse significative du débit sanguin rénal, la partie externe de la médullaire, qui fonctionne physiologiquement dans un état d'hypoxie chronique relatif ( $pO_2$  à 10-20 mmHg), est bien plus exposée à une diminution de la tension en oxygène que les structures corticales. Cette situation est aggravée par la forte demande métabolique des cellules de la pars recta du tubule contourné proximal et de la branche ascendante de l'anse de Henle. La persistance d'une anomalie de perfusion médullaire est due à la conjonction d'au moins deux facteurs : une vasoconstriction intra-rénale par lésions endothéliales, responsables d'un équilibre

entre la production de NO vasodilatateur et d'endothéline vasoconstrictrice et la congestion des vaisseaux médullaires par un afflux d'éléments figurés du sang.

L'adhérence des leucocytes (surtout des neutrophiles) à la surface de l'endothélium vasculaire est une étape essentielle précédant l'extravasation de ces cellules dans les tissus ischémiques. Le chimiotactisme des neutrophiles est en partie lié à l'activation de la cascade du complément avec formation locale de C5a. Après adhésion, les neutrophiles relarguent des radicaux oxygénés réactifs, et diverses enzymes (protéases, élastase, myéloperoxydase, etc.) qui endommagent les tissus. Ces substances ainsi que le leucotriène B<sub>4</sub> et le *platelet-activating-factor* (PAF) augmentent la perméabilité vasculaire et surexpriment les molécules d'adhésion qui amplifient l'inflammation. L'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales se fait par l'intermédiaire d'adhésines exprimées sur les cellules endothéliales comme ICAM1. Celle-ci interagit avec son ligand CD11b/CD18 sur les polynucléaires neutrophiles dont l'expression est stimulée par l'anaphylatoxine C5a [49, 74, 75]. Les lésions tubulaires se caractérisent par des modifications morphologiques précoces, notamment la formation de vésicules sur les membranes apicales des cellules tubulaires proximales avec perte de la bordure en brosse. Les cellules tubulaires proximales perdent ainsi leur polarité et l'intégrité des jonctions serrées, conséquence probable de l'altération de l'interaction entre l'actine et le cytosquelette microtubulaire. La Na-K-ATPase se redistribue alors de la membrane baso-latérale vers le pôle apical contribuant à la diminution de l'extrusion du sodium de la cellule. De plus, les anomalies fonctionnelles des jonctions serrées favorisent la rétrofiltration massive du filtrat glomérulaire avant la nécrose effective des cellules tubulaires. Les cellules épithéliales tubulaires sont attachées aux protéines de la matrice (comme la fibronectine ou le collagène) par des protéines transmembranaires de la famille des  $\beta$ 1-intégrines [76, 77]. Au cours d'une agression ischémique ou toxique des cellules tubulaires, une redistribution des intégrines  $\beta$ 1 vers la surface apicale facilite le détachement de la membrane basale des cellules épithéliales vivantes ou nécrosées qui sont libérées dans la lumière tubulaire. Cela favorise la formation de cylindres tubulaires obstructifs. Ces cylindres augmentent la pression intratubulaire et réduisent encore davantage la filtration glomérulaire. La perte de la barrière épithéliale et des jonctions serrées entre des cellules viables aboutit à une rétrofiltration du filtrat glomérulaire aggravant la baisse du débit de filtration glomérulaire.

La déplétion rapide des stocks d'ATP cellulaire, qui accompagne l'ischémie, conduit à des lésions irréversibles de la bicouche lipidique cellulaire et des organites intracellulaires au niveau des cellules tubulaires. Ces événements entraînent une rupture de l'intégrité de la membrane cellulaire, bloquent les phénomènes de transport conduisant à l'accumulation d'eau et de sodium dans la cellule et aboutissent à la mort cellulaire. Certains phénomènes métaboliques ont été particulièrement étudiés et sont en partie responsables de la nécrose cellulaire, notamment au moment de la reperfusion. Ainsi, l'augmentation de la concentration du calcium cytosolique active un certain nombre de protéases ou de phospholipases et la dégradation de l'ATP en adénosine et en hypoxanthine contribue à la vasoconstriction des artérioles intra-rénales et à la formation de radicaux oxygénés. De nombreuses tentatives de prévention de la NTA par l'administration d'inhibiteurs spécifiques de ces médiateurs toxiques (capteurs de radicaux libres, anticalciques, inhibiteurs de phospholipase, etc.) ont été menées avec des résultats encourageants sur des modèles expérimentaux définis, mais en restant d'une manière générale inefficaces chez l'homme [71, 72]. Une autre notion récente dans la

compréhension de la physiopathologie de l'IRA a été apportée par les résultats des travaux menés sur les phénomènes d'apoptose, forme programmée de la mort cellulaire totalement distincte de la nécrose. L'apoptose pourrait être mise en jeu dans les cellules tubulaires par des processus identiques à ceux qui sont à l'origine de la nécrose mais d'intensité moindre (hypoxie, cisplatine, etc.). De façon intéressante au cours de l'IRA, le rôle de la déplétion en « hormones rénotrophiques » telles que les facteurs de croissance EGF (*epidermal growth factor*) ou IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) dans le déclenchement de l'apoptose a été mis en évidence [71, 72].

Il est maintenant bien établi, au moins expérimentalement, qu'une ischémie rénale peut exercer des effets à distance, par exemple sur les poumons où une diminution des aquaporines, des canaux sodiques et de la Na-K-ATPase a été récemment démontrée [78] et sur le cœur où une infiltration leucocytaire intracardiaque et une apoptose des cardiomyocytes sont induites par l'ischémie-reperfusion rénale [79]. Ces données récentes pourraient expliquer, au moins partiellement, l'association fréquente d'IRA et le syndrome de défaillance multi-viscérale.

### Médicaments néphrotoxiques et leur contribution

Bien que le rôle des substances néphrotoxiques dans le développement de l'IRA soit notoire, celles-ci restent une cause fréquente d'IRA ; 29,3 p. 100 des cas dans un article récent [80]. Le patient chirurgical est exposé à une série d'événements potentiellement néphrotoxiques : maladie sous-jacente, produits anesthésiques, analgésiques et antibiotiques. Les agents potentiellement néphrotoxiques incluent la myoglobine, l'hémoglobine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les produits de contraste. Les lésions tubulaires initiées par des toxines sont souvent dues à la combinaison d'une vasoconstriction rénale et d'une toxicité cellulaire directe induite par l'accumulation intracellulaire de toxines (par exemple les aminoglycosides). Une autre possibilité est une néphrite interstitielle par un mécanisme d'hypersensibilité.

L'exemple le plus typique d'une IRA médicamenteuse est celui de l'utilisation d'AINS chez des patients dont la perfusion rénale est dépendante des prostaglandines vasodilatatrices, telles que la PGE2 et la PGI2. L'action des anti-inflammatoires s'explique essentiellement par l'inhibition non spécifique de l'activité cyclo-oxygénase de deux iso-enzymes : la cyclo-oxygénase I (COX-I) et la cyclo-oxygénase II (COX-II). Dans ces circonstances, l'inhibition de la cyclo-oxygénase aboutit à une vasoconstriction intra-rénale et à une diminution de la perfusion rénale. Certains sous-groupes de patients sont tout particulièrement susceptibles de développer une insuffisance rénale aiguë oligurique après un traitement par AINS. Il s'agit des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale chronique, une cirrhose hépatique avec ascite et d'une façon générale tout patient âgé en déplétion volémique, notamment sous traitement diurétique préalable [81, 82]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II bloquent le système rénine-angiotensine systémique et intrarénal et sont responsables d'une part d'une diminution de la perfusion du rein liée à l'effet hypotenseur et d'autre part d'une diminution de la pression capillaire glomérulaire liée à la levée de la vasoconstriction de l'artériole efférente dépendante de l'angiotensine II. Chez des individus prédisposés, ayant

notamment une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale chronique ou des lésions obstructives artérielles (soit sur le tronc des artères rénales, soit sur les artérioles intrarénales), la perfusion glomérulaire et la pression capillaire glomérulaire sont extrêmement dépendantes de la vasoconstriction post-glomérulaire médiée par l'angiotensine II. Dans toutes ces situations, l'interruption de l'action de l'angiotensine II va aboutir à l'effondrement de la pression d'ultrafiltration et donc de la filtration glomérulaire. La maladie rénovasculaire est fréquente. Sa prévalence croissante dans la population est associée à l'âge et à la comorbidité vasculaire. Par exemple, une maladie rénovasculaire a été trouvée chez 34 p. 100 des malades âgés et souffrant d'une insuffisance cardiaque [83]. Il faut aussi réaliser que l'usage de ces médicaments peut être associé à une IRA, même en absence d'une maladie rénovasculaire. Par exemple, les malades hypovolémiques sous diurétiques sont sensibles à cette complication, ainsi que les malades en insuffisance cardiaque grave ou ayant une polykystose rénale [41, 84, 85].

