



Thèse

2004

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Pronostic des patients avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë et
une insuffisance rénale aiguë traités par hémodiffusion continue aux soins
intensifs

Seigneux, Sophie de

How to cite

SEIGNEUX, Sophie de. Pronostic des patients avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une insuffisance rénale aiguë traités par hémodiffusion continue aux soins intensifs. Doctoral Thesis, 2004. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:279

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:279>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:279](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:279)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de médecine clinique
Département de Médecine Interne
Service de Néphrologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Pierre-Yves Martin

« Pronostic des patients avec un
syndrome de détresse respiratoire aiguë
et une insuffisance rénale aiguë traités
par hémodiafiltration continue aux soins
intensifs »

Thèse
Présentée à la faculté de Médecine
De l'Université de Genève
Pour obtenir le grade de docteur en Médecine
Par

Sophie de SEIGNEUX

de
Vaud et Genève, Suisse

Thèse no

Genève 2004

PLAN DE LA THESE

I But de l'étude

II Introduction et état des lieux

- L'ARDS
- L'Insuffisance rénale aiguë en milieu intensif
- L'Insuffisance rénale aiguë et l'ARDS

III Méthodes

IV Résultats

- Mortalité
- Facteurs influençant la mortalité des patients cumulant IRA et ARDS
- Causes de décès des patients cumulant IRA et ARDS

V Discussion des résultats

- Mortalité
- Facteurs influençant la mortalité des patients cumulant IRA et ARDS

VI Conclusion

VII Remerciements

VIII Références

I. But de l'étude

Dans ce travail, nous étudions par une étude rétrospective menée dans les soins intensifs médicaux et chirurgicaux de l'Hôpital cantonal de Genève (HUG), les différences de mortalité à 28 jours entre les patients souffrant d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) nécessitant une thérapie de remplacement rénal extracorporel et ceux cumulant une IRA et un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou « Acute Respiratory Distress Syndrome » (ARDS).

Nous avons ensuite cherché à connaître les facteurs influençant la mortalité des patients atteints de la combinaison de ces deux pathologies.

Peu de données existent en effet sur ce groupe de patients de soins intensifs qui occasionne une charge de travail et des coûts très importants dans ces services.

Par ailleurs il était important pour nous d'établir des facteurs pronostiques locaux et de les comparer à ceux retrouvés dans la littérature internationale.

II. Introduction et état des lieux

Cette introduction vise à récapituler l'état des connaissances actuelles pour les deux pathologies étudiées afin de pouvoir mieux cerner le but de notre projet.

L'ARDS sera abordé en premier lieu, puis l'IRA en milieu intensif pour terminer par l'état des connaissances actuelles quant à l'association des deux pathologies.

L'ARDS

Définition :

Nous utilisons la définition internationale de l'ARDS (définition de la conférence de consensus américano-européenne 1994¹), à savoir celle basée sur les quatre critères suivants :

- un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 200 mmHg,
- des infiltrats floconneux bilatéraux à la radiographie du thorax
- un facteur de risque pour le développement de l'ARDS ainsi que
- l'absence d'une insuffisance cardiaque (ou une pression capillaire bloquée inférieure à 18 cmH₂O).

Epidémiologie (incidence, pronostic) :

L'incidence de cette pathologie est mal établie sur le long cours en raison des différences de définitions disponibles avant 1994.

On l'estime à environ 5/100000 habitants années avec la dernière définition en date.^{2,3,4,5,6}

Ce groupe constitue malgré tout un collectif important de la population prise en charge aux soins intensifs tant du fait de son nombre, puisqu'on décrit jusque 50% de patients présentant

une défaillance respiratoire selon les unités, que de sa gravité⁵. Ces patients ont également de très longues durées d'hospitalisation.

Les étiologies de l'ARDS sont multiples et ont été classées en deux grandes catégories : Les agressions pulmonaires directes et indirectes. Les premières lèsent le poumon par un processus local avec production de cellules inflammatoires et de cytokines au niveau pulmonaire. Les secondes agissent par le biais d'une production de cytokines et d'autres médiateurs au niveau systémique avec une atteinte pulmonaire secondaire.

Dans la première catégorie, on trouve les pneumonies infectieuses ou d'aspiration, les contusions pulmonaires, les inhalations toxiques, les embolies graisseuses ainsi que les lésions de reperfusion et la noyade.

Dans la seconde les causes sont principalement le sepsis, les transfusions multiples, le polytraumatisme nécessitant des transfusions et la pancréatite aiguë.^{7, 8}

Parmi toutes ces étiologies, les infections sont les plus grandes pourvoyeuses d'ARDS tant par voie directe (pneumonie) qu'indirecte (sepsis)⁹.

De nombreuses études se sont penchées sur la mortalité à court terme de l'ARDS. La plupart d'entre elles s'intéressent à la mortalité à un ou deux mois des patients présentant un ARDS. Elles font état d'une mortalité allant de 30 à 60%.^{2,3,4,5,6} La mortalité à plus long terme a rarement été étudiée. Une étude montre que à la sortie de l'hôpital, à facteurs de risques égaux, les patients atteints d'ARDS n'ont pas de surmortalité par rapport à des patients contrôles identiques sans ARDS¹⁰. L'ARDS ne modifie donc pas de façon évidente la survie au plus long terme. La qualité de vie au long cours est également bonne et les séquelles à plus long terme chez les survivants sont principalement d'ordre neuromusculaire avec une bonne récupération respiratoire¹¹.

Il semble exister une tendance vers une diminution importante (de 65 à 35%) de la mortalité avec le temps selon deux études, l'une menée à Seattle entre 1983 et 1993¹² et l'autre menée en Angleterre entre 1990 et 1997¹³. Cette diminution de la mortalité pourrait être attribuable à des meilleures techniques de ventilation, avec entre autres la baisse des volumes courants, à une meilleure prise en charge des comorbidités du patient, notamment le sepsis et les défaillances d'organes¹⁴, ainsi qu'à des structures de soins intensifs mieux organisées. Cette tendance reste néanmoins controversée puisqu'une revue de 101 études européennes et américaines sur la mortalité associée à l'ARDS entre 1967 et 1994 ne montrait pas de changement de la mortalité qui restait environ de 50%¹⁵.

Les causes de décès de ces patients ont également été étudiées.

Il est communément admis actuellement que la sévérité de l'hypoxémie (valeur PaO₂ /FiO₂) n'a pas de valeur prédictive sur le risque de décès, même si une controverse persiste dans la littérature.¹³

Plusieurs études observent également que les causes de décès sont extrapulmonaires^{15,16,17,18} avec le sepsis et la défaillance d'organes multiples reportés comme étant le plus fréquemment associés à la mortalité.

Les facteurs prédictifs de décès dans l'ARDS sont également le plus souvent extrapulmonaires. En effet, les analyses multivariées effectuées révèlent que la présence d'un sepsis, d'une défaillance d'organe multiple, d'une immunosuppression, d'une maladie chronique hépatique ou rénale, d'une ventilation préalable longue et même d'une étiologie extra pulmonaire à l'ARDS sont des facteurs de risque prédictifs d'une mortalité

augmentée^{4,5,6,13,19}. A noter qu'un âge avancé est également souvent cité même si ce facteur est parfois remis en question. En effet, cette différence ne pourrait être que la résultante d'une prise en charge thérapeutique moins agressive des patients plus âgés²⁰.

Physiopathologie de l'ARDS :

L'ARDS est divisé en trois phases : la phase exsudative, la phase proliférative et la phase fibrosante.^{7,21}

-**La phase exsudative** de l'ARDS résulte d'une accumulation de fluide intra-alvéolaire riche en protéines consécutive à l'augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire. Cette augmentation est plus le fruit d'une lésion de la barrière épithéliale qu'endothéliale qui est elle-même intrinsèquement plus perméable. Dès lors l'altération des cellules épithéliales non seulement augmente la perméabilité globale de la barrière mais encore diminue la réabsorption normale du liquide intra-alvéolaire ainsi que la sécrétion adéquate de surfactant. Cette altération de la barrière constitue également une brèche pour les pathogènes extérieurs. Ces lésions des cellules épithéliales sont dues à des mécanismes incomplètement élucidés, mais il semble que la présence de neutrophiles joue un rôle, de même que la balance entre cytokines pro et anti-inflammatoires. Les lésions liées à la ventilation invasive (surdistension) et à la toxicité de l'oxygène ont également été mises en cause. Finalement des anomalies du système de la coagulation et leurs implications sont en cours d'étude.

-Après cette phase aiguë, l'ARDS peut soit se résoudre, soit poursuivre son évolution dans une **phase proliférative**. On assiste, dans l'éventualité d'une poursuite de l'évolution, à la prolifération des pneumocytes de type II ainsi que des myofibroblastes et fibroblastes dans les septa interalvéolaires et dans les espaces alvéolaires.

-Cette phase proliférative engendre une fibrose liée à une accumulation de collagène et de fibronectine, causant alors des déformations du tissu pulmonaire. Cette dernière étape est la **phase fibrosante**.

Prise en charge et traitement :

Les modalités de traitement de l'ARDS visent d'une part à traiter et à prévenir les pathologies causant ou accompagnant l'ARDS telles que par exemple le sepsis, les pneumonies, les hémorragies gastro-intestinales et, d'autre part, à traiter plus spécifiquement les différentes phases de l'ARDS.

Nous allons aborder ici les traitements spécifiques de l'ARDS en débutant par les techniques de ventilation et leur évolution.

Une diminution de la mortalité est maintenant démontrée avec une ventilation à plus petits volumes appelée hypoventilation contrôlée (6 ml/kg de poids corporel idéal actuellement contre 10-12 ml/kg de poids corporel idéal auparavant)²². L'application de pression positive en fin d'expiration (PEEP) empêche le dérecrutement alvéolaire et semblerait bénéfique, mais il n'existe pas de consensus sur le niveau de pression positive à appliquer.⁷ D'autres méthodes, notamment les techniques de ventilation ventrale ont également montré un bénéfice sur l'oxygénation et peut-être sur la mortalité.²³

Outre les techniques de ventilation, d'autres thérapies ont été testées : l'instillation de surfactant et les vasodilatateurs du type du nitrite d'oxyde (NO). Ces traitements sont prometteurs même s'ils n'ont pour l'instant pas montré de bénéfice sur la mortalité et de nouveaux protocoles d'évaluation sont en cours.

L'effet bénéfique des corticoïdes sur la résolution de la phase fibrino-proliférative de l'ARDS est démontré²⁴, mais d'autres traitements expérimentaux n'ont pas encore d'application clinique. Par exemple, compte tenu de la part importante de l'inflammation dans la

pathogénèse de l'ARDS, les traitements immunomodulateurs sont une approche qui est étudiée.

Un autre aspect majeur du traitement est celui de la gestion des apports en fluides pendant l'ARDS, afin de minimiser la transsudation locale et l'œdème pulmonaire. La pression pulmonaire capillaire bloquée est donc maintenue la plus basse possible tout en essayant de préserver une bonne perfusion périphérique, en équilibrant au maximum les entrées et les sorties de fluide^{25,26}. Une différence significative de mortalité a été relevée selon le bilan global liquidien. Ceci pourrait cependant simplement être le témoignage d'une situation hémodynamique moins stable.

