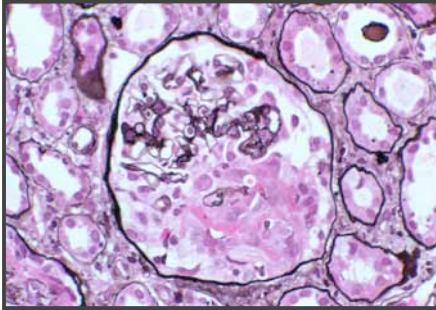
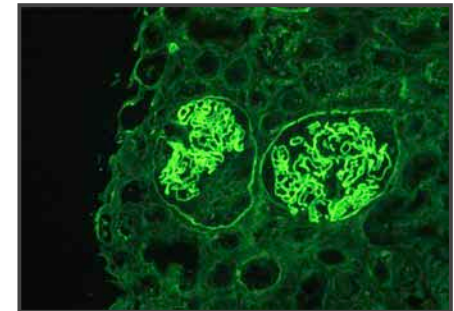


**XIIème Journée de Réanimation de Picardie
Amiens Mai 2009**



Traitement médical de l'Insuffisance Rénale Aiguë en réanimation

Gabriel Choukroun



**Service de Néphrologie – Médecine Interne - Hémodialyse – Réanimation – Transplantation
INSERM ERI-12
CHU Amiens et Université Jules Verne**

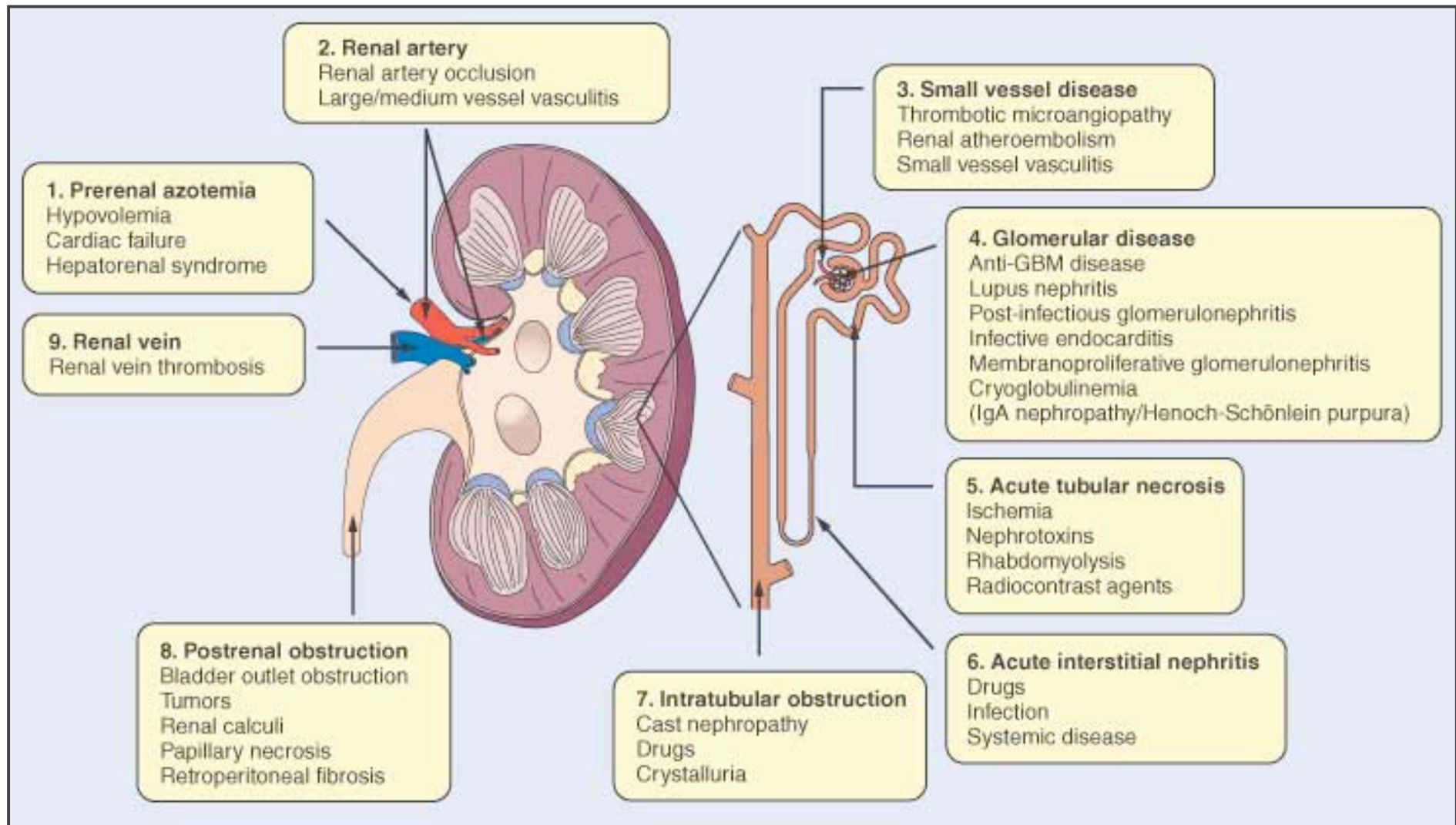
Épidémiologie en unité de soins intensifs

- **Incidence** **5 à 20 % des patients**
- **Environ 10 % des patients requièrent l'EER**
- **Sepsis modéré** **20 % d'IRA**
- **Sepsis sévère** **50 % d'IRA**
- **Très nombreuses co-morbidités**
- **IR irréversible chez 5 à 15 % des patients**
- **Mortalité** **40 à 60 %**

Conséquences

- **Rétention de métabolites azotés**
- **Hyperkaliémie**
- **Acidose métabolique**
- **Rétention hydrosodée**
- **Retentissement général sur les autres appareils**

Principales causes d'insuffisance rénale aiguë



Facteurs de risque de développer une IRA en USI

- **Déplétion hydrosodée**
- **Insuffisance cardiaque**
- **Insuffisance hépatocellulaire**
- **Prescription de médicaments néphrotoxiques**
- **Utilisation de produits de contraste iodée**
- **Sepsis et état de choc**
- **Chirurgie récente**
- **Ventilation artificielle**
- **Néphropathie préexistante**
- **Hémopathies malignes**

Insuffisance rénale aiguë en réanimation

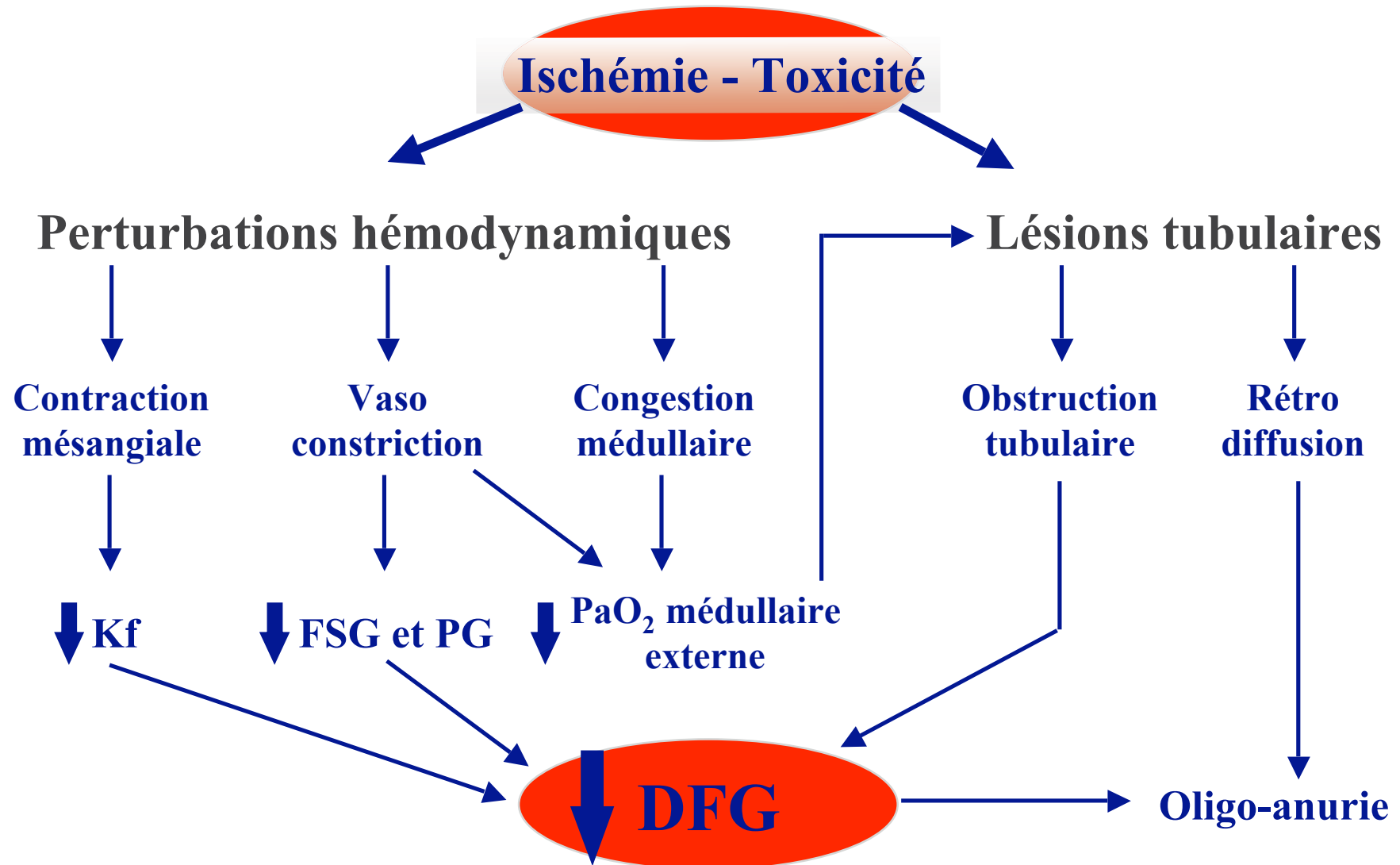
- **Insuffisance rénale fonctionnelle**
- **Nécrose tubulaire aiguë**