Il faut noter que l'association d'AINS et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion est devenue actuellement la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë acquise en dehors du milieu hospitalier. Cette forme d'insuffisance rénale aiguë directement liée au mode d'action pharmacologique de ces médicaments est grave en raison du terrain sur lequel elle survient, généralement des insuffisants cardiaques.

Simultanément les diurétiques, en induisant une déplétion intravasculaire, peuvent aggraver cet effet délétère des IEC. La prise conjointe d'AINS augmente encore le risque substantiellement. Les interventions chirurgicales à haut risque, comme la chirurgie cardiaque et aortique, peuvent révéler une maladie rénovasculaire occulte ne compromettant pas la fonction rénale tant que la perfusion rénale reste normale, mais qui devient significative quand le flux sanguin rénal diminue sous l'influence de ces médicaments.

La méthode d'anesthésie peut aussi influencer la fonction rénale per-opératoire [86-92]. L'effet de l'anesthésie sur la fonction rénale est largement déterminé par son effet sur la pression artérielle moyenne (PAM). Elle dépend du volume sanguin du patient et de son état cardiovasculaire. Tous les produits anesthésiques volatils peuvent réduire le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire, de façon dose-dépendante. Cela rend essentielle l'évaluation de la volémie avant et pendant l'anesthésie des patients sous respiration artificielle avec pression expiratoire positive (PEEP). La PEEP a un effet délétère sur la fonction rénale en diminuant le débit cardiaque [93]. Il est hautement probable qu'une ventilation artificielle prolongée, surtout avec PEEP, est un facteur indépendant de risque d'IRA en général et est associée à une mortalité accrue. Une revue récente de la littérature sur ce sujet a été récemment publiée [94]. Les anciens agents anesthésiques fluorés, comme le méthoxyflurane, étaient responsables d'insuffisance rénale polyurique. Les nouveaux produits n'ont pas cet effet secondaire, mais l'enflurane peut induire une résistance partielle à l'hormone antidiurétique, pendant 5 jours [90, 95].

## Septicémies

Une proportion significative des IRA chirurgicales comporte un élément infectieux menant à une réponse inflammatoire systémique pouvant conduire au collapsus, à une défaillance multiviscérale et éventuellement la mort [28, 31, 96-101]. La

physiopathologie de la septicémie [102, 103] et de l'IRA post-septique [104, 105] a récemment été discutée. Une multitude de facteurs pro-inflammatoires et de toxines entraînent directement ou indirectement une destruction de tissus par la production de cytokines, d'agents chimiotactiques et d'agents vasoactifs. Ces facteurs contribuent aussi à une instabilité hémodynamique locale ou systémique. Les facteurs systémiques (cytokines, agents chimiotactiques et vasoactifs) impliqués dans le choc septique et la défaillance multiviscérale sont extensifs, interconnectés et pléiotropiques. Ces caractéristiques rendent l'arrêt du processus, une fois débuté, particulièrement difficile. Les infections à germes à Gram négatif sont souvent cause d'IRA. Le médiateur principal sont les endotoxines. L'endotoxémie réduit la résistance vasculaire périphérique et rénale. Initialement la perfusion rénale peut augmenter, par l'intermédiaire des prostaglandines (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), de la kallikréine et éventuellement du NO, avec une redistribution du sang vers les régions juxtaglomérulaires. À ce moment, la filtration glomérulaire peut diminuer à cause de la baisse de la pression artérielle. Au cours de l'évolution de la septicémie, le flux sanguin rénal diminue en raison d'une vasoconstriction de l'artériole afférente provoquant une autorégulation déficiente et un abaissement de la filtration glomérulaire. Un certain nombre de facteurs comme le TNF (*tumor necrosis factor*), l'endothéline, les leucotriènes et la thromboxane A<sub>2</sub> contribuent à ce scénario.

### Rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse est une destruction des muscles striés ayant pour conséquence une libération dans le sang et l'espace extracellulaire de myoglobine, d'enzymes, d'électrolytes et d'autres constituants des cellules musculaires. Approximativement 30 p. 100 des patients avec une rhabdomyolyse développent une IRA. Les facteurs prédisposant à l'IRA induite par la rhabdomyolyse incluent l'hypovolémie, l'hypotension, l'hypokaliémie et l'acidurie.

La myoglobine est filtrée librement dans les urines et forme des précipitations dans les tubules causant une obstruction tubulaire. La dégradation de la myoglobine va ensuite libérer du fer libre qui va catalyser la production de radicaux libres et entraîner de nouvelles destructions tissulaires [106]. Certains types de chirurgie augmentent le risque de rhabdomyolyse. En particulier les interventions de longue durée, une position exagérée au cours de la lithotomie et les polytraumatismes prédisposent à la rhabdomyolyse [107]. Néanmoins, le pronostic est bon, même si une période de dialyse est nécessaire. Dans un contexte postopératoire, le diagnostic devrait être établi rapidement. Un traitement approprié d'hydratation et d'alcalinisation des urines peut réduire le besoin de dialyse [108, 109]. Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la myoglobine et des enzymes musculaires sériques comme la créatine-phosphokinase (CPK) et les transaminases.

### IRA par obstacle

L'uropathie obstructive cause de 1 p. 100 à 10 p. 100 des IRA selon les différentes séries. Les facteurs de risque pour l'obstruction urinaire incluent les produits anesthésiques, l'âge, le sexe et les interventions chirurgicales pouvant accidentellement causer l'occlusion d'un ou des deux uretères.

## ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE PRÉ- ET POSTOPÉRATOIRE

L'évaluation préopératoire apprécie le risque d'IRA péri-opératoire par l'anamnèse et l'examen physique détaillé. Un des facteurs de risque est l'âge avancé, qui est associé à une moindre réserve rénale et souvent une comorbidité accrue. En l'absence d'une estimation de la clairance de créatinine, la diminution de la réserve rénale peut être masquée et n'apparaître que quand la fonction rénale est compromise [110].

Pour cette raison, une évaluation de la clairance de créatinine serait justifiée chez les patients de plus de 60 ans avant une intervention chirurgicale à haut risque. Un modèle simplifié a été publié récemment par Kertai et coll. [39]. Des collections brèves d'urines, d'une à deux heures, peuvent donner une estimation plus exacte de la clairance de la créatinine que le calcul basé sur les formules proposées, comme le Cockcroft-Gault (*voir* plus bas). Les patients programmés pour une intervention cardiaque ou vasculaire, ayant une insuffisance rénale préalable, devraient consulter un néphrologue. Dans cette population de patients, il y a un risque substantiel de maladie rénovasculaire sous-jacente, présente chez 14 p. 100 des patients cardiaques et chez 30 p. 100 des patients ayant une maladie aorto-iliaque [111]. L'angioplastie et la pose d'un stent rénal chez ces malades pourraient probablement réduire l'incidence subséquente de l'IRA péri-opératoire.

