



Prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique chez le patient ventilé

Frédérique Schortgen

► To cite this version:

Frédérique Schortgen. Prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique chez le patient ventilé. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2011. Français. NNT : 2011PEST0102 . tel-00734347

HAL Id: tel-00734347

<https://theses.hal.science/tel-00734347>

Submitted on 21 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS EST

ECOLE DOCTORALE

Sciences de la vie et de la santé

Faculté de médecine de Créteil

Institut Mondor de Recherche Biomédicale

Equipe d'accueil : INSERM UMR 955
biomécanique cellulaire et respiratoire

Prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique chez le patient ventilé
--

Par Frédérique Schortgen

En vue de l'obtention du diplôme de **doctorat de physiopathologie**

Codirigée par

le Professeur Laurent Brochard et le Professeur Didier Dreyfuss

Soutenue publiquement le : 16 décembre 2011

Devant le jury composé de:

Professeur Pierre Asfar (Rapporteur)
Professeur Claude Guérin (Rapporteur)
Professeur François Fourrier (Examineur)
Professeur Jean-Charles Preiser (Examineur)
Professeur Laurent Brochard (Directeur de thèse)
Professeur Didier Dreyfuss (Directeur de thèse)

« Douter de tout ou tout croire sont deux solutions également commodes qui l'une et l'autre nous dispensent de réfléchir. »

Henri Poincaré

Remerciements

A Laurent Brochard pour la considération qu'il a bien voulu apporter à un organe aquatique, pour m'avoir fait découvrir la place de la recherche dans l'amélioration du soin aux patients, pour tout le savoir qu'il m'a transmis avec enthousiasme, amusement et patience, pour la confiance et le soutien qu'il m'a toujours témoignés.

A Didier Dreyfuss qui m'a appris l'importance du raisonnement physiopathologique appliqué aux rongeurs et aux patients de réanimation, pour l'intérêt et le soutien qu'il a apporté à ces travaux de recherche.

Aux Professeurs François Fourier, Claude Guérin, Pierre Asfar et Jean Charles Preiser qui m'ont fait l'honneur et le plaisir d'évaluer ce travail.

A Emmanuelle Girou pour son investissement et sa pugnacité au soutien méthodologique de ce travail.

A François Lemaire pour sa saine curiosité envers les travaux des plus jeunes et pour tout ce qu'il a apporté à la recherche clinique.

A Michael Darmon pour sa collaboration dans la réalisation de ces travaux.

A Sophie Touati pour son aide précieuse à la rédaction de ce manuscrit.

Résumé

Les patients en état critique nécessitant une ventilation artificielle sont particulièrement exposés au risque d'une agression rénale ischémique. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) dans ce contexte est responsable d'une surmortalité. L'objectif de ce travail était l'optimisation de la prévention de l'IRA incluant deux axes de recherche. D'une part l'évaluation de mesures de protection rénale visant au maintien de la délivrance rénale en oxygène et d'autre part l'étude de la performance des outils d'évaluation de la fonction rénale pour la détection et la caractérisation d'une agression.

La principale mesure de prévention de l'IRA proposée en pratique clinique pour la restauration et le maintien d'une perfusion rénale est l'expansion volémique mais avec un risque d'altération de la fonction pulmonaire. Nos travaux ont permis de montrer que le pronostic rénal au cours de la réanimation liquidienne dépend du type de soluté administré. L'incidence de l'IRA est plus élevée lorsque des colloïdes à base d'hydroxyéthylamidons et/ou ayant un pouvoir oncotique élevé sont utilisés. Contrairement au rein, l'évolution de la fonction respiratoire ne dépend pas de l'effet oncotique du soluté utilisé mais des volumes administrés. La dégradation de la fonction respiratoire semble survenir pour un volume moindre de colloïdes que de cristalloïdes, sans doute du fait d'une efficacité plus importante sur l'augmentation du volume intravasculaire.

Associé à la restauration de la perfusion rénale, le maintien de l'oxygénation artérielle est un autre déterminant potentiel de l'oxygénation rénale. Nous avons évalué la réponse rénale à une hypoxémie modérée, habituelle au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Une baisse de la FiO_2 est en effet recommandée pour la prévention des lésions pulmonaires induites par l'oxygène. Une ventilation de 2 heures à un niveau de SaO_2 entre 88 et 92% engendre une réponse diurétique et une augmentation des résistances artérielles rénales mesurées par la méthode Doppler. Cette réponse rénale est indépendante des modifications ventilatoires et hémodynamiques, elle est rapidement réversible avec la réoxygénation. En plus de sa capacité à détecter une modification de la vascularisation rénale, nous avons retrouvé que la mesure de l'index de résistance prédisait de façon satisfaisante la persistance d'une IRA, performance meilleure que celle de certains indices biochimiques urinaires habituellement recommandés.

Ces différents travaux ont permis de mieux appréhender les interactions physiopathologiques entre la prévention des dysfonctions rénale et pulmonaire et soulignent les antagonismes qui peuvent exister entre ces deux organes. La réanimation liquidienne peut être optimisée par le choix d'un soluté hypo-oncotique pour réduire le risque d'IRA sans altérer la fonction respiratoire. La réponse rénale à une hypoxémie modérée suggère que la préservation de l'oxygénation artérielle puisse avoir un rôle dans la préservation de la fonction rénale. Enfin, le Doppler rénal est un outil prometteur pour la sélection, l'évaluation et l'optimisation des mesures de protection rénales.

Mots clés

Insuffisance rénale aiguë

Ischémie

Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte

Réanimation

Ventilation artificielle

Prévention

Remplissage vasculaire

Colloïdes

Cristalloïdes

Hydroxyéthylamidon

Pression oncotique

Néphrose osmotique

Hypoxémie

Doppler rénal

Index de résistance

Summary

Critically ill patients needing mechanical ventilation are particularly exposed to ischemic renal injury leading for acute kidney injury (AKI) occurrence is associated and poor outcome. The aim of this work was to optimize AKI prevention. We evaluated protective measures for renal oxygen delivery on one hand and the performance of usual tools for the detection and characterization of renal injury on the other hand.

The main measure in preventing AKI is the correction and the preservation of blood volume; fluid resuscitation is, however, associated with an increased risk of pulmonary oedema. Our results show that renal outcome depends on the type of fluid used with an increased risk of AKI using hydroxyethylstarches and/or hyper-oncotic colloids while pulmonary function is not influenced by the type of fluids used but depends on the volume infused. Pulmonary worsening seems to occur for a lower volume of colloids than crystalloids, probably because of a higher efficiency to increase intravascular volume.

In addition to the restoration of renal perfusion, arterial oxygenation is a potential determinant of renal oxygenation. Because the use of a low FiO₂ level is recommended to avoid oxygen related pulmonary lesions, we assessed the renal response to a moderate hypoxemia, usually applied in patient with acute respiratory distress syndrome. Two hours of mechanical ventilation with a SaO₂ between 88% and 92% induces renal diuretic and vascular response identified by Doppler. This response is independent from ventilator and hemodynamic changes. Renal response is rapidly reversible with the correction of hypoxemia. In addition to the ability in detecting changes of intra-renal vascular resistances, we found that Doppler resistive index is helpful in predicting the persistence of AKI, better than most of the usual urinary indices.

Our works allow a better approach of the intricate mechanisms in preventing renal and pulmonary functions. Fluid resuscitation can be optimized preferring hypo-oncotic fluids for reducing AKI incidence without apparent negative impact on pulmonary function. Renal response to a moderate hypoxemia suggests that arterial oxygen preservation might be essential for renal function preservation. Renal Doppler is a promising tool for the selection and the evaluation of AKI preventive measures.

Key words

Acute kidney injury

ARDS

Intensive care medicine

Mechanical ventilation

Preventive measure

Fluid resuscitation

Colloids

Crystalloids

Hydroxyethylstarches

Oncotic pressure

Osmotic nephrosis

Hypoxemia

Renal Doppler

Renal resistive index

Abréviations

AA : artériole afférente
AE : artériole efférente
ADH : antidiuretic hormone
DFG : débit de filtration glomérulaire
DSR : débit sanguin rénal
EER : épuration extrarénale
ET : endotheline
FAN : facteur atrial natriurétique
Fe : fraction excrétée
FiO₂ : fraction inspirée en oxygène
HEA : hydroxyéthylamidons
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IR : index de résistance rénal
IRA : insuffisance rénale aiguë
NAC : N acétylcystéine
NO : monoxyde d'azote
PEP : pression expiratoire positive
PM : poids moléculaire
PtO₂ : pression intratissulaire en oxygène
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu
V_{O2} : Consommation en oxygène

Table des matières

I.	Introduction	11
II.	Spécificités de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient ventilé	15
1.	Principaux mécanismes d'agression rénale au cours de la ventilation	16
a.	Rôle de la maladie aiguë sous jacente	16
b.	Rôle de la ventilation artificielle	19
2.	De l'agression rénale à l'IRA ischémique	22
a.	Autorégulation du débit sanguin rénal	23
b.	Maintien du volume intravasculaire	25
c.	L'IRA ischémique: l'inadéquation entre apports et consommation d'O ₂	26
3.	Impact de l'IRA sur le pronostic du patient ventilé	28
4.	Prévention de l'IRA ischémique: de la théorie à la pratique	29
a.	Mesures visant à maintenir la délivrance rénale en oxygène	30
b.	Mesures visant à diminuer la consommation rénale en oxygène	36
c.	Mesures de protection tubulaire	37
d.	Pratiques de la prévention de l'IRA chez le patient ventilé	38
5.	Limites actuelles à l'évaluation des mesures de prévention	43
a.	Définition de l'insuffisance rénale aiguë	43
b.	Nécessité de la mise en évidence précoce d'une agression rénale	44
c.	Caractérisation du mécanisme et de la sévérité de l'agression rénale	45
6.	Objectifs de la thèse	47
III.	Rôle de la réanimation liquidienne pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique	49
1.	Solutés de remplissage disponibles pour la réanimation liquidienne	50
a.	Mécanisme d'action et efficacité des solutés de remplissage pour l'expansion volémique	51
b.	Impact des solutés de remplissage sur la filtration transendothéliale	53
2.	Paradoxe de l'IRA liée au remplissage vasculaire	53
a.	Effets du remplissage vasculaire sur l'oxygénation tissulaire rénale	54
b.	Rôle de la pression de filtration glomérulaire	57
c.	Rôle des lésions histologiques rénales	59
d.	Toxicité rénale des colloïdes de synthèse	60
	Etude 1: Evaluation de la toxicité rénale des colloïdes de synthèse	61
	Etude 2: Evaluation de l'impact du pouvoir oncotique des solutés de remplissage sur la fonction rénale	74
	3. Le risque pulmonaire du remplissage vasculaire	96
	Etude 3 : Evaluation de l'impact du pouvoir oncotique des solutés de remplissage sur la fonction pulmonaire	99
IV.	Optimisation des réglages de la ventilation mécanique pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique : rôle de l'hypoxémie modérée au cours du SDRA	
1.	Réponse ventilatoire et cardio-vasculaire systémique à l'hypoxémie	123
2.	Réponse rénale à l'hypoxémie	124
a.	Réponse diurétique	125

b. Réponse vasculaire	125
c. Impact de l'hypoxémie aiguë sur la fonction rénale	128
d. Le Doppler rénal comme outil d'évaluation	129
Etude 4: Evaluation de la réponse rénale à l'hypoxémie au cours du SDRA	129
	135
V. Evaluation du mécanisme et du pronostic de l'IRA chez le malade ventilé	
1. Limites à la mesure du débit de filtration glomérulaire	158
2. Limites à l'évaluation de la fonction tubulaire	159
3. Intérêt de l'évaluation de la réponse hémodynamique intrarénale à l'agression	160
	162
Etude 5: Performance de l'index de résistance évalué par méthode Doppler pour la prédiction de la réversibilité d'une IRA	
	164
VI. Conclusion et perspectives	
VII. Références	192
VIII. Annexes	195
	218

I. Introduction

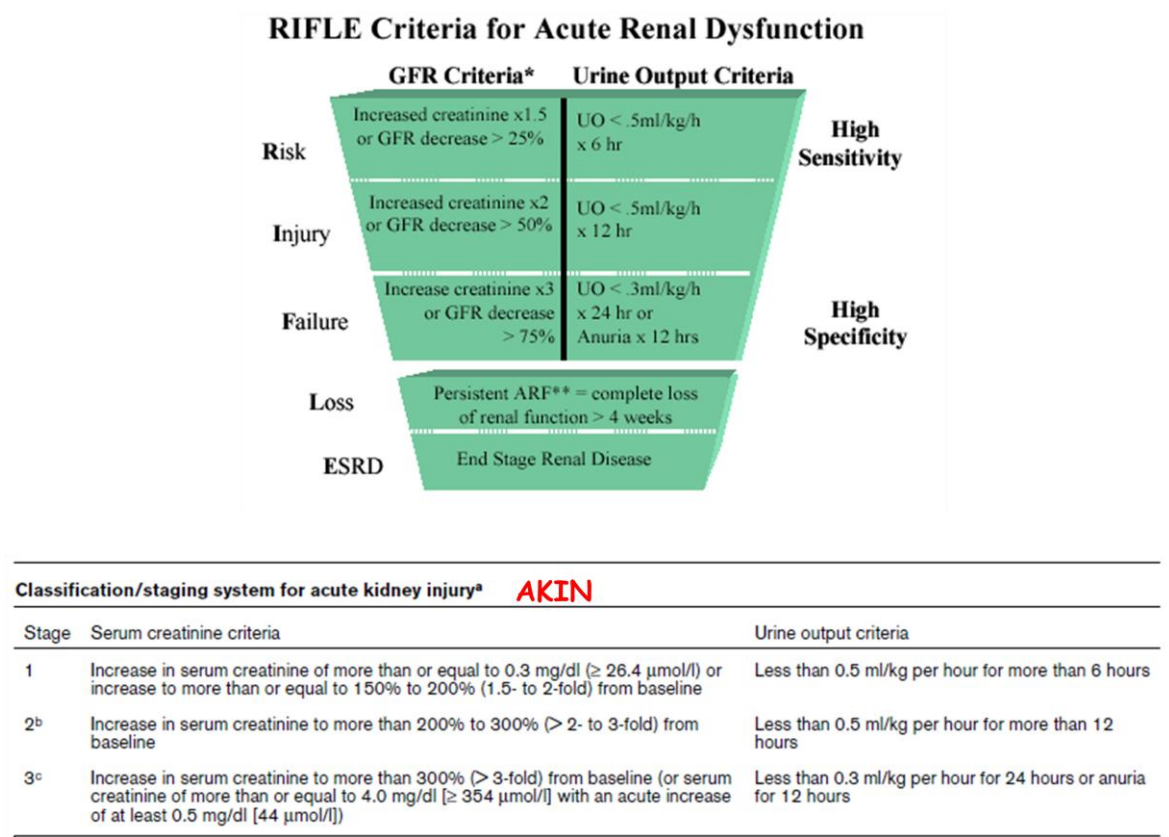
Chez le patient en état critique, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) a longtemps été considérée comme un symptôme témoin de la sévérité de la défaillance multi viscérale. L'absence de prise en considération d'une maladie rénale spécifique et la possibilité de suppléance de cet organe par les techniques d'épuration extrarénale (EER) ont participé au relatif faible intérêt des réanimateurs pour l'IRA. La recherche dans le domaine de l'agression rénale aiguë a également été longtemps handicapée par le manque d'uniformité des critères diagnostiques et l'absence de définition consensuelle [1].

L'accumulation des données épidémiologiques montrant un impact très péjoratif de la dysfonction rénale sur la survie des patients a sans doute participé à la révision du concept d'IRA [2]. L'idée très récente du rôle de la réponse rénale à l'agression aiguë dans l'évolution des dysfonctions d'organe a également placé le rein comme un acteur et non un témoin du syndrome de défaillance multi viscérale. Le développement de nouvelles définitions (figure 1) a permis d'établir que de très faibles modifications de la fonction rénale évaluée par la créatininémie avaient un impact sur le pronostic des patients de réanimation [3]. Cette observation suggère d'une part que la prévention de toute agression rénale aiguë apparaît primordiale et d'autre part que les outils actuels d'évaluation de la fonction rénale pourraient être insuffisants pour détecter précocement la présence d'une agression. Des lésions rénales sévères pourraient, en effet, se traduire uniquement par une modification minime de la créatinine plasmatique.

Un nombre considérable de mesures de protection rénale ont été proposées et testées expérimentalement avec des résultats décevants en pratique clinique. Le plus souvent, ces mesures ciblent un seul des mécanismes physiopathologiques de l'IRA et leur évaluation ne prend pas en compte les interactions potentielles avec l'évolution de la fonction des autres organes. La présence de lésions rénales préexistantes, le caractère souvent multifactoriel de l'agression rénale aiguë et la complexité des mécanismes physiopathologiques de la réponse rénale à l'agression rendent difficile l'évaluation des mesures de protection rénale chez le patient de réanimation. Très peu de mesures ont été évaluées chez ces patients. Certaines d'entre elles sont pourtant utilisées en routine, ce qui pose la question de la validité externe de mesures testées en dehors du contexte de la réanimation. L'évaluation des mesures de protection rénale nécessite de prendre en considération les spécificités potentielles des patients en état critique que sont la

prédominance des phénomènes ischémiques dans les mécanismes d'agression rénale aiguë et l'association de plusieurs défaillances d'organes.

Figure 1: Définition actuelles de l'IRA : classification RIFLE [4] et AKIN [5]



Les outils d'évaluation de la fonction rénale habituellement utilisés posent également un problème de validité chez les patients en état critique. L'IRA est classiquement définie par une baisse brutale du débit de filtration glomérulaire (DFG) responsable de l'accumulation des déchets azotés et de la créatinine. En pratique clinique, cette baisse du DFG ne peut être détectée que très tardivement au cours du processus physiopathologique de la réponse rénale à l'agression et elle n'est pas informative de l'origine et de la sévérité de l'atteinte rénale [6]. Bien que les nouvelles définitions de l'IRA (classification RIFLE [4] et AKIN [5], figure 1) incluent des critères plus sensibles et plus

adaptés aux patients de réanimation, le développement de nouveaux outils pour la détection plus précoce d'une réponse rénale à l'agression et un élément indispensable pour faciliter l'évaluation des mesures de protection rénale et améliorer leur efficacité.

Parmi les patients en état critique, ceux nécessitant une ventilation artificielle sont particulièrement exposés au risque d'une agression rénale avec des mécanismes physiopathologiques spécifiques incluant des interactions pneumo-rénales. Les travaux présentés le cadre de cette thèse avaient pour objectif d'optimiser la prévention de l'IRA en tenant compte des spécificités du patient en état critique ventilé.

II. Spécificités de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient ventilé

1. Principaux mécanismes d'agression rénale au cours de la ventilation

Du fait de la sévérité de leurs pathologies et les traitements qui en découlent, le risque d'agression rénale est fréquent chez les patients de réanimation. L'analyse d'une base de données internationale incluant 350 services de réanimation montre que 308/2807 (11%) patients développent une IRA au cours de la ventilation mécanique [3]. Les deux grands cadres de l'agression rénale dans ce contexte sont les anomalies de la délivrance en oxygène et l'exposition aux agents toxiques d'origine médicamenteuse ou par libération endogène de substances toxiques produites à partir d'une lyse cellulaire. La ventilation artificielle en elle-même peut être directement ou indirectement responsable d'une agression rénale aiguë amenant au concept anglo-saxon récent de « VIKI » (Ventilator Induced Kidney Injury) [7]. Il existe en général une interaction additive de ces différentes agressions et un rôle tout à fait net du terrain sur lequel elles surviennent.

a. Rôle de la maladie aiguë sous jacente

La grande majorité des patients ventilés ont une inflammation systémique et/ou une insuffisance circulatoire aiguë qui sont les facteurs d'agression les plus fréquents en réanimation car ils précéderaient le développement d'une IRA dans deux tiers des cas [8-11, 12, 13]. Les anomalies macro et microcirculatoires qui en découlent sont responsables de la baisse des apports en oxygène au niveau rénal. L'hypoxémie et l'anémie sont deux autres facteurs fréquemment observés diminuant le contenu artériel en O₂ et susceptibles de favoriser l'hypoxie rénale.

i. Anomalie de la perfusion rénale

Le principal facteur hémodynamique systémique incriminé dans les mécanismes de l'agression rénale est l'hypovolémie réelle ou relative avec baisse du débit sanguin rénal [14, 15]. Cependant, des données expérimentales récentes au cours du sepsis remettent en question les mécanismes physiopathologiques de ce qui est habituellement appelé une « hypoperfusion rénale ». La perfusion rénale, évaluée en termes de débit sanguin, varie en fonction des modèles utilisés car le débit sanguin rénal (DSR) dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires rénales [16]. Dans les modèles de sepsis où le débit sanguin rénal (DSR) est abaissé, il existe une baisse du débit cardiaque. Dans un

modèle de sepsis hyperkinétique, une baisse du DFG est retrouvée malgré un DSR élevé [17, 18]. De façon intéressante, le remplissage vasculaire peut améliorer le DFG, sans modification du débit sanguin rénal, suggérant des mécanismes d'agression bien plus complexes qu'une simple variation du débit sanguin rénal [17].

Une baisse des apports en O₂ médullaire peut survenir du fait de la dysrégulation des perfusions locales, aussi bien corticales que médullaires [15, 19]. D'autre part, du fait de lésions endothéliales vasculaires, des anomalies de la microcirculation rénale ont été décrites avec une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion et de l'activation des polynucléaires. La place de la coagulation intravasculaire disséminée avec l'apparition de microthrombi a également été suggérée [20, 21]. Une étude histologique rénale réalisée chez les patients décédés de choc septique retrouve cependant un rôle prédominant de l'infiltration des cellules inflammatoires et des phénomènes apoptotiques par rapport aux micro thromboses vasculaires qui semblent rares [22].

ii. Rôle de l'hypoxémie

L'IRA est une complication fréquente des patients ventilés pour une lésion pulmonaire inflammatoire aiguë (Acute Lung Injury) ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dont l'une des caractéristiques est le caractère réfractaire de l'hypoxémie. Au cours du SDRA, l'incidence rapportée de l'IRA varie de 15 à 30% en fonction des définitions utilisées ; 10 à 20% des patients avec un SDRA nécessitent une EER [23-26]. L'incidence élevée de l'IRA dans ce contexte suggère un rôle potentiel de l'hypoxémie dans les mécanismes de l'agression rénale.

Le rôle propre de l'hypoxémie dans la genèse d'une IRA est difficile à mettre en évidence car la défaillance rénale est le plus souvent associée à une insuffisance circulatoire aiguë et/ou à des phénomènes inflammatoires pulmonaires et systémiques. De plus, la ventilation artificielle débutée pour le traitement de l'hypoxémie peut être, en elle-même, une cause d'agression rénale [7].

Le rôle de l'hypoxémie sur la perfusion et la fonction tubulaire rénale a été étudié dès les années quarante chez l'animal et le volontaire sain [27-31]. L'hypoxémie modérée, tout comme l'hypercapnie, est associée à la survenue d'une vasoconstriction artérielle

intrarénale [32-35]. Il existe également une réponse diurétique et natriurétique à l'hypoxémie qui est essentiellement d'origine tubulaire [28].

