

A QUEL NIVEAU FAUT-IL MONTER LA PA POUR LA PERFUSION RÉNALE D'UN PATIENT EN ÉTAT DE CHOC ?

Emmanuel Faure (2), Eric Kipnis, (1-2)

(1) Réanimation Chirurgicale, Pôle d'Anesthésie-Réanimation CHRU de Lille, rue Michel Polonovski, 59037, Lille.

(2) Recherche Translationnelle Hôte-Pathogène, Faculté de Médecine de Lille, UDSL, 1 Place de Verdun, F-59045, Lille.

INTRODUCTION

Les états de chocs aboutissent à une inadéquation entre la délivrance en oxygène aux cellules (DO_2) par rapport à la consommation (VO_2). Outre s'assurer d'une oxygénation et d'une hémoglobininémie normales, le premier objectif dans la majorité des chocs est de restaurer une pression artérielle adéquate de manière à perfuser les tissus. Il est couramment admis que la pression artérielle moyenne, $PAM = PAD + 1/3 (PAS-PAD)$, est le moins mauvais reflet macrocirculatoire de la pression de perfusion des organes, dont le rein. Au cours des états de choc, et notamment au cours du choc septique, le pronostic s'aggrave dès lors que la PAM est inférieure à 60 mmHg [1]. C'est pourquoi une des cibles majeures au cours des états de choc est de restaurer une $PAM \geq 65$ mmHg. Plusieurs études suggèrent qu'aucun bénéfice n'est à attendre au-delà de ce seuil [2]. Toutefois, des données suggèrent un seuil supérieur en deçà duquel il y a un risque accru d'insuffisance rénale [1] laissant penser qu'il faut cibler une PAM plus élevée pour préserver la fonction rénale.

1. AUTORÉGULATION

Les organes s'adaptent aux grandes variations de pressions systolodiastoliques ainsi qu'entre l'effort et le repos, via une autorégulation par phénomènes de vasoconstriction/vasodilatation de leurs vaisseaux efférents/afférents. Ainsi, le débit de perfusion d'un organe est maintenu constant au fur et à mesure de la diminution de la PAM jusqu'à un seuil en dessous duquel la perfusion chute linéairement avec la PAM : c'est le seuil d'autorégulation (inférieur) qui est au moins de 60 mmHg [3]. Cette autorégulation est différente d'organe en organe. Quel est alors le seuil d'autorégulation du rein ? Une des études princeps montre qu'il existe chez le chien.

- Un seuil de pression moyenne dans l'artère rénale (et non la PAM), d'environ 65 mmHg, en dessous duquel le flux sanguin rénal diminuait de manière linéaire.

- Un seuil différent, d'environ 80 mmHg, en dessous duquel le débit de filtration glomérulaire diminuait de manière linéaire [3].

Cette dichotomie entre pressions critiques pour les débits sanguins d'organe (flux sanguin rénal) et la fonction d'organe (débit de filtration glomérulaire) semble propre au rein et constitue une des raisons majeures pour les différentes cibles de PAM. De plus, les modifications liées à l'âge et à l'hypertension, modifient l'autorégulation avec un décalage du seuil vers des valeurs plus élevées.

De cette conception, il s'ensuivrait qu'une PAM plus élevée doit être ciblée au cours des états de choc afin de préserver au mieux le rein de l'agression rénale aiguë (ARA), « acute kidney injury » (AKI) des Anglo-Saxons, définie par une diminution du débit de filtration glomérulaire qui se traduit par une diminution de la diurèse et une augmentation de la créatininémie selon plusieurs classifications (RIFLE, AKIN et KDIGO). Quelles sont alors les données cliniques en ce sens ?

2. ETUDES CLINIQUES

Une étude rétrospective incluant plus de 16 000 patients de réanimation ayant plusieurs évaluations de la fonction rénale montre que les facteurs de risque indépendants d'ARA sont la durée et la profondeur de la baisse de la PAM en dessous de 80 mmHg dans les 48 h qui précèdent l'apparition de l'ARA [4]. Cette étude montre un risque d'ARA accru de 3 % pour chaque 1 mmHg de baisse de la PAM en dessous de 80 mmHg et 3 % pour chaque heure passée de PAM en dessous 65 mmHg et jusqu'à 26 % pour chaque heure passée en dessous de 45 mmHg.