Le contrôle et la stabilité de la pression artérielle préopératoire est un élément essentiel [112]. En l'absence de moyen de mesure instantanée de la filtration glomérulaire l'évaluation péri-opératoire de la fonction rénale reste rudimentaire. Le seul moyen d'estimation pratique est l'excrétion urinaire que l'on essaiera de garder constante. Néanmoins, l'utilité de la diurèse a été questionnée dans des travaux de recherche démontrant que l'excrétion urinaire péri-opératoire ne reflète pas la fonction rénale postopératoire réelle [113].

Le volume optimal de liquide de remplacement, chez des patients ayant une fonction cardiaque compromise (index cardiaque inférieur à 1,7 l/m<sup>2</sup> ou une fraction d'éjection inférieure à 30 p. 100), demande un monitoring par un cathéter de Swan-Ganz, visant à une valeur de la pression capillaire pulmonaire de 10-12 mmHg. Des valeurs plus élevées peuvent être nécessaires quand la fonction cardiaque continue à décliner. Un monitoring judicieux de cette pression pulmonaire et son maintien à une valeur normale chez des patients subissant une chirurgie de l'aorte abdominale ont pu réduire l'incidence de la dysfonction rénale de 33 à 10 p. 100 [114]. Le développement de l'IRA est souvent multifactoriel et il est difficile de préciser la part respective des différents facteurs de risque. Souvent, l'ischémie et la toxicité combinées causent l'IRA. L'emploi d'agents néphrotoxiques doit donc être évité autant que possible.

## DIAGNOSTIC DE L'IRA

Une anamnèse détaillée et un examen physique complet avec une considération des antécédents médicaux sont importants pour chaque malade en période préopératoire. Une déplétion volémique doit être recherchée. Les autres éléments à

prendre en considération sont la perte de volume dans le troisième secteur, l'insuffisance cardiaque, l'état septique, la souffrance tubulaire soit par ischémie, soit par des toxines ou une obstruction des voies urinaires.

Chez les sujets âgés en particulier, le diagnostic d'IRA hypovolémique prérenale peut s'avérer difficile parce que les symptômes et les signes cliniques de déshydratation ne sont pas toujours fiables. Ils dépendent du volume, de la vitesse et de la nature des liquides perdus. L'examen clinique devra inclure la pression de la veine jugulaire, les variations orthostatiques de la pression artérielle et du rythme cardiaque, la turgescence de la peau, l'humidité des aisselles et l'hydratation des muqueuses. La perte interstitielle de fluides peut être détectée par une diminution de l'élasticité de la peau, en particulier sur le front, la région présternale et la région antérieure de la cuisse. Ces changements sont difficiles à interpréter chez les gens âgés chez qui une perte de l'élasticité des tissus sous-cutanés est souvent observée. La sécheresse de la muqueuse buccale et de la langue est présente non seulement en cas de déplétion de volume, mais aussi chez les patients respirant par la bouche. Une perte rapide du poids corporel indique le volume corporel perdu. Bien que l'IRA prérenale soit souvent associée à une oligurie, des cas d'IRA prérenale avec diurèse conservée ont été observés [115].

L'analyse des urines, en plus de l'examen microscopique, est utile dans la détection de maladies glomérulaires actives. L'analyse des électrolytes urinaires peut aider à différencier les IRA prérenales et rénales. L'évaluation de l'excrétion urinaire fractionnelle du sodium (FeNa) est le meilleur moyen pour distinguer les causes prérenales de l'IRA. Celle-ci est facilement calculée à partir des examens de routine. On peut distinguer deux groupes d'après le résultat de la FeNa ; une FeNa > 1 caractérise la NTA, la NTA non oligurique et l'obstruction des voies urinaires ; une FeNa < 1 reflète une IRA prérenale ou une glomérulonéphrite aiguë [116]. Les paramètres urinaires traditionnels distinguant l'insuffisance prérenale de l'insuffisance rénale (fraction d'excrétion de sodium et/ou d'urée basse) doivent être interprétés avec prudence puisqu'ils reflètent parfois seulement le dysfonctionnement tubulaire du rein du sujet âgé. En effet, la perte chronique du pouvoir concentration urinaire peut faire que le sodium et l'osmolalité urinaire n'atteignent pas les valeurs attendues dans une IRA prérenale. Une concentration de sodium urinaire ou une FeNa élevée, obtenue chez un patient âgé peut suggérer une souffrance parenchymateuse établie, mais peut aussi révéler une hypoperfusion prérenale qui doit être corrigée. Il est bien connu que la FeNa n'est pas fiable dans les états de rétention de sodium comme l'insuffisance cardiaque chronique, une cirrhose décompensée, les traitements diurétiques ou l'administration de produits de contraste, les rhabdomyolyses et en présence de glycosurie, d'une insuffisance rénale préétablie et d'une septicémie [117, 118].

Bien que la majorité des patients ayant une IRA prérenale puissent être identifiés avec des examens clinique et urinaire, il y a des patients âgés chez qui la volémie ne peut pas être estimée correctement. Dans ces cas, une élévation de la pression veineuse centrale en réponse à l'administration de perfusions intraveineuses peut guider l'attitude thérapeutique. La perfusion de liquides à l'aveugle ne devrait pas se faire sans monitoring hémodynamique, en particulier chez les patients urémiques âgés ayant une insuffisance cardiaque. Les patients hypovolémiques âgés répondent souvent plus lentement à une réplétion de volume qu'un individu plus jeune.

## ÉVOLUTION ET ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE AU COURS DE LA NÉCROSE TUBULAIRE AIGÜE POST-CHIRURGICALE

La clairance urinaire de l'inuline (ou celle d'autres marqueurs de la filtration glomérulaire) ne mesure pas correctement la filtration glomérulaire au cours d'une IRA due à un dysfonctionnement tubulaire. Cela s'explique par la possibilité d'une rétrodiffusion transtubulaire du filtrat contenant le marqueur. La quantité d'inuline rétrodiffusée a été estimée à environ 50 p. 100, mais est très variable et non prédictible. Cette fuite dépend du degré de l'atteinte tubulaire et peut varier selon la phase de récupération de la fonction tubulaire [119].

### Limitations de la mesure de la créatinine plasmatique

Parmi toutes les petites molécules retenues dans l'eau corporelle, la créatinine possède les meilleures caractéristiques d'un marqueur de filtration glomérulaire « idéal ». Cela explique pourquoi le monitoring de la fonction rénale chez le malade suspect de développer une IRA se fait souvent par la mesure journalière de la créatinine. Mais cette méthode a des limitations importantes.

Comme l'inuline, la créatinine peut aussi rétrodiffuser dans le cas d'une IRA. De plus, la sécrétion tubulaire de la créatinine varie avec la fonction rénale. Le résultat de ces processus sur l'excrétion rénale de la créatinine n'est pas bien connu, mais plusieurs études semblent suggérer que, dans l'IRA, le rapport de la clairance de la créatinine sur la clairance de l'inuline est plus au moins stable. Ainsi la créatinine pourrait aussi être employée dans l'IRA comme marqueur de filtration [119, 120].

Une autre limitation à l'utilisation de la créatinine est due à ce que sa concentration plasmatique dépend non seulement de sa clairance urinaire mais aussi de sa vitesse de production et de son volume de distribution corporel.

Quand la filtration glomérulaire change rapidement, comme c'est souvent le cas dans l'IRA, la mesure journalière de la clairance de créatinine (basée sur la formule classique UV/P et sur deux analyses sanguines à 24 h d'intervalle) n'est pas justifiée puisque les concentrations plasmatiques et l'excrétion urinaire de la créatinine fluctuent fortement. Néanmoins il est possible de mesurer les variations rapides de la clairance de créatinine quand celle-ci est mesurée sur un bref intervalle, avec au moins deux échantillons pour la créatinine plasmatique au début et à la fin de l'intervalle. En théorie, la valeur intégrée de la créatinine plasmatique pendant l'intervalle de temps devrait être employée, mais lorsque le temps de collection d'urine est très bref (par exemple une heure) la valeur moyenne de la créatinine mesurée peut être utilisée.