En pratique clinique, le rôle de l'hypoxémie dans la genèse de l'IRA est bien connu en médecine néonatale car les situations d'hypoxémie y sont fréquentes : anoxie néonatale, syndrome de détresse respiratoire, cardiopathies cyanogènes [36, 37, 38]. Une étude très récente montre que l'hypoxémie est associée à plus de 50% des IRA diagnostiquées chez les nouveaux nés [39]. L'incidence de l'IRA atteint jusqu'à 60% des cas d'anoxie néonatale sévère. Ainsi, l'IRA du nouveau né est souvent qualifiée de « néphropathie vasomotrice » du fait de la vasoconstriction rénale et de la baisse du DFG observées dans les modèles animaux de nouveaux nés ventilés en hypoxémie normocapnique [40].

iii. Rôle de l'anémie

En diminuant le transport en oxygène, l'anémie pourrait être un facteur d'agression rénale et favoriser les lésions ischémiques. L'anémie a clairement été identifiée comme facteur de risque de néphropathie liée aux produits de contraste iodés. La valeur de l'hématocrite a donc été incluse dans le score prédictif établi par Mehran et incluant 8 facteurs de risques [41]. En dehors de ce contexte, le rôle de l'anémie dans l'apparition d'une dysfonction rénale a été peu étudié. L'anémie est exceptionnellement recueillie dans les études épidémiologiques, une seule étude retrouve que l'anémie à l'admission à l'hôpital est associée à une incidence plus élevée d'IRA [42]. L'anémie est fréquente dans un contexte péri opératoire, deux études de cohorte chez des patients opérés de pontages coronariens retrouvent que les patients anémiques en pré opératoire ont deux fois plus de risque de développer une IRA post opératoire [43] et que l'hématocrite le plus bas au cours de la procédure chirurgicale est indépendamment associé à l'apparition d'une insuffisance rénale post opératoire [44]. Le risque d'IRA semble d'autant plus élevé que l'hématocrite est bas, avec un seuil critique aux alentours de 24%, et que la durée d'exposition à l'hémodilution est longue [44]. A partir d'une autre base de données recueillies chez des patients de chirurgie cardiaque, une hémoglobine < 9 g/dl était retrouvée comme facteur d'IRA ; ce risque était même augmenté en cas d'hypotension per opératoire associée à l'anémie [45]. Une étude physiologique humaine au cours de la chirurgie de hanche montre qu'une hémodilution (He 23 %) associée à une hypotension

contrôlée (PAM 55 mmHg) peut être responsable d'une dysfonction tubulaire identifiée par l'élévation d'un bio marqueur urinaire (N-Acetyl- β -(D)-Glucosaminidase) [46].

L'association retrouvée entre la baisse du transporteur en oxygène et l'IRA a été la base de quelques travaux sur la tolérance rénale à l'anémie utilisant des modèles expérimentaux d'hémodilution normovolémique. L'hémodilution augmente le débit sanguin rénal du fait de la baisse de la viscosité et des résistances [47, 48]. Lors d'une hémodilution progressive de 45 à 6% d'hématocrite, les PO_2 corticale et médullaire baissent immédiatement [47]. Cette diminution de l'oxygénation tissulaire (PtO_2) n'est pas uniquement liée à la baisse des apports mais aussi à une augmentation de la consommation en O_2 et à une augmentation du shunt diffusif intrarénal comme en témoigne la moindre baisse de la PO_2 veineuse rénale par rapport à la PtO_2 . L'augmentation de la consommation en oxygène pourrait être liée à l'augmentation du débit sanguin rénal et à la réabsorption tubulaire de NaCl. La réponse du rein à une hémodilution progressive a été comparée à celle du cœur et du tube digestif [48]. La PtO_2 rénale diminue à partir d'une valeur d'hématocrite de 38% alors que les PtO_2 digestive et cardiaque baissent pour des valeurs beaucoup plus basses, 17% et 9% respectivement.

Ces données illustrent la forte sensibilité du rein à une baisse même modérée de l'hémoglobine. Les effets délétères des transfusions chez les patients de réanimation sont cependant bien documentés (aggravation des échanges gazeux et risque infectieux principalement) et incitent à une politique de restriction transfusionnelle avec un seuil d'hémoglobine à 7 g/dl [49, 50]. Si cette pratique permet une meilleure survie, son impact rénal n'a jamais été spécifiquement étudié [51].

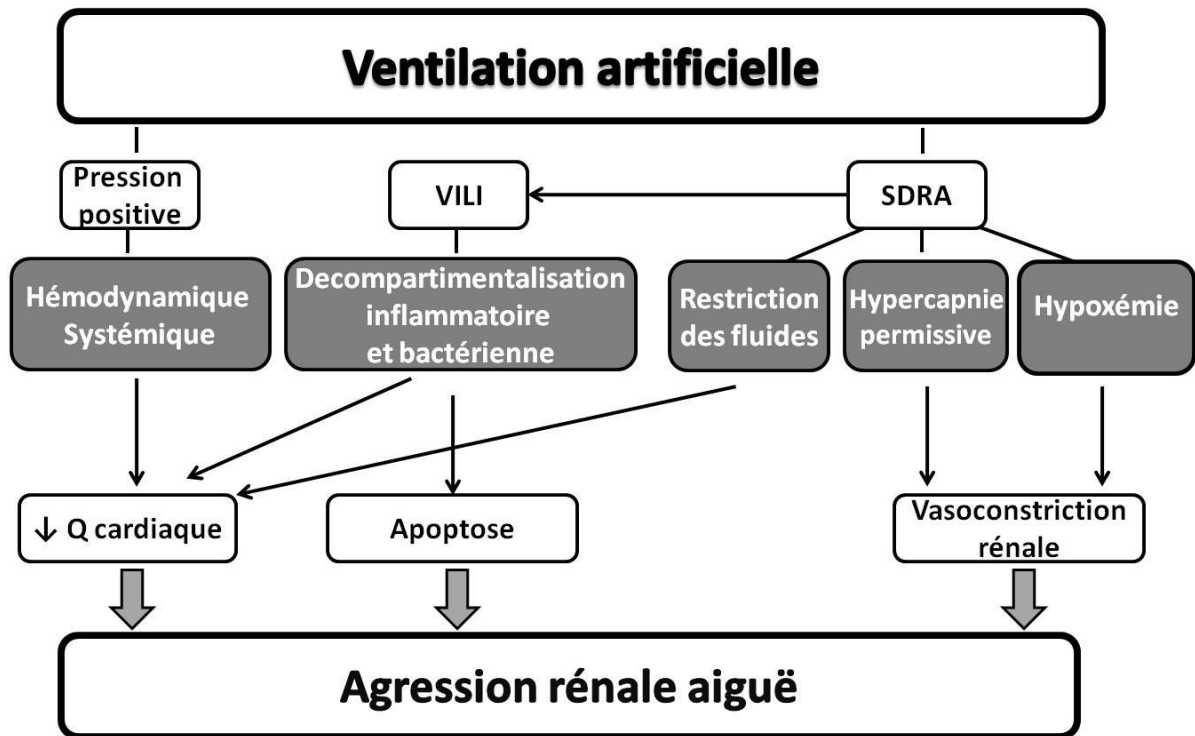
b. Rôle de la ventilation artificielle

Les effets rénaux de la ventilation artificielle en pression positive ont été décrits dès le développement de cette technique à la fin des années quarante [52]. La ventilation artificielle est actuellement reconnue comme étant un facteur d'agression rénale [7, 53]. Cette agression peut être indirecte par le biais des modifications de l'hémodynamique systémique mais également directe, indépendamment de la baisse du débit cardiaque.

La ventilation en pression positive peut diminuer le retour veineux et/ou augmenter la post charge ventriculaire droite entraînant ainsi une diminution du débit cardiaque et du débit sanguin rénal avec redistribution vers la médullaire [54-56]. L'élévation de la pression intra abdominale liée à la ventilation peut altérer la perfusion rénale en augmentant la pression intra parenchymateuse et/ou dans les veines rénales [57, 58]. De plus, les conséquences humorales de la ventilation artificielle, à savoir l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'inhibition du facteur atrial-natriurétique, peuvent aussi participer aux modifications de la perfusion rénale [7, 53].

Certains réglages de la ventilation artificielle peuvent directement interférer avec la perfusion et l'inflammation rénale (figure 2). Une ventilation agressive (haut volume courant, basse PEP) peut induire de nouvelles lésions inflammatoires pulmonaires chez les patients ventilés pour un SDRA et favoriser la compartimentalisation de médiateurs pro inflammatoires et de bactéries susceptibles de provoquer des lésions d'organes à distance [59, 60, 61, 62]. Le rein est le premier organe chez qui des anomalies fonctionnelles et lésionnelles liées à la ventilation artificielle ont été décrites et qui semblent indépendantes d'une hypoperfusion [63-65]. Par exemple, dans un modèle murin, l'induction de lésions inflammatoires pulmonaires par l'utilisation d'un volume courant élevé est associée à des phénomènes d'apoptose des cellules épithéliales tubulaires avec baisse du DFG [64]. Les dysfonctions d'organes extrapulmonaires pourraient cependant être simplement liées aux conséquences hémodynamiques systémiques et à une hypoperfusion périphérique dont il est difficile de s'affranchir au cours de la ventilation agressive. L'utilisation d'un volume courant de 12 ml/kg chez des patients en SDRA entraîne plus de dysfonction rénale qu'un volume courant de 6 ml/kg, mais également plus d'instabilité hémodynamique [66].

Figure 2 : Rôle direct et indirect de la ventilation artificielle dans l'agression rénale aiguë



VILI : ventilator-induced lung injury

La baisse du volume courant afin de limiter l'hyperinflation pulmonaire s'accompagne d'une hypercapnie permissive. L'acidose hypercapnique aiguë peut aboutir à une hypotension par la majoration de la pression dans l'artère pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque droite fréquente au cours du SDRA [67]. Le rôle de l'hypercapnie sur la baisse du débit sanguin rénal a largement été étudié dans des modèles expérimentaux mais également chez le sujet sain, le transplanté rénal et le patient BPCO. L'hypercapnie induit une augmentation des résistances intrarénales par la stimulation du système sympathique mais également par la sécrétion de médiateurs vasomoteurs. Comme nous le rappellerons dans une partie ultérieure, l'hypoxémie et l'hypercapnie peuvent induire des variations des résistances vasculaires rénales et du métabolisme de l'eau et du sel [34, 35, 68, 69]. Les patients ventilés pour un SDRA sont donc exposés à la fois à une hypercapnie mais également à une hypoxémie modérée car les recommandations actuelles indiquent comme objectif d'oxygénation une SaO_2 entre 88 et 95% [70, 71].

L'utilisation d'une FiO_2 élevée peut, en effet, entraîner des lésions pulmonaires et un dérecrutement des alvéoles [72].

Enfin, le mode ventilatoire avec la préservation d'une ventilation spontanée est capable d'améliorer l'oxygénation et l'hémodynamique systémique, grâce à la baisse de la pression intrathoracique. Ainsi au cours du SDRA, il a été montré que le maintien d'une ventilation spontanée pouvait augmenter le débit sanguin rénal et le DFG [73].

2. De l'agression rénale à l'IRA ischémique

L'IRA est habituellement définie par une baisse brutale du DFG. La filtration glomérulaire est déterminée par la loi de Starling (équation 1) incluant un gradient de pression hydrostatique et de pression oncotique entre la lumière du capillaire glomérulaire et la capsule de Bowman ainsi que les caractéristiques de la perméabilité de la membrane glomérulaire :

Equation 1: $J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$

J_v : flux trans capillaire par unité de temps

K_f : coefficient de filtration incluant la perméabilité hydraulique et la surface

σ : coefficient de réflexion aux macromolécules

P_c : pression hydrostatique intracapillaire

P_i : pression hydrostatique interstitielle

π_c : pression oncotique intracapillaire

π_i : pression oncotique interstitielle

Contrairement à d'autres organes comme le poumon, la paroi du capillaire glomérulaire est imperméable aux macromolécules d'un poids moléculaire supérieur à 60 kDa environ. Le coefficient de réflexion peut donc être assimilé à 1 et la filtration résumée à $J_v = K_f [(DP) - (D\pi)]$, la différence entre les gradients de pression oncotique et hydrostatique correspondant à la pression de filtration glomérulaire. Une baisse de la pression de perfusion glomérulaire et une augmentation de la pression oncotique intracapillaires entraînent la baisse du DFG. En réponse à une baisse de la pression de perfusion glomérulaire se produisent une vasodilatation intrarénale graduelle au niveau

de la vascularisation afférente ainsi qu'une vasoconstriction de l'artériole efférente (AE) permettant un maintien de la pression de perfusion dans le capillaire.

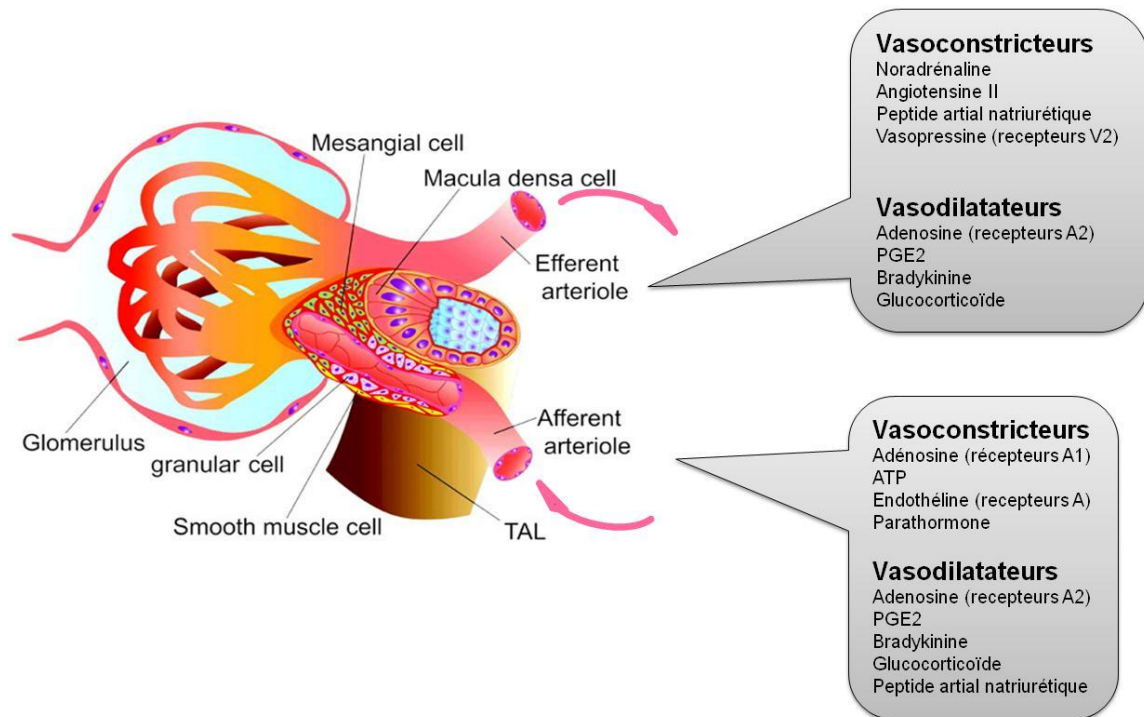
Par opposition à l'insuffisance rénale organique, l'insuffisance rénale dite fonctionnelle consiste en une baisse du DFG consécutive à une baisse de la pression de perfusion glomérulaire, la structure du parenchyme rénal étant supposée indemne. La restauration rapide d'une perfusion rénale adéquate peut alors restaurer le DFG et éviter l'installation des lésions ischémiques. Avant l'apparition d'une baisse du DFG, il existe une phase d'adaptation à une anomalie modérée de la perfusion rénale, appelée par certains auteurs « insuffisance pré-pré rénale » [74] et que l'on pourrait considérer déjà comme le témoin d'une agression rénale. Une caractéristique physiopathologique notable du rein est sa capacité à maintenir constant son débit sanguin et le DFG lors d'une variation de la pression de perfusion. Mais ces mécanismes adaptatifs peuvent être pris en défaut et une baisse du DFG peut apparaître.

a. Autorégulation du débit sanguin rénal

Le maintien du débit sanguin rénal repose sur une modification des résistances vasculaires qui fait appel à deux types de réponses, l'une myogénique et l'autre liée au rétrocontrôle tubulo-glomérulaire. Elles sont immédiates et permettent de maintenir en temps réel la pression de perfusion glomérulaire [75]. La réponse myogénique est déclenchée par une variation de la pression transmurale de l'artériole afférente (AA), alors que le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire fait suite à une variation de la charge sodée au niveau tubulaire (*macula densa*). Ces deux mécanismes ont des interrelations complexes dont le rôle est de prévenir les fluctuations du débit sanguin rénal et de préserver le DFG ainsi que le flux urinaire tubulaire distal. Du fait d'un volume de filtration très élevé, il existe un mécanisme de rétrocontrôle entre tubule et glomérule, afin d'adapter, en continu et de façon rapide, le DFG à la réabsorption des fluides et des électrolytes par le tubule contourné distal. Selon la théorie de Thureau, la baisse du DFG permet de maintenir l'oxygénation médullaire puisque le transport actif tubulaire diminue [76]. Ce rétrocontrôle tubulo-glomérulaire est rendu possible par la proximité des artérioles glomérulaires et du tubule contourné distal au niveau de l'appareil juxta glomérulaire dont le principal composant est la *macula densa* (figure 3). Cette dernière

joue le rôle d'osmorécepteur capable de détecter une variation de concentrations intratubulaires de sodium, de chlore et de potassium grâce à l'isoforme 2 du cotransporteur Na-K-2Cl.

Figure 3 : Site d'action des principaux agents vasomoteurs (adapté à partir de [77])



Beaucoup de médiateurs et de modulateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs sont impliqués dans la réponse vasculaire artériolaire avec des sites d'action variables entre AA et AE. L'action vasoconstrictrice des médiateurs sur l'AA est prépondérante lors de la mise en jeu du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire : la figure 3 résume l'action des principaux agents impliqués. Cette réponse vasculaire repose sur la sécrétion d'angiotensine II, de prostaglandine E₂ (PGE₂), d'adénosine et de monoxyde d'azote (NO). L'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II s'effectue aussi bien au niveau pré que post-glomérulaire ; les sécrétions de prostaglandine E₂ et de NO agissent de façon sélective au niveau de l'AA et s'opposent ainsi à la vasoconstriction pré-glomérulaire de l'angiotensine II.

Le rôle de l'adénosine est prépondérant en situation d'ischémie rénale, son action est complexe car elle porte à la fois sur l'AA et l'AE. En cas d'hypoxémie, la concentration extracellulaire d'adénosine augmente dans tous les tissus, y compris le rein. Alors que

l'adénosine est un puissant vasodilatateur dans la plupart des territoires vasculaires, elle génère une vasoconstriction rénale. L'angiotensine II est un médiateur indispensable à cette vasoconstriction. En fait, plusieurs récepteurs à l'adénosine ont été mis en évidence au niveau rénal expliquant une action différente et qui est concentration dépendante. L'adénosine provoque une vasoconstriction de l'AA via ses récepteurs A1 très affins et une vasodilatation de l'AE via les récepteurs A2 [78, 79]. Lorsque la concentration en adénosine est très élevée, la stimulation des récepteurs A2 peut dépasser l'effet vasoconstricteur de la stimulation des récepteurs A1 aboutissant à une vasodilatation. Le rôle potentiel de l'AE dans le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire a été peu étudié jusqu'à présent, il semblerait que l'adénosine y joue un rôle de vasodilatateur via les récepteurs A2 et participe ainsi à la baisse de la pression glomérulaire et du DFG [80, 81].

Il existe également une autorégulation du débit sanguin médullaire située au niveau des AE des glomérules juxtamédullaires qui assurent la vascularisation de la médullaire et de la partie descendante des *vasa recta* entourés de muscles lisses. Cette autorégulation permet de maintenir le débit sanguin médullaire mais pour des variations de pression de perfusion moins larges qu'au niveau cortical. Cette autorégulation médullaire fait appel aux mêmes médiateurs vasomoteurs qu'au niveau cortical mais avec des effets parfois différents sur la variation des résistances. Ces différences tiennent principalement aux calibres plus grands des artérioles efférentes (effet plus intense de la réduction du calibre sur l'augmentation des résistances, loi de Poiseuille) et à une sensibilité différente de la médullaire aux médiateurs vasoconstricteurs ou vasodilatateurs [82]. L'adénosine joue également un rôle prépondérant dans la régulation du débit sanguin médullaire par son action vasodilatatrice du fait de la prédominance des récepteurs A2 sur les artérioles afférentes et efférentes des glomérules juxta médullaires et sur les *vasa recta* [79].

b. Maintien du volume intravasculaire

La réduction du volume intravasculaire « effectif » entraîne une réponse tubulaire neuro-humorale. La stimulation des barorécepteurs de l'appareil juxta-glomérulaire augmente la sécrétion de rénine. La réabsorption tubulaire d'eau et de sodium est augmentée du fait d'un taux élevé d'hormone anti-diurétique (ADH), de l'augmentation de l'angiotensine II (intrarénale et circulante) et de l'aldostérone plasmatique. L'ADH

secrétée est également un agent potentiel de la vasodilatation de l'AE via l'activation des récepteurs V2 [83]. La mise en jeu de ces mécanismes pour le maintien du volume extracellulaire va potentiellement modifier la composition des urines.

c. L'IRA ischémique : une inadéquation entre apports et consommation d'oxygène

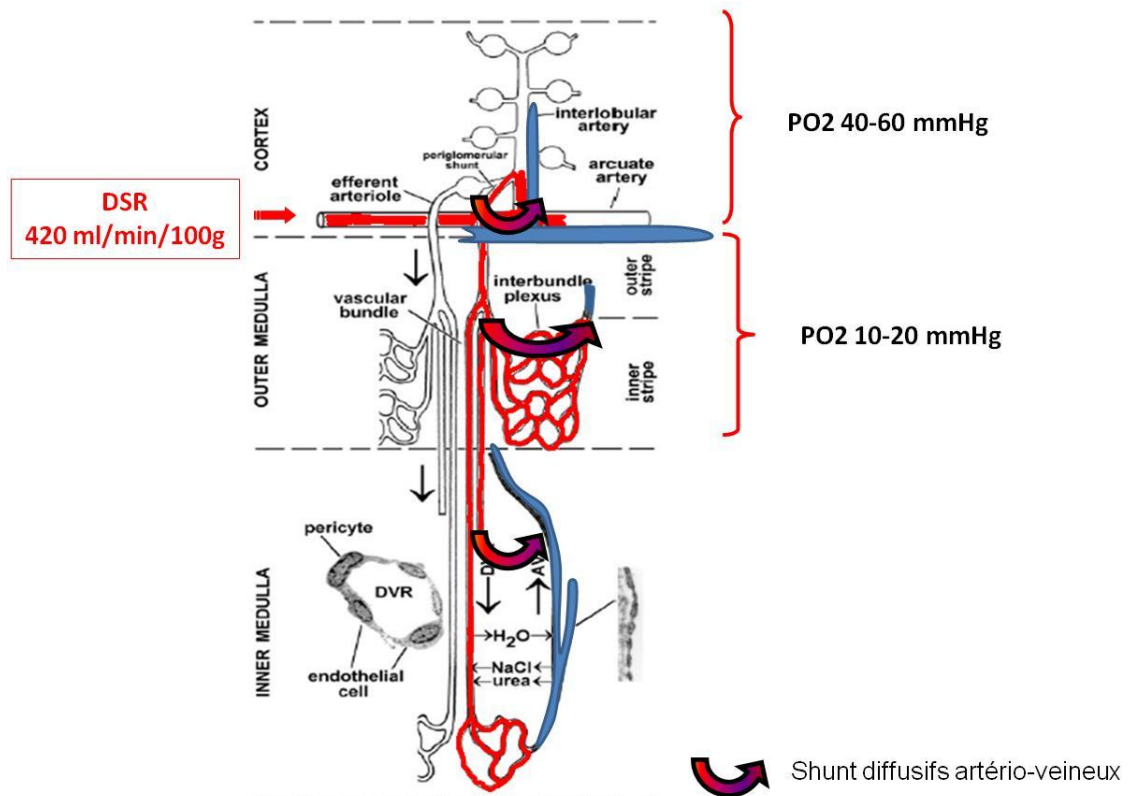
L'architecture de la vascularisation rénale est directement liée à ses fonctions de filtration plasmatique et d'ajustement tubulaire de la composition des urines. Ainsi, bien que les reins soient très richement perfusés par rapport à leur taille (environ 20% du débit cardiaque), la répartition du débit sanguin rénal est hétérogène [19]. Le cortex est très vascularisé afin d'assurer la fonction de filtration glomérulaire, alors que le débit sanguin médullaire représente moins d'un quart du débit sanguin rénal total. Ce relatif bas débit médullaire est nécessaire aux échanges d'ion et d'eau qui permettent le maintien d'un gradient osmotique et la concentration des urines.