Nécrose tubulaire aiguë

- **Cause la plus fréquente d'IRA organique en réanimation**
- **35 % d'origine septique**
- **25 % post-chirurgicale**
- **Hypotension et état de choc**
- **Toxiques et médicamenteuses**

Physiopathologie de l'IRA par NTA

Ischémie et toxique

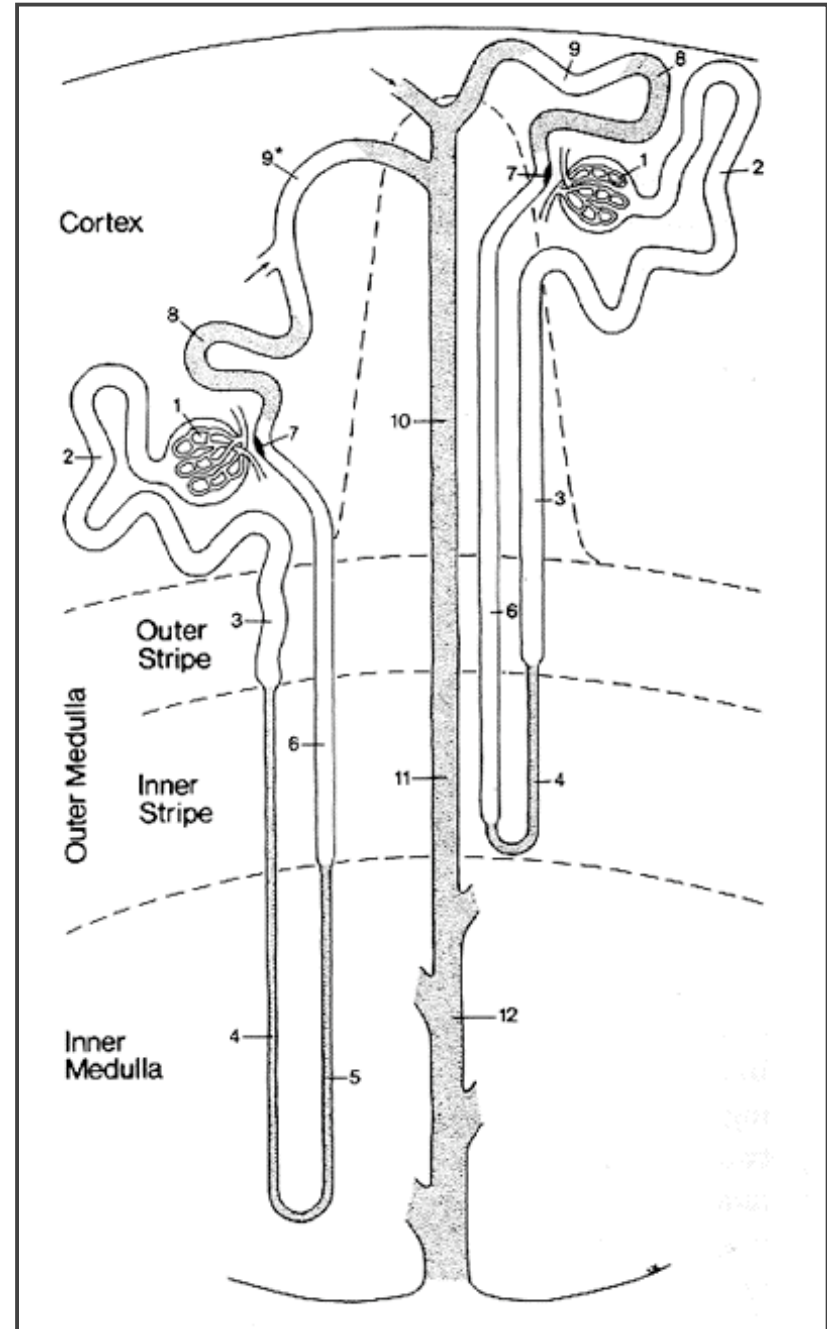


Anatomie fonctionnelle rénale

$\text{PaO}_2 : 50 \text{ mm Hg}$

$\text{PaO}_2 : 20 \text{ mm Hg}$

$\text{PaO}_2 : 10 \text{ mm Hg}$

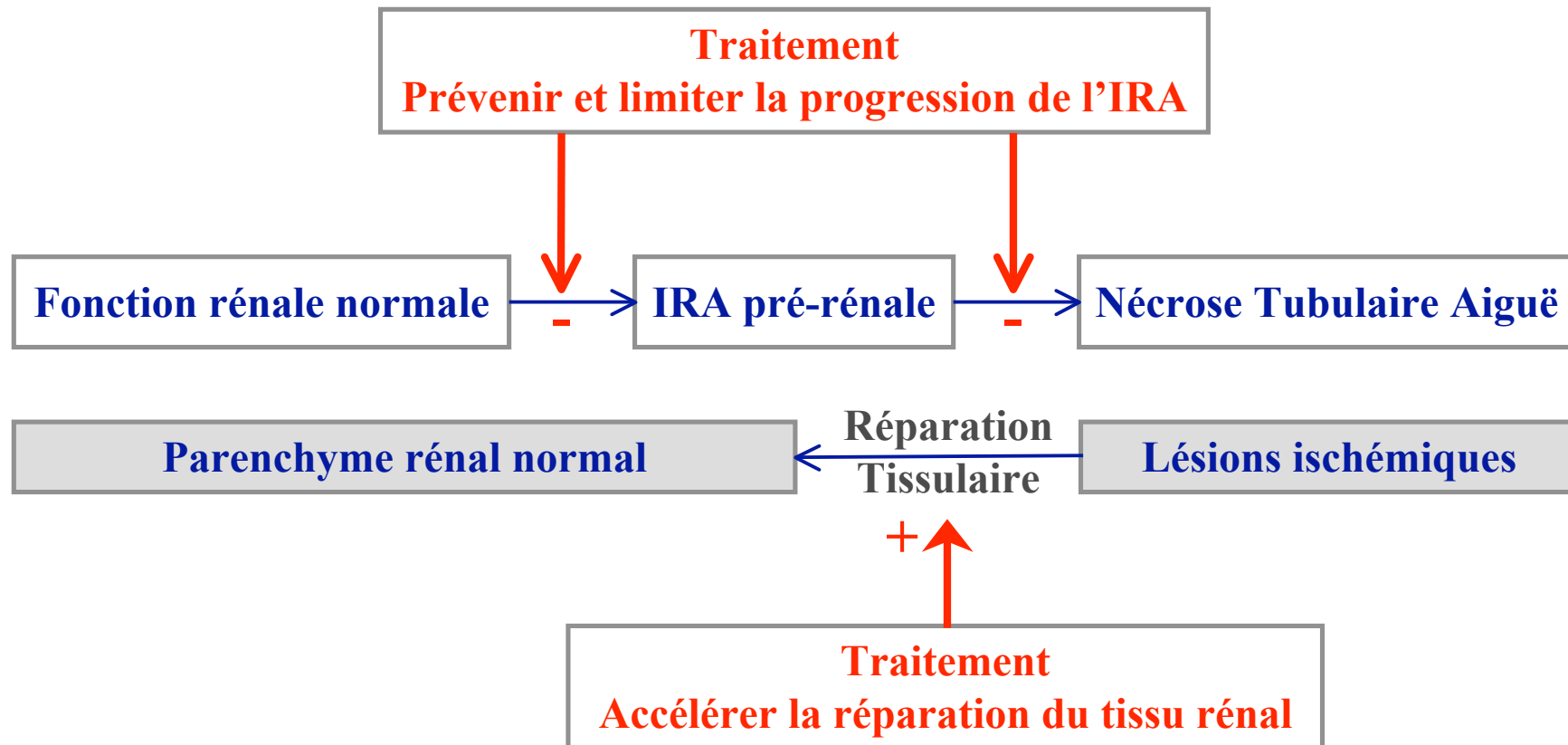


Traitement médical de l'insuffisance rénale aiguë

Objectifs thérapeutiques

- **Restaurer l'homéostasie et corriger les anomalies métaboliques**
Rétention hydrosodée, hyperkaliémie, acidose métabolique, ...
- **Assurer la survie dans de bonnes conditions**
Prévenir les complications, décubitus, infections, ...
- **Préserver le potentiel de récupération rénale**
Eviter hypotension, les agents néphrotoxiques, ...
- **Maintenir un état nutritionnel satisfaisant**
- **Faciliter la suppléance des autres fonction vitales**
Hémodynamique, respiratoire, ...