Cet aspect de gestion des bilan hydrosodés pourrait avoir une importance particulière dans la co-existence ARDS-IRA comme on le verra plus loin.

Outre ces traitements spécifiques de l'ARDS, la survie des patients dépend de la conjugaison des mesures thérapeutiques générales appliquées en milieu de soins intensifs.

L'Insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs

Définition :

La définition de l'IRA est moins bien établie que celle de l'ARDS. Dans sa définition large, une IRA est une élévation de plus de 30% de la créatinine sanguine en l'espace d'une courte période (jours, semaines). Aux soins intensifs, la définition répond à un certain pragmatisme et celle-ci se confond avec les critères d'épuration extra-corporelle. D'ailleurs, une grande partie des études ne prennent en compte que les IRA nécessitant la mise en dialyse aux soins intensifs. Le plus souvent sont considérés des critères de diurèse (<500 ml/j), de taux de créatinine sanguine (>300 mmol/l) et d'urée (>35 mmol/l) ou encore le doublement d'une valeur de créatinine ou d'urée préalablement altérée^{27,28}. De ces variations de définition découlent également des différences statistiques quant à la fréquence et au pronostic de l'IRA et la difficulté de disposer de chiffres identiques.

Nous n'avons dans notre étude pris en compte que les patients avec une IRA nécessitant une épuration extra-corporelle.

Epidémiologie :

L'incidence de l'IRA aux soins intensifs est importante. Selon une étude prospective australienne, l'incidence de l'IRA nécessitant une dialyse en soins intensifs est de 13,4/100000 personnes/année²⁹. La proportion de patient aux soins intensifs requérant une épuration extracorporelle est estimée à environ 5%⁴². A Genève, une étude de 1994 établit que ce pourcentage est de 2.9% des patients de soins intensifs³⁰.

Si l'on élargit la définition aux patients présentant une IRA avec ou sans recours à une épuration, l'incidence passe de 5% à 25% des patients de soins intensifs.^{28,27,31} Les différentes études sont difficiles à comparer au vu des variations de définitions utilisées mais aussi selon le type d'unités de soins intensifs étudiées. Les patients médicaux sont en effet souvent plus à risque de développer cette pathologie que les patients chirurgicaux en raison d'un âge avancé et de leurs comorbidités.

Il s'agit d'insuffisance rénale de type parenchymateuse et non de type fonctionnel ou obstructif puisque leur traitement ne nécessite qu'exceptionnellement une dialyse.²⁷

L'étiologie de ces insuffisances rénales parenchymateuses est le plus souvent mixte (principalement ischémique et toxique). En revanche, les causes parenchymateuses comme les glomérulonéphrites ou pathologies vasculaires sont minoritaires.

Les insuffisances rénales parenchymateuses sont secondaires à une atteinte tubulaire communément appelée nécrose tubulaire aiguë (NTA). Ce terme regroupe cependant plusieurs entités histologiques allant de la souffrance cellulaire jusqu'à la nécrose cellulaire et comprenant également l'apoptose cellulaire.^{32,33} Nous revenons plus loin dans le texte sur les mécanismes exacts menant à une IRA avec atteinte tubulaire.

La mortalité de l'IRA en milieu intensif est très haute, en particulier si l'on considère que le rein est un organe artificiellement remplaçable et que l'atteinte est souvent réversible. Elle varie en effet selon les études de 40 à 60% environ.^{27,28,34} Elle semble être plus proche de 40% chez les patients ne nécessitant pas d'épuration extracorporelle et touche 60% dans le cas opposé, mais des variations existent dans cette fourchette. A Genève, elle a été calculée à 56%³⁰ chez les patients de soins intensifs mis en épuration extrarénale.

Malgré les évolutions thérapeutiques intensives et les changements dans les techniques d'épuration, le taux de mortalité n'a pas diminué depuis vingt ans³⁴. Cela s'observe malgré les progrès de la dialyse aiguë et s'explique surtout par l'augmentation en parallèle de la gravité des patients avec une IRA aux soins intensifs. On observe d'ailleurs que si l'on stratifie les patients selon leur score d'APACHE II, la mortalité a diminué avec le temps chez ceux avec un score bas ou modéré mais non chez les plus graves³⁵. La proportion de patients avec multiples comorbidités est elle en augmentation dans la population nécessitant une épuration extrarénale.

Quels sont alors les facteurs associés à cette mortalité ?

Les comorbidités, les scores de gravité de SAPS et APACHE lors de l'IRA, l'hospitalisation avant les soins intensifs, la présence d'une oligurie et d'un sepsis^{28,34,36,37} sont les facteurs prédictifs de mortalité le plus fréquemment retrouvés dans la littérature. Les scores de gravité et notamment l'APACHE II, le SAPS et le SOFA score sont détaillés dans l'annexe 1. Comme autres facteurs, on retrouve également suivant les études la présence d'une ventilation assistée, l'ictère, l'altération de la conscience et la présence d'une hypotension réfractaire comme facteurs aggravants, ce qui souligne encore le fait que l'état général du patient influence la mortalité.^{28,38}

Toutes ces études ne sont pas toujours concordantes entre elles et, par exemple, les scores de gravité ne sont pas toujours décrits comme de bons index prédictifs de mortalité pour les patients en IRA, d'autant que la présence de celle-ci compte peu dans le calcul des scores.³⁷ Une étude récente met en évidence que l'emploi de diurétiques pourrait être délétère pour la survie dans l'IRA de même que pour le pronostic rénal à moyen terme.³⁹ En effet, les investigateurs comparent dans une cohorte de patients en IRA la mortalité et l'évolution de la fonction rénale en fonction de la prise de diurétiques chez des patients en IRA. Le groupe de patients avec diurétiques présente une moins bonne survie et une moins bonne récupération rénale que le groupe sans diurétiques. Vu le caractère observationnel de l'étude, on ne peut tirer de lien de causalité. Le groupe sous diurétiques est en effet composé de patients plus âgés avec une fonction cardiaque plus souvent altérée, augmentant probablement la nécessité des diurétiques. Néanmoins on peut probablement penser que les diurétiques ne favorisent pas la survie chez les patients en IRA et ne doivent pas être utilisés sur une trop longue période avant la mise en suppléance rénale s'ils sont peu efficaces. C'est en effet peut être ce retard à la mise en traitement d'épuration qui aggrave le pronostic.

Finalement comme pour l'ARDS, l'âge avancé semble un facteur pronostic souvent évoqué comme aggravant mais dont on ne sait pas s'il l'est de façon indépendante⁴⁰.

Malgré le fait que la sévérité globale de l'atteinte détermine le pronostic du patient, il a été démontré que l'IRA est en elle-même un facteur de mortalité accrue dans un milieu de soins intensifs^{41,42}. En effet, chez des patients avec des scores de sévérité comparables, l'IRA augmente la mortalité et des études expérimentales démontrent bien que l'IRA entraîne des dysfonctions d'autres organes. L'IRA ne peut donc pas être considérée uniquement comme un marqueur de surmortalité aux soins intensifs

Quant aux causes de décès, elles ne sont pas directement dues à l'IRA, comme cela est également le cas pour l'ARDS. On trouve en premier lieu une comorbidité présente avant l'IRA, le sepsis ou une hypotension réfractaire⁴³ comme cause de décès. Le retrait de la suppléance rénale est bien une autre cause de décès, mais elle reste guidée par des facteurs plutôt extra-rénaux.

Malgré cette très haute mortalité, le pronostic rénal à long terme des survivants est relativement bon, la majorité de ces IRA étant de caractère réversible. Chez les survivants d'une IRA dialysée en soins intensifs, on trouve une récupération complète de la fonction rénale à moyen terme chez 80% de survivants⁴⁴. Environ 7 à 15 % de patients nécessitent une dialyse à la sortie des soins intensifs avec par la suite 5 à 15 % des patients ayant besoin d'une dialyse au long cours selon la cause de l'IRA et la présence d'une atteinte rénale préalable^{29,44,45}. Il semble en effet que l'essentiel des patients qui restent dépendants de la dialyse présentaient une atteinte rénale de base.

Physiopathologie :

Une population de soins intensifs diffère d'une population d'unité de néphrologie dans le fait que l'IRA des soins intensifs est le plus souvent acquise dans ce milieu même, ou dans l'hôpital, et non préexistante en ambulatoire.

Le type de l'IRA est le plus souvent parenchymateux avec une atteinte tubulaire (NTA) et il est très rare que l'on recoure à la biopsie rénale dans ce genre de situation vu l'absence de doute diagnostique.

Les mécanismes physiopathologiques précis de la NTA restent encore controversés à l'heure actuelle.

Plusieurs hypothèses existent concernant la genèse de la nécrose tubulaire aigüe.

Tout d'abord, dans nombre de situations menant à une NTA, on retrouve une hypoperfusion rénale⁴⁶, que ce soit par un petit débit cardiaque ou par une vasodilatation systémique. Cette hypoperfusion rénale entraîne alors une activation des systèmes adrénergiques, du système rénine angiotensine et aldostérone et de la vasopressine avec un effet vasoconstricteur sur l'artériole rénale afférente. Cette vasoconstriction rénale entraîne une baisse du flux rénal et donc de la filtration rénale. A terme, cette vasoconstriction entraîne également une ischémie rénale avec une baisse de l'apport en oxygène tissulaire et donc une baisse de la production d'ATP au niveau cellulaire. On n'a pas pu démontrer cependant que le flux plasmatique rénal diminuait de manière importante dans toutes les situations d'IRA, et d'autres mécanismes ont été étudiés. Parmi ceux-ci, une vasoconstriction du flux médullaire rénale, beaucoup plus difficile à mesurer, a été démontrée entraîner des disparités de vascularisation entre le cortex et la médulla avec à nouveau des phénomènes d'ischémie localisés. Des lésions des cellules

endothéliales entraînant des altérations au niveau de la circulation locale avec formation potentielle de microthromboses et ischémie consécutive ont également été mises en évidence.

Les cellules tubulaires rénales peuvent en cas d'agression (toxiques, médicamenteuses, ischémiques) sécréter des cytokines et d'autres médiateurs qui vont attirer des cellules inflammatoires et entraîner une cascade de réactions avec inflammation et production d'enzymes aggravent la situation locale.

Un autre phénomène bien étudié dans les modèles expérimentaux de NTA est celui de la production de radicaux libres locale due aux endotoxines bactériennes ainsi qu'aux cellules inflammatoires et à l'ischémie locale.