Dans la population des patients en sepsis, l'essai randomisé contrôlé SEP-SISPAM rapporte qu'un objectif de PAM élevée de 80-85 mmHg par rapport à une PAM basse de 65-70 mmHg n'apporte aucun bénéfice dans la population totale de 776 patients [5]. Toutefois, la réanimation protocolée du sepsis ciblant une PAM de 65-70 mmHg aboutit en réalité à une PAM de 70-80 mmHg et la cible haute aboutit en réalité à une PAM de 80-90 mmHg, laissant penser qu'il n'y a en fait pas de bénéfice à augmenter la PAM dès lors que l'on maintient au moins 75 mmHg au cours du sepsis [6].

Une étude originale prend le parti inverse d'exclure tous les événements d'hypotension cliniquement évidente ($PAS < 90$ mmHg) et de n'étudier la baisse de la pression artérielle (PAS, PAD et PAM) que par rapport à la pression artérielle de base [7]. L'étude montre que la diminution de la pression artérielle (PAS, PAD et PAM) est plus marquée chez les patients qui développent une ARA, alors même que leur PAM reste au-dessus de 80-85 mmHg. Par ailleurs, chez ces patients, le risque d'ARA augmente de 8 % pour chaque diminution de 1 mmHg de la PA systolique par rapport à la base.

Une étude récente des épisodes d'hypotension peropératoire incluant plus de 33 000 chirurgies non-cardiaques rapporte que tout temps passé avec une PAM inférieure à 55 mmHg entraîne un risque accru d'ARA majoré par le temps allant de 1,18 fois pour 1 à 5 minutes jusqu'à 1,5 fois pour plus de 20 minutes [8].

Dans une cohorte de 300 patients de chirurgie cardiaque, une PAM haute (75-80 mmHg) versus basse (50-60 mmHg) pendant la circulation extra-corporelle ne réduit pas l'incidence d'IRA postopératoire [9].

Ces résultats montrent :

- Que la PAM cible pour minimiser l'ARA est supérieure à la cible initiale de 65 mmHg recommandée lors de la prise en charge des états de choc.
- Que la profondeur et la durée de la diminution de la PAM en dessous de cette cible « rénale » sont des facteurs de risque majeurs d'ARA
- Qu'il est impossible d'identifier une PAM cible « rénale » unique car celle-ci varie surtout en fonction des situations : réanimation « tout-venant », sepsis sévère/ choc septique, péri-opératoire non-cardiaque, chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et baisses relatives de la pression artérielle chez le patient hypertendu chronique.

3. LIMITES DU CONCEPT

3.1. SEUILS D'AUTORÉGULATION VARIABLES

Le fondement du concept de PAM cible rénale, l'existence d'un seuil d'autorégulation rénal, ne tient pas compte du fait que ce seuil peut varier en fonction des individus, comorbidités, situations aiguës et au cours du temps. Par exemple, une élégante étude conduite en chirurgie cardiaque avec monitoring de la perfusion cérébrale par spectroscopie de proche infra-rouge (NIRS) montre que les patients ayant développé une insuffisance rénale aiguë postopératoire n'ont pas une PAM plus basse mais ont un seuil d'autorégulation cérébrale plus élevé et que la durée de PAM en dessous du seuil d'autorégulation cérébrale est un facteur de risque indépendant d'IRA postopératoire [10].

Par ailleurs, l'élévation du seuil d'autorégulation rénal avec l'hypertension chronique est bien illustrée d'une part par le rôle de la diminution relative de la pression artérielle dans l'apparition de l'ARA chez les hypertendus chroniques [7], et d'autre part par la moindre incidence d'une ARA et du recours à l'épuration extra-rénale en ciblant une PAM haute (80-85 mmHg théoriques/80-90 mmHg effectifs) plutôt qu'une PAM basse (65-70 mmHg théoriques/70-80 mmHg effectifs) au cours du sepsis dans le sous-groupe des patients hypertendus chroniques de l'étude SEPSISPAM [5].