Le traitement médical de l'insuffisance rénale aiguë



Principales mesures thérapeutiques proposées dans l'insuffisance rénale aiguë

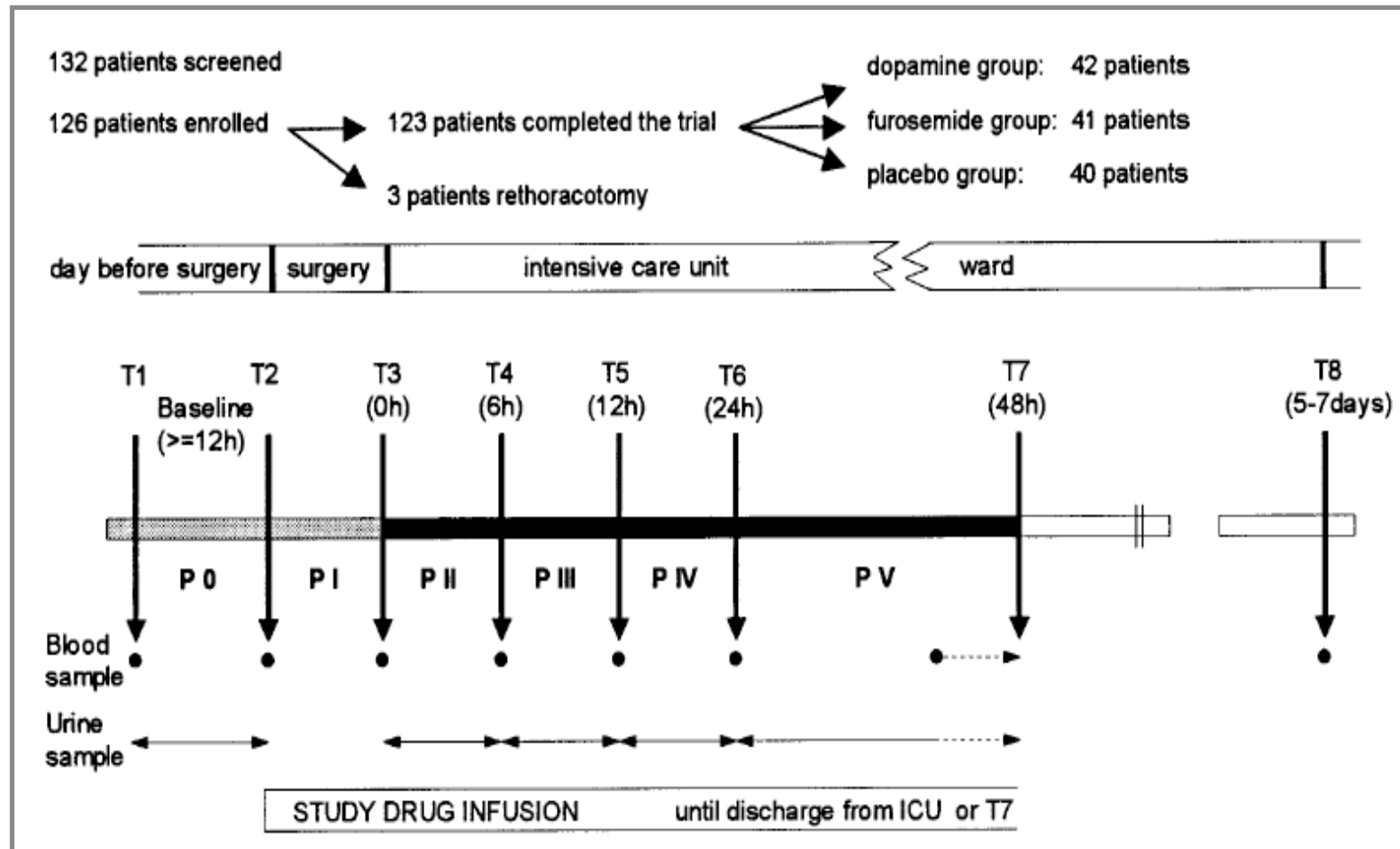
- **Expansion volémique**
- **Médicaments vasopresseurs et inotropes positifs**
- **Vasopressine**
- **Dopamine et dérivés**
- **Diurétiques et Mannitol**
- **Peptide atrial natriurétique et Urodilatine**
- **Antagonistes des récepteurs à l'endothéline**
- **Inhibiteurs des canaux calciques voltages dépendants**
- **IGF-1**

Effets théoriques bénéfiques des diurétiques de l'anse dans l'IRA

- **Vasodilatation de l'artériole afférente (PGE)**
 - **Flux plasmatique glomérulaire**
 - **Débit filtration glomérulaire**
- **Diminution de la réabsorption de NaCl par l'anse de Henlé**
 - **Flux tubulaire**
 - ⚡ **Obstruction intraluminaire dans les NTA**
 - ⚡ **Concentration de myoglobine dans le tubule**
- **Diminution des dépenses métaboliques des cellules tubulaires**
 - **Oxygénation des cellules de la médullaire interne**
 - Accélère la régénération des cellules tubulaire**

Prévention de l'IRA en chirurgie cardiaque

Study Design

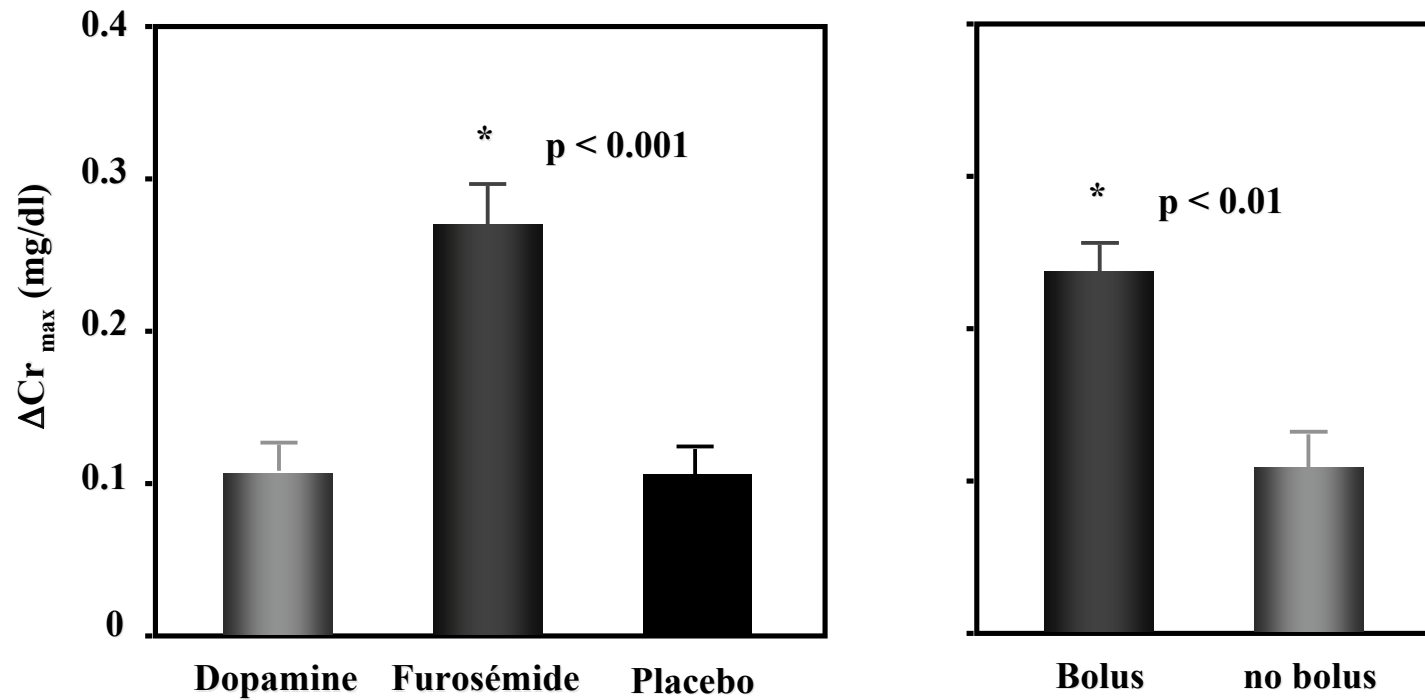


Prévention de l'IRA en chirurgie cardiaque

Données démographiques

	Dopamine	Furosémide	Placébo
n	42	41	40
Age	63 ± 10	63 ± 10	65 ± 10
Sexe (%) M/F	27/14	27/13	30/12
LV dysfonction	10	13	9
Pontage/Valves	33/8	27/10	27/13
Diurèse bloc	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.8 *	0.9 ± 0.5
Durée séjour ICU/Hôpital	2.2/14	1.7/17	2.4/12
Mortalité hospitalière	0	4	1

Prévention de l'IRA en chirurgie cardiaque



ΔCr_{max} : Augmentation maximum de Pcr par rapport à la valeur de départ

Prévention de l'IRA induite par les produits de contraste iodés

Données démographiques

CHARACTERISTIC	SALINE (N = 28)	MANNITOL AND SALINE (N = 25)	FUROSEMIDE AND SALINE (N = 25)
Age (yr)	67±11	60±13	63±13
Sex (M/F)	23/5	19/6	12/13
Weight (kg)	79.4±13.5	77.1±17.1	76.4±13.8
Blood pressure (mm Hg)	132/77±18/12	132/73±18/12	129/72±13/10
Serum creatinine (mg/dl)	2.1±0.54	2.1±0.64	2.1±0.59
Diabetes mellitus	14	13	14
Congestive heart failure	8	8	6
Diuretic therapy	13	13	13
Calcium-channel-antagonist therapy	18	15	14
Dose of contrast agent (ml)	125±45	130±56	132±48
Dose of iodine (g)	43±16	43±18	44±17

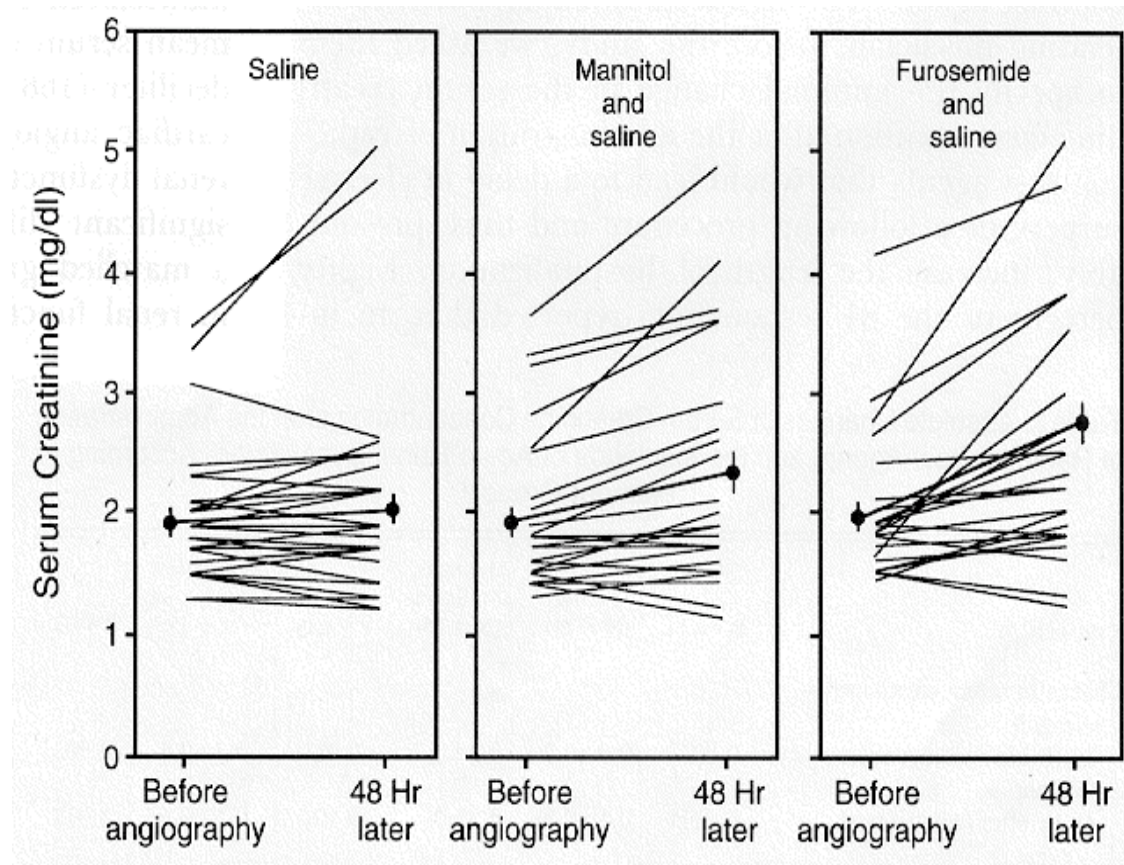
Prévention de l'IRA induite par les produits de contraste iodés