Chez les mammifères on note une hypoxie médullaire relative avec une pression tissulaire en oxygène constamment inférieure à 30 mmHg et régulièrement voisine de 10 mmHg, alors que la PO₂ corticale est plutôt aux alentours de 50 mmHg. Trois phénomènes principaux participent à cette hypoxie médullaire relative : le faible débit sanguin, la présence de shunts diffusifs artério-veineux liés à la proximité des *vasa recta* artériels et veineux et la consommation en O₂ élevée au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé du fait de la réabsorption active du sodium (figure 4).

Le maintien d'un apport en oxygène suffisant à la médullaire rénale passe par un équilibre très complexe entre médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs au niveau de l'AE et des *vasa recta*. Au cours des agressions aiguës, l'hypoxie médullaire relative, la dysrégulation de la vasomotricité rénale ne permettant plus le maintien de la perfusion médullaire, la diminution de l'apport en oxygène alors que les besoins augmentent, sont autant de phénomènes pouvant conduire à l'ischémie rénale [82, 84]. Plusieurs mécanismes ont été impliqués dans les anomalies de la vasomotricité. On note ainsi la diminution des facteurs vasodilatateurs que sont l'activité de la NO Synthase endothéliale ou la synthèse des prostaglandines de type PGE₂ [85]. Par ailleurs une augmentation nette de l'endothéline qui possède un effet vasoconstricteur a été rapportée [86]. Ces

phénomènes vasculaires conduisent à une vasoconstriction médullaire à laquelle va s'ajouter un œdème interstitiel qui participe aux troubles de la perfusion [87]. Puisque les artérioles médullaires proviennent des AE des glomérules juxta-médullaires, les anomalies de la perfusion glomérulaire vont, elles aussi, entraîner des anomalies de la perfusion médullaire [88].

Figure 4 : Rôle des shunts dans l'hypoxie médullaire rénale (adapté d'après [88])



Le fonctionnement de la Na/K ATPase servant, entre autre, à la réabsorption tubulaire active du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé est la première source de consommation en oxygène [89]. L'inadéquation parfois observée entre la consommation d'O₂ et le taux de réabsorption du sodium suggère d'autres facteurs d'augmentation de la V_{O₂} rénale. Ces facteurs seraient la V_{O₂} de la paroi des capillaires rénaux, le fonctionnement mitochondrial, la glycolyse et la réabsorption (et/ou le catabolisme) des petites molécules filtrées [90]. Les anomalies de l'équilibre entre apports et consommation en oxygène dans une zone qui, en l'absence d'agression, est

déjà le siège d'une hypoxie relative, vont aboutir à l'apparition de lésions organiques ischémiques.

Les facteurs prédisposant à l'hypoxie médullaire sont nombreux. Ils incluent les pathologies vasculaires chroniques au cours desquelles les mécanismes d'adaptation vasculaire sont altérés, les situations où une stimulation de la vasoconstriction pré-rénale est présente, particulièrement la baisse du volume intravasculaire, et les néphropathies chroniques où l'on note des anomalies structurelles de la microcirculation [91].

Plusieurs phénomènes de protection tissulaire contre l'hypoxie ont été décrits. Le mieux étudié est le Hypoxia-Inductible Factor (HIF). La dégradation intracellulaire de ce facteur nécessite une enzyme (PHD) dont l'activité dépend de l'O₂. En cas d'hypoxie, le HIF s'accumule dans le cytoplasme cellulaire, ce qui, après dimérisation, va permettre son transfert intranucléaire et la transcription de gènes cibles [92]. Le HIF permet ainsi la synthèse de facteurs cytoprotecteurs : VEGF (Vascular endothelial Growth Factor), Hème-oxygénase-1 et érythropoïétine [92]. Ceux ci vont permettre une restauration partielle de la régulation vasculaire en favorisant un certain degré de vasodilatation, et participer à un rééquilibrage de la balance vasodilatation/vasoconstriction [92-94]. Ainsi il a été montré que des animaux rendus hypoxémiques quelques heures avant une agression rénale dans le but d'augmenter l'activité du HIF, développaient une forme moins sévère d'IRA que les animaux normoxiques [92].

3. Impact de l'insuffisance rénale aiguë sur le pronostic du patient ventilé

Le mauvais pronostic des patients de réanimation développant une IRA est une donnée épidémiologique constamment retrouvée. La relation de cause à effet est cependant beaucoup plus débattue.

En fonction de sa sévérité, l'IRA augmente de 5 à 7 fois la mortalité des patients hospitalisés [8]. Dans sa forme la plus sévère, c'est à dire nécessitant une EER, la mortalité hospitalière peut être multipliée par huit, 8% vs 62%, par exemple en cas de néphropathie liée à l'injection d'un produit de contraste [95]. Cette mortalité est encore plus élevée (70-80%) lorsqu'il s'agit de patients ventilés avec une défaillance multi viscérale, particulièrement lorsqu'elle est d'origine septique [96, 97]. La présence d'une

IRA au début de la ventilation artificielle ou son apparition au cours de la ventilation est indépendamment associée à une surmortalité, y compris quand l'IRA est définie par une élévation très modérée de la créatinine de 25 $\mu\text{mol/l}$ [3]. Au cours de la ventilation du SDRA, la mortalité des patients qui développent une IRA est multipliée par deux, passant de 30 à 60% [25].

Cette lourde mortalité a longtemps été rapportée au terrain sur lequel l'IRA survenait et à ses causes plus qu'à ses conséquences. Plusieurs données sont venues bousculer cette théorie au cours des dernières années. Des études épidémiologiques récentes suggèrent que l'impact de l'IRA sur la mortalité persiste malgré un ajustement sur les facteurs confondants, notamment sur la gravité globale [3, 8, 95, 98, 99]. Ceci est renforcé par des données expérimentales suggérant que le rein, soumis à une agression, pourrait être à l'origine de défaillances viscérales à distance [100-103].

La mortalité associée à la survenue d'une IRA ne s'est que peu modifiée au cours du temps. La comparaison des données épidémiologiques est difficile du fait de la non uniformité des définitions utilisées et de leur impact sur le taux de décès [104]. Cependant, la gravité des patients semble croissante laissant supposer une amélioration du pronostic. Quelques données récentes suggèrent un début d'amélioration du pronostic de l'IRA vers le début des années 2000 [105, 106]. Outre la surmortalité, le pronostic rénal des patients ayant eu un épisode d'IRA semble compromis puisque l'IRA est maintenant reconnue comme un facteur de risque de la nécessité d'une hémodialyse chronique ultérieure [107, 108].

4. Prévention de l'IRA ischémique : de la théorie à la pratique

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique des lésions rénales ischémiques. Le traitement préventif doit donc avoir une place prépondérante au cours de la prise en charge des patients à risque d'agression rénale. L'incidence de l'IRA est en augmentation dans les unités de réanimation, sans doute du fait de la fréquence accrue des facteurs chroniques prédisposants [105]. L'IRA est devenue un problème de santé publique majeur chez les patients hospitalisés [8] ce qui explique le nombre considérable de travaux expérimentaux centrés sur sa prévention publiés à ce jour [109]. Le principal objectif physiopathologique pour la prévention de l'IRA ischémique est le maintien de la

balance entre la délivrance et la consommation en O₂. Ceci implique beaucoup de cibles thérapeutiques potentielles. La spécificité du rein à régénérer, a été également la base du développement des facteurs de croissance comme moyen de protection rénale.

- a. Mesures visant à maintenir la délivrance rénale en oxygène
 - i. Optimisation de l'hémodynamique systémique

Objectifs hémodynamiques

L'auto régulation rénale permet de maintenir constant le DSR malgré la baisse de la PAM. En dessous d'un certain seuil de PAM, le DSR diminue linéairement. Ce chiffre seuil de PAM minimale pour le maintien du DSR ne peut être déterminé chez l'homme. Chez l'animal il varie selon les espèces mais se situe aux alentours de 80 mmHg [110]. Les seuils de pression de perfusion pour l'autorégulation du débit ne sont pas identiques au niveau cortical et médullaire [111, 112]. Enfin ce seuil de PAM minimale est probablement plus élevé chez les sujets âgés et hypertendus chroniques.

L'objectif de PAM actuellement recommandé pour la réanimation de l'insuffisance circulatoire aiguë est l'obtention d'une valeur ≥ 65 mmHg [113, 114]. Trois études physiologiques ont testé différents objectifs de PAM chez des patients en choc septiques [115-117]. Les doses de noradrénalines étaient augmentées afin d'obtenir trois niveaux de PAM : 65, 75 et 85 mmHg. Une seule étude retrouve une augmentation de la diurèse lorsque la PAM était augmentée de 65 à 75 mmHg [116]. La valeur de la PAM semble cependant avoir un impact sur la perfusion intrarénale car deux autres études au cours du choc septique montrent que plus basse est la PAM plus hautes sont les résistances rénales évaluées par le Doppler [116, 118]. Chez des patients de chirurgie cardiaque majoritairement hypertendus chroniques, la délivrance rénale en O₂ et le DFG étaient préservés pour une valeur de PAM ≥ 75 mmHg [119]. Ces données suggèrent qu'une adaptation individualisée de la PAM et/ou une adaptation basée sur une mesure de la perfusion rénale pourrait être plus appropriée qu'un seuil prédéterminé de 65 mmHg.

Expansion volémique

L'hypovolémie vraie ou relative est considérée comme la cause la plus fréquente d'anomalie de la perfusion rénale. Sa prévention et sa correction sont les cibles

principales de la prévention de l'IRA en pratique clinique [14, 15, 120]. Le maintien d'une volémie efficace permettrait de limiter les conséquences de la vasoconstriction rénale excessive liée à une agression. La restauration d'un débit urinaire servirait également à prévenir les obstructions tubulaires survenant en cas de nécrose.

Les effets de l'expansion volémique sur la perfusion rénale et le DFG n'ont été que peu étudiés dans des modèles de choc expérimental. L'hypovolémie induit une augmentation des résistances intrarénales qui peut être corrigée par un remplissage vasculaire [121]. La baisse des résistances par l'expansion volémique est plus importante lorsqu'un soluté α cellulaire est utilisé (comparé à une transfusion) sans doute du fait de l'hémodilution et de la baisse de la viscosité sanguine [122, 123]. Dans un modèle de sepsis hyperkinétique, l'administration d'une solution salée améliore le DFG sans pourtant modifier le débit sanguin rénal [17].

Le bénéfice de la préservation du volume plasmatique a été clairement démontré pour la prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste iodés au cours de laquelle l'ischémie rénale est prépondérante, entre autre par le biais d'une vasoconstriction pré rénale [124, 125]. Au cours de la réanimation de l'insuffisance circulatoire aiguë, le rôle du remplissage vasculaire pour la prévention de l'IRA ne repose que sur des observations cliniques faibles. Par exemple, la rapidité et l'intensité de la restauration de la volémie par le remplissage ont été retrouvées comme facteurs associés à la prévention de l'apparition d'une défaillance rénale chez les polytraumatisés [126, 127].

Le type de soluté de remplissage utilisé pour restaurer la volémie peut en lui-même avoir un impact sur l'efficacité de la prévention de l'IRA, ce point est abordé dans une partie ultérieure.

Catécholamines

Au cours des états de choc, l'utilisation d'amines inotropes ou vasopresseurs a pour objectif de maintenir l'hémodynamique systémique afin de limiter les conséquences de l'hypoperfusion sur les organes distaux. La crainte de l'utilisation d'agents vasopresseurs sur la perfusion rénale, principalement la noradrénaline ayant une action α -1 avec vasoconstriction de l'AA, n'a pas été confirmée par les essais comparatifs [128].

Comparée à la dopamine, la noradrénaline n'induit pas plus d'IRA et entraîne moins d'effet secondaire [129]. Au cours du choc septique, la noradrénaline abaisse les résistances intrarénales et améliore le débit urinaire [116]. L'incidence de l'IRA est identique avec l'utilisation de l'association dobutamine-noradrénaline et l'utilisation d'adrénaline [130].

Choix de la technique d'EER

La prévention des épisodes d'hypotension est nécessaire à la préservation de la fonction rénale mais également à la régénération des lésions. Chaque nouvelle agression induit de nouvelles lésions et est susceptible de retarder la récupération de la fonction rénale [131]. Lorsqu'il est nécessaire de recourir à l'EER, la technique utilisée doit être optimisée afin d'en améliorer la tolérance hémodynamique [132, 133]. Partant de l'hypothèse que l'EER continue serait mieux tolérée que l'EER intermittente, plusieurs essais randomisés ont comparé la tolérance hémodynamique et la récupération rénale après un épisode d'IRA en fonction de la technique utilisée. Aucun ne montre un impact de la technique sur l'incidence des hypotensions, sur la récupération rénale et sur la mortalité [113, 134].

ii. Optimisation de la perfusion intrarénale

Agents vasomoteurs

Le principal axe d'étude de la prévention de l'IRA est sans doute la recherche d'agents vasodilatateurs ou antagonistes de la vasoconstriction rénale qui joue un rôle central dans l'apparition des lésions ischémiques. Outre leur action sur la restauration de l'hémodynamique systémique, les catécholamines peuvent avoir une action spécifique sur l'amélioration de la perfusion intrarénale en fonction du type de récepteur stimulé (figure 4). La stimulation des récepteurs rénaux à la dopamine dilate les artérioles rénales et augmente le débit sanguin avec un DFG et une natriurèse augmentés [135, 136]. En pratique clinique, si on observe un effet diurétique de la dopamine, son effet sur la prévention de l'IRA est infirmé par les études comparatives et les méta-analyses [135, 136]. Il est actuellement recommandé de ne plus l'utiliser [114]. La dopexamine et le fenoldopam sont des agonistes préférentiels des récepteurs D1 à la dopamine et

améliorent la perfusion rénale par vasodilatation. Leur utilisation en réanimation pourrait accélérer la récupération de la fonction rénale et limiter le recours à l'EER chez les patients ayant une insuffisance rénale déjà établie [137, 138]. Ces données sont cependant préliminaires et nécessitent d'être confirmées par des études supplémentaires.

La vasopressine ou hormone antidiurétique est capable d'améliorer la perfusion rénale, d'augmenter le DFG et paradoxalement la diurèse. Via l'activation des récepteurs V1a des cellules musculaires lisses, la vasopressine est un puissant vasoconstricteur proposé pour le traitement des chocs septiques réfractaires à la noradrénaline. Son action sur l'amélioration de la fonction rénale passe d'abord par l'augmentation de la pression de perfusion [139]. Cependant, indépendamment de l'amélioration de l'hémodynamique systémique, des effets bénéfiques rénaux ont été décrits qui pourraient être liés à la vasoconstriction de l'AE [120, 140]. L'étude VASST incluant 700 patients avec un choc septique a récemment montré que chez les patients avec une dysfonction rénale modérée, la vasopressine, en comparaison avec la noradrénaline, permettait de limiter la progression de l'IRA, de réduire la nécessité d'EER et même d'améliorer la survie [141]. Dans cette étude, la vasopressine n'avait aucun effet chez les patients sans dysfonction rénale ou avec une dysfonction sévère.

Compte tenu du rôle du calcium dans la dysrégulation de la vasomotricité au cours des insuffisances rénales, les inhibiteurs calciques pourraient avoir une place dans les stratégies de protection contre l'agression. Ils permettent de restaurer l'autorégulation du DSR après une agression ischémique [142]. Ils ont ainsi été utilisés comme molécules vasodilatatrices au cours de la chirurgie cardiovasculaire, en transplantation rénale, ou en prévention de la néphropathie aux produits de contraste [143, 144]. Leurs effets systémiques sont une limite nette à leur intérêt en réanimation.

Les facteurs atrio-natriurétiques ont, en plus de leur effet natriurétique, des propriétés vasodilatatrices des AA et vasoconstrictrice des AE permettant un maintien du DFG à la phase aiguë de l'IRA ischémique [145, 146]. L'efficacité des FAN sur la protection rénale est dose dépendante, avec un risque d'hypotension en cas de fortes doses et d'hypovolémie non corrigée. Les résultats des études contre placebo sont variables en

fonction de la dose utilisée et du contexte de l'agression rénale. Une étude a suggéré que l'administration de FAN permettait une amélioration de la fonction rénale et un moindre recours à la dialyse au cours des IRA [145]. Ce bénéfice n'a cependant pas été confirmé chez les patients de réanimation avec une incidence accrue d'hypotension [147, 148]. Administré à plus faibles doses, un bénéfice a été retrouvé au cours de la chirurgie cardiovasculaire [114, 149]. Cependant les risques des FAN ne sont pas clairement établis avec une mortalité accrue lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée [150].

Plusieurs molécules antagonistes de la vasoconstriction intrarénale ont été étudiées. En pratique clinique chez le patient critique seule la théophylline, antagoniste de l'adénosine, a été testée. Au cours de la chirurgie cardiaque, une étude contre placebo ne retrouve pas d'effet protecteur rénal [151]. L'efficacité de la théophylline pour la prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés a été retrouvée dans de nombreuses études, y compris en réanimation [152, 153, 154]. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par une large étude randomisée et la fenêtre thérapeutique étroite de cet agent limite son utilisation en pratique.

La concentration en endothéline, agent vasoconstricteur pré rénal, est élevée chez les patients avec une IRA ischémique et au cours du choc septique. Les antagonistes de l'endothéline ont montré des propriétés bénéfiques pour la perfusion rénale et le DFG, dans des modèles animaux de sepsis mais ils n'ont jamais été testés chez l'homme dans cette indication [109]. Un essai clinique pour la prévention de la néphropathie aux produits de contraste s'est soldé par un échec avec une incidence plus élevée d'IRA avec l'inhibiteur de l'endothéline du fait de l'incidence plus élevée d'hypotension [155]. La sélectivité de l'inhibiteur utilisé sur les récepteurs de l'endothéline pourrait influencer l'efficacité de ce traitement. En effet, l'action de l'endothéline sur la vasoconstriction est dépendant des récepteurs A, alors que son action sur les récepteurs B tubulaires augmente la diurèse et la natriurèse [156, 157]. Les inhibiteurs spécifiques des récepteurs A semblent prometteurs pour la prévention de l'IRA dans un modèle expérimental de chirurgie cardiaque [158].

Modulation de l'inflammation et microcirculation rénale

La modulation des phénomènes inflammatoires liés à l'ischémie rénale est une cible thérapeutique pour la prévention et le traitement des anomalies microcirculatoires rénales.

Le rôle de la Protéine C activée actuellement proposée pour le traitement du choc septique a été spécifiquement étudié sur la fonction rénale dans des modèles animaux avec des résultats favorables sur l'activation des polynucléaires, la modulation de la sécrétion d'angiotensine II et de NO [159]. La protéine C pourrait limiter la formation de micro thrombi glomérulaires et améliorer la perfusion rénale. Cependant, ces phénomènes thrombotiques semblent rares dans l'IRA ischémique d'origine septique [22]. La protéine C n'est pas actuellement recommandée comme agent spécifique de la protection rénale au cours du sepsis [114].

Le contrôle glycémique strict est une autre voie de recherche pour la prévention de l'IRA. Deux études monocentriques réalisées dans le même service, l'une chez des patients de chirurgie cardiaque l'autre chez des patients de réanimation médicale retrouvent un bénéfice net du contrôle glycémique strict sur la réduction de l'IRA et la nécessité d'EER chez les patients chirurgicaux [160, 161]. Les mécanismes supposés de cette protection rénale sont multiples [162]. La prévention de l'hyperglycémie permet de prévenir l'acquisition secondaire d'un sepsis et indirectement l'apparition d'un nouvel épisode d'IRA. Les auteurs de ces deux études ont également montré que l'hyperglycémie, en elle-même, est associée à une dysfonction mitochondriale et à des lésions rénales [163] et qu'une concentration élevée en NO et en ICAM-1 (reflet de l'activation endothéliale) étaient indépendamment associées à l'apparition d'une défaillance rénale. Un traitement intensif par insuline permettrait de limiter l'expression de la iNOS et de préserver l'intégrité des cellules endothéliales [164]. Au cours du diabète, le contrôle glycémique prévient également la diminution de l'expression des récepteurs D1 à la dopamine qui ont un rôle essentiel dans la vasodilatation rénale [165].

L'action bénéfique d'un traitement intensif par insuline sur la fonction rénale évaluée par la nécessité d'une EER n'a pas été retrouvée dans les études ultérieures multicentriques incluant des patients de réanimation tout venant ou avec un sepsis

sévère [166, 167]. Ces deux études retrouvant même plus d'hypoglycémies avec une surmortalité dans le groupe contrôle glycémique strict, ce traitement n'est pas recommandé à ce jour.

b. Mesures visant à diminuer la consommation rénale en oxygène

Parallèlement à l'amélioration de la délivrance rénale en oxygène le deuxième grand axe de recherche pour la prévention de l'IRA ischémique est la baisse de la consommation en O₂ afin de maintenir l'adéquation entre apports et besoins en O₂. La principale source de consommation rénale en O₂ étant la réabsorption active de sodium par la branche ascendante de l'anse de Henlé située dans la médullaire, les travaux de recherche se sont centralisés sur les effets des diurétiques de l'anse.

L'utilisation de diurétiques augmente de manière nette la PO₂ médullaire dans des modèles expérimentaux [89, 168]. L'injection d'un produit de contraste iodé entraîne une baisse de la PtO₂ médullaire externe qui peut être restaurée par l'administration d'un diurétique de l'anse diminuant la consommation en O₂ [89, 125, 169]. Ces constatations physiopathologiques ont été la base d'essais cliniques dont les résultats n'ont pas confirmé le bénéfice attendu des diurétiques sur la fonction rénale, y compris chez les patients de réanimation [170-172]. Les diurétiques ne permettent pas de prévenir l'IRA ischémique, particulièrement après chirurgie cardiaque ou injection d'un produit de contraste iodé [124, 173]. Ils n'améliorent pas non plus la récupération de la fonction rénale en cas d'IRA établie et ne diminuent pas le recours à l'EER [174, 175]. Certaines études ont même suggéré qu'ils puissent avoir des effets délétères sur la fonction rénale avec une augmentation de la créatininémie [124, 173]. La restauration d'une diurèse sans effet sur l'évolution de la fonction rénale, engendre plus d'hypokaliémies et pourrait retarder le début de l'EER avec un impact négatif sur la mortalité [171, 174].

Le bénéfice potentiel du mannitol, utilisé pour les mêmes raisons physiopathologiques que les diurétiques de l'anse et pour la désobstruction tubulaire, n'a pas été confirmé [114]. Le mannitol est un agent osmotique pouvant provoquer des lésions tubulaires spécifiques [176]. L'utilisation des diurétiques à visée « réno-protectrice » est, à ce jour, déconseillée [114].

En plus d'être un modulateur du rétro contrôle tubulo-glomérulaire en atténuant la vasoconstriction pré rénale, le NO diminue la consommation rénale en oxygène [90, 177]. Le NO entre en compétition avec l'O₂ et diminue la respiration mitochondriale des cellules épithéliales tubulaires. La modulation de la concentration de NO est possible par l'apport de précurseurs du NO ou d'inhibiteurs des NO Synthases au cours du sepsis. Les premiers essais chez les patients de réanimation ont dû être stoppés du fait d'une surmortalité chez ceux recevant l'inhibiteur non sélectif des NO Synthases [178]. Expérimentalement, la prévention de l'IRA semble nécessiter un blocage spécifique de certaines isoformes de la NO Synthase [179]. Avec un blocage de iNOS, une étude clinique préliminaire retrouve une amélioration de la clairance de la créatinine qui nécessite d'être confirmée [180].

c. Mesures de protection tubulaire

Tous les agents aquadiurétiques et salidiurétiques diminuent potentiellement l'obstruction tubulaire. En pratique clinique la restauration d'un flux tubulaire n'a pas montré de bénéfice sur l'évolution de l'IRA ischémique.