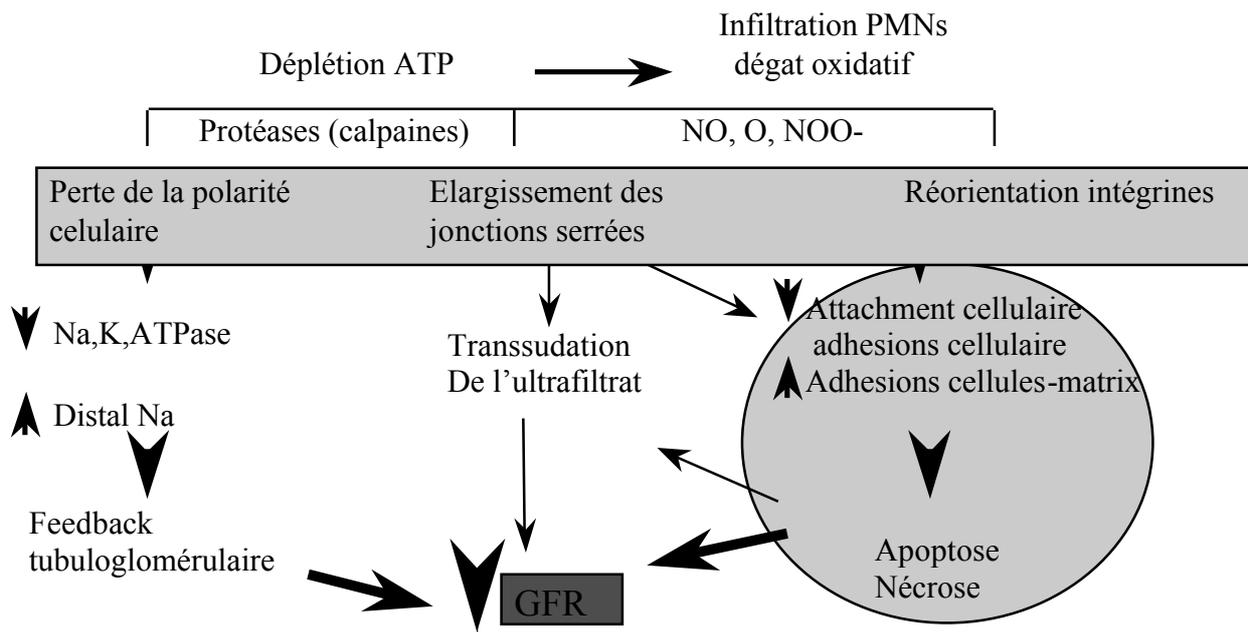
Cette cascade déclenchée par l'ischémie et/ou des facteurs toxiques altère fonctionnellement et structurellement les cellules rénales.

Celles-ci vont perdre leur polarité et diminuer la réabsorption de sodium et du chlore tubulaire. Ceci entraîne une augmentation de la concentration de sodium et de chlore dans le tube distal provoquant une stimulation du feedback tubuloglomérulaire qui contribue encore à diminuer la filtration glomérulaire déjà altérée par la vasoconstriction ischémique. Par ailleurs les jonctions entre les cellules tubulaires souffrent également de l'ischémie locale avec une augmentation de la perméabilité permettant à l'ultrafiltrat tubulaire de rediffuser dans la médulla.

Finalement les cellules altérées perdent leurs adhésions à la matrice extracellulaire, se détachent et se lient entre elles ou avec la protéine de Tam-Horsfeld pour former des cylindres tubulaires qui sont soit excrétés soit obstruent la lumière tubulaire, contribuant à l'IRA.

Ces cellules tubulaires ainsi lésées, perdant leur polarité et leurs adhésions intercellulaires, déplétées en ATP avec activation des caspases intracellulaires vont alors soit se nécroser ou évoluer vers une apoptose. Les phénomènes d'apoptose sont d'ailleurs probablement plus importants que l'on ne le pensait auparavant dans l'évolution d'une IRA^{32,33}.

Tous ces éléments sont résumés dans le schéma 1.



Les facteurs de risque du développement d'une IRA que l'on trouve dans la littérature sont cohérents avec les hypothèses physiopathologiques. Parmi eux on trouve la défaillance circulatoire, la présence d'une infection, une insuffisance cardiaque ou une cirrhose préalable. A noter encore qu'il semble que le contrôle rigoureux de la glycémie soit un facteur protecteur^{47,27,28}.

Prise en charge et traitement :

Du point de vue médicamenteux, on citera rapidement les traitements permettant de maintenir une bonne perfusion rénale: le remplissage hydrosodé, les amines vaso et cardiotoniques dans les IRA prérenales, ayant pour but de rétablir la perfusion rénale pendant la phase d'IRA fonctionnelle et avant l'installation des lésions tubulaires.

Des traitement préventifs dans certaines situations sont établis : hydratation avant produit de contraste chez les patients à risque, n-acetylcystéine dans ce cadre également.

L'utilisation des diurétiques, comme mentionnée précédemment, est actuellement controversée. Ces médicaments sont probablement surutilisés et ne devraient pas être poursuivis à trop long terme s'ils s'avèrent inefficaces. Des études à venir leur donneront probablement une place plus claire. En tous les cas ils ne peuvent être considérés dans le cadre d'un traitement préventif de l'IRA, et auraient même un effet délétère.³⁹

D'autres traitements pharmacologiques tels que la dopamine à « dose rénale », le mannitol, les récepteurs bloqueurs de l'endothéline, l'adénosine, l'ANP⁴⁸ ou encore les anticalciques⁴⁹ ont été testés sans résultats bénéfiques sur l'IRA.

Si aucun traitement pharmacologique ne corrige une IRA, un arrêt de tout médicament néphrotoxique est lui impératif dans la mesure du possible.

Finalement, le recours à une épuration extracorporelle est souvent nécessaire et différentes méthodes sont actuellement disponibles.

On dispose de plusieurs type de dialyse : tout d'abord l'hémodialyse versus la dialyse péritonéale. Cette dernière n'est pas utilisée en milieu de soins intensifs car elle a été démontrée comme étant moins efficace chez les patients en IRA vu la relative inertie de la méthode pour la clairance de l'urée, son impact sur la fonction diaphragmatique et les risques encourus de péritonite.

Les techniques d'hémodialyse sont quant à elles divisées en plusieurs groupes.

Elles peuvent être basées sur la convection des solutés (ultrafiltration ou hémofiltration), la diffusion (hémodialyse) ou un mélange des deux (hémodiafiltration).

Ces techniques peuvent être employées de façon intermittente (dialyse habituelle) ou continue, en variant également les débits d'ultrafiltration ce qui modifie la dose de dialyse reçue.

Les voies d'accès employées peuvent être artérioveineuse ou veinoveineuse. Actuellement c'est cette dernière voie qui est employée majoritairement à l'aide de cathéters veineux à double lumière

De nombreux travaux ont été réalisés pour comparer ces techniques et les doses de filtration^{50,51,52,53,54,55} Il n'existe actuellement pas de consensus pour déterminer la thérapie la plus efficace entre les traitements continus et intermittents. Quelle que soit la méthode choisie, une tendance vers la mise en suppléance rénale précoce émerge actuellement.

Finalement, comme pour l'ARDS, le traitement des comorbidités et le soutien général de ces patients sont probablement les facteurs les plus importants pour la survie.

A noter que notre hôpital utilise des techniques d'hémofiltration et d'hémodiafiltration continues (sur 24 heures) en cas d'IRA .

Insuffisance rénale aiguë (IRA) et ARDS

Il n'est pas rare de trouver de façon simultanée chez un même patient un ARDS et une IRA même si la fréquence exacte de cette association n'est pas établie. On trouve dans la plus grande étude de défaillance mixte rénale et respiratoire (sans précision sur le type), une incidence de 55 cas sur 1 million personne-année en grande Bretagne⁵⁶. Ceci peut paraître faible mais à nouveau cela correspond à une population importante en soins intensifs, vu les moyens engagés dans leurs traitements.

Le pronostic de ces patients n'est pas clairement défini, même si, comme mentionné plus haut, la présence d'une ventilation est un facteur défavorable pour la survie des patients en IRA et que la présence d'une IRA aggrave le pronostic chez tous les patients de soins intensifs. On trouve dans cette étude anglaise une mortalité de 65%.

Ce chiffre est important mais peut être en partie explicable du fait que ces patients cumulent deux atteintes d'organes, ce qui est en soit un facteur de moins bon pronostic.

On sait en effet qu'une grande partie des patients admis aux soins intensifs présentent des défaillances de plusieurs organes, définis selon plusieurs scores (SOFA par exemple, voir annexe) et dont on sait qu'elles influencent la mortalité⁵⁷.

On parle de dysfonction d'organes multiples lorsqu'on observe plusieurs dysfonctions d'organes vitaux. Les définitions des dysfonctions peuvent varier légèrement selon les auteurs. On peut prendre pour exemple les critères utilisés par Bernard et al. dans l'étude PROWESS qui définit pour chaque organe un critère mesurable de dysfonction⁵⁸.

Ces dysfonctions successives ou concomitantes d'organes sont probablement un marqueur de la sévérité de l'atteinte systémique qui est à leur origine.

On sait en effet que le nombre d'organes atteints à l'arrivée d'un patient en milieu de soins intensifs est fortement prédictif de sa mortalité à venir, et c'est ce que prennent en compte les différents scores de soins intensifs (v annexe 1) et notamment le SOFA score qui a été validé pour plusieurs catégories de patients et, à l'origine, pour ceux présentant un sepsis.^{59,60,61}

Ce dernier score est en fait uniquement basé sur le calcul des dysfonctions d'organe.⁵⁹ On sait également que le fait de développer des dysfonctions d'organe au cours du séjour en soins intensifs est un facteur prédictif de mortalité puisque les mesures sériées du SOFA score s'avèrent être de bonnes indicatrices de pronostic⁶².

Ceci s'intègre dans les données mentionnées plus hauts sur l'ARDS et l'IRA, à savoir que la mortalité qui leur est liée est dépendante plus d'éléments externes que de l'ARDS ou de l'IRA eux-mêmes puisque c'est en fait le degré de l'atteinte systémique qui prime probablement et que ces dysfonctions successives en témoignent.

Il a d'ailleurs récemment été démontré dans l'ARDS que le pronostic des patients dépendait des dysfonctions d'autres organes vitaux accompagnant la défaillance respiratoire.⁶³ Flaatten, Gjerde et al. démontrent dans cet article que lorsque seul le poumon dysfonctionne, la mortalité est de 28% à trois mois mais augmente avec le nombre d'autres organes atteints. Les patients qui présentent un ARDS et une IRA présentent donc déjà deux dysfonctions d'organe ce qui les met dans une catégorie à moins bon pronostic.

On peut néanmoins se demander, vu cette mortalité et une relative fréquence d'association des deux pathologies, s'il existe un lien entre l'ARDS et l'IRA autre que le fait de trouver deux dysfonctions d'organes secondaires à une même pathologie de base, le plus souvent un sepsis. Plusieurs voies de recherche sont ouvertes dans ce sens.

Tout d'abord sur le plan thérapeutique, la gestion de l'équilibre des fluides est un facteur important dans la prise en charge des patients avec ARDS^{25,26}. Cet équilibre est forcément perturbé et plus difficile à contrôler en présence d'une dysfonction rénale, ce qui peut amener à une aggravation des échanges gazeux.

Par ailleurs une association entre insuffisance rénale chronique et abaissement de la capacité de diffusion du CO a été rapportée⁶⁴.

Un travail expérimental montre également que la perméabilité vasculaire pulmonaire est perturbée par une ischémie rénale ce qui favoriserait un œdème pulmonaire dit « non cardiogénique »⁶⁵.