Incidence de l'IRA après produits de contraste iodés

VARIABLE	P VALUE	SALINE (N = 28)	MANNITOL AND SALINE (N = 25)	P VALUE	FUROSEMIDE AND SALINE (N = 25)	P VALUE
Change in serum creatinine — mg/dl						
24 Hr after radiocontrast agent	0.003 [†]	0.0±0.2	0.2±0.2	0.01 [‡]	0.3±0.4	0.002 [‡]
48 Hr after radiocontrast agent	0.021 [†]	0.1±0.5	0.3±0.4	0.10 [‡]	0.5±0.6	0.01 [‡]
Incidence of acute renal dysfunc- tion — no. of patients (%)	0.05 [§]	3 (11)	7 (28)	0.16 [¶]	10 (40)	0.02 [¶]

Prévention de l'IRA induite par les produits de contraste iodés

Fonction rénale avant et après administration de produits iodés



Effets rénaux de la dopamine

Intérêt potentiel dans l'IRA

Activation des récepteurs δ , α et β

1 à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ par voie IV

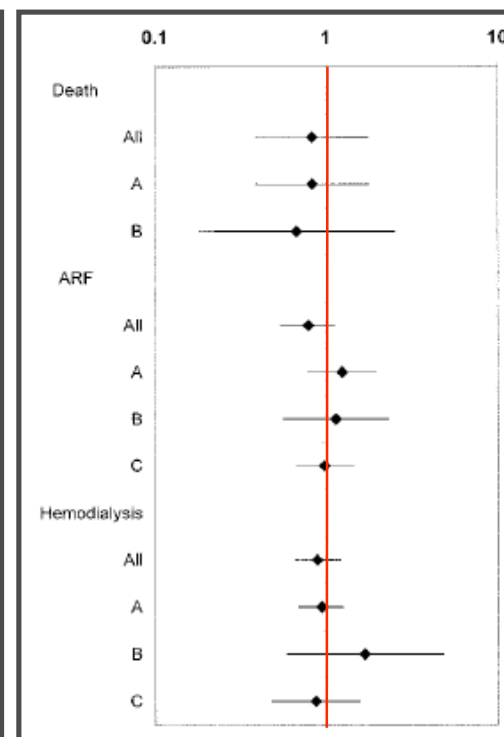
Vasodilatation des artérioles préglomérulaires

Augmentation de l'excrétion sodée

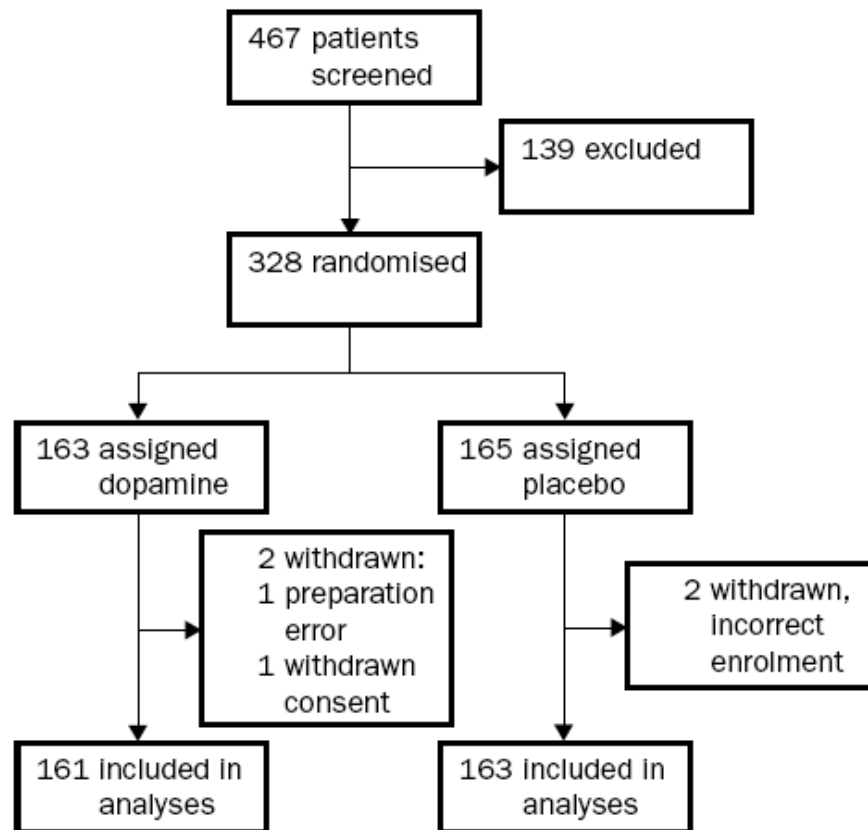
Intérêt de la dopamine dans l'IRA

Résultat d'une méta-analyse de 24 essais cliniques

Study No.	Death				Renal Failure				Hemodialysis			
	Treatment		Control		Treatment		Control		Treatment		Control	
	Dead	Alive	Dead	Alive	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
1	4	7	—	—	3	4	—	—	3	8	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	4	48	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—	19	6	19	6
6	5	19	—	—	—	—	—	—	6	18	—	—
7	—	—	—	—	2	17	4	11	2	17	4	11
10	0	9	0	14	0	4	8	0	0	4	5	3
14	3	19	2	23	—	—	—	—	1	21	1	25
15	3	71	5	63	—	—	—	—	5	69	5	63
16	1	19	2	18	—	—	—	—	—	—	—	—
17	—	—	—	—	8	4	—	—	3	9	—	—
21	0	25	0	24	0	25	0	24	0	25	0	24
22	—	—	—	—	5	10	6	9	—	—	—	—
23	2	28	4	26	10	20	7	23	2	26	6	20
25	—	—	—	—	2	8	—	—	—	—	—	—
29	2	16	0	19	1	17	0	19	—	—	—	—
30	0	13	0	10	0	10	0	13	—	—	—	—
32	0	12	1	12	—	—	—	—	—	—	—	—
34	0	21	0	21	1	20	0	21	1	20	0	21
44	—	—	—	—	0	20	10	10	0	20	0	20
47	1	13	0	6	0	14	2	4	—	—	—	—
48	2	0	1	0	0	2	1	0	0	2	—	—
53	—	—	—	—	5	28	12	27	—	—	—	—
56	—	—	—	—	10	10	6	14	4	32	0	36
57	—	—	—	—	6	37	8	47	5	38	10	45
Total	23	272	15	236	53	250	64	222	55	363	50	274



Intérêt de la dopamine utilisée à faible dose chez les patients en IRA

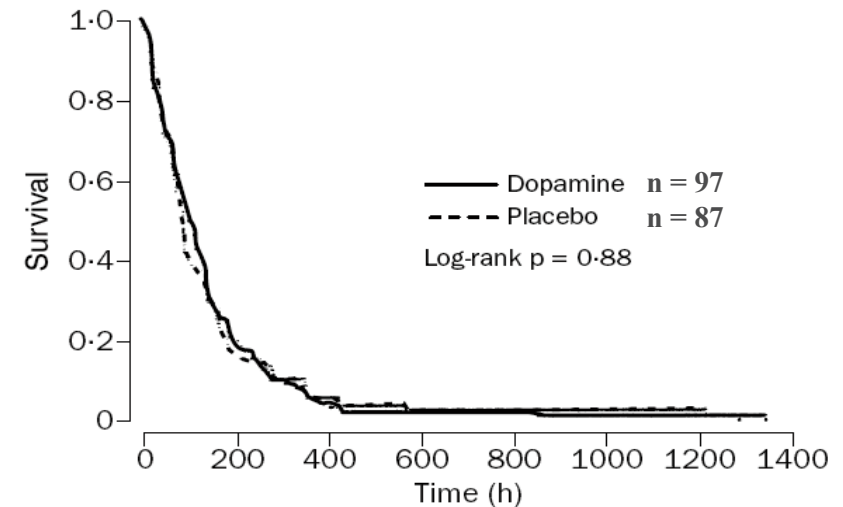


Characteristic	Dopamine (n=161)	Placebo (n=163)
Demography		
Age (years)*	63 (15)	61 (17)
Male/female†	94/67	102/61
Condition		
Admission APACHE II score*	21 (6)	21 (8)
Admission SAPS II score*	43 (14)	45 (16)
APACHE II score at start of infusion*	18 (7)	18 (7)
SAPS II score at start of infusion*	40 (15)	41 (15)
Shock‡ at start of infusion†	93	102
On ventilator at start of infusion†	138	141
Type of admission†		
Respiratory, medical	32	25
General, surgical	30	35
Vascular, surgical	19	16
Cardiac, surgical	12	12
Multiple trauma	8	14
Cardiac, medical	4	12
General, medical	13	6
Haematology/oncology	8	7
Gastrointestinal, medical	7	6
Thoracic, surgical	5	6
Other, medical	8	9
Other, surgical	15	15
Renal characteristics		
Pre-renal renal dysfunction†	152	154
Nephrotoxic component†	9	9
Baseline creatinine (µmol/L)*	183 (85)	182 (81)
Baseline urea (mmol/L)*	14.3 (7.5)	14.4 (7.1)
Oliguria†	109	113
Haemodynamics		
Mean arterial pressure (mm Hg)*	80 (15)	80 (16)
Central venous pressure (mm Hg)	14 (8)	13 (7)