Les inhibiteurs calciques limitent l'entrée massive du Calcium dans le cytoplasme des cellules épithéliales. Ils s'opposent ainsi à l'activation enzymatique cytotoxique et peuvent limiter les phénomènes tubulaires nécrotiques et apoptotiques [181].

Les radicaux libres jouent un rôle prédominant dans la nécrose des cellules tubulaires. Inhiber leur production et augmenter leur captation ont un effet protecteur sur les lésions tubulaires. La N-acétyl-cystine (NAC) est l'agent antioxydant qui a été le plus étudié pour la protection rénale [182]. Elle agit grâce à l'augmentation des stocks intracellulaires de cystéine et de glutathion. Du fait de sa facilité d'emploi par voie orale et de son faible coût, un nombre considérable d'essais cliniques ont été menés avec la NAC pour la prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés. Les résultats discordants ont donné lieu à une dizaine de méta-analyses, elles aussi aux résultats discordants [183]. Celle publiée par Gonzales et collaborateurs tente d'expliquer une telle discordance en comparant l'évolution de la créatinine dans les groupes avec et sans NAC [184]. Dans les essais montrant un effet bénéfique de la NAC sur l'IRA, la créatininémie baisse après injection du produit de contraste iodé alors qu'elle monte dans le groupe

contrôle. Cette baisse de la créatinine est surprenante après l'injection d'un produit néphrotoxique et pourrait être artéfactuelle, c'est-à-dire ne pas être le reflet d'une amélioration du DFG. Cette hypothèse est renforcée par l'absence d'amélioration du DFG avec la NAC lorsqu'un autre marqueur de la fonction rénale que la créatinine est utilisé [185, 186]. La NAC a également été testée en réanimation, dans la période périopératoire de chirurgie cardio-vasculaire et de transplantation hépatique, aucune des neuf études réalisées ne montre une meilleure évolution de la fonction rénale [114, 187].

Les patients en situation critique sont admis en réanimation avec une IRA déjà établie. Le rein a la capacité de régénérer après une agression ischémique à partir des cellules tubulaires restées intactes et grâce à la production de facteurs de croissance. L'IGF-1 est l'un des premiers facteurs de croissance qui a été utilisé chez l'homme. Expérimentalement l'IGF-1 améliore la réparation tubulaire par ses effets métaboliques, mitogénétique et antiapoptotique [188, 189]. Les résultats de 3 essais randomisés contre placebo en périopératoire et au cours de la transplantation rénale sont pourtant décevants [190-192]

Outre son action sur la correction de l'anémie liée à l'insuffisance rénale, l'érythropoïétine diminue les phénomènes apoptotiques et induit une prolifération des cellules tubulaires après une agression ischémique. L'EPO pourrait ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, son rôle en contexte aigu reste à déterminer chez l'homme [193]. A ce jour, le seul essai randomisé contre placebo incluant 180 patients à risque d'IRA ne retrouve pas d'effet sur l'évolution de la fonction rénale [194]. Chez les patients sans IRA à l'inclusion, l'évolution de la créatininémie était même en défaveur du groupe érythropoïétine.

Enfin dans le même esprit de réparation tubulaire, l'utilisation des cellules souches au cours de l'IRA est en cours de développement [195].

d. Pratiques de la prévention de l'IRA chez le patient ventilé

Les mesures pour la prévention de l'apparition et de l'extension des lésions rénales ischémiques ont été développées sur des bases physiopathologiques fortes permettant d'identifier des cibles thérapeutiques. Tous les agents testés chez l'homme avaient

montré auparavant un bénéfice sur l'amélioration de la perfusion rénale, du DFG et/ou des lésions tubulaires. Les résultats des essais cliniques sont décevants pour leur grande majorité. Habituellement, l'exploration des mécanismes physiopathologiques *in vitro* ou dans les modèles animaux se focalise sur un seul organe, le rein. La transposition à la pathologie humaine est beaucoup plus complexe, particulièrement chez les patients de réanimation lorsque plusieurs organes sont défaillants. Les mécanismes physiopathologiques permettant la préservation du fonctionnement d'un organe cible peuvent, en effet, être en contradiction avec un autre organe. Les causes de l'agression rénale ischémique sont également multiples et donc très éloignées des modèles expérimentaux.

La prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés est un exemple d'agression rénale ischémique dans laquelle beaucoup de mesures préventives ont été testées et où, finalement, seule l'hydratation est constamment efficace [196]. En pratique, seule la correction et la prévention des désordres hémodynamiques systémiques par le maintien d'une volémie efficace et la restauration d'une pression de perfusion rénale sont actuellement recommandées.

i. Limites à l'utilisation des mesures de prévention de l'IRA

Lors de leur utilisation en pathologie humaine, plusieurs mesures de prévention de l'IRA ont engendré des effets secondaires. La prévention de la vasoconstriction rénale par des agents vasodilatateurs en est un exemple. Tous ces agents ont un effet systémique avec un risque accru d'hypotension s'opposant à leurs effets bénéfiques sur la perfusion intrarénale [147, 148, 155]. Chez les patients avec une insuffisance circulatoire aiguë ces molécules vasodilatrices ne peuvent être utilisées sans risque. Les essais sur les catécholamines illustrent bien la prédominance de la restauration de l'hémodynamique systémique sur celle de la perfusion intrarénale. Parce qu'elle est très efficace pour corriger l'hypoperfusion tissulaire, la noradrénaline est capable de restaurer le DFG alors qu'en théorie la vasoconstriction de l'AA par l'activation des récepteurs α -1 serait délétère [115, 116].

Le risque d'hypovolémie induite par les diurétiques est un autre exemple expliquant l'absence de bénéfice retrouvé dans les essais, voire même une sur incidence d'IRA.

Encore une fois, la préservation du volume plasmatique surpasse la baisse de la consommation en oxygène pour la préservation de la fonction rénale [124, 173]. L'utilisation des diurétiques pourrait être envisagée chez les patients critiques après avoir éliminer un état d'hypovolémie vraie ou relative. En pratique, cela est difficile vu la complexité de l'estimation du volume plasmatique efficace en réanimation. Même en prenant grand soin de préserver le volume plasmatique en augmentant la balance hydrique des patients, le mannitol et le furosémide entraînent plus de néphropathies liées aux produits de contraste iodés [197].

ii. Le poumon et le rein : deux organes antagonistes

Certaines mesures de protection rénale peuvent s'avérer à risque pour la fonction pulmonaire car les mécanismes physiopathologiques rénaux et pulmonaires peuvent être opposés. La prévention de la fonction pulmonaire est également un impératif dans la prise en charge des patients ventilés pour une lésion pulmonaire aiguë hypoxémiante. La durée de la ventilation artificielle a en effet un impact majeur sur l'apparition des complications et la survie des patients [198]. En pratique clinique il peut donc être difficile de prévenir l'IRA tout en préservant la fonction pulmonaire et *vice versa*.

Réanimation liquidienne

Les effets de l'expansion volémique illustrent le mieux l'opposition qui existe entre le rein et le poumon. Quel que soit l'organe, la filtration transendothéliale est déterminée par la loi de Starling. Les objectifs de cette filtration sont cependant totalement opposés entre le poumon et le rein. La pression de filtration du capillaire pulmonaire doit être minimale afin de prévenir l'accumulation d'eau extravasculaire et la détérioration des échanges gazeux [199]. Pour cela, la pression hydrostatique doit être faible et la pression oncotique élevée dans la lumière du capillaire. La pression de filtration rénale déterminant le DFG doit être au contraire élevée (pression intracapillaire hydrostatique élevée et oncotique basse). Les effets délétères d'un remplissage ou de pressions de remplissage excessivement positives chez les patients ventilés sont bien connus. Dès la description du SDRA en 1967 il a été suggéré que l'accumulation liquidienne était un facteur favorisant l'hypoxémie réfractaire [200]. La restriction des apports liquidiens en cas de SDRA permet de diminuer la dépendance à la ventilation artificielle [26, 201].

Cependant, le risque rénal d'une telle stratégie n'est pas nul. L'étude FACTT incluant 1000 patients ventilés pour un SDRA ne retrouve pas d'effet délétère de la restriction liquidienne sur la fonction rénale jugée sur la nécessité d'EER [26]. Cependant, comparés aux patients remplis librement, ceux recevant moins de fluides avaient une augmentation significative de l'urée et de la créatinine, avec pourtant une survie identique dans les deux bras [23, 26]. Ceci pourrait suggérer une moins bonne perfusion rénale en cas de restriction liquidienne avec une dysfonction rénale rapidement réversible puisque les patients ne nécessitaient pas plus fréquemment une EER. La bonne tolérance de cette dysfonction rénale pourrait s'expliquer par le fait qu'elle survienne chez des patients sélectionnés par l'inclusion dans un essai randomisé, sans facteur associé d'IRA. Une autre hypothèse serait que l'augmentation de l'urée et de la créatinine chez les patients restreints en fluides et traités par diurétiques ne reflèteraient pas une baisse du DFG mais simplement les signes d'une hémococoncentration par ailleurs « bénéfique ».

Si l'anémie a été retrouvée comme facteur de risque d'IRA dans certaines situations, sa correction par les transfusions comporte également un risque d'aggravation de la fonction respiratoire. Outre l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire, des lésions inflammatoires pulmonaires ont été décrites (TRALI-Transfusion Related Acute Lung Injury) après administration de produits sanguins [202].

Gestion de l'oxygénation

Le réglage de la FiO_2 est un autre exemple où les objectifs à atteindre sont opposés entre le rein et le poumon.

Comme nous l'avons vu, l'hypoxémie joue un rôle probable dans l'IRA ischémique. L'oxygénothérapie a même été testée comme moyen de prévention de l'IRA dans plusieurs modèles animaux. L'exposition à une FiO_2 élevée serait un moyen de prévenir l'hypoxie tissulaire mais avec un risque d'aggravation des lésions lors de la reperfusion du fait d'une augmentation possible des radicaux libres et de la prise en défaut des mécanismes de protection antioxydants. Au cours du choc hémorragique et du choc septique, l'hyperoxie améliore la fonction rénale malgré une augmentation de la concentration des radicaux libres [203, 204]. Elle permet, en effet, une redistribution du

débit cardiaque vers le rein, une augmentation de la concentration intrarénale en NO, et une diminution des lésions inflammatoires [203, 204, 205].

Le poumon est l'organe le plus exposé à une augmentation de la pression partielle en O₂. Des lésions pulmonaires ont rapidement été décrites avec le développement de la ventilation artificielle utilisant une haute FiO₂ [206]. Une concentration en O₂ supérieure à 40% durant 48h serait susceptible d'entraîner des lésions épithéliales et endothéliales pulmonaires avec au maximum l'apparition de lésions inflammatoires alvéolaires diffuses [207]. Le rôle propre de la FiO₂ dans l'apparition des lésions induites par la ventilation n'a jamais été clairement établi car la nécessité d'un haut niveau de FiO₂ est souvent associée à une ventilation agressive en termes de pression alvéolaire et surtout il est difficile de différencier les lésions potentiellement liées à l'oxygène des lésions pulmonaires préexistantes à la ventilation. La dénitrogénéation de l'air insufflé par le ventilateur en cas de FiO₂>80% peut également rapidement entraîner des atélectasies [72]. Pour toutes ces raisons il est actuellement recommandé d'utiliser la FiO₂ la plus basse possible pour un objectif de SaO₂ entre 88 et 95% [70, 71]. Cette pratique est actuellement remise en cause du fait des effets bénéfiques de l'hyperoxie retrouvés expérimentalement au cours du sepsis [208].

Agents antioxydants

Bien que son efficacité n'ait pas été clairement prouvée la N-acétyl-cystéine est largement utilisée pour la prévention de la néphropathie survenant après injection d'iode. Les propriétés antioxydantes de la NAC font que cette molécule a également été testée pour le traitement du choc septique et du SDRA au cours desquels les radicaux libres jouent un rôle important dans la physiopathologie des lésions inflammatoires. Alors qu'aucun effet secondaire n'a été rapporté dans les multiples études sur la protection rénale après injection d'iode, y compris lorsque la NAC est utilisée par voie intra veineuse, les deux essais contrôlés réalisés chez des patients de réanimation rapportent une aggravation des défaillances d'organes avec la perfusion de NAC mais à une dose supérieure ou de son précurseur. Au cours du choc septique, la NAC altère la fonction cardiaque avec baisse de la pression artérielle [209, 210]. Au cours du SDRA l'apparition d'une nouvelle défaillance, particulièrement rénale, était plus fréquente chez les patients

recevant un précurseur de la NAC [211]. La surmortalité des patients inclus dans ce groupe a même nécessité l'arrêt de l'essai.

5. Limites actuelles à l'évaluation des mesures de prévention

Les outils d'évaluation de la fonction rénale disponibles en pratique clinique ont des limites rendant aléatoire l'évaluation des mesures de protection rénale ainsi que l'identification des patients les plus à même d'en bénéficier.

a. Définition de l'insuffisance rénale aiguë

L'IRA est le terme générique utilisé pour caractériser une baisse brutale du DFG ce qui a comme conséquence de regrouper sous une même entité des maladies très différentes en termes de mécanismes physiopathologiques, de lésions histologiques mais aussi de pronostic. Longtemps, l'absence de définition consensuelle a rendu impossible la comparaison des résultats des études cliniques évaluant la protection rénale. En 1994, une revue de la littérature retrouvait 28 définitions de l'IRA pour 28 études réalisées [212]. La première proposition d'une définition consensuelle, faite par Bellomo et collaborateurs, ne date que de 2001 [1]. Deux définitions ultérieures basées sur une élévation de la créatininémie (ou une baisse de sa clairance calculée) et le débit urinaire ont vu le jour : la RIFLE [172] et l'AKIN [5] (figure 1). L'objectif de celle de l'AKIN était d'être plus sensible en incluant une modification minime de créatininémie (élévation de plus de 26 $\mu\text{mol/L}$), laquelle est associée à une surmortalité hospitalière [8].

Si l'apparition de définitions consensuelles est un apport indispensable à la recherche clinique, plusieurs limites méritent d'être soulignées. La créatinine plasmatique est un marqueur des variations du DFG qui n'est ni sensible, ni spécifique pour trois raisons principales. (1) Les modèles expérimentaux ont démontré qu'une augmentation de la créatinine plasmatique ne survenait que pour des réductions néphroniques supérieures à 30% (notion de « réserve néphronique ») [213, 214]. (2) la cinétique d'augmentation de la concentration plasmatique est lente et imprévisible. Même si la définition la plus récente de l'AKIN a choisi d'inclure une élévation minime de créatininémie comme marqueur d'IRA, le temps nécessaire pour observer une élévation de celle-ci reste important et variable d'un patient à l'autre [214]. Les modèles mathématiques de cinétique de

créatinine plasmatique montrent qu'une augmentation de 26 $\mu\text{mol/L}$ peut nécessiter de 5 à plus de 100 heures [214]. (3) Plusieurs facteurs non liés au DFG influencent la concentration plasmatique principalement l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la masse musculaire, l'eau corporelle et certains médicaments [215]. Les limites à l'utilisation de la créatininémie pour l'évaluation du DFG concernent plus particulièrement le patient de réanimation. Dans cette population, il a été suggéré que si le DFG reste stable, la créatininémie doit baisser, une augmentation modérée de la créatininémie étant probablement le reflet d'une baisse profonde du DFG avec un impact sur la mortalité [3, 216]. En effet, la fonte musculaire obligatoire liée à l'immobilisation modifie fortement la production de la créatinine et son volume de distribution est augmenté par l'augmentation de l'eau corporelle totale fréquente en situation critique (remplissage, œdème etc...). Même si l'oligurie est un critère inclus dans les définitions qui peut survenir rapidement après une agression rénale, elles témoignent aussi bien d'une adaptation rénale à une hypovolémie que de la présence de lésions ischémiques sévères [217]. L'étude histologique rénale de patients décédés en réanimation illustre le manque de sensibilité des définitions actuelles [22]. Chez certains patients classés sans IRA des lésions histologiques rénales étaient tout de même observées.

b. Nécessité de la mise en évidence précoce d'une agression rénale

Le fait de définir l'insuffisance rénale aiguë par une baisse du DFG aboutit donc à ne détecter que les conséquences fonctionnelles tardives de l'agression rénale. Ceci pose plusieurs problèmes pour l'évaluation des mesures de protection qui peuvent être mises en place pour prévenir l'apparition d'une dysfonction rénale (prévention primaire) et/ou pour atténuer et améliorer les lésions déjà établies (prévention secondaire) :

- l'inefficacité d'une mesure de prévention primaire pourrait être liée au fait qu'elle a été testée chez des patients ayant déjà une dysfonction rénale non détectée.
- le manque de sensibilité des définitions de l'IRA pourrait sous estimer l'efficacité des mesures de protection en ne détectant que des variations importantes du DFG.
- le délai variable pour l'augmentation de la créatininémie rend incertain la durée d'observation après mise en place d'une mesure de protection rénale.

- la détection trop tardive d'une agression rénale peut retarder l'application des mesures de prévention secondaires et en limiter l'efficacité

Il apparaît donc nécessaire de disposer en pratique clinique de marqueurs plus précoces et plus fiables que la baisse du DFG estimé par la créatinine [218]. Idéalement, les mesures de protection rénale devraient être mises en place avant l'agression rénale. Beaucoup de mesures ont donc été testées chez des patients subissant une agression rénale « programmée » comme l'administration d'un produit néphrotoxique ou une chirurgie lourde. Chez les patients de réanimation, l'agression rénale précède le plus souvent l'admission et la prévention de l'IRA est plus fréquemment secondaire que primaire [219]. Une détection précoce de l'agression rénale pourrait faciliter la sélection des patients les plus à même de bénéficier de mesures prévenant la dégradation de la fonction rénale.

Comme nous l'avons décrit précédemment, les deux principales réponses du rein à une agression sont une modification du tonus artériolaire et de la fonction métabolique tubulaire. Ces mécanismes étant mis en place très tôt, leur détection pourrait permettre un diagnostic précoce de l'agression rénale. Tant que ces mécanismes compensatoires sont efficaces, une intervention thérapeutique pour corriger l'inadéquation entre les apports et la consommation d'O₂ pourrait, en théorie, permettre de limiter les conséquences fonctionnelles et lésionnelles d'une agression rénale. L'évolution dans le temps des mécanismes compensatoires et leur disparition en réponse à une mesure de protection pourrait également permettre d'en apprécier son efficacité.

c. Caractérisation du mécanisme et de la sévérité de l'ischémie rénale

Les définitions de l'IRA reposent sur des marqueurs fonctionnels qui ne permettent pas de préjuger du mécanisme de l'agression, ni d'éventuelles lésions histologiques rénales. Il existe un continuum entre la survenue de l'agression, la mise en place de mécanismes d'adaptation à celle-ci, la baisse du DFG potentiellement réversible, et l'apparition de lésions tissulaires [14, 15, 74]. Arriver à appréhender le mécanisme et le stade de l'agression rénale en pratique clinique permettrait d'affiner le choix des mesures de prévention potentiellement efficaces à mettre en place.

La dichotomisation classique entre : a) les insuffisances rénales fonctionnelles ou pré-rénales qui sont supposées être liées à une anomalie de la perfusion rénale et pouvoir régresser avec un traitement adéquat ; b) les insuffisances rénales organiques où les lésions anatomo-pathologiques sont déjà installées et le plus souvent rapportées à une nécrose tubulaire aiguë est artificielle car il existe une progression et un chevauchement entre ces deux extrêmes.

Arriver à détecter les patients ayant des lésions rénales clairement établies et qui ne sont pas susceptibles de régresser rapidement malgré la mise en place d'un traitement spécifique permettrait d'éviter d'exposer ces patients aux effets secondaires potentiels des mesures de protection rénale que nous avons décrit précédemment. Dans cette situation, le traitement symptomatique de l'IRA, particulièrement la prise en charge en EER, pourrait être privilégié et optimisé. A un stade avancé de l'évolution de l'IRA les mesures de protection pourraient ainsi être ciblées sur la régénération des lésions déjà établies plutôt que sur la correction de l'hypoxie rénale.

6. Objectifs de la thèse

A partir des données de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée aux patients en état critique ventilés, les conclusions suivantes peuvent être portées concernant la problématique de la prévention de l'IRA:

- Les patients nécessitant une ventilation artificielle sont particulièrement exposés au risque de lésions rénales ischémiques. L'apparition d'une IRA est responsable d'une surmortalité de ces patients.
- L'insuffisance rénale ischémique résulterait d'une inadéquation entre apports et consommation d'oxygène. En pratique clinique, le maintien des apports en oxygène est un objectif essentiel pour la prévention de la dysfonction rénale.
- Chez le patient en état critique, l'évaluation des mesures de prévention de l'agression rénale doit prendre en compte leurs impacts sur les autres fonctions d'organes, particulièrement la fonction respiratoire.
- La principale mesure préventive proposée pour la restauration et le maintien d'une perfusion rénale est l'expansion volémique mais celle-ci comporte un risque élevé de détérioration de la fonction respiratoire, particulièrement lorsqu'il existe une lésion pulmonaire inflammatoire.
- Les réglages de la ventilation mécanique peuvent, en eux même, être à l'origine d'une agression rénale et pourraient donc être une cible pour la prévention de l'IRA.
- Les outils actuels d'évaluation de la fonction rénale ne permettent pas de détecter une agression rénale précocement, avant la baisse du débit de filtration glomérulaire. En pratique clinique, les mesures préventives sont débutées tardivement, alors que des lésions rénales irréversibles sont déjà installées. Ces outils ne permettent pas non plus la caractérisation des mécanismes et du pronostic de l'IRA. Les mesures de protection rénale ne peuvent donc pas être adaptées aux mécanismes physiopathologiques et au stade de l'IRA.

L'idée principale ayant motivé la réalisation de nos travaux était l'optimisation de la prévention de l'IRA dans le contexte de la réanimation du patient en état critique et

nécessitant une ventilation artificielle. Pour cela nous avons développé deux axes de recherche en parallèle :

1) Premier axe de recherche : l'optimisation des mesures de prévention de l'IRA

Nous avons voulu évaluer les mécanismes et l'efficacité des mesures de prévention actuellement proposées en pratique clinique en ciblant deux mesures visant à préserver la délivrance rénale en oxygène mais comportant un risque d'altération de la fonction pulmonaire chez le patient ventilé. Les deux mesures étudiées ont été :

Le maintien de la perfusion rénale par la réanimation liquidienne

- **Etude 1** : Evaluation de la toxicité rénale des colloïdes de synthèse
- **Etude 2** : Evaluation de l'impact du pouvoir oncotique des solutés de remplissage sur la fonction rénale
- **Etude 3** : Evaluation de l'impact du pouvoir oncotique des solutés de remplissage sur la fonction pulmonaire

L'oxygénation artérielle déterminée par le réglage de la FiO₂ délivrée par le ventilateur au cours du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)

- **Etude 4** : Evaluation de la réponse rénale à l'hypoxémie au cours du SDRA

2) Deuxième axe de recherche : l'optimisation de l'évaluation des mesures de prévention

Nous avons voulu étudier la performance de certains outils proposés en pratique clinique pour la détection précoce d'une agression rénale et la caractérisation des mécanismes et du pronostic de l'IRA .