Des travaux investiguent expérimentalement un autre lien physiopathologique liant l'IRA à l'ARDS⁶⁶. Ces travaux s'intéressent à la régulation des canaux sodiques et à eau (ENaC, NaKATPase, aquaporin 5) au niveau pulmonaire lors d'une IRA. Chez le rat, l'IRA cause une régulation à la baisse du nombre de ces canaux, ce qui pourrait causer une accumulation de liquide intra-alvéolaire ou du moins rendre plus susceptible le tissu pulmonaire à ce genre de complications. Ceci pourrait expliquer comment une IRA aggrave l'évolution d'un ARDS. Cet éventail de données préliminaires témoigne du fait que la présence d'une IRA influence le pronostic pulmonaire des patients.

Dans l'autre sens, c'est à dire concernant les répercussions de l'ARDS sur l'IRA, d'autres données existent. Tout d'abord on décrit parfois des IRA sur hypoxémie, ce qui pourrait se produire lors d'ARDS.

Par ailleurs, le traitement ventilatoire des ARDS influence également le devenir rénal. Des travaux expérimentaux tendent à montrer un effet apoptotique probable sur les cellules rénales d'une ventilation à trop grands volumes⁶⁷. Des travaux plus anciens ont également démontré un rôle néfaste de la pression positive sur le rein⁶⁸. Ce rôle serait attribuable d'une part à des effets hémodynamiques, avec notamment une baisse des pré et post charges, de la perfusion rénale ainsi que de la filtration glomérulaire. Des répercussions hormonales de la ventilation positive au niveau rénal ont également été décrites avec une augmentation de la vasopressine mais qui est peut-être à mettre en lien avec des modifications de la pression de paroi atriale liées à la ventilation.⁶⁸

Finalement des modifications cytokiniques similaires à celles constatées lors des IRA ischémiques sont observées lors de la ventilation mécanique.⁶⁹

Sur le plan thérapeutique, on utilise les principes exposés plus haut des traitements de chacune des pathologies.

III. Méthodes

Nous avons collecté de façon prospective tous les patients présentant une IRA et requérant une épuration extracorporelle aux SIM et SIC de Genève, HUG entre octobre 2000 et décembre 2003.

Les dossiers évoquant le diagnostic d'ARDS ou de défaillance d'organes multiples ont ensuite été revus de façon rétrospective afin de vérifier le diagnostic d'ARDS. Tous les cas litigieux ont été discutés avec le Dr Pugin, médecin adjoint agrégé aux soins intensifs de médecine à Genève.

Les critères pour diagnostiquer l'ARDS ont été ceux de la conférence de consensus américano-européenne de 1994, à savoir la présence d'infiltrats bilatéraux floconneux diffus, une pression capillaire bloquée inférieure à 19 mm Hg ou l'absence d'insuffisance cardiaque, un rapport paO_2/FiO_2 inférieur à 200 mmHg ainsi qu'une étiologie à l'ARDS.

Le critère radiologique a été retenu si une radiographie du thorax était décrite comme typique par les radiologues ou les intensivistes; en cas de doute les radios ont été revues par nos soins. La pression capillaire bloquée a été reprise des mesures faites lors de la décompensation respiratoire de même que le rapport paO_2 sur FiO_2 . La présence d'un facteur déclenchant a également été recherchée dans les dossiers.

Le type de patient a également été reporté, qu'il s'agisse d'un patient dit médical, chirurgical ou d'un polytraumatisé. Les patients dits médicaux étaient ceux admis pour raison médicale aux soins intensifs (pneumonie, choc septique, choc cardiogène...) par opposition aux polytraumatisés et aux patients admis dans des suites opératoires chirurgicales.

La présence de sepsis a été recherchée dans les dossiers de patients. Nous avons retenu ce diagnostic si les intensivistes évoquaient dans leur courrier de sortie le diagnostic de choc septique, de sepsis ou de sepsis sévère. Nous n'avons pas vérifié les dossiers pour ce point mais avons admis que les équipes se basaient sur des critères reconnus pour poser ces diagnostics, incluant une infection cliniquement reconnue selon les critères habituels et un syndrome de réponse systémique inflammatoire (SIRS) avec ou sans atteinte d'organes ou de systèmes.

Nous avons également recherché l'âge, le poids et le sexe de patients.

Nous avons évalués l'IRA en relevant les valeurs d'urée et de créatinine en pré-traitement ainsi que les scores d'APACHE II et de SOFA à l'admission aux soins intensifs. Le type d'épuration extrarénale (hémodilution ou hémofiltration) ont été relevés, de même que la dose d'épuration administrée.

La mortalité du sous-groupe des patients cumulant une IRA et un ARDS a été comparée à la mortalité des patients ayant uniquement une IRA sur la même période.

Nous avons recherché des facteurs prédictifs de la mortalité pour les patients cumulant une IRA et un ARDS. Nous avons analysé l'âge, la présence d'un diabète avant l'hospitalisation en question, le sexe, le poids, les valeurs d'urée et de créatinine, les scores d'APACHE II et de SOFA score à l'entrée aux soins intensifs. Le nombre de jours de ventilation et les doses d'amines ont également été rapportés.

Nous avons également analysé la mortalité en fonction de la présence de comorbidités données. Ces comorbidités ont été retenues si elles étaient confirmées comme établies lors du séjour en soins intensifs dans les lettres de sortie.

Finalement les causes de décès de chaque patient ont été revues.

Les données sont présentées en moyenne \pm déviation standard (DS). Les variables normalement distribuées ont été comparées par un test de t doublement pairé. Le test de Chi-carré a été utilisé pour comparer les fréquences entre les groupes, les analyses de Kaplan Meier et de Cox ont été utilisées pour déterminer la survie et les facteurs prédictifs de celle-ci. Un p inférieur à 0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le programme SPSS (version 11.0, Chicago, IL.).

IV. Résultats

Mortalité

Comparaison des deux groupes :

Nous avons étudié la mortalité globale d'un groupe de patients avec une IRA avec ceux présentant une IRA et un ARDS. Rappelons que nous avons considéré uniquement les patients en IRA nécessitant une épuration extra-corporelle dans cette étude.

Le groupe cumulant IRA et ARDS se compose de 37 patients. Il s'agit de 14 femmes et de 23 hommes.

Ce groupe est comparé au groupe des IRA sans ARDS qui compte 162 patients, 65 femmes et 97 hommes.

Les deux groupes s'avèrent similaires en terme de sexe, de poids, de présence de diabète et de score APACHE II.

Les valeurs de créatinine, mais non d'urée, sont significativement moins élevées à la mise en suppléance rénale chez les patients cumulant une IRA et un ARDS.

La présence de sepsis (définie comme la présence d'un syndrome biologique associé à une infection avérée selon les dossiers) est beaucoup plus fréquente dans la population des patients avec ARDS que dans la population hémofiltrée sans ARDS.

Les patients présentant une IRA accompagnée d'un ARDS sont légèrement plus jeunes que la population générale en IRA.

Les patients cumulant IRA et ARDS présentent un score de SOFA et d'APACHE II significativement plus élevé que la population en IRA, mais ces scores sont calculés à l'entrée aux soins intensifs.

Finalement le traitement de suppléance rénale a été délivré de la même façon aux deux groupes, qu'il s'agisse d'hémofiltration ou d'hémodiafiltration.

	ARDS et IRA n = 37	IRA sans ARDS, n = 162	P
Sexe (n) H/F %	23/14 62%/38%	97/65 60%/40%	0,86
Âge (ans) Moy (DS)	59(13)	64 (14)	0,02
Créat Préttt (mmol/l) Moy (DS)	325(161)	454(272)	0,01
Urée préttt (mmol/l) Moy (DS)	29 (14)	30 (14)	0,6
Poids (kg) Moy (Ds)	70 (14)	73 (17)	0,3

Diabète (n) %	7 /37 19%	42/162 26%	0,83
SOFA Moy (DS)	12 (5)	10 (5)	0,04
SEPSIS (n) %	37/37 100%	126/162 78%	0,01
APACHE II Moy (DS)	28 (9)	25 (9)	0,02

Tableau 1

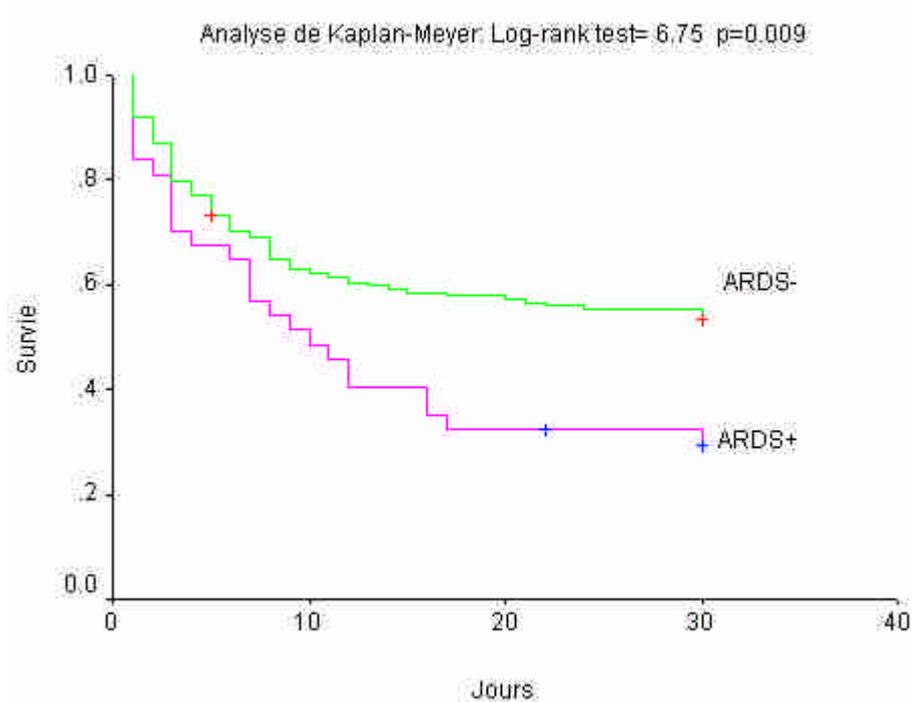
Le « type des patients » atteints dans les deux groupes a été comparé. On ne trouve pas de différence significative dans la distribution des cas entre les IRA seules ou celles accompagnés d'un ARDS ($p=0,5$).

Type de patients	ARDS et IRA (n=37)	IRA sans ARDS (n=162)	p
Chirurgical n (%)	6 (16%)	41 (25%)	ns
Polytraumatisé n (%)	3 (8%)	12 (7%)	ns
Médical n (%)	28 (76%)	109 (67%)	ns

Tableau 2

Survie à un mois :

Survie des patients avec IRA et ARDS, graphique 1



La survie à un mois de la population globale mise en suppléance rénale est de 49.3%, tandis que celle des patients avec une IRA et un ARDS est, elle, de 29 % à un mois. A noter que si on analyse les patients en IRA sans ARDS on trouve une survie allant jusque 54%. Ces données sont reprises dans le tableau 3 et le graphique 1.

Les différences de survie à un mois sont significatives (*analyse de kaplan Meier, graph 1*).