Intérêt de la dopamine utilisée à faible dose chez les patients en IRA

	Dopamine (n=161)	Placebo (n=163)	Difference (95% CI)
Serum concentrations*			
Peak creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	245 (144)	249 (147)	4 (-28 to 36)
Peak urea (mmol/L)	20 (10)	23 (12)	3 (-0.8 to 6.8)
Increase in creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	62 (107)	66 (108)	4 (-21 to 29)
Increase in urea (mmol/L)	6 (8)	7 (9)	1 (-1 to 3)
Number of patients with event			
Creatinine concentration >300 $\mu\text{mol/L}$	56	56	0 (-16 to 16)
Renal replacement therapy	35	40	5 (-10 to 20)
Urine output (mL/h)*			
Baseline	37 (40)	50 (59)	13 (-1 to 27)
After 1 h	71 (81)	72 (77)	1 (-20 to 22)
After 24 h	96 (101)†	92 (72)†	4 (-19 to 27)
After 48 h	99 (83)†	109 (95)†	10 (-11 to 31)

Temps jusqu'à récupération de la fonction rénale



The use of low-dose dopamine for the treatment or prevention of acute renal failure cannot be justified on the basis of available evidence and should be eliminated from routine clinical use

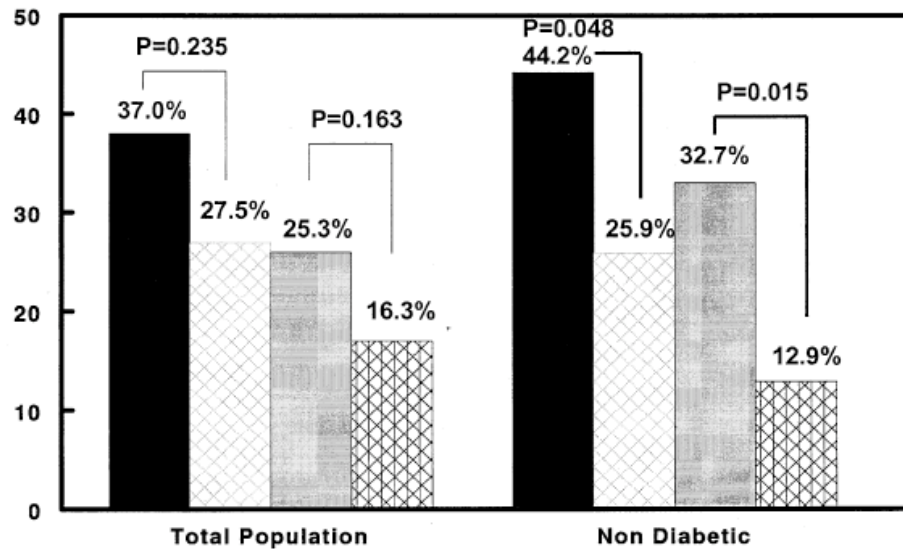
Fenoldopam dans le management de l'IRA

Cause	Placebo	Fenoldopam
Postoperative cardiac surgery	24/75 (31 %)	30/80 (38 %)
Other thoracic	10/75 (13 %)	6/80 (8 %)
Heart/lung transplantation	6/75 (8 %)	1/80 (4 %)
Postoperative abdomen	4/75 (5 %)	8/80 (10 %)
Left ventricular dysfunction	3/75 (4 %)	3/80 (4 %)
Hypotension	25/75 (33 %)	28/80 (35 %)
Infection/sepsis	7/75 (9 %)	9/80 (11 %)
RCN	7/75 (9 %)	8/80 (10 %)
Drug toxicity	1/75 (1 %)	1/80 (1 %)

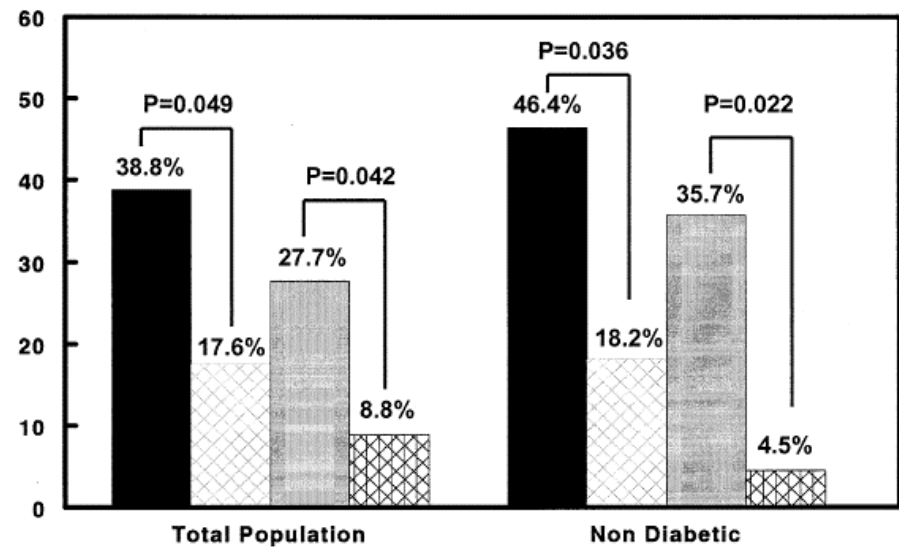
Demographics data	Placebo (n = 75)	Fenoldopam (n = 80)
Mean age	62 ± 1.67	64 ± 1.94
Central venous pressure (cm H ₂ O)	11.9 ± 0.7	10.2 ± 0.6
Baseline creatinine (µmol/l)	110 ± 18	104 ± 11
Peak creatinine day 3 (µmol/l)	200 ± 9	180 ± 18
MAP (mmHg)	87 ± 10	83 ± 11
Urine volume (ml/24 heures)	B D3 2779 3976	3000 3257
Diabetes mellitus	21/75 (28 %)	27/80 (34 %)
Creatinine > 133 µmol/l	23/75 (31 %)	23/80 (29 %)
Oliguria	16/75 (21 %)	10/80 (13 %)

Fenoldopam dans le management de l'IRA

Incidence (%) Death or Dialysis 21 days in the whole population

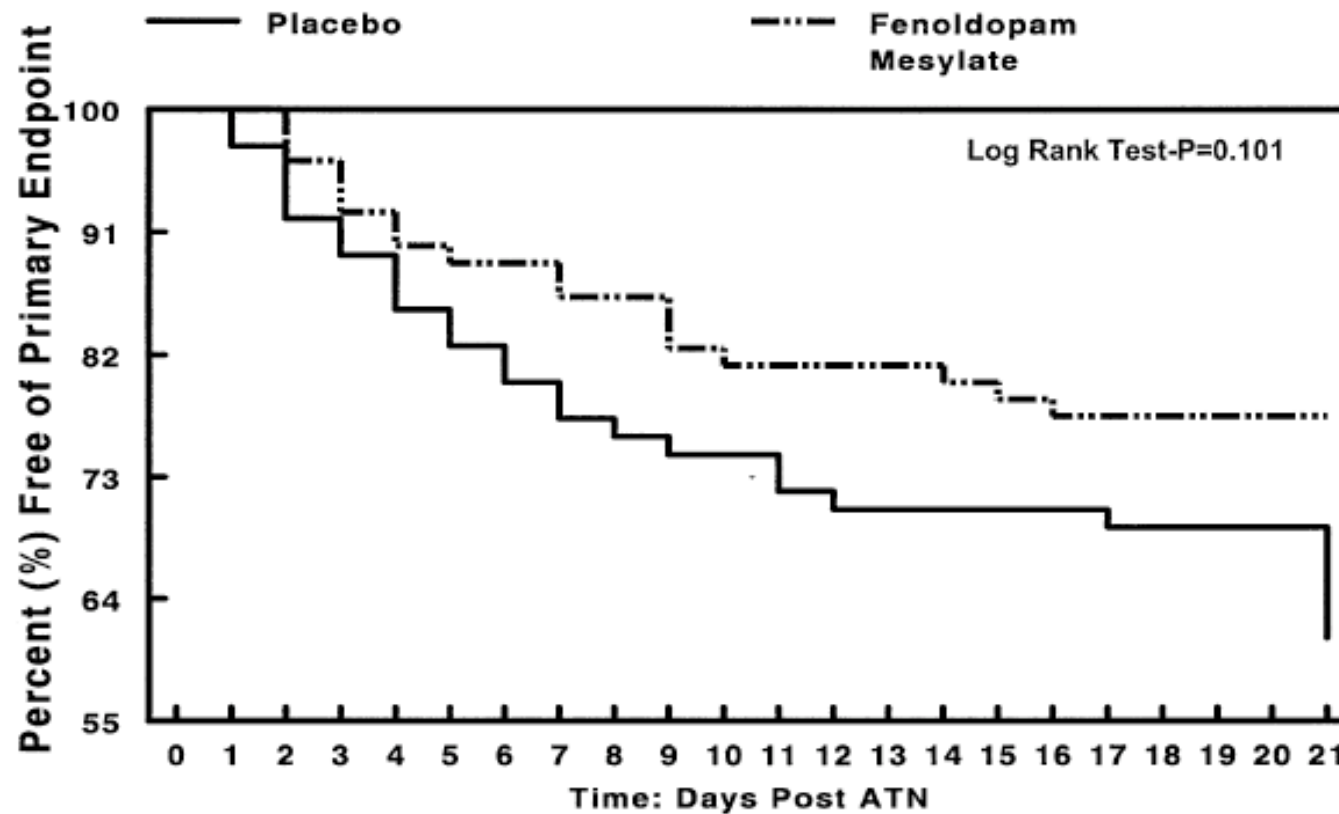


Incidence (%) Death or Dialysis 21 days in post-cardiothoracic surgery patients



Fenoldopam dans le management de l'IRA

Kaplan-Meier curve of patients reaching the primary end point over time in the placebo and fenoldopam mesylate groups.