3.2. INHOMOGÉNÉITÉS INTRA-RÉNALES

Le concept de PAM cible « rénale » ne tient pas non plus compte de l'inhomogénéité des relations entre perfusion et consommation en oxygène intra-rénales. En effet, le processus de réabsorption sodique active dans les tubules ascendants de la medulla fait appel à une grande capacité d'extraction en oxygène de cette région rénale [11]. Or, cette réabsorption tubulaire distale de sodium est couplée au débit de filtration glomérulaire. Toutefois, lors de situations pathologiques, augmenter la perfusion rénale aura pour effet d'augmenter la demande rénale en oxygène sans pour autant garantir un apport en oxygène adapté à cette augmentation de la demande rénale en oxygène.

3.3. PRESSION INTRA-ABDOMINALE

Raisonnement sur la PAM pour le rein fait abstraction du fait que le rein est sensible à toute augmentation de la pression intra-abdominale (PIA) dont la valeur correspond à la pression intra-vésicale (PIV) mesurée. Cette PIA s'exerce non seulement en amont du rein « contre » la PAM mais également sur tout l'appareil tubulaire excréteur. Ainsi on peut estimer la pression de perfusion rénale (PPR) par la relation

suivante (valeurs en mm Hg) : $PPR = PAM - 2 (PIA)$ et par mesure de la PIV : $PPR = PAM - 2(PIV)$. Cette relation explique :

- L'extrême sensibilité du rein à l'hyperpression intra-abdominale (HIA).
- Que la défaillance rénale est la défaillance la plus fréquente du syndrome du compartiment abdominal (SCA).
- Le cercle vicieux qui s'installe avec une diminution de la fonction rénale du fait de l'HIA et une rétention hydro-sodée en rapport qui aggrave l'HIA et ainsi de suite. Toutefois, cette pression de perfusion rénale n'est pas encore une cible admise au cours du SCA qui est pris en charge en ciblant une pression de perfusion abdominale $PPA = PAM - PIV \geq 60$ mmHg [12].

3.4. MOYENS UTILISÉS POUR ATTEINDRE LA PAM CIBLE

Quelles que soient les niveaux de PAM ciblées, les moyens utilisés pour atteindre ces cibles diffèrent selon les études expliquant en partie l'inhomogénéité des résultats.

3.4.1. VASOPRESSEURS

Les vasopresseurs sont largement utilisés en réanimation chez des patients en état de choc avec des effets variables sur le rein [13]. La noradrénaline permet une restauration précoce de la PAM et des phénomènes d'autorégulation glomérulaire rénaux, assurant la perfusion glomérulaire et le maintien du débit de filtration glomérulaire. Ni la dopamine, ni l'adrénaline n'apportent de bénéfice par rapport à la noradrénaline [13]. Enfin la vasopressine a été évaluée dans le choc septique uniquement, sans bénéfice sur la fonction rénale.

L'utilisation de la noradrénaline pour augmenter la PAM au-delà de 70-75 mmHg semble délétère de manière corrélée à la quantité de vasopresseurs [1] suggérant l'apparition d'effets indésirables dose-dépendants au-delà de la simple correction de la vasoplégie.

3.4.2. REMPLISSAGE

La controverse liée aux grandes études randomisées contrôlées récentes ayant mis en évidence les effets délétères des hydroxyethylamidons (HEA), notamment sur le rein, chez les patients de réanimation, notamment au cours du sepsis sévère [14] montre que le remplissage avec lequel on atteint la PAM cible interfère avec l'efficacité de cette stratégie. Par contre ces effets délétères ne sont pas clairement démontrés dans d'autres situations telles que le postopératoire [15] ou la chirurgie cardiaque [16].

De même, alors que les cristalloïdes dans leur ensemble ne présentent pas les problèmes de classe des HEA, tous n'ont pas la même innocuité. En effet, le NaCl 0,9 % serait plus délétère que les solutés balancés sur la perfusion corticale rénale [17]. De façon générale les solutés à haute teneur en chlore (NaCl 0,9 %, gélatine modifiée 4 %, albumine diluée 4 %) sont associés à un risque accru d'ARA par rapport aux solutés pauvres en chlore (Ringer Lactate, solution balancée, albumine concentrée 20 %) [18].