	Toute IRA (n=199)	IRA et ARDS (n=37)	IRA sans ARDS (n=162)
Survie à un mois	49%	30%	54%

Tableau 3

Sur l'ensemble des 199 patients traités par épuration extra-rénale, une analyse multivariée de Cox donne comme facteurs prédictifs de mortalité l'âge, le sexe, le taux d'urée avant traitement et la présence d'un ARDS.

L'adjonction du score APACHE II dans cette même analyse multivariée fait disparaître l'ARDS comme facteur prédictif de mortalité.

Facteurs influençant la mortalité des patients cumulant ARDS et IRA

Vu la haute mortalité des patients avec IRA et ARDS, nous avons essayé de déterminer les différences entre les patients survivants et décédés dans ce groupe.

En plus des facteurs habituels (âge, sexe, scores de gravité), nous avons recherché des comorbidités spécifiques et leur impact sur la survie de ces patients, à savoir la présence d'une cirrhose, d'une immunosuppression et d'une maladie oncologique active. Finalement nous avons relevé l'influence du moment de présentation de l'ARDS par rapport à l'IRA.

Les résultats sont compilés dans le tableau 4.

	Survie (n=10)	Décès (n=27)	p
Sexe n %	9F, 1H 90%, 10%	5F, 22H 18%, 82%	0,001
Age (ans), Moy (DS)	52(16)	61 (11)	0,049
Présence diabète %	2/10 20%	5/27 19%	0,941
SOFA, Moy (DS)	12(5)	12(5)	0,79
APACHE II, Moy (DS)	27(7)	29 (10)	0,137
Urée avant (umol/l), Moy (DS)	24 (14)	30 (14)	0,818
Créat avant (mmol/l), Moy (DS)	298 (120)	337 (176)	0,373
Poids (kgs), Moy (DS)	65 (18)	72 (13)	0,177

Tableau 4

Survenue de l'ARDS

L'ARDS s'est présenté après l'IRA uniquement chez sept patients par opposition aux trente autres qui ont soit développé les deux pathologies simultanément ou qui ont développé l'ARDS d'abord.

Sur les sept patients ayant développé l'ARDS dans un second temps seuls deux ont survécus.

Sexe des patients

Sur les dix femmes que nous avons étudiées, neuf ont survécu à un mois. Par opposition, sur les vingt trois hommes, seul un a survécu.

Cette différence de survie en femmes et hommes est significative.

Âge des patients

L'âge des patients a été comparé dans les deux groupes. Les survivants sont significativement plus jeunes que les patients décédés.

La présence de diabète, les scores de SOFA et APACHE II à l'admission aux soins intensifs, les valeurs d'urée et de créatinine à la mise en suppléance rénale ainsi que le poids ne se sont pas révélés significativement différents entre les patients survivants et les patients décédés.

En analyse univariée l'âge et le sexe ressortent comme des facteurs distinguant les survivants des non survivants.

Les variables mesurées ont été introduites dans une analyse de COX multivariée.

La seule variable ressortie comme significative a été le sexe ($p=0,001$), l'âge étant alors tout juste non significatif ($p=0,06$).

Comorbidités

Les comorbidités plus rares ont été décrites sans analyse statistique stricte vu leur faible fréquence.

Quatre patients présentaient une cirrhose avérée lors de leur séjour. Les quatre sont décédés à un mois.

Nous avons retrouvé six patients souffrant d'une maladie oncologique active (atteinte organe solide ou hématologique), les six sont décédés à un mois.

Cinq patients présentaient une immunosuppression acquise à leur arrivée. Il s'agissait de trois patients greffés et de deux patients atteints du virus HIV.

Un des patients greffé a survécu à un mois, de même qu'un patient HIV.

Les deux patients greffés qui sont décédés étaient des patients greffés médullaires.

	Immunosuppression	Cirrhose	Maladie oncologique
Survivants n	2	0	0
Décédés n	3	4	6
Total n	5	4	6

Tableau 5

Causes de décès des patients cumulant IRA et ARDS

Les causes de décès sont diverses chez nos patients mais nous avons retrouvé dans une grande majorité des cas un retrait thérapeutique comme cause immédiate de décès avec 18 arrêts thérapeutiques sur 27 décès. Les autres décès sont survenus lors d'arrêts cardio-respiratoires, de troubles du rythme malin, d'hypoxémie réfractaire ou autre événement aigu. Nous avons retrouvé un seul arrêt thérapeutique dû à un trauma cérébral majeur aux soins intensifs de chirurgie, le reste des causes de décès était similaire dans les deux unités.

La décision d'arrêt thérapeutique prise par les intensivistes se justifiait dans chaque cas soit du fait d'une impasse thérapeutique aiguë due par exemple à hypotension réfractaire aux amines ou à une impossibilité de ventilation. Les autres retraits thérapeutiques se justifiaient par une impasse plus globale liée au nombre d'organes défaillants ou plus rarement au pronostic global du patient selon ses comorbidités.

V. Discussion des résultats :

199 patients requérant une thérapie de remplacement rénal dont 37 souffraient également d'un ARDS ont été inclus et suivis dans le cadre d'une étude prospective randomisée comparant la survie à un mois des patients en insuffisance rénale aigue mis au bénéfice soit d'une hémofiltration continue, soit d'une hémodiafiltration continue (en voie de soumission par le service de néphrologie). Les dossiers des patients avec ARDS ont été ensuite revus de façon rétrospective pour notre étude.

Mortalité:

La mortalité globale des patients en IRA est importante dans notre collectif (50% à un mois environ) et comparable aux données actuelles de la littérature.^{27,28,29}

La mortalité des patients en IRA avec un ARDS est encore plus élevée puisqu'elle est de 71% à un mois. La différence est statistiquement significative ($p < 0,001$) et s'explique par le cumul de deux pathologies graves avec un probable effet synergique.^{25,26,67}

L'IRA génère en effet des difficultés de contrôle volémique qui peuvent favoriser une mauvaise évolution de l'ARDS et de l'oxygénation des patients.^{25,26} On essaye en effet de garder une volémie plutôt basse chez ces patients pour ne pas majorer encore la fuite capillaire au niveau pulmonaire. Par ailleurs l'hypoxémie dont les patients en ARDS souffrent, même si elle est plus ou moins rapidement corrigée par la ventilation mécanique et les techniques de ventilation spécifiques, est un facteur pouvant probablement aggraver une IRA par ischémie rénale ou en tous les cas retarder sa récupération⁶⁷.

Il est important de noter que le groupe IRA et ARDS n'est pas en tous points semblable au groupe IRA. Plusieurs variables diffèrent significativement entre les deux groupes (cf. tableau 1).

Nous avons donc cherché à savoir si ces différences expliquent la surmortalité du groupe de patients avec ARDS.

Les patients présentant un ARDS ont un âge moins avancé. Une des raisons est probablement le fait qu'une partie des patients plus âgés présentant ces deux pathologies ne sont pas mis en traitement par l'équipe soignante étant donné l'implication des traitements et le pronostic réservé que l'on connaît. Cette différence d'âge n'explique pas la moins bonne survie des patients avec ARDS puisqu'un âge moins avancé devrait donner un avantage de survie.

Les taux de créatinine mesurés avant la mise en dialyse sont significativement plus bas dans le groupe des ARDS. A nouveau cela n'explique pas leur surmortalité puisque des taux de créatinine plus bas sont plutôt considérés comme facteurs de bon pronostic. En revanche cette donnée est intéressante puisqu'elle tend à montrer que les patients avec ARDS ont peut être été mis en suppléance rénale plus précocement que les autres. Ceci peut se comprendre si l'on pense que le contrôle de la volémie de ces patients est capital afin de diminuer la transsudation pulmonaire. Les intensivistes ont donc besoin d'une ultrafiltration plus précoce. En effet les apports engendrés par les traitements (antibiotiques, amines) et la nutrition sont très importants et surpassent rapidement la capacité d'élimination d'un rein déjà altéré.

Néanmoins la différence n'est pas significative pour le taux d'urée qui est probablement un meilleur paramètre que celui de créatinine pour juger de la précocité de la mise en dialyse.

La présence d'un sepsis (définition, cf. méthodes) se retrouve plus fréquemment chez les patients atteints simultanément des deux pathologies. Cette surreprésentation de sepsis chez les patients avec ARDS pourrait faire suspecter que la différence de mortalité y est liée. On sait en effet que la mortalité de l'IRA dans un contexte septique est plus haute que dans l'IRA

en général³¹ et il en est de même pour la mortalité dans l'ARDS liée au sepsis¹². Nous avons donc analysé nos données afin de déterminer si cette différence d'incidence de sepsis pouvait expliquer la différence de survie entre les deux groupes. Cela n'est pas le cas puisque le sepsis n'est pas un facteur prédictif de mortalité indépendant en analyse multivariée.

Finalement, les scores de SOFA et d'APACHE II sont différents entre les deux groupes. Il paraît logique que les patients qui cumulent un ARDS et une IRA aient des scores de SOFA et d'APACHE II plus élevés puisque les défaillances rénales et respiratoires sont prises en compte dans leur calcul (cf. appendice 1). Néanmoins ces scores ont été calculés à l'admission aux soins intensifs et les différences entre les deux groupes sont peut être sous estimées par ce fait.

Nous avons alors réalisé une analyse multivariée pour savoir si le fait d'avoir un ARDS était un facteur de mortalité en soit ou si les différences observées expliquent seules la différence de mortalité.

L'ARDS est un facteur clairement significatif ($p=0,03$) en analyse de COX multivariée incluant le sexe, l'âge des patients, leurs valeurs d'urée et de créatinine à la mise en traitement, la présence d'un diabète et le poids. Dans cette analyse l'âge et le sexe se révèlent aussi des facteurs prédictifs indépendants.

Néanmoins, si l'on réalise la même analyse multivariée mais cette fois en ajoutant comme paramètres le score d'APACHE II, la présence d'ARDS ne reste pas prédictive de la mortalité à 28 jours alors que l'âge et le sexe le demeurent.

La présence d'ARDS et la gravité des scores sont des variables qui se recoupent expliquant probablement que l'ARDS seul ne reste pas significatif puisque le fait d'avoir une ARDS implique des scores plus élevés. Cela témoigne également du fait que les patients ont une atteinte systémique sévère qui explique dans son ensemble un pronostic défavorable. En effet comme mentionné plus haut, les différentes études s'intéressant à la mortalité de l'IRA et de l'ARDS mentionnent l'importance de la mortalité liée à des facteurs extérieurs à l'organe dysfonctionnant et qui dépendent de la sévérité de l'atteinte systémique^{16,17,18,28,38}.

Cela nous rapporte également au concept de défaillance d'organe multiples évoqué plus haut et dont l'ARDS et l'IRA font partie. On peut alors se dire que le fait de présenter un ARDS dans le contexte d'une IRA est le marqueur d'une atteinte systémique plus sévère et probablement un élément d'une dysfonction systémique mise en évidence lors du calcul du score APACHE. L'ARDS en soit seul ne serait donc pas de façon évidente un facteur marqueur de mortalité chez un patient en IRA mais sa présence témoignerait d'une plus grande gravité d'atteinte globale avec déjà deux dysfonctions d'organes.