### Cinétique de la créatinine plasmatique dans l'IRA

Moran et Myers [120] ont décrit une méthode originale de modélisation de la cinétique de la créatinine chez les patients développant une IRA postopératoire. Ils ont modélisé les variations instantanées de la créatinine plasmatique en fonction de la variation de la clairance de créatinine urinaire et du volume unicompartimental de distribution de la créatinine qui est proche du volume hydrique corporel.



Basés sur ces modèles, différents profils de variation théorique de la créatinine plasmatique ont été développés en fonction des variations connues de la filtration glomérulaire. Les différents profils d'évolution de la créatininémie dans les IRA postopératoires ont été bien et récemment discutés par Hannedouche et coll. et le lecteur est invité à consulter ce chapitre [121]. En résumé, d'importantes différences dans l'évolution de la créatinémie peuvent être observées selon la rapidité de la diminution et de la récupération de la filtration glomérulaire. La majorité des épisodes d'IRA postopératoire se présentent avec un profil de chute brutale de la clairance de créatinine.

L'étude cinétique de la créatininémie au cours de l'IRA révèle quelques données cliniques intéressantes. La perception clinique habituelle est qu'une augmentation de la créatinine plasmatique reflète toujours une diminution de la filtration glomérulaire et qu'inversement une diminution de la créatininémie est associée à une augmentation de la filtration. Pourtant l'évolution de ces deux paramètres peut être dissociée. La créatinine plasmatique peut descendre ou monter alors que la clairance urinaire de créatinine reste constante. De plus, la créatinine plasmatique peut continuer à monter alors que la filtration est déjà en train de récupérer. Ces profils montrent que l'évaluation correcte de la fonction rénale chez des patients ayant une IRA ne peut pas se limiter au suivi journalier des variations de la créatinine plasmatique.

Il y a actuellement l'espoir que le suivi d'autres mesures de la filtration glomérulaire, comme la cystatine C, serait plus utile. En effet, la concentration plasmatique de cette molécule, à production constante, augmente plus vite en présence d'une chute de la filtration glomérulaire que la créatinine [122]. Une détection plus précoce d'une diminution de la fonction rénale permettra aussi d'intervenir plus rapidement en postopératoire.

## PRÉVENTION DE L'IRA POSTOPÉRATOIRE

Ce sujet a été traité dans plusieurs articles récents, notamment en langue française [123]. Une mesure importante dans la prévention de l'IRA post-chirurgicale est l'expansion du volume extracellulaire. Celui-ci améliore le flux sanguin rénal, diminue les stimulations vasoconstrictrices et peut potentiellement limiter l'exposition aux agents néphrotoxiques par l'augmentation du flux urinaire. La réplétion en volume est largement reconnue comme un composant essentiel du traitement de la NTA ischémique et néphrotoxique (*voir* les revues récentes [124, 125]). Le monitoring de la pression veineuse centrale (PVC) reflète l'apport sanguin aux ventricules gauche et droit et aide ainsi à guider le contrôle du volume. Néanmoins, dans les situations où la PVC ne correspond pas à l'état volémique intravasculaire, comme dans la situation d'une malfonction du ventricule gauche, d'une hypertension pulmonaire ou d'une valvulopathie significative, un monitoring plus invasif de la pression artérielle pulmonaire est préférable. Le développement d'une oligurie per-opératoire (sous réserve d'une position correcte de la sonde vésicale) est en général causé par une déplétion relative de volume et devrait être traité par une perfusion de liquides. Selon la réponse, interprétée par le volume urinaire et les paramètres du monitoring hémodynamique (PCV, pression capillaire pulmonaire, étude du débit cardiaque), des liquides supplémentaires peuvent être indiqués.

Jusqu'à ce jour, il n'y a pas d'agent prophylactique capable de prévenir le passage de l'azotémie per-opératoire vers la NTA. Après l'agression initiale, l'autorégulation rénale devient défectueuse et prédispose les reins à subir des dégâts supplémentaires causés lors d'épisodes répétitifs d'hypotension ou d'hypovolémie. Il est donc essentiel d'éviter ce type d'épisodes. Une bonne régulation de la pression artérielle préopératoire réduira le risque d'instabilité hémodynamique.

Chez les patients chirurgicaux à haut risque où existe une suspicion de maladie coronarienne, un traitement  $\beta$ -bloquant préopératoire peut réduire la mortalité et la morbidité cardiaque [126].

Les lésions rénales après ischémie-reperfusion arrivent le plus souvent dans le contexte d'une chirurgie vasculaire. Des pontages per-opératoires assurant la perfusion des organes déclives, pendant une intervention de chirurgie aortique thoracique et thoraco-abdominale, ont été essayés pour réduire les lésions par ischémie-reperfusion. Ces stratégies incluent des pontages atrio-fémoraux et atrio-rénaux avec perfusion de l'organe avec du sang ou une solution de Ringer lactate refroidi. Ces pratiques offrent peu de bénéfice sauf dans le cas de maladie vasculaire occlusive affectant les reins ou les organes viscéraux [27, 127].

*L'utilisation de médicaments* comme le mannitol, les diurétiques de l'anse, les vasopresseurs, la dopamine, le facteur natriurétique atrial et les inhibiteurs des canaux calciques a été récemment revue [124]. Il suffit de dire que malgré les preuves non concluantes, une des situations où l'administration du mannitol est utile est la rhabdomyolyse [106]. Il n'existe pas de travaux montrant l'utilité de l'emploi du mannitol pour la protection rénale chez des patients en euvoémie. Il y a des preuves récentes que les diurétiques de l'anse sont non seulement inutiles mais qu'ils pourraient même être nocifs dans un contexte d'IRA [128].

Des évaluations multiples de la prévention de l'IRA, dans une chirurgie majeure, ont conclu à l'absence de rôle protecteur de la dopamine [125, 129, 130]. Récemment, le N-acétylcystéine a permis de réduire la dysfonction rénale induite par les produits de contraste chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante. De plus, des données expérimentales suggèrent que son administration puisse aider à la prévention de l'IRA péri-opératoire [131-133]. Au contraire, une étude récente chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante, n'a pas pu démontrer (en analyse uni- ou multivariée) un effet significatif de l'acétylcystéine sur l'évolution de la créatinine plasmatique après cathétérisme cardiaque [134]. Deux autres études récentes n'ont également pas réussi à montrer d'effet additif de l'acétylcystéine par rapport à une hydratation correcte [135, 136]. Cependant, en vue d'autres rapports plus positifs, il est impossible de conclure sur la valeur réelle de ce médicament dans la prévention de néphrotoxicité des produits de contraste chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique modérée ou chez les malades à risque d'IRA postopératoire. Ainsi, l'avenir de ce produit dépendra des études futures.

L'insuffisance rénale de la NTA est généralement considérée comme réversible. Cela implique que le rein développe un système de réparation pendant la phase de récupération. Chez le rat, les lésions causées par l'ischémie touchent les segments distaux des tubules proximaux. La récupération dépend des cellules tubulaires restantes qui peuvent se différencier, entrer en cycle cellulaire, proliférer, réaligner le néphron affecté et se différencier à nouveau [71, 72]. Ce processus est strictement contrôlé par un groupe de gènes incluant les facteurs de croissance. Trois facteurs de ce type ont été identifiés : le facteur de croissance épidermique (EGF),

le facteur de croissance hépatique (HGF) et l'*insulin-like growth factor* (IGF-1). En réponse à une lésion tubulaire, l'EGF et l'HGF jouent un rôle précoce et l'IGF-1 un rôle tardif dans la prolifération cellulaire. Bien que ces trois facteurs soient capables d'accélérer la récupération de la fonction rénale quand on les administre rapidement après une ischémie expérimentale chez le rat, ces effets bénéfiques n'ont pas été retrouvés chez l'homme.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, chez soixante douze patients en réanimation, l'IGF-1 est sans effet sur le temps de récupération rénale ou sur le taux de mortalité [137].