- **Etude 5** : Performance de l'index de résistance évalué par méthode Doppler pour la prédiction de la réversibilité d'une IRA

III. Rôle de la réanimation liquidienne pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique

L'hypovolémie vraie ou relative est une situation très fréquente chez le patient ventilé résultant d'une perte liquidienne et/ou d'une vasodilatation d'origine inflammatoire ou médicamenteuse. La perfusion d'un soluté de remplissage capable d'augmenter le volume plasmatique est alors susceptible de restaurer la perfusion rénale et corriger l'hypoxie tissulaire. La correction et le maintien du volume plasmatique est une mesure de prévention de l'IRA recommandée de façon consensuelle depuis plusieurs décennies [14, 15, 113, 114, 120]. Cependant, en dehors de situations cliniques très spécifiques de lyse cellulaire ou d'exposition à certains agents néphrotoxiques, la réanimation liquidienne n'a pas démontré son efficacité pour la prévention de l'IRA.

La restauration d'une volémie efficace est un pré requis à l'augmentation des débits sanguins régionaux. La rapidité et la qualité de la restauration de la perfusion tissulaire au cours de l'insuffisance circulatoire aiguë sont considérées comme un élément crucial pour améliorer le pronostic des patients. A ce titre, de nombreux travaux ont été réalisés afin de développer des solutions de remplissage capables d'augmenter rapidement et durablement le volume plasmatique. Une restauration rapide de la perfusion rénale devrait, en théorie, prévenir plus efficacement l'apparition d'une IRA ischémique.

1. Solutés de remplissage disponibles pour la réanimation liquidienne

Deux classes de solutés sont utilisées en pratique clinique : les cristalloïdes et les colloïdes. La fabrication des solutions de remplissage à base de colloïdes a débuté au début du 20^e siècle avec comme justification la relative inefficacité des solutions cristalloïdes à rester dans le secteur plasmatique [220]. Les premiers cas traités ont été les blessés durant la première guerre mondiale. Une reprise rapide de la diurèse après perfusion de colloïdes avait été alors observée. Très vite une controverse s'est installée entre solutions cristalloïdes et colloïdes avec la description des premiers effets secondaires de la perfusion de colloïdes à type de détresses respiratoires observées dans les cas de cholera [221].

Parmi les colloïdes plusieurs types de macromolécules ont été développées soit d'origine naturelle, l'albumine dans les années 40, soit d'origine synthétique incluant les dextrans (années 40s) les gélatines (années 50s) et les hydroxyéthylamidons (HEA) (années 60s). Les macromolécules synthétiques ont l'avantage d'avoir un coût de

fabrication très inférieur à celui de l'albumine. Enfin, la composition des solutions de cristalloïdes purs ou servant à diluer les colloïdes, varie en ce qui concerne la concentration sodée (iso ou hypertonique) et la charge négative associée au sodium (chlorure, bicarbonate, lactate, acétate).

Les colloïdes ont été rapidement considérés comme les solutés de remplissage de choix chez les patients en état critique pour restaurer l'hémodynamique systémique et régionale le plus rapidement possible. Actuellement ils sont très largement utilisés, particulièrement les HEA [222, 223]. Les dextrans ont en effet été rapidement abandonnés du fait de leurs effets secondaires sur l'hémostase et le risque d'anaphylaxie. Les gélatines sont également très allergisantes, raison pour laquelle elles n'ont jamais été acceptées sur le marché Nord Américain. Fabriquées à base de gélatine de bœuf, la crise de la « vache folle » du début des années 90s a été un frein à leur utilisation, les HEA d'origine végétale ont alors été recommandés par un panel d'experts français [224].

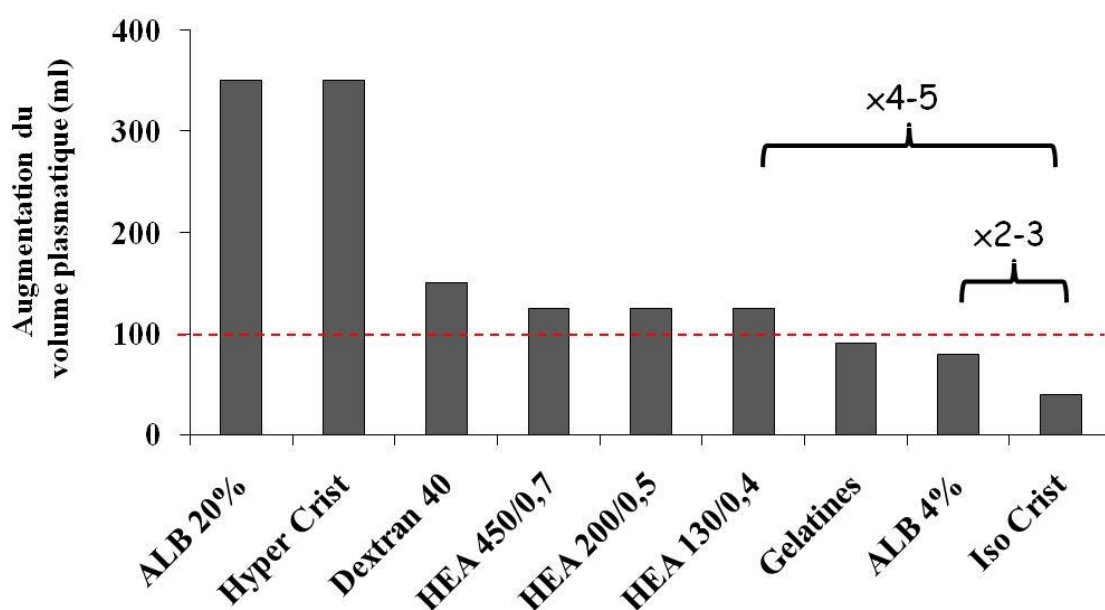
a. Mécanisme d'action et efficacité des solutés de remplissage pour l'expansion volémique

L'efficacité d'un soluté de remplissage est classiquement évaluée par sa capacité à augmenter le volume plasmatique pour un volume perfusé donné. L'action des cristalloïdes dépend de leur concentration en NaCl, celle des colloïdes de leur pouvoir oncotique *in vivo*. Les cristalloïdes hypertoniques et les colloïdes hyperoncotiques augmentent plus le volume plasmatique que le volume perfusé (figure 5).

L'albumine est le principal déterminant de la pression oncotique plasmatique. Son poids moléculaire (PM) est d'environ 60 kDa. Il s'agit d'un colloïde mono dispersé c'est-à-dire que toutes les molécules d'albumine ont le même PM. Le pouvoir oncotique de l'albumine dépend donc de la concentration des molécules. L'albumine est un colloïde hyper-oncotique lorsqu'elle est concentrée à 20-25%, iso-oncotique lorsqu'elle est concentrée à 5% et hypo-oncotique pour les flacons à 4%. Contrairement à l'albumine, les HEA sont des colloïdes polydispersés. Le pouvoir oncotique des HEA dépend principalement du nombre de molécules oncotiquement actives, schématiquement du nombre de molécules ayant un PM supérieur à 60 kDa [225, 226]. Le pouvoir oncotique d'un HEA peut donc être différent *in vitro* et *in vivo* en cas d'hydrolyse intravasculaire.

Les données concernant l'expansion du volume plasmatique observée après perfusion d'un soluté de remplissage proviennent d'études animales ou effectuées chez des volontaires sains (figure 5). En effet, il est impossible d'effectuer de telles mesures chez des patients instables. L'efficacité 3 à 5 fois supérieure des colloïdes par rapport aux cristalloïdes indiquée dans la figure 5 est donc « théorique ».

Figure 5 : Augmentations du volume plasmatique rapportées dans la littérature après administration de 100 ml de différents solutés de remplissage



ALB=Albumine, HEA= hydroxyéthylamidons, Crist=cristalloïdes

L'augmentation du débit cardiaque obtenue chez des patients de réanimation ayant des critères prédictifs de réponse au remplissage est également informative sur l'efficacité des différents solutés utilisés en pratique clinique. Une augmentation significative du débit cardiaque est possible quel que soit le soluté utilisé, y compris un faible volume (250 ml) d'un cristalloïde isotonique [227-229].

Si on compare les volumes de colloïdes et de cristalloïdes nécessaires à la réanimation des patients inclus dans les études randomisées récentes, on constate une différence qui est moindre et qui, selon les études, varie d'un volume identique à un volume de cristalloïde 1,4 fois plus élevé que le volume de colloïde [166, 230, 231]. Le pouvoir

d'expansion du volume plasmatique dépend en effet de facteurs physiopathologiques propres aux patients en état critique comme la fuite extravasculaire des macromolécules qui peut être très augmentée en cas d'inflammation sévère, un traitement concomitant pas agents vasopresseurs, l'augmentation du débit cardiaque et du recrutement des capillaires. Bien que les données restent controversées, l'efficacité des colloïdes peut donc être réduite par l'extravasation des macromolécules dans le secteur interstitiel en présence d'une augmentation de la perméabilité endothéliale [232, 233, 234].

b. Impact des solutés de remplissage sur la filtration transendothéliale

Les solutés de remplissage peuvent modifier les déterminants de la filtration transendothéliale en agissant sur plusieurs composants de la loi de Starling : la pression hydrostatique intracapillaire, la pression oncotique intracapillaire et la perméabilité de la paroi. Quel que soit le soluté utilisé, l'expansion volémique est capable d'augmenter la pression de perfusion intracapillaire et donc la filtration transendothéliale. Contrairement aux colloïdes, les cristalloïdes n'ont aucun pouvoir oncotique et leur perfusion provoque une baisse de la pression oncotique intracapillaire susceptible d'accroître la filtration transendothéliale. Les colloïdes pourraient moduler l'inflammation endothéliale et préserver le glycocalyx en cas d'agression et favoriser ainsi la restauration de la microcirculation et limiter la fuite liquidienne et protéique vers le secteur extravasculaire [235, 236].

2. Paradoxe de l'insuffisance rénale aiguë liée au remplissage vasculaire

Alors que l'un des objectifs principaux de l'expansion volémique est la restauration de la perfusion rénale dans le but de rétablir la délivrance en oxygène et limiter les lésions ischémiques, plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été décrits comme pouvant induire une dysfonction rénale liée aux effets du remplissage vasculaire et au type de soluté utilisé. Ils sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Mécanismes proposés pour la dysfonction rénale induite par le remplissage

	Type de soluté en cause
Augmentation de la pression oncotique	Colloïdes hyper-oncotiques
Lésions tubulaires de néphrose osmotique	Colloïdes synthétiques
Inflammation interstitielle	Hydroxyéthylamidons
Hyperviscosité sanguine	Colloïdes synthétiques
↓délivrance en O₂ (hémodilution)	Tous
↑consommation tubulaire en O₂	
↑ du DFG et de la charge sodée	Tous
Réabsorption tubulaire des molécules filtrées	Colloïdes
Hyperviscosité urinaire	Colloïdes

a. Effets du remplissage vasculaire sur l'oxygénation tissulaire rénale

i. Données expérimentales animales

Chez des animaux sains, alors que l'expansion volémique augmente les pressions de remplissage, le débit cardiaque, les débits coronaire et mésentérique, le débit sanguin rénal peut ne pas être modifié [237]. Du fait de l'hémodilution et de l'absence d'augmentation du DSR la délivrance en oxygène rénal est même diminuée [237]. Dans les situations d'insuffisance circulatoire aiguë, même en présence d'une baisse du débit sanguin rénal, la restauration de l'oxygénation rénale par le remplissage vasculaire n'a pas été démontrée. Au cours du choc hémorragique expérimental, situation associée à une baisse du débit cardiaque et rénal, Legrand et collaborateurs ont testé deux objectifs de PAM (40 et 80 mmHg) pour la correction de l'hypoxie rénale [238]. Quel que soit l'objectif de PAM, l'expansion volémique ne permet pas la normalisation de la PO₂ corticale et médullaire. La délivrance rénale en O₂ n'est en effet pas restaurée, seule la transfusion de globules rouges permettrait de corriger partiellement l'hypoxie rénale. Dans des modèles de choc endotoxinique entraînant une baisse du débit sanguin aortique et rénal, un remplissage très précoce permet une augmentation du débit sanguin rénal jusqu'à sa valeur initiale et une correction des anomalies de la microcirculation mais pas

de l'hypoxie corticale [239, 240]. Au cours des états septiques, il est maintenant clairement admis qu'une altération de la microcirculation, une hypoxie rénale et une IRA peuvent survenir sans baisse du débit sanguin rénal, voire même en présence d'une augmentation [16, 18, 241]. Le rôle de l'expansion volémique sur la correction de l'hypoxie rénale est alors plus difficile à concevoir. Dans un modèle de choc septique hyperkinétique avec débit sanguin rénal augmenté et baisse du DFG, le remplissage vasculaire permet une augmentation de la diurèse et de la clairance de la créatinine sans modifier le débit sanguin rénal [17].

Ces résultats expérimentaux remettent en question le rôle et les mécanismes physiopathologiques du remplissage vasculaire pour la prévention et la correction de l'hypoxie rénale. L'hétérogénéité de la perfusion et des zones d'hypoxie rénales pourrait expliquer la persistance d'une inadéquation entre la délivrance et la consommation d'oxygène dans certaines régions malgré une amélioration de la macro et de la microcirculation par le remplissage. Le remplissage vasculaire pourrait même avoir un effet potentiellement délétère sur l'oxygénation rénale. Nous avons vu précédemment que selon la théorie de Thureau la baisse du DFG pouvait être un mécanisme d'adaptation en cas d'agression rénale afin de diminuer la charge sodée tubulaire qui doit être réabsorbée et abaisser la consommation en O_2 . L'IRA pré-rénale a même été qualifiée par Thureau de « Acute renal success » [76]. La restauration de la perfusion rénale et du DFG pourraient donc être à l'origine d'une augmentation de la consommation en O_2 [90, 242]. D'autre part, le remplissage à base de solution α cellulaire entraîne une hémodilution avec une baisse de la délivrance rénale en O_2 bien documentée [47]. La baisse de l'hémoglobine augmente également la capacité diffusive de l' O_2 non fixé et favorise ainsi les shunts artério-veineux au niveau des vasa recta descendants et ascendants [243]. Ces deux phénomènes peuvent ainsi diminuer la PO_2 tissulaire. Enfin la viscosité des produits de remplissage pourrait influencer leur effet sur la microcirculation [244]. Même si l'hémodilution relative au remplissage abaisse la viscosité sanguine certains solutés colloïdaux sont susceptibles d'augmenter la viscosité [245, 246]. Afin de corriger le déséquilibre entre apports et consommation d' O_2 , l'augmentation de la délivrance par le remplissage devrait donc être plus importante que l'augmentation de la consommation.

ii. Données cliniques

Les données cliniques montrent que dans des situations telles que le sepsis, le choc hémorragique ou la chirurgie lourde, une IRA peut survenir malgré une expansion volémique « agressive ». Comme nous l'avons vu précédemment les mécanismes de l'IRA sont multiples et l'hypovolémie en elle-même peut être responsable d'un état de choc avec réaction inflammatoire systémique participant à l'agression rénale. Cependant, l'évaluation de l'effet du remplissage sur la perfusion rénale est difficile à plusieurs titres. La mesure de la volémie étant impossible en pratique clinique, les critères pour l'indication et l'évaluation de la réponse au remplissage restent débattus. En l'absence d'une mesure fiable du débit sanguin rénal au lit du patient, il est difficile d'estimer l'impact du remplissage sur la restauration de la perfusion rénale.

Paradoxalement, plusieurs études cliniques ne retrouvent pas d'effet bénéfique d'une expansion volémique « agressive » sur la fonction rénale et le pronostic du patient en état critique, voire un effet délétère. L'étude FACTT réalisée chez des patients ventilés pour un SDRA et comparant deux stratégies de remplissage en termes de volume montre que la nécessité de recourir à une dialyse est paradoxalement plus fréquente chez les patients recevant le volume de remplissage le plus élevé [247]. Une étude randomisée incluant 3000 enfants africains avec une infection sévère et des signes d'hypoperfusion périphérique retrouve une surmortalité chez les enfants recevant un remplissage par rapport à ceux n'en recevant pas [248]. Au cours de la chirurgie des anévrysmes de l'aorte abdominale, Sandison et collaborateurs ont comparé le pronostic des patients dans deux hôpitaux ayant un même opérateur mais une prise en charge de la réanimation périopératoire différente [249]. L'IRA post opératoire et la mortalité étaient plus élevées dans le centre utilisant un remplissage vasculaire plus abondant basé sur un monitoring hémodynamique par cathéter de Swan-Ganz (7,7 vs 3,8 litres). Une revue de la littérature sur les modalités de remplissage périopératoires (type et volume de fluides) au cours de la chirurgie lourde conclut à une absence de bénéfice d'un volume de remplissage supérieur pour la prévention de la dysfonction rénale [250].

Si l'intérêt de l'expansion volémique en pratique clinique pour la restauration de l'oxygénation tissulaire rénale et la prévention de l'IRA est actuellement largement remis

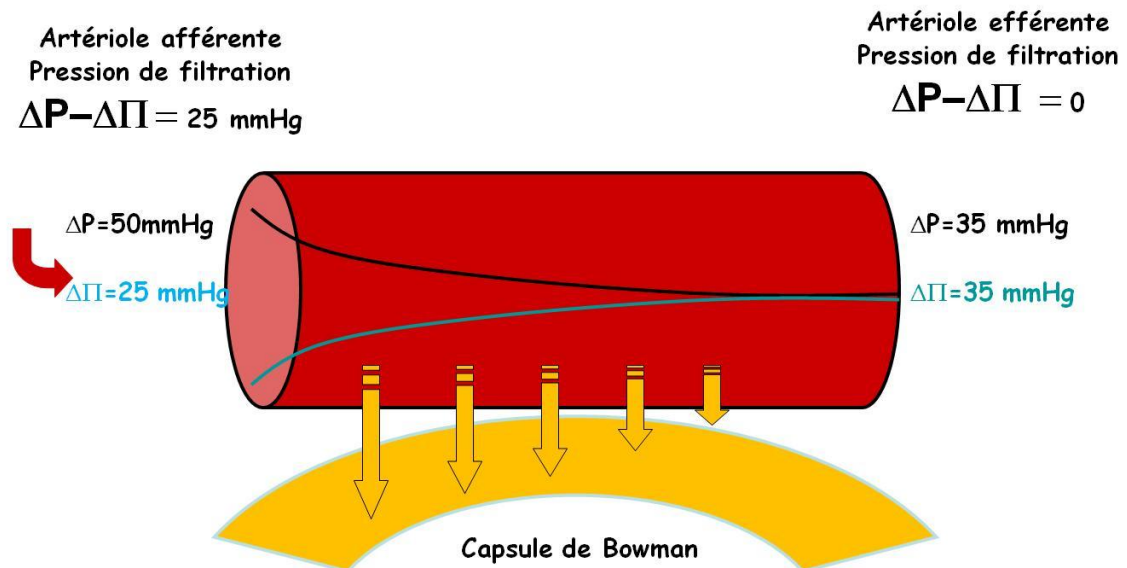
en question [241], l'impact du remplissage sur l'évolution de la fonction rénale pourrait dépendre du type de soluté utilisé. Une restauration plus rapide de la perfusion rénale avec les colloïdes devrait, en théorie, prévenir plus efficacement l'apparition d'une IRA ischémique comparativement aux solutions cristalloïdes. Cependant, dès la fin des années 80s des cas d'IRA anurique après perfusion d'un volume important de Dextrans ont été rapportés dans le New England Journal of Medicine [251, 252]. Deux hypothèses ont d'emblée été proposées (1) le rôle d'une élévation de la pression oncotique qui dans ces deux cas était mesurée à plus de 30 mmHg (2) une toxicité tubulaire des colloïdes de synthèse avec des lésions de type néphrose osmotique.

b. Rôle de la pression de filtration glomérulaire

A l'état normal la pression de filtration glomérulaire (différence entre les gradients hydrostatique et oncotique) diminue tout au long du capillaire glomérulaire. La baisse de la pression hydrostatique du fait des résistances artériolaires et l'augmentation de la pression oncotique intracapillaire du fait de la filtration liquidienne vers la capsule de Bowman expliquent la diminution progressive de la pression de filtration entre l'artériole afférente et efférente. La pression de filtration devient nulle à la fin de l'artériole efférente (égalité des deux gradients de pressions) avec un arrêt de la filtration glomérulaire (figure 6). Au-delà, le gradient des pressions s'inverse et facilite la réabsorption tubulaire. Chez le rat, une relation inverse et linéaire entre la pression oncotique plasmatique et le DFG a été établie par l'équipe de Brenner à partir de néphrons isolés perfusés [253]. Contrairement à d'autres capillaires de l'organisme, le rôle de la pression oncotique sur la filtration glomérulaire semble particulièrement important pour deux raisons spécifiques au rein. (1) La pression hydrostatique de l'AA est basse du fait de la présence de résistances élevées sur l'artère rénale. Chez des animaux sains normotendus celle-ci est rapportée aux alentours de 50 mmHg. Une augmentation de la pression oncotique peut donc facilement dépasser la pression hydrostatique et stopper la filtration glomérulaire plus précocement, particulièrement chez un sujet hypotendu. (2) La perméabilité hydraulique de l'endothélium glomérulaire est élevée alors qu'il est imperméable aux macromolécules ce qui provoque une hémococoncentration et une forte élévation de la pression oncotique à la fin du capillaire. (3) Même si la perméabilité de l'endothélium glomérulaire semble augmentée en cas d'agression

inflammatoire, la fuite protéique est minime et ne se traduit que par une microalbuminurie < 300mg/l [210].

Figure 6 : Pression de filtration glomérulaire à l'état basal



ΔP = gradient de pression hydrostatique à travers la paroi capillaire
 $\Delta \Pi$ = gradient de pression oncotique à travers la paroi capillaire

Plusieurs études expérimentales montrent que malgré une pression de perfusion maintenue constante, le DFG augmente après administration de cristalloïdes. Cette augmentation de la filtration est associée à une baisse de la pression oncotique et donc à une augmentation de la pression de filtration [254, 255]. La baisse de la pression oncotique après perfusion d'une solution cristalloïde pourrait expliquer pourquoi il est possible d'observer une augmentation du DFG et de la clairance de la créatinine dans les modèles animaux de sepsis hyperkinétique où le remplissage n'a aucun impact sur le débit sanguin rénal [17, 237]. L'augmentation du DFG observée pendant la grossesse serait également liée à la baisse de la pression oncotique plasmatique [256]. Ces données suggèrent donc que, pour une même pression hydrostatique intracapillaire, la filtration serait plus élevée après perfusion d'un soluté hypo-oncotique qu'avec un soluté hyper-oncotique.