Si on compare nos données à celles retrouvées dans la littérature, on voit que la mortalité de notre série est également plus élevée que la mortalité moyenne des patients atteints d'ARDS. Nous n'avons pas pu, dans cette recherche, comparer notre groupe à des patients atteints d'ARDS sans IRA à Genève, mais on peut admettre que la mortalité des patients pris en charge localement est équivalente aux centres internationaux, c'est-à-dire entre 40 et 60% globalement, ce qui est inférieur à celle de 70% que l'on constate ici.

Ceci pourrait témoigner du fait que l'IRA en elle-même ajoute un risque supplémentaire de mortalité chez les patients de soins intensifs, y compris ceux en ARDS mais comme mentionné plus haut cela pourrait simplement témoigner du fait que nos patients présente au moins deux dysfonctions d'organe ce qui les met dans une catégorie à plus mauvais risque.⁶³

A noter que nos chiffres se trouvent dans les valeurs décrites dans les quelques articles s'intéressant à la combinaison de l'insuffisance rénale et respiratoire⁵⁶. Ce sont par ailleurs les premiers chiffres établis à Genève.

L'incidence de l'ARDS dans une population de soins intensifs nécessitant une thérapie de remplacement rénal est loin d'être négligeable. Dans la population des insuffisances rénales aiguës, la combinaison des deux pathologies approche 20%. Ceci souligne l'importance d'étudier cette sous population et contribue à faire penser qu'une dysfonction commune pourrait relier ces deux pathologies et ce au niveau systémique (sepsis) ou cellulaire (canaux ioniques)⁶⁶.

Facteurs prédictifs de mortalité des patients atteints d'ARDS et d'IRA

Le pronostic médiocre à un mois du sous-groupe de patients présentant un ARDS et une IRA peut également faire poser la question de l'intérêt de la poursuite du traitement et de sa futilité éventuelle chez des patients présentant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic.

En effet le taux de survie à un mois est de 29% dans cette sous population pour un coût de traitement extrêmement élevé. Néanmoins, les patients qui récupèrent d'une IRA aux soins intensifs ont un excellent pronostic de récupération rénale fonctionnelle^{28,44}. De même les patients souffrant d'un ARDS ont une récupération respiratoire quasi-totale. Même si des séquelles persistent, leur qualité de vie reste bonne à moyen terme après l'événement aigu¹¹.

Nous avons recherché quels sont les paramètres qui pourraient prédire une mortalité augmentée dans ce sous-groupe.

Age

En analyse univariée, les patients survivants aux deux pathologies sont significativement plus jeunes.

Certaines études ont déjà évoqué le fait qu'un avancé âge est un facteur de mauvais pronostic que ce soit dans l'ARDS ou l'IRA séparément^{12,4,5}.

Cela peut paraître au fond assez logique que des patients plus âgés ont un potentiel de survie moins bon. Néanmoins deux études se sont particulièrement penchées sur ce problème chez des patients en ARDS et respectivement en IRA^{20,40}. Elles mentionnent la possibilité d'une attitude moins agressive chez les patients plus âgés et un facteur de confusion que sont les comorbidités de ces patients. Ces éléments expliqueraient selon les auteurs une bonne partie de la différence de mortalité observée habituellement.

Il est vrai que le retrait thérapeutique est l'une des causes fréquente de décès chez nos patients. Néanmoins, en revoyant les dossiers des patients, il nous paraît que l'âge était peu évoqué comme motif de retrait de soutien thérapeutique.

Nous observons que l'âge ne reste tout juste pas un facteur significatif en analyse multivariée ($p=0,063$).

Cette absence de différence en analyse multivariée peut probablement s'expliquer du fait que ces patients âgés présentaient des scores de gravité plus élevés ou alors qu'il s'agissait majoritairement d'hommes. A noter que le score APACHE II prenant l'âge en compte et dès lors tout patient plus âgé à situation égale présente un score plus élevé.

L'âge seul ne peut donc pas être pris comme facteur décisionnel de « non traitement » puisque ce facteur ne prédit pas à lui seul une mortalité plus haute. Nos résultats vont dans le sens d'une mortalité plus élevés chez des patients âgés, due en fait à d'autres facteurs confondants. A noter qu'un biais de sélection existe probablement puisque tous les patients âgés ne sont pas sélectionnés pour bénéficier d'un traitement lourd de ventilation et de remplacement

extracorporel. Finalement nous ne pouvons exclure que la différence aurait été significative en analyse multivariée avec un collectif plus important.

Scores APACHE et SOFA

Les autres paramètres étudiés sont les scores de SOFA et d'APACHE II à l'entrée aux soins intensifs. Ces index mesurent la gravité des atteintes globales de patients à un moment donné. Ces scores sont connus comme étant de bons marqueurs de comparaison de la gravité des patients et parfois de mortalités dans les unités de soins intensifs. Ils sont par ailleurs décrits comme facteurs pronostics de la survie des patients en IRA dans plusieurs études^{36,37}. Néanmoins d'autres travaux ne retrouvent pas ce lien avec le score APACHE et la mortalité dans l'IRA^{39,70}.

Dans le sous-groupe des patients avec ARDS et IRA, les scores moyens ne diffèrent pas entre les survivants et les patients décédés. A noter que nous disposons d'un petit collectif seulement et qu'il est envisageable qu'avec un nombre de patients plus important, nous aurions noté une différence significative.

Des scores de ce type ne prennent pas en compte tous les aspects des patients (notamment le traitement) et sont des scores mesurés à un point fixe du séjour uniquement. Dans notre étude ils ont été mesurés à l'entrée en soins intensifs ce qui n'est probablement pas le moment le plus adéquat pour déterminer le pronostic de nos patients. Une mesure des scores lors de la mise en dialyse serait probablement plus pertinente. Ces scores servent mieux à comparer des populations de patients que des individus entre eux^{71,72} et ont mieux été validés chez des patients chirurgicaux. Leur valeur en terme de pronostic dans l'IRA est d'ailleurs controversée.^{39,70}

Ils sont donc de toute façon peu utiles au lit du patient pour savoir si une suppléance extrarénale est futile.

Poids des patients

Une étude récente a montré que les patients présentant une obésité (définie comme un BMI à plus de 27) ont un pronostic moins bon que les autres⁷³.

Nous avons alors comparé les poids des patients survivants et de ceux décédés mais n'avons pas trouvé de différence significative même si la moyenne de poids est plus basse chez les survivants. Nous ne disposons pas des tailles des patients ce qui limite l'analyse au seul poids et peut fausser l'analyse.

Valeurs d'urée et de créatinine à la mise en traitement

Ces valeurs ne sont pas de bons indicateurs de la mortalité chez nos patients. Elles ne sont par ailleurs pas toujours reconnues pour être des valeurs prédictives de mortalité dans l'IRA^{28,34,36,37}. Nos résultats confirment donc les données de la littérature.

Sexe des patients et mortalité :

Un des facteurs qui s'est avéré de façon surprenante et intéressante clairement significatif est le sexe des patients. En effet, on trouve une nette différence de pronostic entre les femmes et les hommes avec un très net avantage de survie pour les premières.

Cet avantage persiste même si l'on réalise une analyse multivariée et n'est donc pas attribuable à des différences d'âge ou de gravité de score d'arrivée.

Certaines études expérimentales sur des animaux corroborent ce rôle délétère des hormones masculines pour la survie dans le sepsis⁷⁴. D'autres études cliniques ont infirmé une différence de mortalité dans le sepsis.^{75,76} Par ailleurs une grande étude rétrospective au moins mentionne également un bénéfice de survie pour les femmes en ARDS, même si on ne retrouve pas ce facteur dans les autres études citées auparavant.⁷⁷ Une surreprésentation masculine est également parfois retrouvée lors d'ARDS. De même une surmortalité chez les patients de sexe masculin a été notée dans certaines études sur l'IRA.³⁹

Il est en tous les cas intéressant de voir que dans notre petit collectif cette variable est nettement significative alors qu'il n'y a aucune évidence de différence de prise en charge hospitalière.

Ce point mériterait d'autres études pour confirmation.

Par ailleurs on constate une surreprésentation masculine franche dans notre groupe. Ceci est parfois décrit dans l'ARDS mais aussi dans le sepsis en général. Nos patients cumulant ARDS et IRA étant tous considérés comme septiques, la surreprésentation masculine semble logique si l'on croit ces données⁷⁶.

Diabète :

La présence de diabète n'est, dans notre étude, pas un facteur prédictif de mortalité à un mois. Il est à nouveau difficile d'extrapoler trop de conclusions sur un résultat négatif dans un petit groupe. Néanmoins le diabète n'est pas connu comme facteur prédictif de mortalité chez les patients avec ARDS ou IRA dans la littérature^{4,5,6,1328,34,36,37} et on ne trouve à notre connaissance pas d'études montrant un pronostic globalement plus mauvais pour des patients diabétiques en milieu de soins intensifs. Par contre on sait actuellement que le contrôle aigu de la glycémie que ce soit chez des patients diabétiques ou non est un facteur prédictif de complications types sepsis, IRA, ARDS⁴⁷.

Le diabète est particulièrement bien contrôlé actuellement dans les unités de soins intensifs (glycémie entre 4 et 6 visées) ce qui expliquerait peut-être qu'il n'y ait pas de surmortalité « aiguë » puisque l'on met tous les patients à égalité sur le plan du contrôle de la glycémie.

Nous avons également étudié la mortalité dans des sous groupes qui sont connus pour leur différence de pronostic global et plus particulièrement lors d'insuffisance rénale aiguë ou d'ARDS en milieu de soins intensifs. Il s'agit des patients présentant une cirrhose, une tumeur active ou une immunosuppression. Ces trois conditions ont souvent été évoquées comme des facteurs de mauvais pronostic.

Cirrhose :

Quatre de nos patients présentent une cirrhose connue lors de leur hospitalisation. Les quatre patients sont décédés à un mois. La différence de mortalité est significative mais le nombre de patient est si petit qu'il est difficile d'en tirer des généralités. Néanmoins une mise en place de thérapie invasive chez les patients qui présentent une IRA et un ARDS dans un contexte de cirrhose est discutable au vu de ces résultats et des données de la littérature.

On sait en effet que la mortalité des patients cirrhotiques est très importante lorsqu'ils sont admis en milieu de soins intensifs, puisqu'elle s'élève de 35 à plus de 60% selon les séries^{78,79}. Par ailleurs l'insuffisance rénale aiguë est connue comme un facteur aggravant encore la mortalité intra-hospitalière des patients cirrhotiques, tandis que la ventilation

mécanique et l'utilisation d'amines aggravent la mortalité durant le séjour en soins intensifs^{78,55}.

En cas d'IRA et d'ARDS surajouté leur pronostic est donc catastrophique.

Ceci est attesté par la littérature puisque plusieurs auteurs démontrent un pronostic catastrophique des patients cirrhotiques présentant plusieurs dysfonctions d'organe, notamment une IRA et recommandent une réévaluation de la situation et des manœuvres à effectuer au cas par cas en fonction de cela.^{80,81,82,83}

Nous n'avons pas analysé le stade de Child de la cirrhose au vu du petit nombre de patients et de l'absence de survivants.