3.4.3. « OPTIMISATION » (« GOAL DIRECTED THERAPY »)

Les situations péri-opératoires se prêtent particulièrement à l'optimisation hémodynamique. Sans revenir sur l'intégralité de ces études, une méta-analyse de 20 études d'optimisation hémodynamique péri-opératoire montre un effet protecteur rénal [19].

Enfin, le remplissage précoce selon des protocoles ciblés n'est efficace sur la préservation de la fonction rénale que lorsque cette gestion ne s'accompagne pas d'une augmentation du remplissage par rapport au groupe standard [20]. Il s'agit donc soit d'un remplissage mieux titré et à meilleur escient d'un individu à l'autre, soit d'une meilleure association avec les vasopresseurs et/ou inotropes permettant dans les deux cas d'éviter l'excès de remplissage.

3.4.4. CONGESTION VEINEUSE RÉNALE

Bien qu'étant le premier moyen de corriger l'hypotension au cours des états de choc, le remplissage conduit fréquemment à une balance liquidienne positive, notamment une balance liquidienne cumulée au cours du temps très positive avec des conséquences délétères [21].

Une revue de 10 études prospectives sur la balance liquidienne en réanimation, a montré qu'une balance liquidienne négative, ou moins positive, s'accompagnait d'une meilleure issue, notamment un meilleur pronostic rénal dans 3 études [21]. Outre l'œdème interstitiel rénal délétère, le remplissage favorise également une congestion veineuse rénale qui peut aggraver la fonction rénale [14]. Les autres situations de congestion veineuse rénale sont les syndromes cardio-rénaux aigus (ou type I), c'est-à-dire liés à une défaillance cardiaque aiguë, gauche, droite ou globale. En dehors des défaillances cardiaques dues aux pathologies cardiovasculaires, ces situations se rencontrent en réanimation au cours de la défaillance cardiaque septique et dans l'insuffisance ventriculaire droite liée au SDRA.

Dans une étude rétrospective incluant 137 patients de réanimation, c'est surtout la PVC élevée, et non le niveau de PAM, qui a été identifiée comme facteur de risque indépendant d'ARA [22].

4. PERSPECTIVES

Certaines évolutions actuelles laissent entrevoir différentes perspectives d'exploration de la perfusion rénale qui pourraient permettre de titrer les thérapeutiques (remplissage, vasopresseurs) sur la perfusion rénale. Plusieurs études ont montré l'intérêt de la mesure par échographie doppler de l'index de résistivité rénale dans la prédiction de l'AKI post-chirurgie cardiaque [23]. Toutefois, en évaluant la microcirculation rénale par échographie de contraste chez des patients de réanimation chez qui on augmentait la PAM par vasopresseurs, il n'était pas rapporté d'effet global des vasopresseurs sur la microcirculation corticale rénale, mais une grande hétérogénéité individuelle des réponses [24].

CONCLUSION

La majorité des études suggèrent que la prévention de l'agression rénale aiguë passe par le maintien d'une PAM au-dessus de 70-75 mmHg, soit une cible plus élevée que la cible initiale recommandée au cours des états de choc. Ces mêmes études suggèrent également que cette cible doit être plus élevée avec une PAM de 80-85 mmHg chez les patients hypertendus chroniques. En réanimation et particulièrement en réanimation chirurgicale il faut prendre en compte la pression intra-abdominale et raisonner sur la pression de perfusion abdominale. Enfin, le problème de la balance liquidienne positive est de mieux en mieux reconnu et il