Furosémide dans le management de l'IRA

Historique

	1966 - 1969			1969 - 1972	
	Control	Furosémide		Control	Furosémide
		Progressive	Fixed		
n	13	15	19	19	39
Patients D ≥ 400 ml	53.8 %	73.3 %*	57.8 %	47.3 %	71.7 %*
Total anuria (d)	15.0 ± 7.6	5.7 ± 1.7*	11.7 ± 3.2	14.0 ± 2.4	7.4 ± 4.1*
Time to D ≥ 2l/j (d)	21.8 ± 7.4	9.7 ± 3.4*	17.0 ± 2.8	19.6 ± 7.5	10.6 ± 5.2*
No of Dialysis	8.8 ± 5.0	2.8 ± 1.7*	6.8 ± 2.8	9.2 ± 4.4	4.8 ± 4.6*
Mortality	53.8 %	53.8 %	47.3 %	57.8 %	46.1 %

1966 - 1969

1969 - 1972

Progressive : 100 to 2000 mg/d

2000 mg/d

Fixed : 600 mg/d

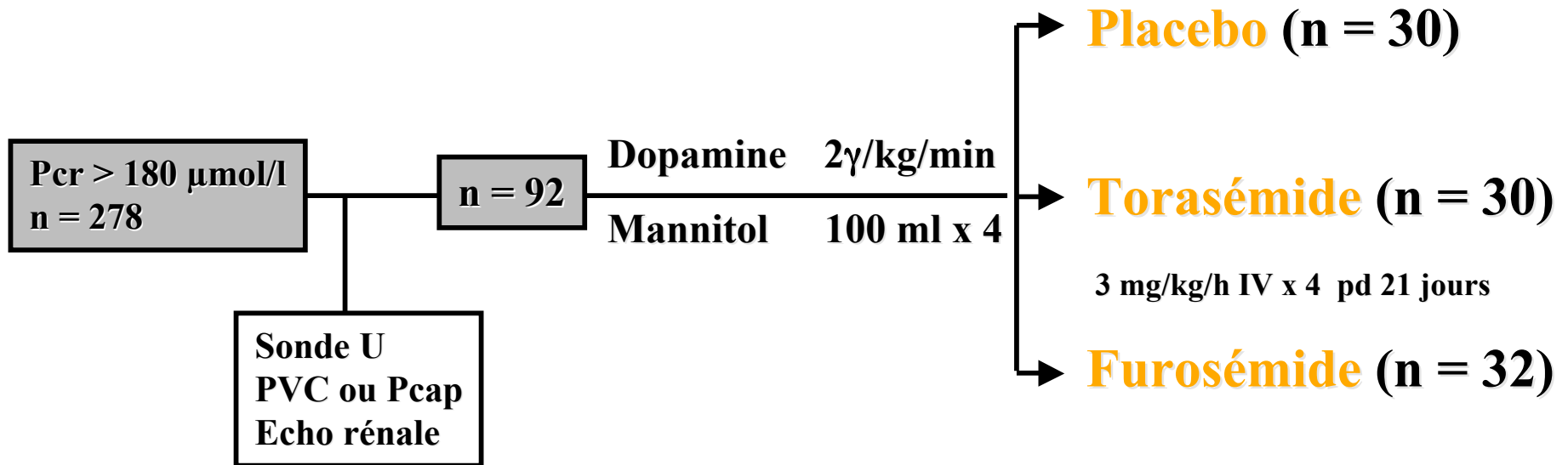
Furosémide dans le management de l'IRA

	Contrôle (n = 33)		Furosémide (n = 33)	
	n	moyenne	n	moyenne
Durée anurie (V < 100 ml/j)	19	10.6 ± 1.1	21	8.4 ± 1.7
Durée oligurie (V < 500 ml/j)	17	15.6 ± 1.8	17	11.9 ± 1.3*
No HD	22	6.1 ± 1.1	20	5.5 ± 0.7
Temps jusqu'à V > 1500 ml/j	23	8.3 ± 1.5	23	4.0 ± 0.5*
Durée IRA	22	22.6 ± 2.4	19	19.5 ± 1.7

IRA oligurique (HD or DP in 56 patients)

Traitement : Furosemide 1.5 to 6.0 mg/kg x 6/j

Diurétiques de l'anse dans le management de l'IRA



IRA 1990 – 1992	Infections sévères	45 %
	Post cure d'AAA	15 %
	Rhabdomyolyse	
	SHU	
	IHC	
	Médicamenteuses	

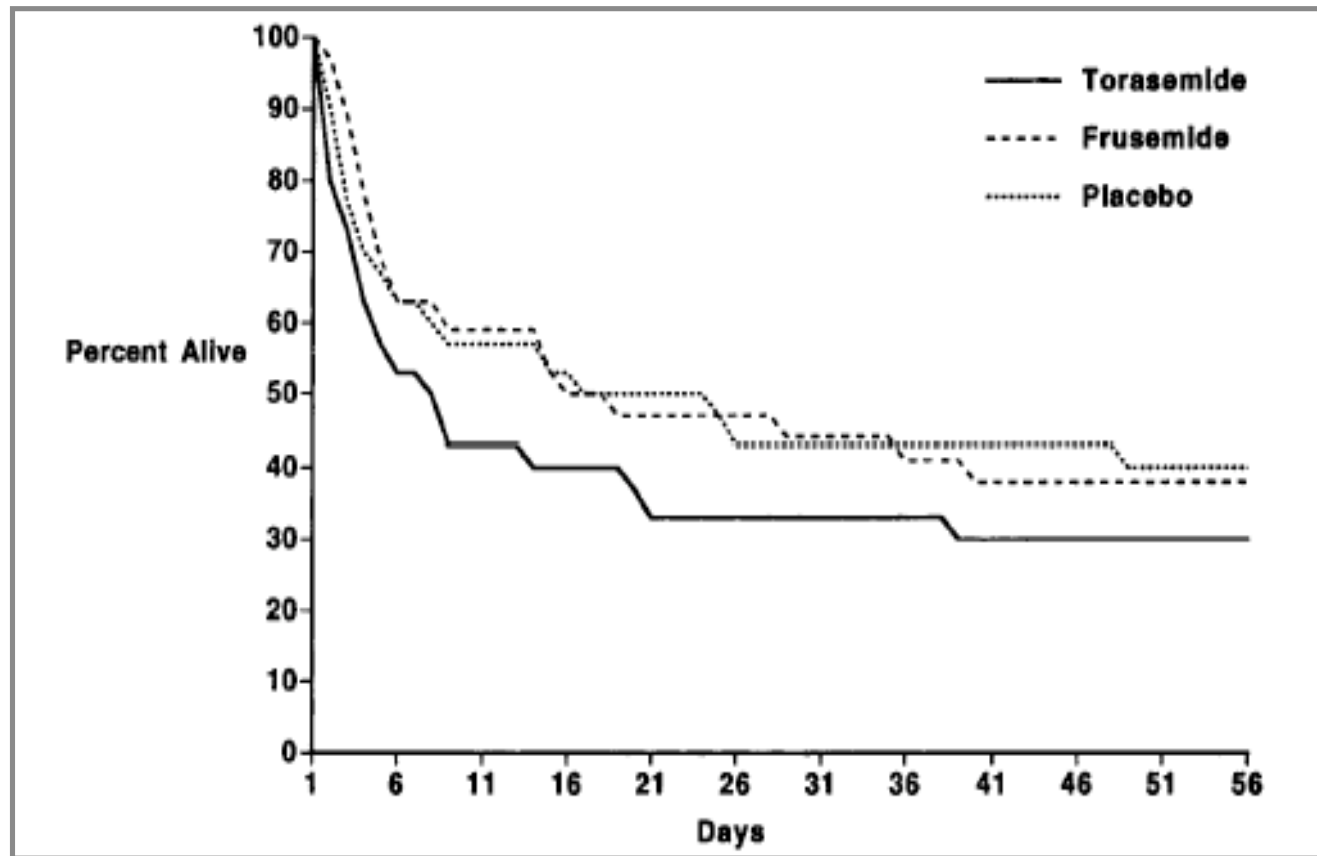
Diurétiques de l'anse dans le management de l'IRA

Devenir des patients en IRA

	Torasémide	Furosémide	Placebo
Augmentation diurèse (%)	57 *	48 *	23
Réversible sans HD	17	28	23
Durée IRA – HD (j)	5.0 ± 5.0	5.4 ± 5.7	2.8 ± 1.2
Clcr (ml/min)	10 ± 11	8 ± 9	7 ± 8
Diurèse (ml/h)	24 ± 18	32 ± 4.5 *	20 ± 16
Dialyse à 21 J (%)	36	31	40
Décès à 21 j (hors HD) (%)	47	41	37
Décès à 21 j (total) (%)	70	66	54
Décès à 56 j (HD seulement) (%)	64	60	42

Diurétiques de l'anse dans le management de l'IRA

Survie actuarielle à 56 jours



Utilisation du Furosémide dans l'IRA

The French Study Group of Furosemide in ARFD

- 1992 – 1998 330 patients with ARF (NTA) in HD
x No response to 15 mg/kg IV Furosemide
- Prospective double blind study **HF group** Furosemide
x **P group** Placebo
- End Point **Time to reach diuresis ≥ 2 L/d**
Days on HD
Scr 1 week after last HD
Mortality

Utilisation du Furosémide dans l'IRA

The French Study Group of Furosemide in ARFD

Données démographiques

	Furosemide (n = 166)	Placebo (n = 164)
Age	25 mg/kg/d	58.3 ± 14.1
Sex (%) M/F	112/54	110/54
Age	58 ± 16	59 ± 16
SAPS	19.2	19.1