Immunosuppression :

Une immunosuppression acquise se retrouve chez cinq patients, trois greffés et deux patients atteints du virus d'immunodéficience humaine (HIV).

La survie est de deux patients sur cinq à un mois, un patient HIV positif et un greffé. Les deux patients greffés décédés étaient de récents greffés médullaires.

Ces chiffres, même petits, font penser que la mortalité de ces patients ne peut être d'emblée considérée comme trop haute et que des thérapies agressives se justifient.

Néanmoins la présence d'une immunosuppression a été associée avec un pronostic altéré dans la défaillance respiratoire et ce dans un grand collectif, même si cela ne se retrouvait pas spécifiquement dans ce travail chez les patients avec un diagnostic d'ARDS.³

De nombreuses études ont été menées sur le pronostic des patients HIV positifs admis dans des unités de soins intensifs.

Les études réalisées avant l'introduction des traitements antiviraux efficaces (HAART) faisaient état de hauts chiffres de mortalité à court et moyen terme, surtout chez les patients en défaillance respiratoire^{84,85}.

Néanmoins la mortalité en aigu de ces patients semble actuellement avoir diminué sans pour autant être clairement connue⁸⁶, même si cela reste controversé⁸⁷, et leur survie au plus long cours est meilleure. Cette amélioration semble coïncider avec l'introduction du HAART. De nombreux patients admis en milieu de soins intensifs ne bénéficient néanmoins pas de traitements antiviraux, soit qu'ils aient été inefficaces ou mal tolérés soit qu'ils n'aient pas encore été débutés. Le rôle du HAART dans cette évolution n'est pas complètement élucidé mais le spectre des pathologies présentées par les patients semble avoir changé avec l'arrivée de ces traitements.

En tous les cas le pronostic à moyen terme de ces patients n'est plus considéré comme catastrophique et une prise en charge thérapeutique agressive semble justifiée, à moduler probablement selon le stade de la maladie de base.

Finalement les deux patients greffés qui sont décédés étaient des greffés médullaires. Ceci reflète la très haute mortalité attribuée aux patients greffés médullaires nécessitant une ventilation mécanique reportée dans la littérature⁸⁸.

Dans notre étude, un seul patient était un greffé d'organe solide. Celui-ci avait bénéficié d'une greffe rénale quelques années auparavant et a survécu à son séjour. Cette donnée ne nous permet pas de tirer de conclusions sur le devenir des greffés d'organe solide souffrant d'un ARDS et d'une IRA.

Néanmoins, il existe quelques données dans la littérature portant sur des collectifs de patients greffés d'organe solide nécessitant un séjour aux soins intensifs à distance de leur greffe. Leur survie est dans ces circonstances très dépendante du type d'organe greffé, ce qui est

probablement lié au degré d'immunosuppression requis. Les pathologies infectieuses occupent en effet une place majeure dans la mortalité de ces patients lorsqu'ils sont admis en milieu intensif. Deux études^{89,90} montrent que les patients greffés pulmonaires ont une mortalité élevée s'élevant à 37% lorsqu'ils sont admis en milieu intensif pour quelque raison que ce soit, mortalité nettement aggravée par la nécessité d'une ventilation. Les greffés rénaux et hépatiques semblent avoir une survie moyenne en milieu intensif beaucoup plus favorable⁹¹, similaire à la population globale des patients en soins intensifs mais toujours moins bonne lors de la nécessité d'une ventilation.

En définitif on ne peut tirer de conclusions dans notre collectif sur le pronostic des patients greffés présentant un ARDS et une IRA. Les données de la littérature qui ne décrivent pas spécifiquement des patients cumulant un ARDS et une IRA, font penser que le pronostic des greffés d'organe solide est meilleur que celui des greffés médullaires, mais dépend encore du type d'organe greffé.

Maladie oncologique :

La présence d'une maladie oncologique active se retrouve chez six de nos patients, que ce soit des patients atteints de tumeurs solides ou hématologiques. Les six patients sont décédés à un mois.

Ces patients présentaient une maladie active au sens d'un processus oncologique soit dépassé soit en traitement mais non en rémission lors du séjour en milieu intensif.

La mortalité des patients dits oncologiques a été bien étudiée dans l'idée de savoir si leur pronostic était très différent d'une population générale en milieu de soins intensifs^{92,93}.

Actuellement la question de savoir s'il y a une indication à admettre certains patients oncologiques en milieu intensif ne se pose plus et le pronostic à court terme de ces patients est en amélioration et se rapproche de la mortalité générale en soins intensifs, en restant néanmoins de 10 à 20 % plus haute^{92,93}.

Néanmoins certaines situations sont connues pour aggraver ce pronostic et la présence d'une ventilation mécanique est souvent évoquée, de même que l'IRA^{92,93,94}. La présence d'un ARDS diagnostiqué aggrave encore le pronostic des patients oncologiques ventilés⁹³.

On comprend donc que la mortalité des patients oncologiques que nous avons étudié et qui présente un ARDS et une IRA est extrêmement haute, même s'il est difficile de se fier au petit nombre étudié.

La discussion de la justification des moyens investis pour cette catégorie de patients doit bien sûr se poser en fonction de chaque situation particulière et du désir du patient mais en sachant que leur pronostic à court terme est très précaire s'ils présentent une nécessité de ventilation et une IRA concomitante comme nos patients⁹⁴.

VI. Conclusions :

Nous avons confirmé une mortalité importante liée à l'IRA en soins intensifs, mortalité similaire à celle décrite dans la littérature.

Le sous groupe analysé des patients en IRA et souffrant en plus d'un ARDS présente une mortalité de 71 % à un mois. Ce chiffre est un des premiers chiffres reporté à notre connaissance pour cette association de pathologies.

Nos données, tirées d'un collectif de trente sept patients, mettent en évidence le sexe masculin comme seul facteur prédictif indépendant de mortalité à court terme, mais il est à souligner que le collectif est restreint.

Certains patients semblent néanmoins avoir un pronostic catastrophique dans cette situation. En effet la présence d'une cirrhose ou d'une maladie oncologique active est associée à une mortalité très élevée dans notre collectif, même si le nombre de patients étudiés reste extrêmement petit. Ces données semblent aller dans le sens des données actuelles de la littérature.

VII. REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier pour leur aide précieuse lors de la réalisation de ce travail

le Dr. Patrick Saudan, médecin adjoint, Service de Néphrologie, HUG

le Dr. Jérôme Pugin, médecin adjoint agrégé, Service des soins intensifs de médecine

le Dr. Jacques-André Romand, Médecin adjoint agrégé, Service des soins intensifs de chirurgie

M. Georges Robin, informaticien, Services des soins intensifs de médecine et chirurgie, HUG.

Annexe 1 : scores

Les scores de gravité sont des outils développés pour comparer la gravité des patients hospitalisés en milieu de soins intensifs.

Ces scores sont nombreux et sont par ailleurs souvent remis à jour.

On sait par ailleurs que ces scores ne sont pas toujours de bons prédicteurs de mortalité en dehors du milieu de patients dans lesquels ils ont été développés puisqu'ils ne prennent pas en compte les différences de prise en charge entre autres.

Le score d'APACHE II ou Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II est un score qui se calcule par l'addition de plusieurs variables avec une clé de calcul confidentielle.

Les variables prises en compte font partie de trois catégories qui sont les variables physiologiques, l'âge et les comorbidités.

Dans la première catégorie se trouvent des variables telles que la température, la pression artérielle, les paramètres de chimie (sodium, potassium, créatinine, hématoците, globule blancs, bicarbonates et pH) et le glasgow coma scale. L'âge donne alors des points ainsi que les comorbidités présente à l'admission comme les maladies hépatiques, rénales, respiratoires et l'immunosuppression.

Toutes ces données sont pondérées selon une méthode de calcul et le résultat final est un score utilisé entre autre pour comparer les gravités des patients en soins intensifs.

Le score de SAPS est lui uniquement composé par la catégorie des variables physiologiques utilisés dans le score d'APACHE sans tenir compte de l'âge ou des comorbidités.

Finalement le score de SOFA ou sequential organ failure assesement a été défini en 1996 pour évaluer l'atteinte d'organe chez des patients en sepsis puis a été validé pour l'ensemble des patients de soins intensifs y compris les traumatisés.

Il se compose de la mesure de six scores d'atteinte d'organe suivants : la respiration avec la mesure du rapport PaO₂ sur FiO₂, la coagulation via le nombre de plaquettes, le foie par la mesure de la bilirubine, le rein selon les taux de créatinine sanguins et la diurèse, le système cardiovasculaire selon les tensions et l'utilisation d'amines et finalement le système nerveux central avec le score de glasgow. Pour chaque organe, la dysfonction est gradée de 0 à 4 selon son intensité et l'addition des points donne alors le score.

Ce score est donc une mesure du nombre et de la gravité des dysfonction d'organes⁵⁹.

VIII. REFERENCES

- ¹ G. Bernard, A. Artiga et al., The American European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination, *Am J Respir Crit. Care Med.* 1994;149:818-24
- ² A. Bersten, C. Edibam et al., Incidence and mortality of ALI and the ARDS in three Australian states, *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:443-448
- ³ O. Luhr, K., Antonsen et al., Incidence and mortality after acute respiratory distress syndrome in Sweden Denmark, and Iceland, *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1849-1861
- ⁴ L. Hudson, K. Steinberg, Epidemiology of Acute lung Injury and ARDS, *Chest.* 1999;116:74S-82S
- ⁵ J.L. Vincent, S. Akça, The Epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients, *Chest* 2002;121:1602-1609
- ⁶ K. Lewandowski, J. Metz et al., Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany, *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1121-5
- ⁷ L. Ware, M. Matthay, The acute respiratory distress syndrome, *N Engl J of Med* 2000;342:1337-48
- ⁸ L. Hudson, J. Milberg et al., Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med* 151;293-301
- ⁹ E. Estenssoro, A. Dubin et al., Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome, *Crit Care Med* 2002;30:2450-6
- ¹⁰ T. Davidson, G. Rubenfeld et al., The effect of acute respiratory distress syndrome on long-term survival, *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;160:1838-42
- ¹¹ M. Herridge, A. Cheung et al., One year outcomes in survivors of the Acute respiratory distress syndrome, *N Engl J of Med* 2003;348:683-693
- ¹² J.A. Millberg, D.R. Davis, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome; 1983-1993 1995;273:306-9
- ¹³ M. Suchyta, T.P. Clemmer, The acute respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors, *Chest* 1992;101:1074-1079
- ¹⁴ M. Suchyta, J. Ormes et al., The changing face of organ failure in ARDS, *Chest* 2002;124:1871-9
- ¹⁵ P. Krafft, P. Friedrich, The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations, *Int Care Med* 1996;22(6):519-529
- ¹⁶ A. Montgomery, M. Stager et al., Causes of mortality in patients with the acute respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9
- ¹⁷ K. Steinberg, L. Mc Hugh et al., Causes of mortality in patients with the acute respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis* 1985;147:A347
- ¹⁸ M. Ferring, J.L. Vincent et al., Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure?, *Eur Respir J* 1997;10:1297-1300
- ¹⁹ M. Monchi, F. Bellenfant et al., Early predictive factors of survival in the acute respiratory syndrome, *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1076-1081
- ²⁰ M. Suchyta, T. Clemmer, Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome, *Chest* 1997;111:1334-1339
- ²¹ P. Jolliet, J.B. Thorens, J.C. Chevrolet, Syndrome de détresse respiratoire aigue, *Pneumologie* 1997;6-040-P-05
- ²² The acute respiratory distress syndrome network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, *N Eng J Med* 2000;342:1301-1308
- ²³ L. Gattinoni, G. Tognoni et al., Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure, *N Engl Journal of Med*, 2001;345:568-573
- ²⁴ G. Meduri, A. Headley et al., effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving respiratory distress syndrome, *JAMA* 1998;280:159-165
- ²⁵ R. Simmons, G. Berdine et al., Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis* 1987;134:924-9
- ²⁶ H. Humphrey, J. Hall et al., Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure, *Chest* 1990;97:1176-80
- ²⁷ F. Liano, J. Pascual, epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicentric community-based study. Madrid Acute renal failure study group, *Kidney Int* 1996;50:811-818