Si le rationnel physiopathologique du risque d'IRA lié à une élévation de la pression oncotique est fort, les données cliniques ne reposent que sur quelques cas rapportés après perfusion de dextrans et d'albumine à 20% [251, 252, 257, 258]. Dans un contexte de réanimation liquidienne, les facteurs de risque d'IRA sont multiples, il est donc difficile d'attribuer ces cas d'IRA aux solutés de remplissage. Cependant, la pression oncotique plasmatique dépassait les 30 mmHg et surtout sa diminution grâce à des plasmaphérèses permettait de restaurer une diurèse.

c. Rôle des lésions histologiques rénales

Les premières lésions histologiques potentiellement secondaires à la toxicité rénale d'un colloïde ont été rapportées chez l'homme par Druml et collaborateurs en 1988 [251]. Il s'agissait d'un patient ayant reçu 500 ml de dextran 40 quotidiennement pendant 2 semaines pour une hémodilution dans le cadre d'un AVC ischémique. Devant l'absence de cause à l'IRA, en particulier l'absence de désordre hémodynamique, une biopsie rénale avait été réalisée retrouvant des lésions de néphrose osmotique. Ces lésions n'étaient pas spécifiques des dextrans car elles avaient été décrites après administration de différents agents osmotiques, le premier décrit étant la perfusion de glucosé hyperosmotique à 20 ou 30% [259]. Les autres agents incriminés ont été par la suite les produits de contraste iodés, le mannitol et les immunoglobulines [259]. Histologiquement, la néphrose osmotique se caractérise par une clarification et un gonflement des cellules tubulaires liée à l'accumulation de vacuoles intracytoplasmiques. Elle prédomine classiquement sur les tubules proximaux ; les tubules distaux seraient plus fréquemment atteints après administration de colloïdes. Ces vacuoles semblent correspondre à la pinocytose des macromolécules par les cellules tubulaires. Les vacuoles de pinocytose fusionnent entre elles et avec les lysozymes intracytoplasmiques dans lesquels les dextrans ont été mis en évidence [260] ; par ailleurs les dextrans résistent à la digestion lysosomiale [261]. La réabsorption tubulaire des macromolécules filtrées est susceptible d'accroître la consommation en O₂. Enfin, comme cela a été suggéré avec les produits de contraste iodés, l'augmentation de la viscosité urinaire dans la lumière tubulaire pourrait augmenter la pression interstitielle rénale avec compression des *vasa recta* [125]. Dans un modèle de choc endotoxinique, Johannes et collaborateurs n'ont cependant pas

retrouvé que la Vo_2 rénale était plus élevée lorsque les rats étaient remplis avec un colloïde [242].

d. Toxicité rénale des colloïdes de synthèse

La potentielle toxicité rénale des colloïdes de synthèse s'est précisée avec l'essor de la transplantation rénale et sa surveillance par biopsies systématiques. En 1991, l'équipe de transplantation de l'hôpital Necker à Paris observe l'apparition de lésions de néphrose osmotique sur les biopsies rénales des transplantés. Une étude rétrospective des cas permet de constater l'augmentation significative de ces lésions à partir de l'année 1990, date à laquelle les HEA ont été acceptés sur le marché français et utilisés pour la réanimation des donneurs d'organes [262]. A l'époque, les conséquences sur la fonction rénale des transplantés restaient incertaines. Une étude prospective randomisée à donc était réalisée en 1994 chez les donneurs d'organes qui étaient réanimés soit avec un HEA à 6% de 200 kDa et un degré de substitution de 0,6 soit avec une gélatine à 3% [263]. L'incidence des dysfonctions précoces du greffon rénal était significativement plus élevée chez les transplantés ayant reçu un rein d'un donneur réanimé avec l'HEA. Pour la première fois cette étude comparative montrait que le soluté de remplissage utilisé pour la réanimation liquidienne dans une situation clinique d'ischémie rénale avait un impact sur l'évolution de la fonction rénale. Alors que cette étude était publiée en 1996, la même année, des recommandations des sociétés savantes d'anesthésie et de réanimation françaises étaient diffusées recommandant l'utilisation des HEA au vu du risque de la transmission de prion avec les gélatines dérivées du bœuf [224].

Dans ce contexte, la question de la sécurité de l'utilisation des HEA se posait pour les autres situations cliniques que la transplantation rénale où une ischémie rénale est présente.

Etude n° 1: Evaluation de la toxicité rénale des colloïdes de synthèse

Résumé de l'étude

Il a été montré que l'utilisation d'un HEA pour la réanimation des donneurs d'organes induisait une altération précoce de la fonction rénale des greffés. Nous avons effectué une étude prospective, randomisée, multicentrique afin de comparer l'incidence de l'IRA au cours des états septiques graves selon le type de colloïde utilisé. Les patients âgés de plus de 18 ans admis dans trois services de réanimation et présentant un sepsis grave ou un choc septique ont été prospectivement inclus puis randomisés pour recevoir soit un hydroxyéthylamidon à 6% (HEA 200 kDa/0,6) soit une gélatine à 3%. Cent vingt neuf patients ont été inclus sur une période de 18 mois. Les deux groupes avaient une gravité et une créatininémie comparables à l'inclusion (155 ± 86 $\mu\text{mol/l}$ vs. 141 ± 72 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,41$). L'incidence de l'IRA (42% vs. 23%, $p=0,028$), le pic de créatinine (264 ± 173 $\mu\text{mol/l}$ vs. 204 ± 122 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,04$) et l'incidence de l'anurie (56% vs. 37%, $p=0,025$) étaient significativement plus élevés dans le groupe hydroxyéthylamidon. En analyse multivariée, la ventilation mécanique ($p=0,03$) et l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon ($p=0,026$) étaient retrouvées comme facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë. Le remplissage vasculaire par un hydroxyéthylamidon est un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aiguë au cours des états septiques graves.

Publication

Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study

Frédérique Schortgen, MD;¹ Jean-Claude Lacherade, MD;¹ Fabrice Bruneel, MD;² Isabelle Cattaneo, MD;³ François Hemery;⁴ François Lemaire, MD;¹ and Laurent Brochard, MD¹

1 Medical intensive care unit, Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, University Paris 12, Créteil, France

2 Infectious diseases intensive care unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, University Paris 7, Paris, France

3 Medical-Surgical Intensive Care Unit, Saint Camille Hospital, Bry sur Marne, France

4 Department of biostatistics, Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Créteil, France

Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study

Frédérique Schortgen, Jean-Claude Lacherade, Fabrice Bruneel, Isabelle Cattaneo, François Hemery, François Lemaire, Laurent Brochard

Summary

Background Hydroxyethylstarch used for volume restoration in brain-dead kidney donors has been associated with impaired kidney function in the transplant recipients. We undertook a multicentre randomised study to assess the frequency of acute renal failure (ARF) in patients with severe sepsis or septic shock treated with hydroxyethylstarch or gelatin.

Methods Adults with severe sepsis or septic shock were enrolled prospectively in three intensive-care units in France. They were randomly assigned 6% hydroxyethylstarch (200 kDa, 0.60–0.66 substitution) or 3% fluid-modified gelatin. The primary endpoint was ARF (a two-fold increase in serum creatinine from baseline or need for renal replacement therapy). Analyses were by intention to treat.

Findings 129 patients were enrolled over 18 months. Severity of illness and serum creatinine (median 143 [IQR 88–203] vs 114 [91–175] $\mu\text{mol/L}$) were similar at baseline in the hydroxyethylstarch and gelatin groups. The frequencies of ARF (27/65 [42%] vs 15/64 [23%], $p=0.028$) and oliguria (35/62 [56%] vs 23/63 [37%], $p=0.025$) and the peak serum creatinine concentration (225 [130–339] vs 169 [106–273] $\mu\text{mol/L}$, $p=0.04$) were significantly higher in the hydroxyethylstarch group than in the gelatin group. In a multivariate analysis, risk factors for acute renal failure included mechanical ventilation (odds ratio 4.02 [95% CI 1.37–11.8], $p=0.013$) and use of hydroxyethylstarch (2.57 [1.13–5.83], $p=0.026$).

Interpretations The use of this preparation of hydroxyethylstarch as a plasma-volume expander is an independent risk factor for ARF in patients with severe sepsis or septic shock.

Lancet 2001; **357**: 911–16

Medical Intensive-care Unit (F Schortgen MD, J-C Lacherade MD, Prof F Lemaire MD, Prof L Brochard MD), and **Department of Biostatistics** (F Hemery MD), **Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Paris 12, Créteil**; **Infectious Diseases Intensive-care Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Paris 7, Paris** (F Bruneel MD); and **Medical-Surgical Intensive-care Unit, Saint Camille Hospital, Bry sur Marne, France** (I Cattaneo MD)

Correspondence to: Prof Laurent Brochard, Réanimation Médicale, Hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil cedex, France (e-mail: laurent.brochard@hmn.ap-hop-paris.fr)

Introduction

Acute renal failure (ARF) is a common complication of severe sepsis and septic shock.^{1,2} Correction of volume depletion is crucial to the prevention of acute tubular necrosis, which is associated with mortality of about 75% in septic shock.⁴ The optimum fluid restoration regimen has not been defined, and clinical practice varies.^{5,6} Hydroxyethylstarches are among the most widely used compounds because their volume-expanding effect is both large and long-lasting.⁷ However, the use of these substances in a selected population of brain-dead kidney donors was associated with immediate impairment of renal function in the transplant recipients.⁷ A combination of extreme renal ischaemia and osmotic-nephrosis-like lesions seemed a plausible explanation for this finding.⁸ However, the potential for hydroxyethylstarches to impair renal function remains controversial.⁹

Patients with severe sepsis or septic shock are at risk of ischaemic renal injury, and they require large amounts of plasma-volume expanders.^{1,2} Prevention of renal dysfunction in patients with sepsis is crucial, because there is no curative treatment for acute tubular necrosis. To explore the possibility that the type of expander used may influence the renal outcome, we undertook a multicentre prospective randomised study in patients with severe sepsis or septic shock in intensive-care units. Our prospectively defined hypothesis was that the frequency of ARF would be lower when gelatin rather than hydroxyethylstarch was used as the plasma-volume expander. Our clinical objective was to assist in the choice of the optimum plasma-volume expander in patients at risk of renal impairment. No subgroup or covariate analyses were planned.

Methods

Patients

The study took place between April, 1998, and September, 1999, in the intensive-care units of three French hospitals, two medical units in university hospitals and one medical-surgical unit in a public community hospital. The institutional review board of these hospitals approved the study protocol. Before enrolment, informed consent was obtained from the patient, if possible, or from the patient's next of kin or legal representative.

Patients aged 18 years or older were eligible if they had severe sepsis or septic shock at admission or at any time during the stay in the intensive-care unit and were deemed by the physician to require fluid loading. Severe sepsis was defined as a documented or strongly suspected infection with at least two of the following criteria: tachycardia (heart rate >90 beats per min); tachypnoea (respiration rate >20 breaths per min) or arterial pressure of carbon dioxide less than 4.3 kPa or need for mechanical ventilation; fever (temperature >38°C) or hypothermia (temperature <36°C); and white-blood-cell count higher than $12 \times 10^9/\text{L}$ or lower than $4 \times 10^9/\text{L}$. In addition, we required the presence of at least one of the following six criteria: systolic

blood pressure lower than 90 mm Hg or a fall of more than 40 mm Hg from baseline; metabolic acidosis; hypoxaemia (PaO_2 to fraction of inspired oxygen <250 mm Hg); oliguria (urine output <30 mL/h over 3 h or <700 mL over 24 h); coagulopathy; or encephalopathy (Glasgow coma score <15).^{1,10} Septic shock was defined as persistent hypotension for 1 h despite adequate fluid loading.^{1,10}

Reasons for exclusion were: pregnancy; history of allergy to hydroxyethylstarch or gelatin; severe acute or chronic renal dysfunction (previously known creatinine concentration >320 $\mu\text{mol/L}$ or a need for dialysis); and previous administration of hydroxyethylstarch or mannitol. Initially, administration within the previous 30 days of an iodinated contrast agent was also an exclusion criterion. This requirement slowed the recruitment rate, however, and because all three study hospitals used only a low-osmolality iodinated contrast agent, this criterion was dropped, on May 1, 1999.

Design and procedure

Centralised randomisation was organised at the Henri Mondor University Hospital. Blocks were prepared separately for each treatment centre by statisticians who were not involved in executing the treatment assignments. Because of the urgency of fluid loading in severe sepsis with or without shock, the method used to assign treatment was sealed opaque envelopes, which were serially numbered and used in sequence. Eligible patients were randomised as soon as they met the study criteria for severe sepsis or septic shock requiring fluid loading. The difference in dose between the two plasma-volume expanders compared in this study precluded double blinding.

Patients assigned hydroxyethylstarch treatment received a 6% solution of hydroxyethylstarch of molecular weight 200 kDa and degree of substitution between 0.60 and 0.66 (Elohes, Fresenius, Louviers, France). Initially, this substance was administered in the dose recommended by the manufacturer (33 mL/kg during the first day and 20 mL/kg daily thereafter). From April, 1999, we followed new guidelines of the French National Institute of Health and Drug Safety: the duration of hydroxyethylstarch administration was limited to 4 days, and the cumulative dose to 80 mL/kg. Patients who required further fluid loading after this point were given a crystalloid solution.

Patients assigned gelatin received 3% fluid-modified gelatin of molecular weight 35 kDa (Plasmagel, Fresenius), at any time during the stay in the intensive-care unit. As recommended by the manufacturer, gelatin was given as needed, with no dose limitation.

The physicians in charge of the patients ordered all fluid infusions, using the expander that had been randomly assigned to the patient. Routine invasive monitoring of central haemodynamic variables during fluid loading is not recommended in patients with septic shock.^{11,12} The decision to administer an expander was therefore based primarily on the presence of hypotension or of signs and symptoms indicating acute organ dysfunction or hypoperfusion, such as metabolic acidosis and oliguria. In patients with incipient haemodynamic deterioration, 500 mL expander was given over 20 min. A further 5000 mL was administered if hypotension or symptomatic organ dysfunction persisted. Vasoactive and inotropic drugs were given in the event of poor tolerance to the expander (ie, hypoxaemia) or persistent hypotension and organ dysfunction after administration of 1000 mL expander.¹¹ When a need for catecholamine therapy was suspected, assessment of haemodynamic variables by means of pulmonary-artery catheterisation or bedside

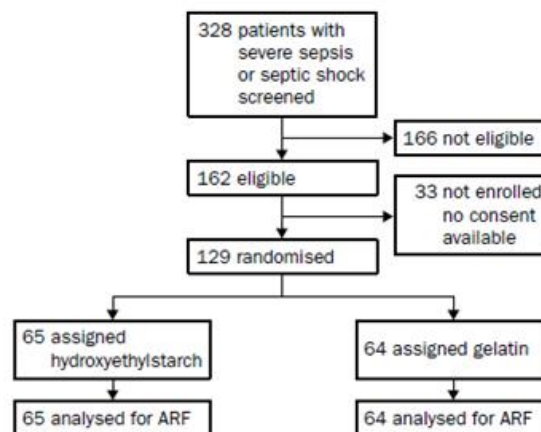


Figure 1: Trial profile

echocardiography was recommended to assist in therapeutic decisions.¹¹

In each centre, a principal investigator collected the data for all the study patients, on standard forms. The following information was recorded: demographic characteristics and admission category (medical or surgical), risk factors for ARF (diabetes, arteriopathy, heart failure, nephrotoxic agents administered within 48 h before inclusion), presence of a disease likely to be fatal within 1–5 years (McCabe score),¹³ and the clinically identified source of sepsis. Intravenous fluids, including plasma-volume expanders, received between the onset of severe sepsis and inclusion in the study (for instance before transfer to hospital or in the emergency room) were also recorded.

Characteristic	Hydroxyethylstarch (n=65)	Gelatin (n=64)
Demography		
Median (IQR) age in years	60 (47–74)	56 (44–71)
M/F	43/22	46/18
Number admitted for:		
Surgical reason	8	2
Medical reason	57	62
Risk factors for ARF before inclusion		
Number with underlying risk factor for ARF*	18 (28%)	13 (20%)
Number who received nephrotoxic agents†	15 (23%)	13 (20%)
Number with fluid loading before inclusion	36 (55%)	35 (55%)
Severity of illness		
Median (IQR) SAPS II score‡	53 (38–67)	50 (42–64)
Median (IQR) LODS§	7 (4–11)	7 (5–9)
Number with McCabe score 2 or 3¶	26 (40%)	20 (31%)
Number with septic shock	23 (35%)	21 (33%)
Median (IQR) systolic blood pressure in mm Hg	80 (72–90)	82 (72–90)
Number receiving vasoactive drugs	32 (49%)	26 (41%)
Number receiving mechanical ventilation	46 (71%)	46 (72%)
Renal function		
Median (IQR) creatinine in $\mu\text{mol/L}$	143 (88–203)	114 (91–175)
Median (IQR) urea in mmol/L	9 (5–19)	10 (7–15)
Number with renal dysfunction	49 (75%)	54 (84%)
Number with administration of nephrotoxic agents at inclusion	29 (45%)	29 (45%)

ICU-intensive-care unit.

*At least one of diabetes, arteriopathy, and heart failure. †Exposure to a nephrotoxic drug within 48 h before inclusion or to an iodinated contrast agent within 30 days before inclusion. ‡Simplified acute physiology score: range 0–163, with higher scores indicating more severe organ dysfunction. §Logistic organ dysfunction system: range 0–22, with higher scores indicating more severe organ dysfunction. ¶Indicating an underlying disease likely to be fatal within 1 or 5 years, respectively. ||Use of dopamine or dobutamine in a dosage greater than $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ or of another vasoactive drug in any dosage.

Table 1: Characteristics of patients at inclusion in the study

The severity of illness was classified according to the simplified acute physiology score¹⁴ and the logistic organ dysfunction system¹⁵ calculated on admission to the intensive-care unit and at inclusion in the study. Serum creatinine and urea concentrations were recorded at admission and at study inclusion. At study inclusion, a creatinine concentration of 106 $\mu\text{mol/L}$ or higher, a urea concentration of 6 mmol/L or higher, or both, defined renal dysfunction. These values are the upper limits of the normal ranges for serum creatinine and urea in the logistic organ dysfunction system.¹⁵ To assess risk factors for ARF the following information was recorded daily until day 28: the lowest systolic blood pressure, central venous pressure when available, whether mechanical ventilation was needed, use of vasoactive and inotropic drugs (epinephrine, norepinephrine, dopamine or dobutamine at a dose of $>5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$), the volume of expander administered, and use of nephrotoxic agents (eg, glycopeptides, aminoglycosides, amphotericin B, iodinated contrast agents, mannitol, and angiotensin-converting-enzyme inhibitors).

The primary outcome measure was the frequency of ARF during the ICU stay, defined as a two-fold increase in serum creatinine concentration over the value at study inclusion or a need for renal replacement therapy, as recorded daily throughout the stay in the intensive-care unit. Renal replacement therapy was used only to treat ARF and was given according to published recommendations.¹⁶ Cases of acute prerenal azotaemia, defined as an excreted fraction of sodium under 1% recovering spontaneously within 72 h, were not counted among the cases of ARF in this study. Secondary outcome measures were the peak creatinine concentration, the frequency of oliguria (urine output less than 500 mL per day), the total volume of expander administered, the length of stay in the intensive-care unit, and the rate of mortality in the intensive-care unit.

Statistical analysis

The frequency of ARF strongly depends on case-mix, severity of illness, and criteria used to define ARF.¹⁶ From the results of epidemiological cohort studies in patients with septic shock in intensive-care units, we expected a 50% rate of ARF in our study patients.^{1,2} In a previous study in renal-transplant recipients,⁷ the rate of renal dysfunction was 25% lower in the gelatin group than in the hydroxyethylstarch group. With two-sided tests, $\alpha=0.05$, and $\beta=0.20$, we calculated that 120 patients were needed for the study to detect a reduction from 50% with hydroxyethylstarch to 35% with gelatin in the frequency of ARF.

Analyses were by intention to treat. Proportions were compared by the χ^2 test or Fisher's exact test. The non-parametric Mann-Whitney *U* test was used to compare medians. Kaplan-Meier curves were constructed for overall survival and for ARF-free survival, and the curves were compared by the log-rank test. To identify independent risk factors for ARF, we did a multivariate analysis by stepwise logistic regression. Variables with *p* values of less than 0.15 in the univariate analysis were entered in the multivariate model. All calculations were done with SAS software (version 6.12).

Results

Of 328 patients screened, 129 were eligible and consented to take part in the study (figure 1). The study groups were similar at admission to the intensive-care unit and at study inclusion (table 1). 26 patients in the hydroxyethylstarch group and 20 in the gelatin group were enrolled more than 24 h after admission to the intensive-care unit. The main sites of infection were the lungs (44% in the hydroxyethylstarch group, 52% in the gelatin group), the abdomen (9%, 5%), and the urinary tract (9%, 11%). Most patients had moderate renal dysfunction at inclusion; among these patients, 37 (75%) of 49 in the hydroxyethylstarch group and 31 (57%) of 54 in the gelatin

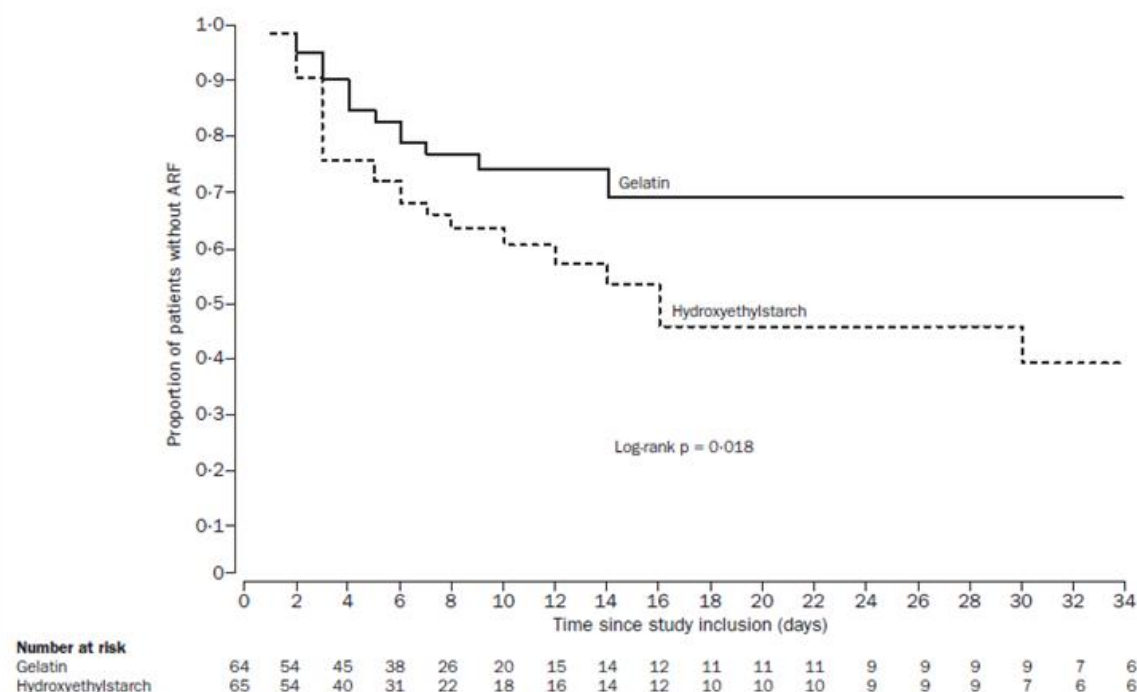


Figure 2: Proportion of patients without ARF as assessed by Kaplan-Meier curves

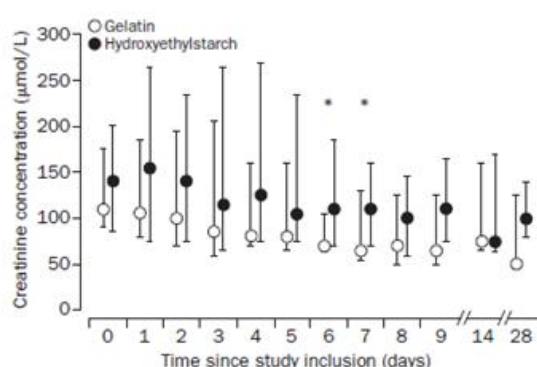


Figure 3: Median creatinine concentrations in the two groups over the 28-day study period

Error bars=IQR. * $p<0.02$ for difference between groups.

group had an excreted fraction of sodium of less than 1%.

After inclusion, the two groups were similar in terms of blood pressure, requirements for vasoactive drugs and mechanical ventilation, volume of colloid administered per day, central venous pressure (available in a third of patients), and exposure to nephrotoxic agents.