Utilisation du Furosemide dans l'IRA

The French Study Group of Furosemide in ARFD

	HD Furosemide		Placebo	
	R	NR	R	NR
Patients recovering from ARF	86.5 % *	13.5 %	57.0 %	43.0 %
Days to diuresis \geq 2 L/d	5 \pm 5 *	15 \pm 12	8 \pm 7	15 \pm 9
Days on HD	12 \pm 8 °	17 \pm 10	11 \pm 6	14 \pm 10
Scr 1 wk after HD (μ mol/L)	186 \pm 116	235 \pm 82	168 \pm 112	209 \pm 132
Mortality	35.5 %		30.5 %	
Side effect	Ototoxicity	2 %	1 %	
	Hypokaliemia	7 %	2 %	

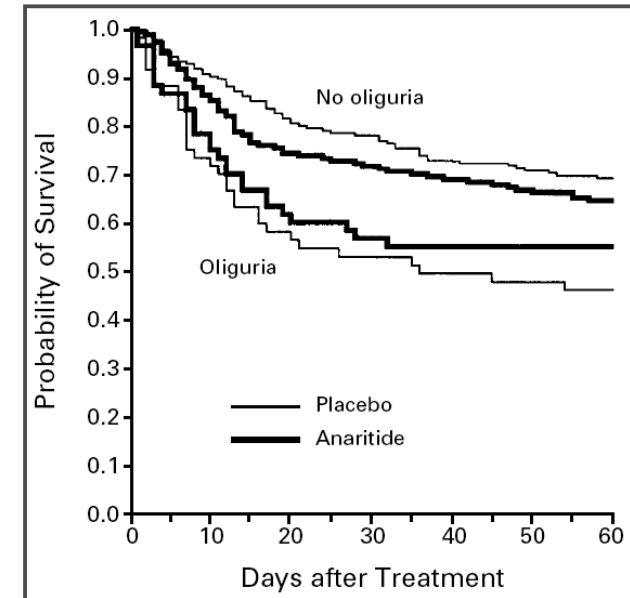
Facteur atrial natriurétique dans la NTA

Résultats de l'étude Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study

Dialysis-free survival

VARIABLE	No. OF PATIENTS*	no. surviving 21 days (% of group)†		P VALUE
		ANARITIDE	PLACEBO	
Study population	504	107 (43)	121 (47)	0.35
Failure of ≤1 nonrenal organ system	390	91 (48)	102 (51)	0.54
Cause of acute tubular necrosis				
Nephrotoxic	112	30 (59)	40 (66)	0.46
Ischemic	132	19 (28)	26 (41)	0.10
Multifactorial	255	57 (45)	52 (41)	0.49
Serum creatinine‡				
At base line				
≤4 mg/dl	240	54 (47)	55 (44)	0.73
>4 mg/dl	264	53 (40)	66 (50)	0.11
Usual, before acute tubular necrosis				
≤1.8 mg/dl	339	75 (45)	82 (47)	0.68
1.8–3.0 mg/dl	118	27 (47)	25 (42)	0.59
Urinary output				
Oliguric (<400 ml/day)	120	16 (27)	5 (8)	0.008
<100 ml/day	43	3 (16)	2 (8)	0.45
100–399 ml/day	77	13 (32)	3 (8)	0.01
Nonoliguric (≥400 ml/day)	378	88 (48)	116 (59)	0.03

Survival at 60 days

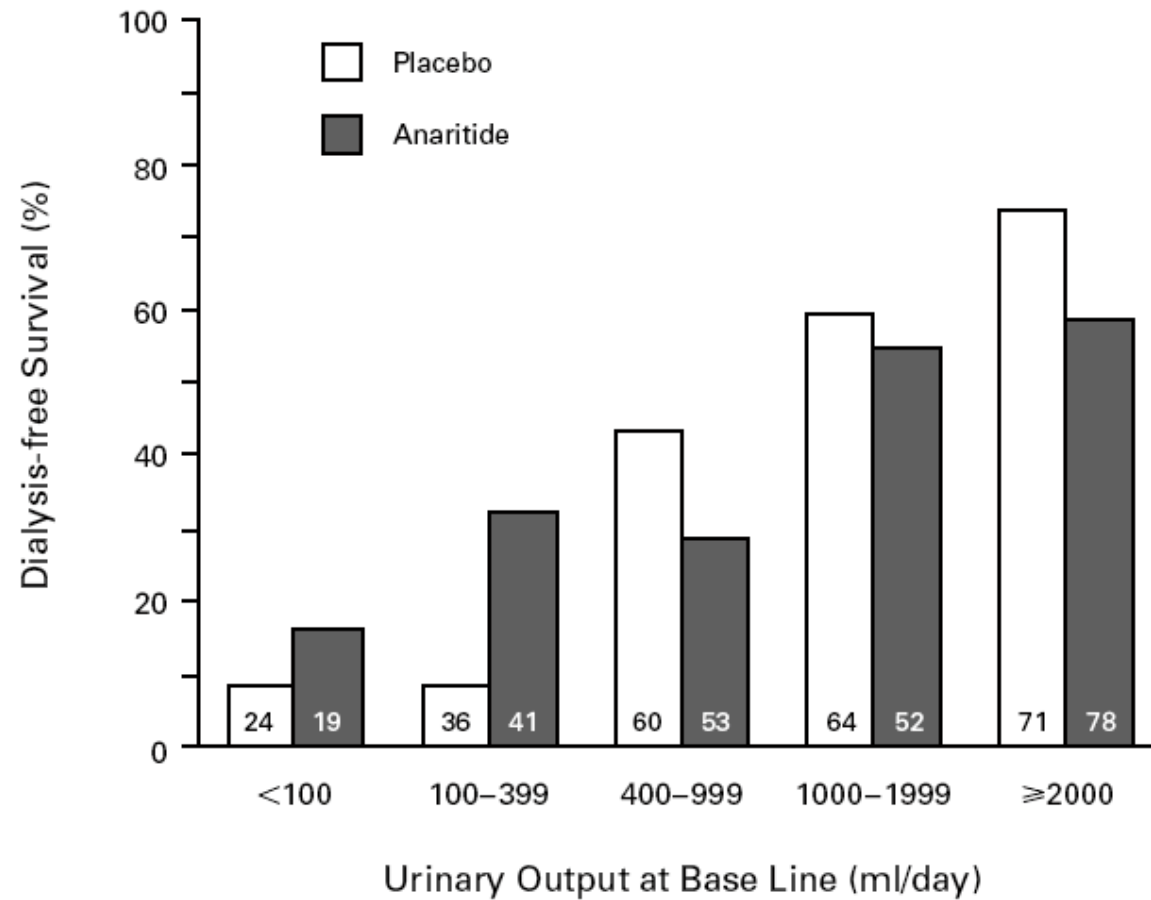


IV 0.2 µg/kg/min pendant 24 heures

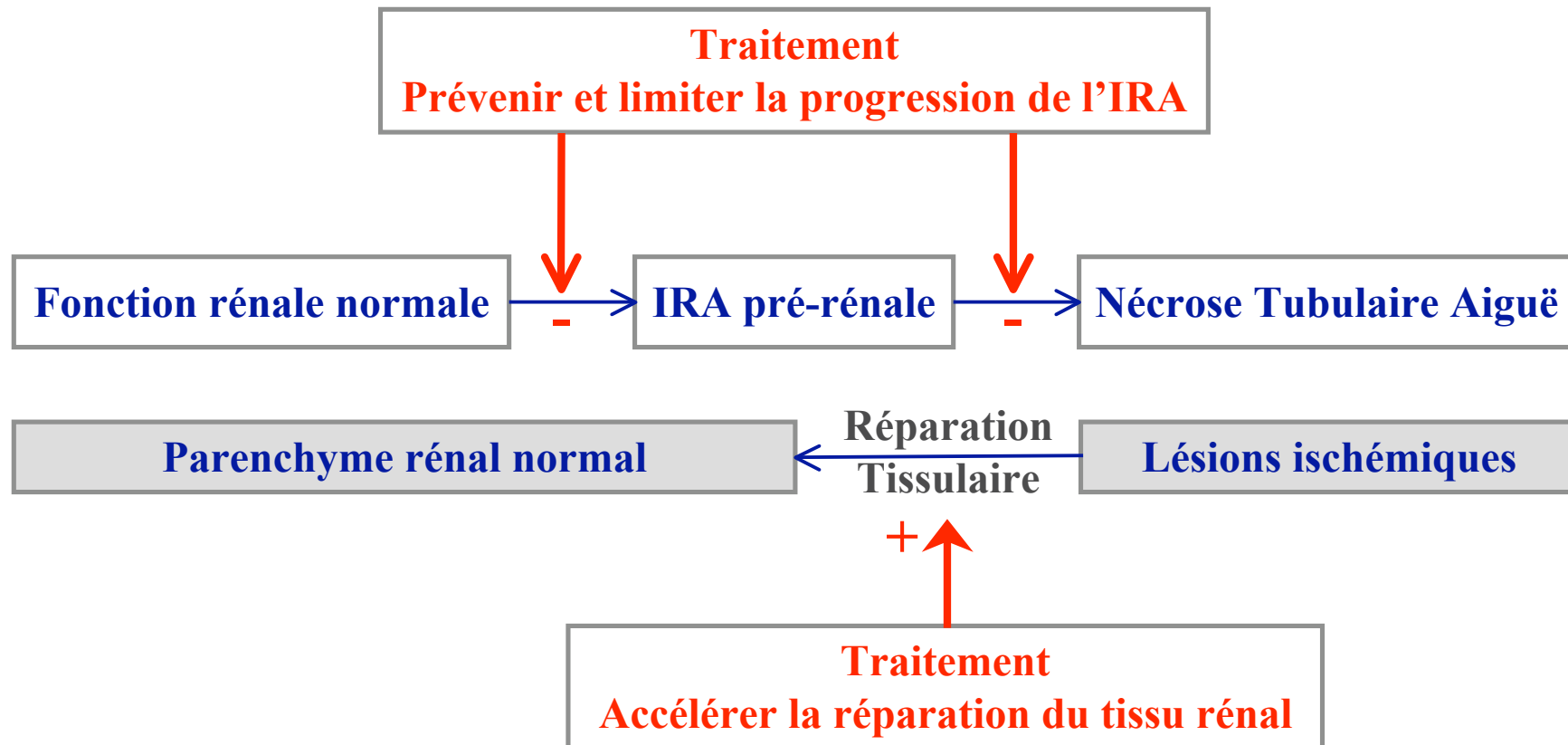
RL Allgren *et al.*, N Engl J Med 1997

Facteur atrial natriurétique dans la NTA

Résultats de l'étude Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study



Le traitement médical de l'insuffisance rénale aiguë



Insulin-like growth factor 1

- **IGF-1 accélère la réparation tubulaire en stimulant la prolifération cellulaire dans les segments tubulaires lésés**
- **IGF-1 stimule la synthèse de gènes spécifiques, ostéopontine, impliqués dans le processus de régénération tubulaire**
- **IGF-1 réduit le catabolisme musculaire**
- **IGF-1 augmente le débit plasmatique rénal et le débit de filtration glomérulaire**