Après chirurgie aortique supra-rénale ou de l'artère rénale chez cinquante quatre patients, il n'a pas été retrouvé de différence de créatinine au moment de la sortie, de durée du temps de séjour en service de réanimation ou dans l'hôpital, d'incidence de dialyse ou de décès entre les sujets traités par IGF-1 ou par placebo [138]. Un essai récent randomisé contre placebo de prévention du retard à la reprise de fonction du greffon a donné un résultat négatif [139]. La clairance de l'inuline au septième jour post-transplantation était identique dans le groupe traité par l'IGF-1 et dans le groupe placebo. Les paramètres secondaires, incluant la créatinine plasmatique après six semaines et la dépendance de la dialyse étaient également semblables dans les deux groupes. Plusieurs petites études non contrôlées ont rapporté que l'administration d'hormone de croissance aux patients septiques entraînait un meilleur bilan azoté, mais une étude randomisée, placebo contrôlée montrait qu'un traitement à forte dose avec cette hormone est associé à une mortalité et une morbidité accrues [140].

## DIALYSE DES PATIENTS AYANT UNE IRA POSTOPÉRAIRE

Pour les patients ayant une IRA et qui ont besoin d'un traitement de suppléance rénal, la discussion générale porte sur les modalités de dialyse, son intensité, le type de membrane et la date de début de la dialyse. Les indications indiscutables pour un traitement d'épuration incluent l'hyperkaliémie, l'œdème pulmonaire et les symptômes urémiques. En l'absence de ces indications, la question du moment approprié pour commencer l'épuration est débattue. Dans un contexte de chirurgie cardiaque, la tendance actuelle est de commencer assez tôt après la détection de l'IRA, mais les rapports récents supportant cette attitude doivent être confirmés [141].

Différentes modalités de dialyse existent et leur usage est surtout influencé par la préférence et l'expertise locale. Ce traitement peut se faire sous forme d'hémodialyse intermittente ou d'épuration continue (CRRT). L'épuration continue (CRRT) est considérée comme étant plus efficace que l'hémodialyse intermittente chez les patients ayant une instabilité hémodynamique, un hypercatabolisme ou requérant un volume de perfusion élevé. Dans la seule étude croisée pour évaluer cette hypothèse, on n'a pas observé des différences en terme de tolérance hémodynamique entre les deux techniques [142]. En même temps, aucun avantage de survie n'a pu être attribué à une modalité de dialyse particulière [143]. Il faut reconnaître que les deux techniques ont des limitations et en conséquence, une technique tentant de combiner les avantages de la CRRT et ceux de la dialyse

intermittente a été proposée. Cette méthode récente a été appelée « dialyse lente journalière » (en anglais : *SLEDD*). Elle utilise un moniteur de dialyse et un module de traitement d'eau pour la production continue (*on-line*) du dialysat. La dialyse journalière se fait à débits de sang et de dialysat lents et peut s'étendre sur plusieurs heures, de préférence pendant la nuit pour permettre de faire des examens nécessaires pendant la journée. Jusqu'à présent, il n'y a pas de grandes études avec cette technique ; néanmoins cette modalité de dialyse est de plus en plus utilisée et les premiers rapports sont positifs [144].

Un autre développement intéressant dans le domaine du traitement de l'épuration rénale chez des malades en IRA est le système Genius [145]. La grande efficacité, la simplicité et la flexibilité du système offrent l'opportunité unique d'employer le même appareil de dialyse aussi bien pour une période étendue (18 h) que pour un traitement de suppléance intermittent et plus bref chez des patients en état critique [146]. Dans la mesure où le processus de dialyse peut retarder la récupération de la fonction rénale, le rôle des membranes a été très largement étudié. Les membranes de dialyse peuvent être partagées en deux grandes catégories, essentiellement biocompatible et bio-incompatible. Ce dernier type de filtre, constitué de cellulose non modifiée, induit l'activation des facteurs de complément, la génération des radicaux libres oxygénés, et l'activation et la séquestration de neutrophiles. Les filtres biocompatibles sont constitués d'un matériel synthétique ou de cellulose substituée. Les analyses récentes ne démontrent pas davantage de survie des malades, ni de récupération plus rapide de la fonction rénale suivant le type de filtre. Néanmoins, la majorité des patients ayant une IRA en réanimation est dialysée avec un filtre biocompatible [147]. Récemment la dose de dialyse administrée a montré un certain impact positif sur la mortalité. Une étude prospective randomisée a rapporté que la dose de dialyse affecte non seulement la survie, mais aussi la durée de dialyse [148]. Bien que ces résultats doivent encore être confirmés, il semblerait qu'au moins pour l'hémofiltration continue, une dose de 35 ml/kg est nécessaire pour bénéficier d'un résultat optimal [149]. Au contraire, dans une étude récente concernant des patients critiques en IRA oligurique, le taux de survie à vingt huit jours et la récupération de la fonction rénale n'étaient pas améliorés par l'emploi de volumes d'ultrafiltration élevés ou par l'initiation précoce de l'hémofiltration [12]. Dans une étude prospective de patients ayant une IRA secondaire à une NTA et traités par hémodialyse intermittente journalière, la dose de dialyse délivrée est aussi corrélée positivement à la survie des patients [10]. La mortalité (28 p. 100 versus 46 p. 100) et le temps de récupération (9 jours versus 16 jours) étaient significativement meilleurs chez les patients traités par dialyse journalière comparés à ceux qui sont dialysés un jour sur deux. Ainsi, la dose de dialyse délivrée avait un impact significatif sur la mortalité et sur la morbidité. L'intérêt de la dialyse péritonéale est limité chez les patients chirurgicaux pour des raisons évidentes.

## PRONOSTIC DES PATIENTS CHIRURGICAUX AYANT UNE IRA

Le pronostic de l'IRA grave des malades admis en réanimation a été récemment résumé par Brivet et Jacobs [150]. La mortalité de l'IRA varie de 20 à 90 p. 100 selon la population de patients et le type de chirurgie. Parmi ceux qui survivent,

le pronostic demeure pauvre et le besoin de dialyse chronique s'élève jusqu'à 16,6 p. 100. Le taux de mortalité de l'IRA est resté relativement haut au cours des derniers 20-30 ans malgré les progrès des soins en réanimation et en dialyse. Quand le degré d'IRA est suffisamment avancé pour nécessiter un traitement de dialyse, le taux de mortalité à l'hôpital est extrêmement élevé, excédant 50 p. 100.

Mais cette vue plutôt pessimiste est trompeuse puisque l'occurrence de l'IRA est actuellement souvent couplée à la défaillance d'autres organes qui a souvent un impact plus grand sur la mortalité. Avec les modalités de dialyse moderne, il est rarissime que le décès du malade soit directement imputable à l'IRA, bien qu'une proportion significative puisse décéder des complications concomitantes, en général cardiovasculaires ou septiques. L'IRA n'est actuellement plus une défaillance isolée dans les unités de réanimation où elle se présente souvent dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Durant les dernières décades, des études longitudinales de malades ayant une IRA et admis dans une unité de réanimation ont montré que la gravité de la maladie sous-jacente, le taux de complications et l'âge augmentaient. Malgré cela, la tendance globale actuelle est celle d'une meilleure survie de l'IRA.