ARF developed after admission in 42 patients, 27 (42%) of 65 in the hydroxyethylstarch group and 15 (23%) of 64 in the gelatin group ($p=0.028$). Thus, the odds ratio for ARF was 2.32 (95% CI 1.02–5.34). Figure 2 shows the Kaplan-Meier curve for ARF occurrence over time. The difference between the two groups was significant (log-rank $p=0.018$). Other variables indicated more severe renal-function impairment in the hydroxyethylstarch group: oliguria was present in 35 of 62 patients versus 23 of 63 ($p=0.025$), and median peak serum creatinine was 225 $\mu\text{mol/L}$

Risk factor	Adjusted odds ratio (95% CI)	p
Fluid loading before inclusion	0.33 (0.14–0.77)	0.011
Mechanical ventilation at inclusion	4.02 (1.37–11.8)	0.013
Hydroxyethylstarch	2.57 (1.13–5.83)	0.026

Table 2: Multivariate analysis of risk factors for ARF

(IQR 130–339) versus 169 $\mu\text{mol/L}$ (106–273; $p=0.04$). The median serum creatinine concentrations differed significantly between the groups on days 6 and 7 (figure 3). Similar numbers of patients required renal-replacement therapy in the two groups (13/65 in the hydroxyethylstarch group and 11/64 in the gelatin group; $p=0.7$).

We did a multivariate analysis of the variables significant in the univariate analysis: type of expander, fluid loading before study inclusion (18/42 vs 53/87 for ARF patients and non-ARF patients, respectively, $p=0.05$), use of mechanical ventilation (36/42 vs 56/87, $p=0.012$), and use of vasoactive drugs (23/42 vs 35/87, $p=0.12$). Factors independently associated with an increased likelihood of ARF development were mechanical ventilation and use of hydroxyethylstarch, and fluid loading before inclusion in the study protected against ARF (table 2).

Median cumulative volume replacement during the stay in the intensive-care unit was 31 mL/kg (IQR 19–51) with hydroxyethylstarch and 43 mL/kg (19–60) with gelatin ($p=0.3$). The volume of hydroxyethylstarch given during the first day was 14 mL/kg (10–26). Mortality in the intensive-care unit was similar in the two study groups (figure 4). Median length of stay in the intensive-care unit was 9 days (IQR 6–26) in the hydroxyethylstarch group and 9 days (5–25) in the gelatin group ($p=0.28$).

Discussion

None of the currently available plasma expanders offers a clear clinical advantage over the others. Whether

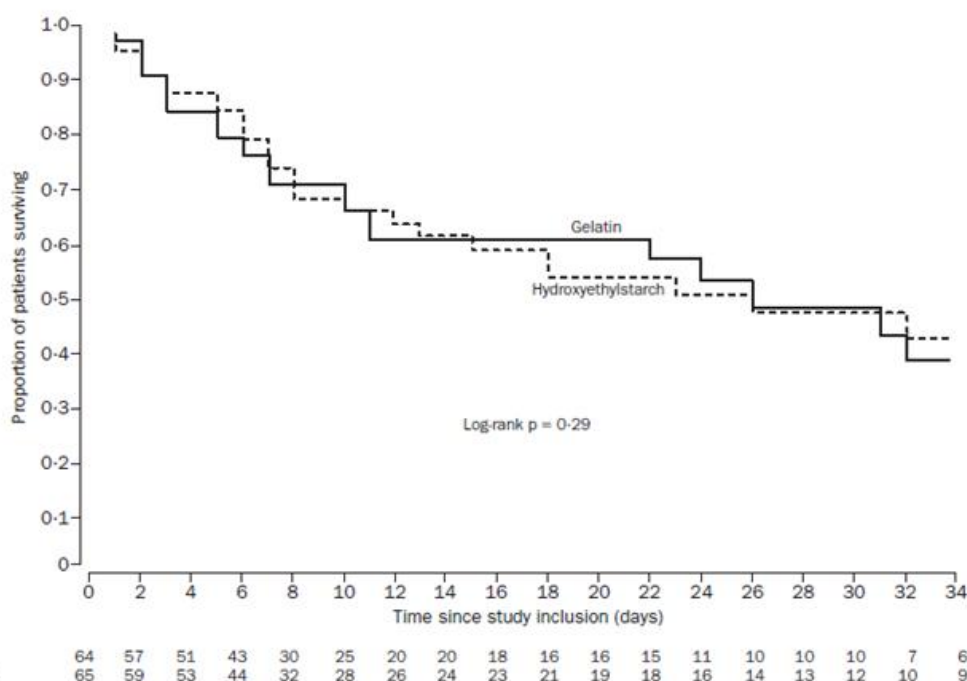


Figure 4: Kaplan-Meier survival curves in the two groups

crystalloids or colloids are preferable and whether one colloid is better than the others have been debated for three decades. No conclusive data on outcomes and adverse events are available to settle the issue.^{6,9,17,18} Hydroxyethylstarch, a colloid plasma substitute, has been available for more than 20 years. It is a polymer of amylopectin substituted with hydroxyethyl groups to prolong the time it remains in the bloodstream. Hydroxyethylstarch is excreted primarily via the kidneys. This plasma-volume expander is widely used by physicians in intensive-care units, particularly in Europe, because of its favourable pharmacological properties and low cost compared with albumin.⁹ Furthermore, there have been suggestions that hydroxyethylstarch may improve the microcirculation damage seen in sepsis and trauma.¹⁸ The possible negative effects of hydroxyethylstarch on haemostasis and organ dysfunction are debated.⁹ Accumulation of the substance within tissues (eg, liver, kidney, spleen, and striated muscle) has been found in several observational studies, but the consequences on organ function have not been assessed.^{19,20} In our study, use of hydroxyethylstarch as a plasma-volume expander was an independent risk factor for ARF in patients with severe sepsis or septic shock. Despite the higher frequency of ARF in the hydroxyethylstarch group than in the gelatin group, mortality was similar in the two groups. Our study, however, was not powered to detect a difference in mortality.

Previous studies have suggested that hydroxyethylstarch may cause renal dysfunction in kidney-transplant recipients. Legendre and colleagues noted osmotic-nephrosis-like histological lesions in most transplanted kidneys after the introduction in their institution of hydroxyethylstarch as the preferred plasma-volume expander for use in brain-dead patients.⁶ Similar histological lesions have been reported with other agents, including dextran, immunoglobulin, mannitol, and iodinated contrast agents.^{21–24} Cittanova and co-workers compared hydroxyethylstarch (200 kDa/0.60) with gelatin in a prospective randomised study⁷ and found that use of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors was followed by immediate renal-function impairment in the recipients with an increased rate of haemodialysis and higher serum creatinine concentrations. Use of hydroxyethylstarch was not associated with renal-function impairment in retrospective studies.²⁵ Moran and Kapsner suggested that all colloids may induce ARF by raising the plasma colloid osmotic pressure.²⁶

Few studies have compared the effect of various plasma expanders on renal function. In trauma patients, albumin added to a standard fluid resuscitation regimen, including blood transfusion and electrolyte-balanced solutions, was associated with changes in the glomerular filtration rate, urine output, and sodium clearance.²⁷ We are aware of only one study in which hydroxyethylstarch and gelatin were compared in non-brain-dead patients, with renal function as the primary outcome measure.²⁸ The study included 15 elderly patients without renal dysfunction undergoing major abdominal surgery. Creatinine clearance did not decrease postoperatively in either group, and renal effects were similar in the two groups. An important difference from our study is that the patients enrolled in that study were not at risk of renal failure. In a study comparing several adverse effects of 10% hydroxyethylstarch with those of albumin, no significant differences were found in the time-course of the creatinine concentration during the first 5 days after admission to intensive-care units in 300 trauma or postoperative patients with sepsis.²⁹ However, among the patients with sepsis, the increase in creatinine

concentration was larger in the hydroxyethylstarch group than in the albumin group. The absence of a significant difference may be due to the use of albumin as the comparator: albumin has been found to alter the glomerular filtration rate. Moreover, in our study, the difference in creatinine concentrations did not become significant until 6 days after the first hydroxyethylstarch infusion.

Our results accord with those reported by Cittanova and colleagues.⁷ Although the characteristics of brain-dead organ donors are highly distinctive, there are several similarities to patients with sepsis, including renal ischaemia-reperfusion and a need for repeated fluid loading. In our study, mild renal dysfunction due to sepsis was present in most patients at study inclusion. However, measurements of the excreted fraction of sodium suggested that baseline renal dysfunction was prerenal in most cases. Renal dysfunction at study inclusion was not found to be a risk factor for ARF (table 2) and was similarly distributed between the two groups.

ARF is defined as a sudden and sustained decline in the glomerular filtration rate. There is no agreement on which laboratory test is best for estimation of the glomerular filtration rate in patients in intensive-care units, and no recommendations about the definition of ARF for clinical studies have been developed. We defined ARF as a need for renal replacement therapy or a two-fold increase in serum creatinine concentration over that at study inclusion. This last criterion is specific for a decrease in glomerular filtration rate, even in patients whose creatinine concentration is initially high. When we used other renal-function indices (oliguria and peak serum creatinine), we also found a higher frequency of ARF in the hydroxyethylstarch group. The survival curves were similar in the two groups, indicating that the lower frequency of ARF in the gelatin group was not due to a higher early mortality rate.

The adverse effects of a hydroxyethylstarch may depend on the in-vitro molecular weight of the compound, the degree of substitution (the proportion of hydroxyethylated glucose molecules), and the volume administered, because these characteristics affect the time to elimination from the intravascular space and the degree of macromolecule accumulation.^{9,20,30} In terms of the need for dialysis after transplantation, a retrospective study found no renal adverse effects in hydroxyethylstarch groups compared with an albumin-gelatin group.²⁵ Our results may not be applicable to rapidly degradable hydroxyethylstarches with a lower molecular weight and degree of substitution than that used in our study. The more rapidly degradable hydroxyethylstarches may be less likely to induce coagulation disorders than the preparation we used,^{9,30} although this suggestion has not been confirmed in recent studies.³¹ Although rapidly degradable hydroxyethylstarches have a shorter intravascular residence time, they persist in tissues for several months.²⁰ Moreover, two cases of postoperative ARF after caesarean section have been reported in patients given a hydroxyethylstarch of low molecular weight and low degree of substitution.³² The precise mechanism of renal toxicity is unknown. Several studies found no relation between administration of hydroxyethylstarch to kidney donors and osmotic-nephrosis lesions in transplant recipients, suggesting that more than one pathophysiological mechanism may mediate the renal toxicity of these substances.

In our study, the volumes of hydroxyethylstarch given during the first day and during the whole stay in the intensive-care unit were lower than those recommended by the manufacturer. Adverse events related to dose of hydroxyethylstarch have been reported in patients who

received a cumulative dose far greater than that used in our study.¹⁹ We found no relation between the dose given and the occurrence of ARF.

In addition to use of hydroxyethylstarch, mechanical ventilation and use of vasoactive drugs were associated with onset of ARF in the intensive-care unit in our study. In the multivariate analysis, hydroxyethylstarch was associated with renal failure independently of haemodynamic impairment. Mechanical ventilation (which is related to severity of illness) was also a risk factor for ARF, in keeping with earlier data.²⁰ Early correction of volume depletion by fluid loading before inclusion in the study was protective against ARF. We expected that the amount of colloid would be smaller in the hydroxyethylstarch than in the gelatin group because the study protocol limited the total cumulative dose of hydroxyethylstarch that could be given, and the intravascular half-life of the preparation used is six times longer than that of gelatin. The volume of hydroxyethylstarch was indeed lower; however, because the difference was small and non-significant, it is highly unlikely to explain the higher frequency of ARF in the hydroxyethylstarch group. Although the study was not masked, the outcome measures were objective.

We suggest that the hydroxyethylstarch we used is best avoided in patients at risk of ARF—ie, in all patients with volume depletion who require fluid loading. In the absence of data on other rapidly degradable hydroxyethylstarches, these compounds should be viewed with caution in patients at risk of ARF. Use of crystalloids, which have no reported adverse effects, may reduce the risk of renal injury in critically ill patients.

Contributors

Frédérique Schortgen, Laurent Brochard, and François Lemaire designed the study. Jean-Claude Lacherade, Fabrice Bruneel, Isabelle Cattaneo, and Frédérique Schortgen did the investigation. François Hemery, Laurent Brochard, and Frédérique Schortgen analysed the data. Frédérique Schortgen and Laurent Brochard wrote the paper. All the investigators read and commented on the report.

Acknowledgments

We thank the staffs of the three intensive-care units that participated in the study; Emmanuelle Girou, Anthony Guehenneux, and Eric Lepage for their help with the statistical analysis; and A Wolfe for language editing. The study was supported by grant CRC 97151 from the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

References

- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicentre prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; **274**: 968–74.
- Rangel-Farusto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; **273**: 117–23.
- Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int Suppl* 1998; **66**: S34–37.
- Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis: results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 293–99.
- Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M. Volume replacement strategies in intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998; **24**: 147–51.
- Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; **27**: 200–10.
- Cittanova ML, Lebanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou C, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; **348**: 1620–22.
- Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993; **342**: 248–49.
- Treil J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; **25**: 258–68.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**: 864–74.
- XVe Conférence de Consensus en Réanimation. Utilisation des catecholamines au cours du choc septique. *Réanimation Urgence* 1996; **5** (441–50).
- Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999; **27**: 639–60.
- MacCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia, etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; **110**: 847–55.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993; **270**: 2059–63.
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care units? *JAMA* 1996; **276**: 802–10.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1448–60.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; **317**: 235–40.
- Marik PE, Iglesias J. Would the colloid detractors please sit down! *Crit Care Med* 2000; **28**: 2652–54.
- Dienes HP, Gerharz CD, Wagner R, Weber M, John HD. Accumulation of hydroxyethyl starches (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. *J Hepatol* 1986; **3**: 223–27.
- Sirtl C, Laubenthal H, Zumbobel V, Kraft D, Jurecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starches (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 510–15.
- DiScala VA, Mautner W, Cohen JA, Levitt MF, Chung J, Yunis SL. Tubular alterations produced by osmotic diuresis with mannitol. *Ann Intern Med* 1965; **63**: 767–75.
- Diomi P, Ericsson JL, Matheson NA. Effects of dextran 40 on urine flow and composition during renal hypoperfusion in dogs with osmotic nephrosis. *Ann Surg* 1970; **172**: 813–24.
- Moreau JF, Noel LH, Droz D. Proximal renal tubular vacuolization induced by iodinated contrast media, or so-called “osmotic nephrosis”. *Invest Radiol* 1993; **28**: 187–90.
- Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, Greenlee RG Jr, Toto RD. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1855–57.
- Deman A, Peeters P, Sennesael J. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14**: 1517–20.
- Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1987; **317**: 150–53.
- Lucas CE, Weaver D, Higgins RF, Ledgerwood AM, Johnson SD, Bouwman DL. Effects of albumin versus non-albumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. *J Trauma* 1978; **18**: 564–70.
- Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S. The influence of difference intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg* 1999; **89**: 1124–30.
- Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998; **24**: 28–36.
- Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 1116–21.
- Jamnicki M, Bombeli T, Seifert B, et al. Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology* 2000; **93**: 1231–37.
- Dickenmann MJ, Filipovic M, Schneider MC, Brunner FP. Hydroxyethylstarch-associated transient acute renal failure after epidural anaesthesia for labour analgesia and caesarean section. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 2706.
- Jochimsen F, Schafer JH, Maurer A, Distler A. Impairment of renal function in medical intensive care: predictability of acute renal failure. *Crit Care Med* 1990; **18**: 480–85.

Principales conclusions et impact de l'étude n°1 sur la poursuite de nos travaux de recherche

Les résultats de cette étude menée chez des patients avec un état septique grave confirment ceux retrouvés chez les greffés rénaux avec un risque deux fois plus important d'IRA lorsque la réanimation liquidienne est réalisée par perfusion d'HEA comparé à une gélatine. Ces deux études suggèrent que la composition chimique du colloïde utilisé puisse expliquer un impact différent sur la fonction rénale

Suite à ces deux publications l'HEA 200 kDa/0,6 a été retiré du marché français et une controverse s'est ouverte sur le mécanisme de la toxicité des HEA. L'hypothèse principale était alors le rôle prédominant de la demi-vie intravasculaire des solutions d'HEA avec un risque d'accumulation et de toxicité rénale accrue avec des produits de longue demi-vie [264]. Les HEA sont fabriqués à partir d'amidon de maïs ou de pomme de terre et ils sont caractérisés par leur concentration (6 ou 10%), par leur poids moléculaire et par le pourcentage de radicaux hydroxyles branchés sur les atomes de carbone (degré de substitution). L'hydrolyse intravasculaire des HEA par l'amylose dépend du PM, du degré de substitution et de la position en C6 des radicaux hydroxyles.

De nouvelles solutions avec un poids moléculaire et surtout un degré de substitution moindre ont alors été développées afin de décroître la demi-vie intravasculaire des solutions d'HEA [264, 265]. Cependant, des données histologiques montraient que malgré la réduction de la demi-vie intravasculaire, il existait une accumulation intratissulaire de ces nouveaux HEA qui pouvait être dose dépendante [266-268]. Au niveau rénal, l'effet de la dose restait incertain car des cas d'IRA après perfusion d'un volume modeste d'HEA avaient été rapportés [269, 270]. Une nouvelle étude chez des patients avec un état septique grave a alors été menée en Allemagne comparant un HEA de 200 kDa concentré à 10% mais comportant un degré de substitution abaissé à 0,5 [166]. Cette étude a dû être stoppée après l'inclusion de 600 patients en raison du risque accru d'IRA nécessitant une EER et d'une tendance à une surmortalité avec l'HEA, comparé à une solution de Ringers lactate.

Les résultats de cette étude n'ont pas permis de clore la controverse sur le risque rénal des HEA car durant la période d'étude, les fabricants développaient une nouvelle solution

avec un poids moléculaire et un degré de substitution encore plus abaissés (130 kDa/0,4) dans le but d'éliminer le risque d'IRA [226]. La concentration à 10% de la solution d'HEA utilisée était également remise en question du fait de son pouvoir hyper-oncotique remettant en avant le risque d'une diminution de la pression de filtration glomérulaire. Enfin, les volumes élevés d'HEA utilisés (70 ml/kg) pouvaient être à l'origine de cette sur incidence d'IRA, ce qui n'était pas le cas dans notre étude car le volume d'HEA avait été limité aux recommandations françaises et n'était que de 31 ml/kg en médiane.

La diversité de la nature chimique et du pouvoir oncotique des différents colloïdes de synthèse soulevaient plusieurs hypothèses physiopathologiques à l'origine de la toxicité rénale des HEA. Une solution d'HEA hypo-oncotique n'étant pas disponible, le risque rénal des HEA avait toujours été comparé à des solutions hypo-oncotiques de nature chimique différente [166, 263, 271]. Les études antérieures ne permettaient donc pas de faire la part entre la nature chimique et le pouvoir oncotique du colloïde utilisé sur l'apparition d'une dysfonction rénale. De nouvelles études animales ont apporté quelques éléments de réponse. Des lésions de néphrose osmotique ont été décrites après la perfusion des HEA de dernière génération (130 kDa/0,4), y compris chez l'homme, mais également après administration de gélatines [272-275]. Des lésions inflammatoires associées à la néphrose osmotique ont été observées avec les HEA [274]. Huter et collaborateurs ont étudié les mécanismes de la toxicité rénale des HEA après hémodilution *in vivo* par un HEA 200/0,5 à 10%, un HEA 130/0,4 à 6% ou un cristalloïde, [274]. Les reins des animaux ont été isolés et perfusés durant 6 heures avec leur sang total hémodilué par le soluté testé. La pression de perfusion était ainsi parfaitement contrôlée dans les trois groupes. L'effet des deux HEA était identique sur la pression oncotique alors que, comme attendu, celle-ci baissait après hémodilution par les cristalloïdes. La clairance de la créatinine était alors significativement plus élevée dans le groupe cristalloïde. Il existait donc un effet immédiat de la pression oncotique sur la pression de filtration glomérulaire. Après 6 heures de perfusion *ex vivo* par les trois solutés de remplissage, les lésions de néphrose osmotique étaient identiques entre les deux HEA mais il était noté plus d'inflammation rénale avec l'HEA 200/0.5. Des lésions histologiques liées aux HEA peuvent donc apparaître très précocement et pour un volume modéré d'environ 10 ml/kg.

Nous avons donc voulu évaluer l'impact du pouvoir oncotique du soluté utilisé pour la réanimation liquidienne des patients en état de choc sur la fonction rénale. L'hypothèse était que l'utilisation d'une solution hypo-oncotique limiterait le risque d'IRA par rapport à une solution hyper-oncotique du fait d'une pression de filtration glomérulaire supérieure. Plusieurs problèmes méthodologiques se sont alors posés :

1) Il fallait tenir compte à la fois de la composition chimique et du pouvoir oncotique des solutés. Les HEA hypo-oncotiques n'existant pas, il était uniquement possible de comparer les HEA à un soluté hyper-oncotique naturel, l'albumine à 20-25%

2) L'albumine concentrée n'est pas un soluté recommandé pour le remplissage vasculaire au cours des états de choc ; il était donc discutable de l'utiliser comme groupe contrôle dans le cadre d'une étude contrôlée [224, 276].

3) Il fallait déterminer le pouvoir oncotique des colloïdes. Des données sont disponibles *in vitro* mais c'est le pouvoir oncotique *in vivo* qui détermine la pression de filtration glomérulaire. Les données animales *in vivo* rapportant les variations de la pression oncotique plasmatique après perfusion de colloïdes doivent être interprétées en fonction de la pression de base qui peut être très différente de celle de l'homme. Par exemple pour les études réalisées chez des porcs il faut savoir que leur pression oncotique normale est de 15 mmHg seulement [277, 278].

Les HEA et les dextrans sont des colloïdes polydispersés. Leur pouvoir oncotique peut donc être différent *in vitro* et *in vivo*. Si on prend l'exemple d'un HEA ayant un PM de 130 kDa et un degré de substitution de 0,4, 130 kDa correspond à un PM médian en solution. Cette solution est considérée comme iso-oncotique *in vitro* [226]. Du fait de la polydispersion, la distribution des PM en solution est large avec de petites molécules (PM<60 kDa) qui seront éliminées par le rein et la présence de grosses molécules (PM>200 kDa) qui seront rapidement hydrolysées par l'amylase plasmatique du fait du faible degré de substitution de 0,4. Cette hydrolyse rapide a comme effet d'augmenter le nombre des molécules oncotiquement actives et donc le pouvoir oncotique de la solution. C'est pour cette raison que (1) malgré la baisse du PM médian des HEA les plus récents, leur pouvoir d'expansion reste préservé, voire supérieur à celui des plus anciens ayant un degré de substitution plus élevé et donc difficilement hydrolysables [226, 279,

280], leur demi-vie intravasculaire est en revanche plus courte. (2) Tous les HEA, y compris l'HEA 130/0,4 sont des colloïdes hyper-oncotiques *in vivo* ayant un pouvoir d'expansion supérieur au volume perfusé [280] ; pour un même PM et degré de substitution, les solutions concentrées à 10% étant encore plus hyper-oncotiques que celles à 6%. (3) Les HEA 130/0,4 augmentent la pression oncotique avec la même intensité que l'HEA 200/0,5 [274, 279]. Les gélamines sont également des molécules polydispersées en solution. Cependant leur poids moléculaire moyen étant largement inférieur à 60kDa, elles sont rapidement éliminées par le rein sans augmentation décrite de la pression oncotique [225, 281].

4) L'effet sur la pression oncotique des colloïdes dépend des autres solutés cristalloïdes perfusés comme soluté de remplissage ou pour l'hydratation et la nutrition. Une enquête de pratique que nous avons réalisée montrait que les réanimateurs déclaraient utiliser un mélange de colloïdes et de cristalloïdes pour traiter les patients en état de choc [223]. Une étude contrôlée colloïde versus cristalloïde serait donc un mauvais reflet de la pratique clinique. La proportion de colloïdes administrée devait être prise en compte pour évaluer l'impacte de leur pouvoir oncotique *in vivo*. Cette enquête révélait également que l'albumine hyperoncotique était utilisée pour la réanimation des états de choc.

5) Si l'hypothèse d'un moindre risque d'IRA avec les solutions hypo-oncotiques était confirmée il fallait vérifier l'absence d'effets délétères sur la fonction respiratoire.