-
- ²⁸ A de Mondonça, JL Vincent et al. , Acute renal failure in the ICU :risk factors and outcome evaluated by the SOFA score, *Int care Med* 2000 ; 26:915-921
- ²⁹ L. Cole, R. Bellomo et al., A prospective , multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a “closed” ICU system, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:191-196
- ³⁰ PY Martin, JC Chevrolet et al., Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study, *Am J Kidney Dis*, 1994; 24: 806-12
- ³¹ E. Hoste, N. Lameire et al. , Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU : Predictive factors, incidence, comorbidity and outcome, *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 14 :1022-1030
- ³² L. wan, R. Bellomo et al., The pathogenesis of septic acute renal failure, *Curr Opin crit care* 2003; 496-502
- ³³ R. Bonegio and W. lieberthal, Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure, *Curr Opin Nephrol hypertens* 2002 ; 11 :301-8
- ³⁴ F. Brivet, D. Kleinknecht et al., Acute renal failure in intensive care units Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality, *Crit Care Med* 1996;24:192-198
- ³⁵ JT McCarthy, Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive care unit: a tale of two eras, *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 117-26
- ³⁶ R. Parker, J. Himmerfarb et al., Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: Results of a multicenter study, *Am J Kidney Dis* 1998;32:432-43
- ³⁷ H. Neveu, D. Kleinknecht et al., Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicenter study. The French study group on acute renal failure, *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-299
- ³⁸ D. D’avila, n. Cendoroglo et al., Acute renal failure needing dialysis in the intensive care unit and prognostic scores, *Ren fail.* 2004;26;59-68
- ³⁹ R. Mahta, M. Pascual et al., Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure, *JAMA* 2002 ;288 :2547-2553
- ⁴⁰ K. Akposso, A. Hertig et al., Acute renal failure in patients over 80 years old:25 years’ experience, *Int Care Med* 2000;26:400-406
- ⁴¹ G. Clermont, C Acker et al., Renal failure in the ICU:Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes , *Kidney Int* 2002;62:986-996
- ⁴² PG. Metnitz, cG Krenne et al., Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients, *Crit Care Med* 2002;30:2156-2157
- ⁴³ P Barette, V Soares, Acute renal failure: clinical outcome and causes of death, *Ren Fail* 1997;19:253-257
- ⁴⁴ M. Korkeila, E. Ruokonen et al., Costs of care long term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care, *Int Care Med.*, 2000;26:1824-31
- ⁴⁵ C Bouman, H. Oudemans-Van Straaten et al., Effects of early high volume continuous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective randomised trial, *Crit care Med* 2002;30:2205-11
- ⁴⁶ R. Shreier, W. Wang, Acute renal failure and sepsis, *New Engl J Medicine*, 2004;351:159-69
- ⁴⁷ Van der Berghe G, Wouters P et al., Intensive insulin therapy in critically ill patients, *n Eng J Med* 2001, 345:1359-67
- ⁴⁸ J Lewis, MM salem et al., Atrial natriuretic factor in acute renal failure. Anaritide acute renal failure study group, *Am J Kidney Disease* 2000;36:767-74
- ⁴⁹ N. Lameire, A. De Vries et al. , Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure, *Curr Opin Crit Care* 2003; 9 :481-490
- ⁵⁰ JA Kellum, DC Angus et al., Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis, 2002;28:29-37
- ⁵¹ S Kresse, H Schlee et al., Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure, 1999;72:75-8
- ⁵² G. Rialp, A. Rlogan et al., Prognostic indexes and mortality in critically ill patients with acute renal failure treated with different dialytic techniques, *Ren Failure* 1996;18:667-75
- ⁵³ M. Tonelli, B. Manns et al., 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;40:1097-99
- ⁵⁴ M. Braused, T. Neumann et al., Effect of filtration volume of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of patients with acute renal failure in intensive care units, *Crit care Med* 2003;31:841-6
- ⁵⁵ C. Ronco, R. Bellomo et al., Effects of different doses in continuous venovenous hemofiltration on outcome of acute renal failure, *Lancet* 2000;355:26-30
- ⁵⁶ JS Noble, FN MacKirdy et al., Renal and respiratory failure in scottish ICUs, *Anesthesia* 2001;56:124-127
- ⁵⁷ EA Deitch, Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992;216:117-134
- ⁵⁸ G. Bernard, JL. Vincet et al., Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for sever sepsis, *N Eng J Med* 2001 ; 344 :699-709

-
- ⁵⁹ JL. Vincent, R. Moreno et al., for the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine, THE SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 1996;20:422-9
- ⁶⁰ U. Janssens, C. Graf et al., Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Sequential Organ Failure Assessment*. *Int Care Med*. 2002; 26:1037-45
- ⁶¹ M. Antonelli, R. Moreno et al., Application of SOFA score to trauma patients. *Sequential Organ Failure Assessment*, *Int Care Med*, 1999; 25:389-94
- ⁶² F. Lopes Ferreira, D. Bota et al., Serial Evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients, *JAMA* 2001; 286: 1754-8
- ⁶³ H. Flaatten, S. Gjerde et al., Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure, *Crit Care* 2003; 7: R72-77
- ⁶⁴ B. Kalender, M. Erk et al., The effect of renal transplantation on pulmonary function, *nephron* 2002; 90:72-7
- ⁶⁵ A. Kramer, G. Postler et al., Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability, *Kidney Int* 1999;55:2362-7
- ⁶⁶ H. Rabb, Z. Wang et al., Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels, 2003;63:600-606
- ⁶⁷ Y. Imai, J. Parodo et al., Injurious mechanical ventilation and end organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome, *JAMA* 2003, 289:2104-2112
- ⁶⁸ C. Chien, L. King et al., Mechanism underlying combined acute renal failure and lung injury in the intensive care unit, in Ronco, Bellomo et al., *Sepsis, Kidney and Multiple Organ Dysfunction*, *Contrib Nephrol.*, Karger 2004 vol 144, pp 53-62
- ⁶⁹ O. Gurkan, C. Donnell et al., Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice, *Am J Physiol* 2003; 285: 710-8
- ⁷⁰ D. d'Avila, N. Cendoroglo et al., Acute renal failure needing dialysis in the intensive care unit and prognostic scores, *Ren Fail* 2004;26:59-68
- ⁷¹ M. Antonelli, R. Moreno et al., Application of SOFA score to trauma patients, *Int Care Med* 1999; 25:389-94
- ⁷² M. Cappuzzo, V. Valpodi et al., Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single center population, *Int Care Med* 2000 ;26 :1779-85
- ⁷³ C. Goulenok, M. Monchi et al., Influence of overweight on ICU mortality, *Chest* 2004;125:1441-5
- ⁷⁴ G. Lozonsky, T. Kriston et al., Male gender predisposes to development of endotoxic shock in the rat, *Cardiovasc Res* 2000;47:183-91
- ⁷⁵ D. Angus, W. Linde-Zwirble et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10
- ⁷⁶ G. Martin, D. Mannino et al., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, *N Engl J Med* 2003;348:1546-54
- ⁷⁷ M. Moss and D. Mannino, race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality during 20 years (1979-96), *Crit Care Med* 2002 ;30 :1907-9
- ⁷⁸ A. Aggarwal, J.P. Ong et al., Predictors of Mortality and Resource Utilization in Cirrhotic Patients Admitted to the medical ICU, *Chest* 2001; 119:1489-97
- ⁷⁹ R. Shellman, W. Fulkerson et al., Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit, *Crit Care Med* 1988 ; 16 :671-8
- ⁸⁰ YC Chen, MH Tsai et al., Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure, *Clin Nephrol* 2004 ; 61:111-8
- ⁸¹ Y. Arabi, Q. Ahmed et al., Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 333-339
- ⁸² MH Tsai, YC Chen et al., Organ system failure scoring system can predict hospital mortality in critically ill cirrhotic patients, *J Clin Gastroenterology*, 2003; 37:251-7
- ⁸³ M. Wehler, J. Koroska et al., Short term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems, *Hepatology* 2001;34: 255-61
- ⁸⁴ G. Nickas and R. Wachter, Outcomes of Intensive Care for Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection, *Arch Intern Med* 2002 ;160 :541-7
- ⁸⁵ V. De Paolo, B. Millstein et al., Outcome of Intensive care in patients with HIV Infection, *Chest* 1995 ;107 :506-10
- ⁸⁶ A. Morris, J. Creasman et al., Intensive care of Human Immunodeficiency Virus-infected Patients during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy, *Am J Resp Crit Care Med* 2002 ; 166 : 262-7
- ⁸⁷ B. Vincent, JF. Timsit et al., Characteristics and Outcomes of HIV-infected patients in the ICU: Impact of the Highly active antiretroviral treatment area, *Int Care Med* 2004; 30:859-66

⁸⁸F. Kroschinsky, m. Weise et al., Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies, *Intensive Care Med* 2002 ;28 :1294-1300

⁸⁹ Dhadjiliadia, M. Steele et al., Outcome of lung transplant patients admitted to the medical ICU, *Chest* 2004; 125:1040-1045

⁹⁰ C. Pitrantomi, O. Minai et al., Respiratory failure and sepsis are the major causes of ICU admissions and Mortality in survivors of lung transplants, *Chest* 2003 ;123 :504-509

⁹¹ A. Kogan, P. Singer et al., Readmission to an intensive care unit following liver and kidney transplantation: a 50 month study, *Transplant Proc* 1999; 31: 1892-1893

⁹²G. Maschmeyer, F.-L. bertschat at al., Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during 2-year period, *Eur Journ cancer*, 2003;39:783-92

⁹³ J. Kress, J. christenson et al., Outcomes of critically ill cancer patients in a University Hospital Setting, *Am J Respir Crit care Med*, 1999 ; 160 :1957-61

⁹⁴ J. Groeger, J. Glassman et al., Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive car unit (ICU) management, *Support Care Cancer* 2003;11:686-95