L'IRA qui se développe en raison d'une intervention chirurgicale a un pronostic particulièrement néfaste, avec une mortalité allant de 40 p. 100 à 90 p. 100. Ce taux de mortalité élevé a été attribué à des facteurs liés aux patients, à la gravité de la maladie et au type de chirurgie, mais pas à l'IRA en elle-même. Dans la majorité des séries, l'IRA est rarement la cause de décès. La cause prédominante est la maladie sous-jacente, quoique les complications liées à la dialyse, en particulier la septicémie [28], puissent être la cause de 25 p. 100 des décès. Les facteurs de mauvais pronostic incluent l'âge, le besoin de ventilation mécanique, le degré de dysfonction de multiples organes, les maladies chroniques préalables et le score APACHE II. Les patients ayant une maladie concomitante, comme une cirrhose hépatique ou un infarctus du myocarde ont une mortalité particulièrement élevée. D'autres travaux ont démontré que le nombre d'organes défaillants et le besoin de transfusions massives étaient les critères les plus prédictifs du résultat final. Une étude récente a analysé le pronostic de 24 660 patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque à la Cleveland Clinic Foundation de 1993 à 2000 [151]. Le premier paramètre pronostique était l'IRA elle-même, définie soit comme une insuffisance rénale nécessitant la dialyse, soit par une baisse de la filtration glomérulaire de 50 p. 100 ou plus par rapport à la valeur de base sans besoin de dialyse. Le deuxième paramètre pronostique était la mortalité quelle que soit la cause. La fréquence globale d'IRA nécessitant la dialyse après une intervention cardiaque était 1,82 p. 100. La mortalité postopératoire globale était 2,2 p. 100, et chez les patients souffrant d'une IRA avec besoin de dialyse, la mortalité était 61,2 p. 100 avec un facteur de risque de 49,29. Par contre, la mortalité chez les patients ayant une IRA sans besoin de dialyse était de 14,1 p. 100 avec un facteur de risque de 7,18. Il est clair d'après cette étude que le sexe féminin est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'IRA après une intervention à cœur ouvert, et qu'indépendamment de sa définition, l'IRA qui s'installe après une opération à cœur ouvert est incontestablement associée à un risque élevé de mortalité.

L'augmentation de la morbidité associée à l'IRA est démontrée par le fait que le pronostic à long terme s'aggrave puisque 16,2 p. 100 des patients avec une IRA restent en dialyse permanente [152]. Des modèles de prédiction de survie chez les patients ayant une IRA ont été développés [153-157]. Néanmoins, l'hétérogénéité des populations des patients, les différentes définitions de l'IRA, la taille des

études et l'absence de validation prospective appropriée, font que ces modèles ne sont pas très employés. Il est clair tout de même que l'âge du malade, une insuffisance rénale chronique préexistante, un ictère, une septicémie, une oligurie, le besoin d'une ventilation assistée et le nombre d'organes défaillants sont des facteurs prédictifs de mauvais pronostic dans beaucoup d'études [150].

## CONCLUSION

L'IRA après intervention chirurgicale reste une complication grave qui a un effet négatif sur le pronostic. La détection des groupes de malades à risque, l'attention aux soins péri-opératoires adéquats et la reconnaissance des agressions néphrotoxiques possibles sont les meilleures stratégies pour éviter cette complication. Le traitement de l'IRA en général et surtout postopératoire a des conséquences économiques lourdes et la prévention de l'IRA postopératoire a donc des implications non seulement pour le malade sur le plan individuel mais aussi pour la communauté générale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KELLUM JA, ANGUS DC. Patients are dying of acute renal failure. *Crit Care Med*, 2002, **30**, 2156-2157.
2. THADHANI R, PASCUAL M, BONVENTRE JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 1448-1460.
3. LAMEIRE N, VANHOLDER R, VAN BIESEN W et al. Evidence-based therapy of acute renal failure. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 263-273.
4. LAMEIRE N, VANHOLDER R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, S20-S32.
5. BLOCK CA, MANNING HL. Prevention of acute renal failure in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, 320-324.
6. KNAUS WA, WAGNER DP, DRAPER EA et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 1991, **100**, 1619-1636.
7. LIANO F, PASCUAL J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*, 1996, **50**, 811-818.
8. LIANO F, JUNCO E, PASCUAL J et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*, 1998, **66**, S16-S24.
9. DE MENDONCA A, VINCENT JL, SUTER PM et al. Acute renal failure in the ICU : risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*, 2000, **26**, 915-921.
10. SCHIFFL H, LANG SM, FISCHER R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 305-310.
11. MEHTA RL, McDONALD B, GABBAI FB et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*, 2001, **60**, 1154-1163.
12. BOUMAN CS, OUDEMANS-VAN STRAATEN HM, TUISSEN JG et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure : a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*, 2002, **30**, 2205-2211.
13. KELLUM JA, LEVIN N, BOUMAN C et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2002, **8**, 509-514.
14. FEEST TG, ROUND A, HAMAD S. Incidence of severe acute renal failure in adults : results of a community based study. *Brit Med J*, 1993, **306**, 481-483.

15. METCALFE W, SIMPSON M, KHAN IH et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy : incidence and outcome. *Q J Med*, 2002, **95**, 579-583.
16. HOU SH, BUSHINSKY DA, WISH JB et al. Hospital-acquired renal insufficiency : a prospective study. *Am J Med*, 1983, **74**, 243-248.
17. SHUSTERMAN N, STROM BL, MURRAY TG et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med*, 1987, **83**, 65-71.
18. KAUFMAN J, DHAKAL M, PATEL B et al. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1991, **17**, 191-198.
19. NASH K, HAFEEZ A, HOU S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, 930-936.
20. NOVIS BK, ROIZEN MF, ARONSON S et al. Association of preoperative risk factors with post-operative acute renal failure. *Anesth Analg*, 1994, **78**, 143-149.
21. ABEL RM, BUCKLEY MJ, AUSTEN WG et al. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1976, **71**, 323-333.
22. CHERTOW GM, LEVY EM, HAMMERMEISTER KE et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*, 1998, **104**, 343-348.
23. HEIKKINEN L, HARJULA A, MERIKALLIO E. Acute renal failure related to open-heart surgery. *Ann Chir Gynaecol*, 1985, **74**, 203-209.
24. KING KB, CLARK PC, HICKS GL Jr. Patterns of referral and recovery in women and men undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 1992, **69**, 179-182.
25. OLSEN PS. Renal failure after operation for abdominal aortic aneurysm in elderly patients. *Geriatr Nephrol Urol*, 1993, **3**, 87-91.
26. SAFI HJ, HARLIN SA, MILLER CC et al. Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery [published erratum appears in *J Vasc Surg*, 1997 Jan, 25, 93]. *J Vasc Surg*, 1996, **24**, 338-344.
27. SVENSSON LG, COSELLI JS, SAFI HJ, CRAWFORD ES. Appraisal of adjuncts to prevent acute renal failure after surgery on the thoracic or thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg*, 1989, **10**, 230-239.
28. HOSTE EA, LAMEIRE NH, VANHOLDER RC et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU : predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1022-1030.
29. CHERTOW GM, LAZARUS JM, CHRISTIANSEN CL et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*, 1997, **95**, 878-884.
30. MANGANO CM, DIAMONDSTONE LS, RAMSAY JG et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization : risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med*, 1998, **128**, 194-203.
31. GROENEVELD AB, TRAN DD, VAN DER MJ et al. Acute renal failure in the medical intensive care unit, predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron*, 1991, **59**, 602-610.
32. KLAHR S, MILLER SB. Acute oliguria. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 671-675.
33. BERISA F, BEAMAN M, ADU D et al. Prognostic factors in acute renal failure following aortic aneurysm surgery. *Q J Med*, 1990, **76**, 689-698.
34. LAWMAN SH, COHEN SL, BATSON SD. Acute renal failure after cardiothoracic surgery : a review of three years experience. *Blood Purif*, 2002, **20**, 293-295.
35. MANGOS GJ, BROWN MA, CHAN WY et al. Acute renal failure following cardiac surgery : incidence, outcomes and risk factors. *Aust NZ J Med*, 1995, **25**, 284-289.
36. OSTERMANN ME, TAUBE D, MORGAN CJ et al. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass : a changing picture. *Intensive Care Med*, 2000, **26**, 565-571.
37. SVENSSON LG, CRAWFORD ES, HESS KR et al. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg*, 1993, **17**, 357-368.
38. VAN DEN NOORTGATE N, MOUTON V, LAMOT C et al. Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis : does age make a difference ? *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 732-736.