ne s'agit donc que de cibler uniquement une PAM pour le rein mais également d'éviter le remplissage excessif et notamment la congestion veineuse rénale qui peut en résulter.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dunser, M.W., J. Takala, H. Ulmer, V.D. Mayr, G. Luckner, S. Jochberger, F. Daudel, P. Lepper, W.R. Hasibeder, and S.M. Jakob. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009;35:1225-33.
- [2] Bourgoin, A., M. Leone, A. Delmas, F. Garnier, J. Albanese, and C. Martin. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;33:780-6.
- [3] Kirchheim, H.R., H. Ehmke, E. Hackenthal, W. Lowe, and P. Persson. Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. *Pflugers Arch* 1987;410:441-9.
- [4] Lehman, L.W., M. Saeed, G. Moody, and R. Mark. Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients. *Comput Cardiol* (2010) 2010;37:1095-1098.
- [5] Asfar, P., F. Meziani, J.F. Hamel, F. Grelon, B. Megarbane, N. Anguel, J.P. Mira, P.F. Dequin, S. Gergaud, N. Weiss, F. Legay, Y. Le Tulzo, M. Conrad, R. Robert, F. Gonzalez, C. Guittou, F. Tamion, J.M. Tonnelier, P. Guezennec, T. Van Der Linden, A. Vieillard-Baron, E. Mariotte, G. Pradel, O. Lesieur, J.D. Ricard, F. Herve, D. du Cheyron, C. Guerin, A. Mercat, J.L. Teboul, P. Rademacher, and S. Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583-93.
- [6] Badin, J., T. Boulain, S. Ehrmann, M. Skarzynski, A. Bretagnol, J. Buret, D. Benzekri-Lefevre, E. Mercier, I. Runge, D. Garot, A. Mathonnet, P.F. Dequin, and D. Perrotin. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 2011;15:R135.
- [7] Liu, Y.L., J. Prowle, E. Licari, S. Uchino, and R. Bellomo. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:504-11.
- [8] Walsh, M., P.J. Devereaux, A.X. Garg, A. Kurz, A. Turan, R.N. Rodseth, J. Cywinski, L. Thabane, and D.I. Sessler. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507-15.
- [9] Azau, A., P. Markowicz, J.J. Corbeau, C. Cottineau, X. Moreau, C. Baufretton, and L. Beydon. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion* 2014;29:496-504.
- [10] Ono, M., G.J. Arnaoutakis, D.M. Fine, K. Brady, R.B. Easley, Y. Zheng, C. Brown, N.M. Katz, M.E. Grams, and C.W. Hogue. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2013;41:464-71.
- [11] Ricksten, S.E., G. Bragadottir, and B. Redfors. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:221.
- [12] Cheatham, M.L., M.W. White, S.G. Sagraves, J.L. Johnson, and E.F. Block. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2000;49:621-6; discussion 626-7.
- [13] Bellomo, R., L. Wan, and C. May. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S179-86.
- [14] Zarychanski, R., A.M. Abou-Setta, A.F. Turgeon, B.L. Houston, L. McIntyre, J.C. Marshall, and D.A. Fergusson. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:678-88.
- [15] Gillies, M.A., M. Habicher, S. Jhanji, M. Sander, M. Mythen, M. Hamilton, and R.M. Pearse. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112:25-34.
- [16] Shi, X.Y., Z. Zou, X.Y. He, H.T. Xu, H.B. Yuan, and H. Liu. Hydroxyethyl starch for cardiovascular surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:767-82.

- [17] Chowdhury, A.H., E.F. Cox, S.T. Francis, and D.N. Lobo. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18-24.
- [18] Krajewski, M.L., K. Raghunathan, S.M. Paluszkiwicz, C.R. Schermer, and A.D. Shaw. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015;102:24-36.
- [19] Brienza, N., M.T. Giglio, M. Marucci, and T. Fiore. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009;37:2079-90.
- [20] Prowle, J.R., H.R. Chua, S.M. Bagshaw, and R. Bellomo. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review. *Crit Care* 2012;16:230.
- [21] Prowle, J.R., J.E. Echeverri, E.V. Ligabo, C. Ronco, and R. Bellomo. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107-15.
- [22] Legrand, M., C. Dupuis, C. Simon, E. Gayat, J. Mateo, A.C. Lukaszewicz, and D. Payen. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278.
- [23]. Guinot, P.G., E. Bernard, O. Abou Arab, L. Badoux, M. Diouf, E. Zogheib, and H. Dupont. Doppler-based renal resistive index can assess progression of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:890-6.
- [24]. Schneider, A.G., M.D. Goodwin, A. Schelleman, M. Bailey, L. Johnson, and R. Bellomo. Contrast-enhanced ultrasonography to evaluate changes in renal cortical microcirculation induced by noradrenaline: a pilot study. *Crit Care* 2014;18:653.