Insulin-like growth factor 1 in acute renal failure

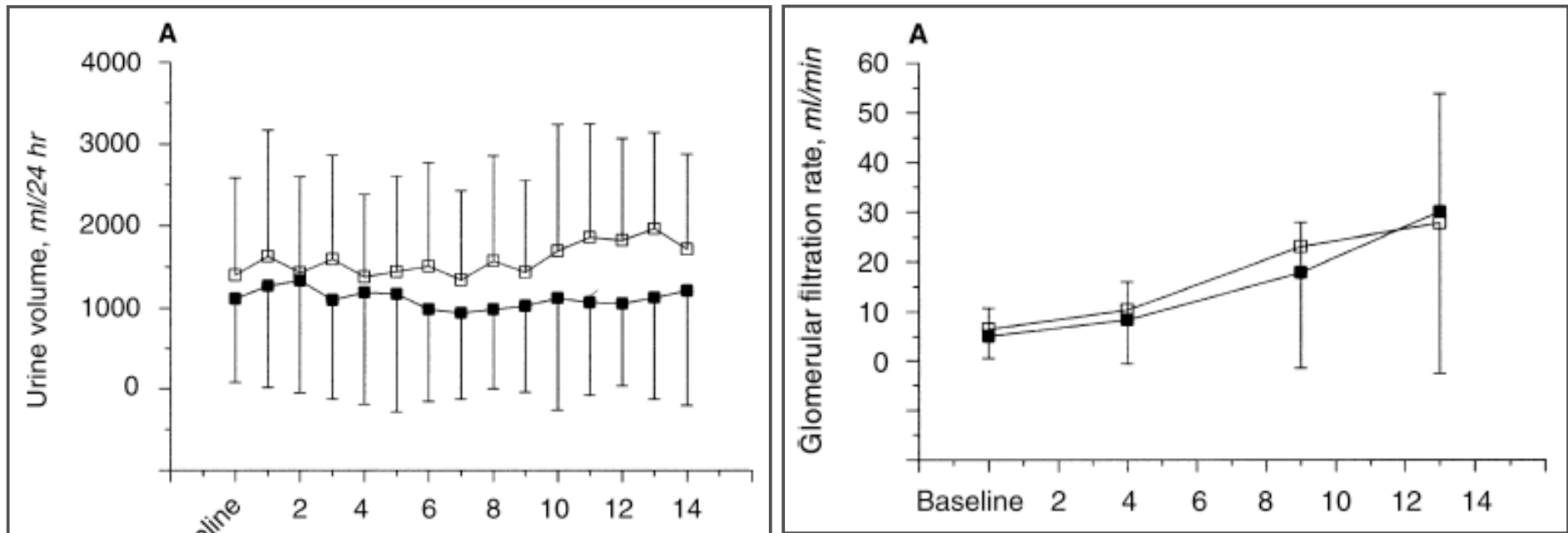
	rhIGF-I	Placebo
Number of subjects	35	37
Age <i>years</i>	56.4 ± 17.2	55.8 ± 19.0
Gender, male:female %	46:54	59:41
Racial distribution %		
Caucasian	57	73
African American	20	22
Other	23	5
Weight <i>kg</i>	86.2 ± 21.9	84.2 ± 27.3
Desirable body weight <i>kg</i>	62.1 ± 7.9	63.7 ± 9.2
APACHE II score	24.4 ± 5.0	25.0 ± 7.5
Number of patients with baseline urine volume		
< 500 ml/24 hours	12	11
≥ 500 ml/24 hours	23	26

	rhIGF-I (N = 35)	Placebo (N = 37)
No. of patients receiving RRT during study	20	17
Days of RRT	9.2 ± 6.8	6.4 ± 6.0
RRT rate <i>treatments per day</i>	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3
No. of patients who received RRT at or before baseline	14	9
Days on RRT in patients started on RRT at or before baseline	10.3 ± 7.0	7.8 ± 7.2

rhIGF-1 100 µg/kg toutes les 12 heures pendant 14 jours

R Hirschberg *et al.*, *Kidney Int* 1999

Insulin-like growth factor 1 in acute renal failure



rhIGF-1 100 µg/kg toutes les 12 heures pendant 14 jours

Conclusion

A ce jour, aucun traitement médicamenteux ne permet de ralentir la progression ou d'accélérer la récupération de l'insuffisance rénale aiguë lorsque la nécrose tubulaire aiguë est installée

Conclusion

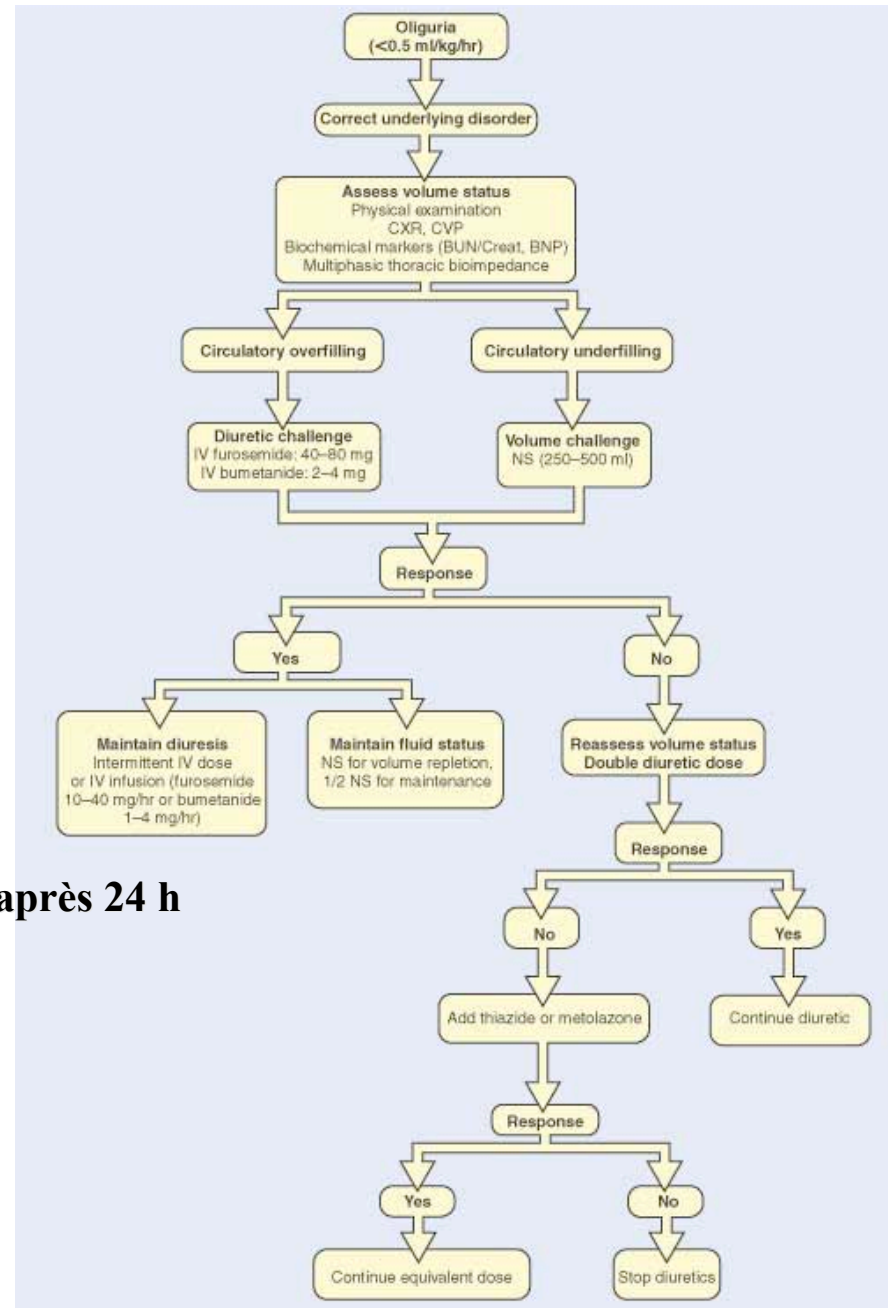
Assurer un remplissage vasculaire adéquate
Diurétique de l'anse

- En injection continue
- Si oligurie < 12 h
- IRA récente (< 24 h)
- Arrêt si absence de réponse après 24 h

X

X

X



Prise en charge médicale de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Mesures indispensables pour prévenir l'insuffisance rénale aiguë

- **Optimisation du débit cardiaque**
- **Optimisation de la pression artérielle**
- **Maintien précoce d'une volémie satisfaisante**

Prise en charge médicale de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Chez les patients à risque, toujours

- **Eviter les médicaments et agents néphrotoxiques**
- **Arrêter rapidement les médicaments agissant sur l'hémodynamique glomérulaire (AINS, IEC, ARAII, ADR, etc..)**
- **Doser les médicaments potentiellement néphrotoxiques si leur emploi est indispensable**