39. KERTAI MD, BOERSMA E, BAX JJ et al. Comparison between serum creatinine and creatinine clearance for the prediction of postoperative mortality in patients undergoing major vascular surgery. *Clin Nephrol*, 2003, **59**, 17-23.
40. LAMEIRE N, HOSTE E, VAN LOO A et al. Pathophysiology, causes, and prognosis of acute renal failure in the elderly. *Ren Fail*, 1996, **18**, 333-346.
41. LAMEIRE N, NELDE A, HOEBEN H, VANHOLDER R. Acute renal failure in the elderly. *In* : DG Oreopoulos, WR Hazzard, R Luke. *Nephrology and Geriatrics Integrated*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, 91-111.
42. STEVENS PE, TAMIMI NA, AL HASANI MK et al. Non-specialist management of acute renal failure. *Q J Med*, 2001, **94**, 533-540.
43. MACKENZIE CR, CHARLSON ME. Assessment of perioperative risk in the patient with diabetes mellitus. *Surg Gynecol Obstet*, 1988, **167**, 293-299.
44. MATSUDA H, HIROSE H, NAKANO S et al. Results of open heart surgery in patients with impaired renal function as creatinine clearance below 30 ml/min. The effects of pulsatile perfusion. *J Cardiovasc Surg*, 1986, **27**, 595-599.
45. DEUTSCH E, BERNSTEIN RC, ADDONIZIO P et al. Coronary artery bypass surgery in patients on chronic hemodialysis. A case-control study. *Ann Intern Med*, 1989, **110**, 369-372.
46. BREZIS M, ROSEN S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 647-655.
47. HEYMAN SN, FUCHS S, BREZIS M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *New Horiz*, 1995, **3**, 597-607.
48. SLADEN RN, LANDRY D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy. *Anesthesiol Clin North America*, 2000, **18**, 791-807.
49. CONGER JD. Vascular alterations in acute renal failure : roles in initiation and maintenance. *In* : BA Molitoris, WF Finn. *Acute renal failure : a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001, 13-29.
50. LAMEIRE N. Physiopathologie et prévention de l'insuffisance rénale aiguë. *In* : R Robert, N Lameire. *Insuffisance rénale aiguë en réanimation*. Elsevier, Paris, 2003, 37-58.
51. MYERS BD, MILLER DC, MEHIGAN JT et al. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest*, 1984, **73**, 329-341.
52. ALEJANDRO V, SCANDLING JD, JR, SIBLEY RK et al. Mechanisms of filtration failure during post-ischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J Clin Invest*, 1995, **95**, 820-831.
53. RAMASWAMY D, CORRIGAN G, POLHEMUS C et al. Maintenance and recovery stages of post-ischemic acute renal failure in humans. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, **282**, F271-F280.
54. CORRIGAN G, RAMASWAMY D, KWON O et al. PAH extraction and estimation of plasma flow in human postischemic acute renal failure. *Am J Physiol*, 1999, **277**, F312-F318.
55. KWON O, NELSON WJ, SIBLEY R et al. Backleak, tight junctions, and cell-cell adhesion in post-ischemic injury to the renal allograft. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 2054-2064.
56. BRENNER M, SCHAEER GL, MALLORY DL et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*, 1990, **98**, 170-179.
57. HONG JJ, COHN SM, PEREZ JM et al. Prospective study of the incidence and outcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg*, 2002, **89**, 591-596.
58. LOFTUS IM, THOMPSON MM. The abdominal compartment syndrome following aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, **25**, 97-109.
59. SUGRUE M, BUIST MD, HOURIHAN F et al. Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. *Br J Surg*, 1995, **82**, 235-238.
60. HARMAN PK, KRON IL, MCLACHLAN HD et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*, 1982, **196**, 594-597.
61. KRON IL, HARMAN PK, NOLAN SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg*, 1984, **199**, 28-30.
62. DOTY JM, SAGGI BH, SUGERMAN HJ et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*, 1999, **47**, 1000-1003.



63. DOTY JM, SAGGI BH, BLOCHER CR et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma*, 2000, **48**, 874-877.
64. PAPAVALASSIOU V, ANDERTON M, LOFTUS IM et al. The physiological effects of elevated intra-abdominal pressure following aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, **26**, 293-298.
65. BELENFANT X, MEYRIER A, JACQUOT C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 840-850.
66. FINE MJ, KAPOOR W, FALANGA V. Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. *Angiology*, 1987, **38**, 769-784.
67. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med*, 1996, **156**, 653-657.
68. THADHANI RI, CAMARGO CA JR, XAVIER RJ et al. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine*, 1995, **74**, 350-358.
69. SCOLARI F, TARDANICO R, ZANI R et al. Cholesterol crystal embolism : A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 1089-1109.
70. WOOLFSON RG, LACHMANN H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet*, 1998, **351**, 1331-1332.
71. BONVENTRE J V, WEINBERG J M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 2199-2210.
72. SHERIDAN AM, BONVENTRE JV. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Contrib Nephrol*, 2001, **132**, 7-21.
73. HEYMAN SN, LIEBERTHAL W, ROGIERS P et al. Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care*, 2002, **8**, 526-534.
74. MOLITORIS BA, SANDOVAL R, SUTTON TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*, 2002, **30**, S235-S240.
75. SUTTON TA, FISHER CJ, MOLITORIS BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 2002, **62**, 1539-1549.
76. GOLIGORSKY MS, LIEBERTHAL W, RACUSEN L et al. Integrin receptors in renal tubular epithelium : new insights into pathophysiology of acute renal failure. *Am J Physiol*, 1993, **264**, F1-F8.
77. NOIRI E, ROMANOV V, FOREST T et al. Pathophysiology of renal tubular obstruction : therapeutic role of synthetic RGD peptides in acute renal failure. *Kidney Int*, 1995, **48**, 1375-1385.
78. RABB H, WANG Z, NEMOTO T et al. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int*, 2003, **63**, 600-606.
79. KELLY KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1549-1558.
80. SURAL S, SHARMA RK, SINGHAL M et al. Etiology, prognosis, and outcome of post-operative acute renal failure. *Ren Fail*, 2000, **22**, 87-97.
81. BRATER DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum*, 2002, **32**, 33-42.
82. GAMBARO G, PERAZELLA MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents : evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med*, 2003, **253**, 643-652.
83. MACDOWALL P, KALRA PA, O'DONOGHUE DJ et al. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet*, 1998, **352**, 13-16.
84. AHMED A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency : how concerned should we be by the rise in serum creatinine ? *J Am Geriatr Soc*, 2002, **50**, 1297-1300.
85. STIRLING C, HOUSTON J, ROBERTSON S et al. Diarrhoea, vomiting and ACE inhibitors : an important cause of acute renal failure. *J Hum Hypertens*, 2003, **17**, 419-423.
86. ARONSON S, BLUMENTHAL R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia : concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1998, **12**, 567-586.
87. CROININ DF, SHORTEN GD. Anesthesia and renal disease. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002, **15**, 359-363.
88. DEUTSCH S. Kidney function during anesthesia and hemorrhage. *Int Anesthesiol Clin*, 1974, **12**, 109-125.
89. HANSON CW III, DURBIN CG JR, MACCIOLI GA et al. The anesthesiologist in critical care medicine : past, present, and future. *Anesthesiology*, 2001, **95**, 781-788.

90. LITZ RJ, HUBLER M, LORENZ W et al. Renal responses to desflurane and isoflurane in patients with renal insufficiency. *Anesthesiology*, 2002, **97**, 1133-1136.
91. SLADEN RN. Anesthetic considerations for the patient with renal failure. *Anesthesiol Clin North America*, 2000, **18**, 863-882.
92. SLADEN RN. Effect of anesthesia and surgery on renal function. *Crit Care Clin*, 1987, **3**, 373-393.
93. JARNBERG PO, DE VILLOTA ED, EKLUND J et al. Effects of positive end-expiratory pressure on renal function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1978, **22**, 508-514.
94. PANNU N, MEHTA RL. Mechanical ventilation and renal function : an area for concern ? *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, 616-624.
95. MAZZE RI, CALVERLEY RK, SMITH NT. Inorganic fluoride nephrotoxicity : prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 1977, **46**, 265-271.
96. GARCIA-FERNANDEZ N, MONTES R, PURROY A et al. Hemostatic disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and associated acute renal failure (ARF). *Thromb Res*, 2000, **100**, 19-25.
97. SCHNEIDER AJ, GROENEVELD AB, TEULE GJ et al. Total body blood volume redistribution in porcine *E. coli* septic shock : effect of volume loading, dobutamine, and norepinephrine. *Circ Shock* 1991, **35**, 215-222.
98. ANGUS DC, WAX RS. Epidemiology of sepsis : an update. *Crit Care Med*, 2001, **29**, S109-S116.
99. ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States : analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, **29**, 1303-1310.
100. BOWN MJ, NICHOLSON ML, BELL PR et al. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, **22**, 485-495.
101. BRIVET FG, KLEINKNECHT DJ, LOIRAT P et al. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality ; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*, 1996, **24**, 192-198.
102. GLAUSER MP. Pathophysiologic basis of sepsis : considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med*, 2000, **28**, S4-S8.
103. DAS UN. Critical advances in septicemia and septic shock. *Crit Care*, 2000, **4**, 290-296.
104. SCHOR N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int*, 2002, **61**, 764-776.
105. DE VRIESE AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 792-805.
106. VANHOLDER R, SEVER MS, EREK E et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 1553-1561.
107. BISWAS S, GNANASEKARAN I, IVATURY RR et al. Exaggerated lithotomy position-related rhabdomyolysis. *Am Surg*, 1997, **63**, 361-364.
108. BETTER OS, STEIN JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 825-829.
109. BETTER OS, RUBINSTEIN I, REIS DN. Muscle crush compartment syndrome : fulminant local edema with threatening systemic effects. *Kidney Int*, 2003, **63**, 1155-1157.
110. WILSON RF, SOULLIER G, ANTONENKO D. Creatinine clearance in critically ill surgical patients. *Arch Surg*, 1979, **114**, 461-467.
111. CARMICHAEL P, CARMICHAEL AR. Atherosclerotic renal artery stenosis : from diagnosis to treatment. *Postgrad Med J*, 1999, **75**, 527-536.
112. PRYS-ROBERTS C. Anesthetic management of the hypertensive patient. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1988, **39**, 9-12.
113. ALPERT RA, ROIZEN MF, HAMILTON WK et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery*, 1984, **95**, 707-711.
114. HESDORFFER CS, MILNE JF, MEYERS AM et al. The value of Swan-Ganz catheterization and volume loading in preventing renal failure in patients undergoing abdominal aneurysmectomy. *Clin Nephrol*, 1987, **28**, 272-276.
115. MILLER PD, KREBS RA, NEAL BJ et al. Polyuric prerenal failure. *Arch Intern Med*, 1980, **140**, 907-909.

116. ESPINEL CH, GREGORY AW. Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin Nephrol*, 1980, **13**, 73-77.
117. ZARICH S, FANG LS, DIAMOND JR. Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med*, 1985, **145**, 108-112.
118. VAZ AJ. Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med*, 1983, **143**, 738-739.
119. MYERS BD, HILBERMAN M, SPENCER RJ et al. Glomerular and tubular function in non-oliguric acute renal failure. *Am J Med*, 1982, **72**, 642-649.
120. MORAN SM, MYERS BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*, 1985, **27**, 928-937.
121. HANNEDOUCHE T, CHANTREL F, RICHTER S. Comment évaluer la fonction rénale en réanimation ? *In* : R Robert, N Lameire. *Insuffisance rénale aiguë en réanimation*. Elsevier, Paris, 2003, 61-76.
122. VAN DEN NOORTGATE NJ, JANSSENS WH, DELANGHE JR et al. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J Am Geriatr Soc*, 2002, **50**, 1278-1282.
123. BOHÉ J. Médicaments pour prévenir et traiter l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. *In* : R Robert, N Lameire. *Insuffisance rénale aiguë en réanimation*. Elsevier, Paris, 2003, 333-350.
124. LAMEIRE N, DE VRIESE A, VANHOLDER R. Prevention and non-dialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Anaesthesiol* (in press), 2003.
125. DISHART MK, KELLUM JA. An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. *Drugs*, 2000, **59**, 79-91.
126. POLDERMANS D, BOERSMA E, BAX JJ et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1789-1794.
127. SVENSSON LG, CRAWFORD ES, HESS KR et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms associated with celiac, superior mesenteric, and renal artery occlusive disease : methods and analysis of results in 271 patients. *J Vasc Surg*, 1992, **16**, 378-389.
128. MEHTA RL, PASCUAL MT, SOROKO S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA*, 2002, **288**, 2547-2553.
129. SIRIVELLA S, GIELCHINSKY I, PARSONNET V. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2000, **69**, 501-506.
130. LASSNIGG A, DONNER E, GRUBHOFFER G et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 97-104.
131. TEPPEL M, VAN DER GIET M., SCHWARZFELD C et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 180-184.
132. CONESA EL, VALERO F, NADAL JC et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, **281**, R730-R737.
133. SALOM MG, RAMIREZ P, CARBONELL LF et al. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion. *Transplantation*, 1998, **65**, 1315-1321.
134. BOCCALANDRO F, AMHAD M, SMALLING RW et al. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, **58**, 336-341.
135. BRIGUORI C, MANGANELLI F, SCARPATO P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 298-303.
136. DURHAM JD, CAPUTO C, DOKKO J et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int*, 2002, **62**, 2202-2207.
137. HIRSCHBERG R, KOPPLE J, LIPSETT P et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 1999, **55**, 2423-2432.
138. FRANKLIN SC, MOULTON M, SICARD GA et al. Insulin-like growth factor 1 preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol*, 1997, **272**, F257-F259.
139. HLADUNEWICH MA, CORRIGAN G, DERBY GC et al. A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function : a human model to study posts ischemic ARF. *Kidney Int*, 2003, **64**, 593-602.

140. TAKALA J, RUOKONEN E, WEBSTER NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill patients. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 785-792.
141. BENT P, TAN HK, BELLOMO R et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2001, **71**, 832-837.
142. MISSET B, TIMSIT JF, CHEVRET S et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*, 1996, **22**, 742-746.
143. TONELLI M, MANNS B, FELLER-KOPMAN D. Acute renal failure in the intensive care unit : a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**, 875-885.
144. KUMAR VA, CRAIG M, DEPNER TA et al. Extended daily dialysis : A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 294-300.
145. FASSBINDER W. Renaissance of the batch method ? *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 3010-3012.
146. LONNEMANN G, FLOEGE J, KLIEM V et al. Extended daily veno-venous high-flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 1189-1193.
147. MODI GK, PEREIRA BJ, JABER BL. Hemodialysis in acute renal failure : does the membrane matter ? *Semin Dial*, 2001, **14**, 318-321.
148. SCHIFFL H. Daily haemodialysis for acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, **11**, 589-592.
149. RONCO C, RICCI Z, BELLOMO R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality : sepsis and cytokine story and the role for CVVH. *EDTNA-ERCA J*, 2002, **Suppl 2**, 13-18.
150. BRIVET F, JACOBS F. Pronostic de l'insuffisance rénale aiguë grave admise en réanimation. *In* : R Robert, N Lameire. *Insuffisance aiguë en réanimation*. Elsevier, Paris, 2003, 15-33.
151. THAKAR CV, LIANGOS O, YARED JP et al. ARF after open-heart surgery : Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis*, 2003, **41**, 742-751.
152. BHANDARI S, TURNEY JH. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *Q J Med*, 1996, **89**, 415-421.
153. CIOFFI WG, ASHIKAGA T, GAMELLI RL. Probability of surviving postoperative acute renal failure. Development of a prognostic index. *Ann Surg*, 1984, **200**, 205-211.
154. DOUMA CE, REDEKOP WK, VAN DER MEULEN JH et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 111-117.
155. BULLOCK M, UMEL A, FINKELSTEIN M et al. The assessment of risk factor in 462 patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1985, **5**, 97-103.
156. LIANO F, GALLEGO A, PASCUAL J et al. Prognosis of acute tubular necrosis : an extended prospectively contrasted study. *Nephron*, 1993, **63**, 21-31.
157. LOHR JW, MACFARLANE MJ, GRANTHAM JJ. A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am J Kid Dis*, 1988, **11**, 254-259.