Nous avons donc évalué, l'incidence de l'IRA chez des patients réanimés dans la pratique quotidienne pour un état de choc en fonction du pouvoir oncotique et de la nature chimique des solutions de remplissage utilisées en prenant comme groupe de référence les patients réanimés avec des cristalloïdes seuls, solutions naturelles et sans pouvoir oncotique. L'évaluation de l'évolution de la fonction respiratoire a été réalisée par le recueil de l'incidence d'un SDRA survenant pendant ou au décours de la réanimation liquidienne. L'enquête de pratique sur les critères de choix des solutés de remplissage par les réanimateurs avait permis de montrer que le type de soluté utilisé ne dépendait pas de la sévérité des patients mais plutôt des habitudes et convictions personnelles [223]. Ceci permettait de s'affranchir du biais potentiel que le choix du

soluté soit un marqueur de la sévérité des patients, le risque d'IRA étant évidemment supérieur chez les patients les plus graves.

Etude 2: Evaluation de l'impact du pouvoir oncotique des solutés de remplissage sur la fonction rénale

Résumé de l'étude

Le choix du soluté de remplissage pour la réanimation des états de choc reste controversé. Les cristalloïdes sont classiquement opposés aux colloïdes mais il existe également un débat entre colloïdes naturels et synthétiques. Cependant, il pourrait être pertinent de comparer ces différentes solutions en fonction de leur pouvoir oncotique. Dans cette étude nous avons voulu comparer le risque de dysfonction rénale chez les patients en état de choc réanimés, selon le choix des médecins, avec des cristalloïdes seuls ou des colloïdes hypo-oncotiques, des colloïdes synthétiques hyper-oncotiques, ou de l'albumine hyper oncotique. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective internationale incluant 1013 patients admis en réanimation et nécessitant un remplissage vasculaire afin de corriger un état de choc. Les patients cirrhotiques et ceux recevant du plasma ont été éliminés en raison des indications spécifiques de ces solutés potentiellement non liées à une insuffisance circulatoire aiguë. L'impact des différentes solutions utilisées sur l'apparition d'une dysfonction rénale définie par un doublement de la créatinine ou la nécessité d'une EER et sur la mortalité a été étudié par analyse multivariée et par analyse de propension. L'incidence globale de la dysfonction rénale aiguë était de 17%. Après ajustement sur les facteurs reconnus d'IRA, l'utilisation d'un colloïde de synthèse hyper-oncotique [OR:2.48 (1.24-4.97)] et de l'albumine hyper-oncotique [OR:5.99 (2.75-13.08)] était significativement associée à un risque accru de dysfonction rénale. Ce risque était similaire quel que soit le type d'HEA utilisé. Un volume élevé de colloïdes synthétiques était associé à une incidence plus élevée d'IRA, ce qui n'était pas retrouvé avec les solutions hypo-oncotiques. Parmi tous les fluides administrés, une proportion de colloïdes élevée était également associée à plus d'IRA (à la demande des reviewers cette donnée n'apparaît pas dans la publication mais a été publiée par la suite en réponse à une lettre adressée à l'éditeur, voir Annexe 1). La mortalité globale en réanimation était de 27%, l'utilisation de l'albumine hyper-oncotique était associée à un risque accru de décès [OR:2.79 (1.42-5.47)]. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe un risque d'IRA avec l'utilisation des solutions liquidiennes hyper-oncotiques. Sous réserve d'une

mauvaise utilisation de ces produits en pratique clinique et de l'existence de facteurs confondants, les colloïdes hyper-oncotiques devraient être utilisés avec prudence surtout que les cristalloïdes sont une alternative possible.

Publication

The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock

Frédérique Schortgen¹, MD, Emmanuelle Girou, PharmD, PhD^{2,3,4}, Nicolas Deye, MD¹,
Laurent Brochard^{1,3,5}, MD for the CRYCO Study Group

¹ AP-HP, Groupe Hospitalier Albert Chenevier – Henri Mondor, Réanimation Médicale, Créteil, F-94000 France.

² AP-HP, Groupe Hospitalier Albert Chenevier – Henri Mondor, Unité de Contrôle, Epidémiologie et Prévention de l'Infection, Créteil, F-94000 France.

³ Université Paris 12, Faculté de Médecine, Créteil, F-94000 Créteil.

⁴ CeRBEP, Institut Pasteur, Paris, F-75000 France.

⁵ INSERM, U841, Faculté de Médecine, Créteil, F-94000 France.

Frédérique Schortgen
Emmanuelle Girou
Nicolas Deye
Laurent Brochard
for the CRYCO Study Group

The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock

Received: 9 July 2007
Accepted: 1 June 2008
Published online: 7 August 2008
© Springer-Verlag 2008

This study was presented in part at the 17th annual congress of the European Society of Intensive Care Medicine, Berlin, 10–13 October 2004 [1].

This article is discussed in the editorial available at:
doi:10.1007/s00134-008-1226-1.

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-008-1225-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

F. Schortgen · N. Deye · L. Brochard
Réanimation Médicale, AP-HP,
Groupe Hospitalier Albert Chenevier,
Henri Mondor, 94000 Créteil, France

E. Girou
Unité de Contrôle, Epidémiologie et
Prévention de l'Infection, AP-HP,
Groupe Hospitalier Albert Chenevier,
Henri Mondor, 94000 Créteil, France

E. Girou · L. Brochard
Faculté de Médecine, Université Paris 12,
94000 Créteil, France

E. Girou
CeRBEP, Institut Pasteur, 75000 Paris,
France

L. Brochard
INSERM, U841,
94000 Créteil, France

F. Schortgen (✉)
Service de réanimation médicale,
CHU Henri Mondor, 94000 Créteil, France
e-mail: frederique.schortgen@hmn.aphp.fr
Tel.: 33-1-49812389
Fax: +33-1-42079943

Abstract Objective: Crystalloids, artificial and natural colloids have been opposed as representing different strategies for shock resuscitation, but it may be relevant to distinguish fluids based on their oncotic characteristics. This study assessed the risk of renal adverse events in patients with shock resuscitated using hypo-oncotic colloids, artificial hyperoncotic colloids, hyperoncotic albumin or crystalloids, according to physician's choice. **Participants and setting:** International prospective cohort study including 1,013 ICU patients needing fluid resuscitation for shock. Patients suffering from cirrhosis or receiving plasma were excluded. **Measurements and results:** Influence of different types of colloids and crystalloids on the occurrence of renal events (twofold increase in creatinine or need for dialysis) and mortality was assessed

using multivariate analyses and propensity score. Statistical adjustment was based on severity at the time of resuscitation, risks factor for renal failure, and on variables influencing physicians' preferences regarding fluids. A renal event occurred in 17% of patients. After adjustment on potential confounding factors and on propensity score for the use of hyperoncotic colloids, the use of artificial hyperoncotic colloids [OR: 2.48 (1.24–4.97)] and hyperoncotic albumin [OR: 5.99 (2.75–13.08)] was significantly associated with occurrence of renal event. Overall ICU mortality was 27.1%. The use of hyperoncotic albumin was associated with an increased risk of ICU death [OR: 2.79 (1.42–5.47)]. **Conclusions:** This study suggests that harmful effects on renal function and outcome of hyperoncotic colloids may exist. Although an improper usage of these compounds and confounding factors cannot be ruled out, their use should be regarded with caution, especially because suitable alternatives exist.

Keywords Fluids resuscitation · Renal failure · Crystalloids · Colloids · Albumin

Introduction

In patients with shock, secondary to absolute or relative hypovolemia, fluid resuscitation is the first-line treatment for reversing hemodynamic disorders, improving organ perfusion and preventing multiple organ dysfunctions. Crystalloids and colloids have often been opposed as representing different strategies for achieving these goals [2]. This classical opposition seems of little relevance for clinical practice since colloids are often used combined with, rather than in place of crystalloids [3]. Artificial and natural colloids have also been opposed, but it may be more informative to consider volume expanders based on their oncotic characteristics. Indeed, hyperoncotic colloids are considered as more effective than hyponcotic colloids and crystalloids to rapidly expand plasma volume. In contrast, they may expose patients to greater risks of adverse events [4–6]. These controversies may explain the variations in clinical practice regarding fluid selection observed among intensivists around the world [3].

Preservation of renal function is crucial in critically ill patients, as acute renal failure is strongly associated with death [7]. Colloids characterized by high-osmotic pressure have to soon be considered at risk for inducing renal dysfunction, secondary to elevated plasma oncotic pressure, especially in case of dehydration or low-urine output [5, 6, 8]. Some widely used colloids have been incriminated in the development of renal injury, mainly hydroxyethyl starches and dextrans [9–13]. The renal safety of some hyperoncotic colloids has been disputed by other studies that concluded on the absence of adverse events [14–19], but these studies were often inadequately powered regarding renal adverse events. Last, a large prospective randomized study focusing on the safety of albumin in critically ill patients with various degrees of disease severity found similar renal outcome and survival comparing 4% albumin, a hyponcotic solution, and normal saline [20]. These two fluids tested being hyponcotic, analyzing these data in terms of oncotic property makes the results consistent with a risk hypothesis based on high oncotic characteristics. Controlled trials, comparing colloids and crystalloids or specific types of colloids not considering this hypothesis may therefore not address a relevant question. Today, the question of the renal safety of hyperoncotic colloids such as starches, dextrans and 20–25% albumin remains unresolved despite a widespread use of these compounds all over the world.

Our previous survey indicated that physicians select the type of fluid based on indications rather than severity [3]. We therefore designed a non industry-sponsored international observational study and developed a specific analysis to address the renal safety of plasma volume expanders used for shock resuscitation [1]. A large number of patients were enrolled allowing an adequately powered comparison between four classes of fluids

(crystalloids, hyponcotic colloids, artificial hyperoncotic colloids and hyperoncotic albumin) using propensity score and multivariable analyses [21]. Our hypothesis was that shock resuscitation using natural or artificial hyperoncotic colloids may be associated with worse renal outcome.

Methods

Setting

Participating centers were recruited during the first part of the CRYCO study [3]. A total of 115 ICUs in 30 countries (22 in Europe) agreed to participate in the present prospective observational study.

Patients

Patients were enrolled during a 4-week period. All consecutive, non-pregnant, adult patients were included in the cohort if they required crystalloids or colloids administered rapidly for reversal of hemodynamic disorders (without volume threshold) in the ICU and exhibited two of the following criteria for hemodynamic disturbance: systolic blood pressure <90 mmHg or having dropped by more than 40 mmHg from baseline, need for vasopressor, heart rate >90/min, skin mottling, breath rate >25/min or need for mechanical ventilation, acute mental confusion, lactate >2 mmol/l, and urine output <30 ml/h. These signs had to be caused by sepsis [22], trauma, hemorrhage, dehydration, acute respiratory distress syndrome [23], drug overdose, burns or epidermal necrolysis, right heart failure, or postoperative hypovolemia.

The institutional review board of the hospitals approved the study.

Variables collected

To characterize severity and take into account the potential confounding factors, the following information was recorded for each patient: demographic characteristics, admission category (i.e., medical or planned or unplanned surgery, with the type of surgery), underlying disease likely to be fatal [24], immunodeficiency, risk factors for acute renal failure, and use of nephrotoxic drugs. The simplified acute physiology score (SAPS II [25]) and the number of organ dysfunction were recorded at study inclusion. Study inclusion (T_0) was defined as the time of initiation of fluid resuscitation in the ICU in order to reverse signs of shock. Organ dysfunction was defined as a value higher than the upper limit of the normal range for each organ among the six included in the LOD system

[26]. The worst hemodynamic and renal parameters were recorded during the 2 h preceding the T_0 . The need for high dose of vasopressor was defined as more than 15 $\mu\text{g/kg}$ per minute of dopamine or 0.1 $\mu\text{g/kg}$ per minute of epinephrine or norepinephrine [27].

The type(s) and amount of fluid(s) administered were recorded daily during the first 8 days of fluid resuscitation in the ICU or before renal event occurrence. Volume expansion comprised fluids administered rapidly to reverse hemodynamic disorders.

Data collection and treatment of missing variables

Standardized forms were developed for data collection and tested in one ICU before study initiation. The investigator in each centre was provided with instructions about case report form completion and severity score calculation. All case-report forms were reviewed by the main investigator, who checked compliance with inclusion criteria, severity score calculations, completeness of daily data recording, and compliance with criteria for acute renal failure. A double data-entry procedure was used with automatic flagging of aberrant values. Discrepancies were checked and corrected. Data queries were sent to each investigator in case of missing values for study end points. Nineteen of the 1,013 patients have been excluded from the analysis because of missing follow-up on renal function and 7 because of missing follow-up of mortality. Remaining missing values were replaced by the median of the whole population.

Definitions

Renal events were predefined and included either a two-fold increase in serum creatinine from the value at inclusion, or a need for renal replacement therapy during ICU stay [10].

The hypothesis tested was that high-oncotic forces rather than the chemical nature of fluids have a deleterious effect on renal function. Crystalloids are hypooncotic fluids. Colloids can be classified as hypo- or hyperoncotic [28]. Gelatins and 4% albumin have been shown to be hypooncotic solutions with a volume effect that is lower than that of the volume infused [29, 30]. Patients resuscitated using colloids were therefore classified according to whether or not they received hyperoncotic fluids for volume expansion. Patients were compared according to four classes of fluids administered for volume expansion: (1) crystalloids only (2) hypooncotic colloids (gelatins and/or 4% albumin) with or without crystalloids, but not receiving hyperoncotic colloids (3) artificial hyperoncotic colloids (dextrans and/or hydroxyethylstarches) with or without crystalloids or hypooncotic colloids but not receiving hyperoncotic albumin (4) hyperoncotic (20–25%) albumin

with or without crystalloids or other colloids. The same classification was used for ICU mortality analysis.

Statistical analysis

The primary outcome measure was the occurrence of renal adverse event. Accordingly with the previous results in septic shock patients, we expected an incidence of adverse renal events of 30% [10]. We therefore planned to enroll about 1,000 patients to allow a valid multivariate analysis [31].

Patients receiving plasma as the only colloid and patients suffering from cirrhosis were excluded from the analysis because they may represent specific indications with regards to fluid choice and risk factors for developing renal dysfunction (Fig. 1).

Categorical variables were expressed as proportions and compared using the Chi-square test or Fisher exact test, when appropriate. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation and compared using the Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* test and the Kruskal-Wallis rank test when appropriate.

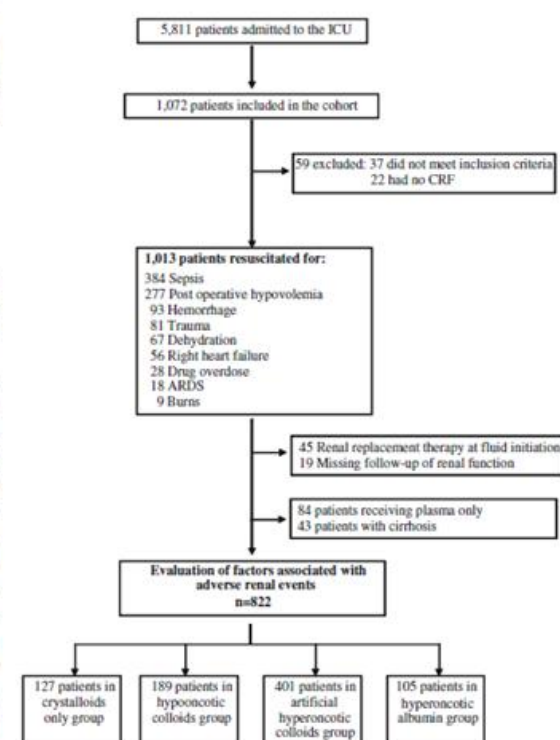


Fig. 1 Flow chart of the cohort. CRF indicates Case-Report Form; ARDS indicates acute respiratory distress syndrome

Each potential risk factor for renal adverse event and ICU death was analyzed in a univariate model; then, all factors with a *P* value less than 0.15 were entered in a logistic regression model. Model's goodness-of-fit, collinearity between variables and the level of discrimination of the model were all assessed. In addition to adjusting for significant covariates in multivariate analysis, residual confounding and selection effects were addressed using propensity scores [32]. To develop the propensity score for using hyperoncotic colloids in our cohort, we first performed a logistic regression analysis of all factors that differed among the hyperoncotic colloids group and other groups, using a significance criterion of *P* value less than 0.15. With the use of hyperoncotic colloids as the dependent variable, we fitted a model predicting the "propensity" of hyperoncotic colloids use. Using this model, patients were classified by quintile of increasing probability of receiving hyperoncotic colloids. We then incorporated the propensity score as a covariate in logistic regression models using renal adverse event and ICU mortality as dependent variables (see Electronic supplementary material for the details of propensity score calculation).

We separately assessed in the group receiving artificial hyperoncotic colloids, the impact of the volume of colloid administered at the acute phase of shock resuscitation on renal outcome (see ESM for the details of this analysis).

In all multivariate analyses presented, the type of resuscitation fluid used was entered as one single variable with four distinct categories: crystalloids was the reference category with an OR at 1.00, and was compared to hyponcotic colloids, artificial hyperoncotic colloids and hyperoncotic albumin.

All statistical tests were two-tailed. A *P* value less than 0.05 was considered as statistically significant. Statistical analysis was performed with Intercooled STATA 8.2 software (StatCorp LP, TX, USA).

Results

During the study period, 5,811 patients were admitted, of whom 1,072 receiving fluid resuscitation in the presence of shock criteria were included in the cohort (82% from European ICUs), and 1,013 patients were finally analyzed (Fig. 1). Among the 194 patients resuscitated using hyponcotic colloids, 97% received gelatins and 8% received 4%-albumin. In the artificial hyperoncotic colloids group, 98% of the patients received starches, and 3% dextrans. A total of 169 patients received plasma in addition to other fluids and are still included in the groups of patients receiving hyperoncotic colloids: 113/401 (28%) in the artificial hyperoncotic colloids group and 56/105 (53%) in the hyperoncotic albumin group.

Patients suffered from multiple organ dysfunctions. The mean number of shock criteria per patient at inclusion was 4.1 ± 1.5 , 71% of patients needed vasoactive or inotropic therapy and 21% required high doses of vasopressors; 78% of patients had hemodynamic monitoring, and 65% had CVP measurements. The mean number of organ failure was 3.0 ± 1.2 at inclusion. Several imbalances were found between the crystalloid group and the three colloid groups (Table 1). The probability of hospital death derived from the Simplified Acute Physiology Score II was, however, similar in the four groups.

Renal adverse events

An ICU-acquired renal event occurred in 176 patients yielding an incidence of 17.4% (95% CI: 14.9–20.2%). In comparison to patients resuscitated using crystalloids only, the incidence of renal adverse events and the number of patients needing renal replacement therapy in the ICU were significantly higher in the artificial hyperoncotic colloid group and in the hyperoncotic albumin group, and not in the hyponcotic colloids group (Fig. 2). This result was confirmed after adjustment with severity, risk factors and possible confounding variables in a logistic regression model (Table 2). When introduced in the model, the propensity score did not modify the significant association between renal adverse event occurrence and the use of hyperoncotic colloids.

The incidence of renal adverse events was similar in patients resuscitated using modern starches (i.e., HES 130 kDa/0.4) or older starches (20/119, 16.8% and 53/270, 19.6%, respectively; *P* = 0.51). A volume effect was found with artificial hyperoncotic colloid (see ESM for details of this analysis).

Mortality

Overall ICU mortality was 27.1% and day 28 mortality was 30.5%. Resuscitation using hyperoncotic albumin was associated in univariate analysis with an increase in ICU and Day 28 death rate in comparison to crystalloids and hyponcotic colloids (Fig. 2). This result was confirmed after adjustment with potential confounding factors in a logistic regression model (Table 3). When introduced in the model, the propensity score did not modify the significant association between ICU mortality and the use of hyperoncotic colloids (Table 3).

Discussion

After multiple adjustments on severity factors, resuscitation using hyperoncotic colloids was associated with a

Table 1 Baseline characteristics of the patients according to the fluid resuscitation regimen

Characteristics	Crystalloids only (n = 127)	Hypooncotic colloids ^a (n = 189)	Artificial hyperoncotic colloids ^b (n = 401)	Hyperoncotic albumin (n = 105)	P value
Patient's characteristics					
Age, years	61 ± 19	60 ± 18	60 ± 18	61 ± 16	0.84
Male gender, n (%)	71 (55.9)	110 (58.2)	265 (66.1)	58 (55.2)	0.05
History of heart failure NYHA III-IV, n (%)	21 (16.5)	20 (10.6)	53 (13.8)	11 (10.5)	0.39
History of insulin-dependent diabetes, n (%)	15 (11.9)	9 (4.8)	31 (7.8)	13 (12.5)	0.06
Ultimately or rapidly fatal underlying disease, n (%)	54 (42.5)	59 (31.2)	140 (35.2)	36 (34.6)	0.23
Reason for admission, n (%)					
Medical	98 (77.8)	101 (56.1)	142 (36.0)	45 (43.7)	<0.001
Surgical	28 (22.2)	79 (43.9)	252 (64.0)	58 (56.3)	
Severity at initiation of fluid for shock resuscitation (T₀)					
SAPS II, points	47 ± 22	45 ± 20	45 ± 18	48 ± 16	0.61
Probability of death derived from SAPS II, %	41 ± 31	38 ± 31	38 ± 29	41 ± 26	0.38
Number of organ dysfunction ^c	2.9 ± 1.2	2.9 ± 1.1	3.1 ± 1.2	3.3 ± 1.1	0.02
Previous renal dysfunction, n (%) ^c	91 (71.7)	136 (71.9)	294 (73.3)	80 (76.2)	0.85
Hepatic dysfunction, n (%) ^c	22 (17.3)	25 (13.2)	68 (16.9)	30 (28.6)	0.01
Need for high-dose vasopressors, n (%) ^d	20 (15.7)	28 (14.8)	94 (23.4)	26 (24.7)	0.03
Need for mechanical ventilation, n (%)	81 (63.8)	126 (66.7)	320 (79.8)	80 (76.2)	<0.001
Acute respiratory distress syndrome, n (%)	15 (11.8)	6 (3.2)	26 (6.5)	10 (9.5)	0.02
Patients receiving nephrotoxic drugs within 48 h before T ₀ , n (%) ^e	26 (20.8)	49 (26.5)	82 (20.7)	21 (20.2)	0.41
Patients receiving fluid therapy within 24 h before T ₀ , n (%)	61 (48.0)	99 (53.2)	233 (58.3)	65 (61.9)	0.10
Lowest CVP within the 36 h after T ₀ , mmHg ^f	8 ± 4	7 ± 5	7 ± 5	8 ± 5	0.38
Total volume of fluids administered within 36 h after T ₀ , l ^g	7.6 ± 4.9	7.1 ± 4.5	8.9 ± 4.8	8.5 ± 4.9	<0.001

Variables were expressed as mean ± SD, unless otherwise indicated. SAPS, simplified acute physiology score

^a Patients receiving gelatins and/or 4% albumin within the first 8 days of shock resuscitation or before renal adverse event occurrence

^b Patients receiving dextrans and/or hydroxyethylstarches within the first 8 days of shock resuscitation or before renal adverse event occurrence

^c Organ dysfunction was defined as a value higher than the upper limit of the normal range for each organ among the six included in the LOD system (i.e., neurologic, hemodynamic, pulmonary, renal, hematologic and hepatic). The number of organ dysfunction ranged from 0 to 6. Previous renal dysfunction: according to the normal ranges in the LOD system, a creatinine concentration of 1.20 mg/dL (106 μmol/L) or higher, and/or a urea concentration of 0.36 g/l (6 mmol/l) or higher, defined pre-existing renal dysfunction at the

time of fluid resuscitation initiation (T₀). Hepatic dysfunction: according to the normal ranges in the LOD system, a bilirubin concentration higher than 2 mg/dl and/or a prothrombin time below 25% of standard defined hepatic dysfunction at the time of fluid resuscitation initiation (T₀)

^d High dose vasopressors indicates the need for dopamine >15 μg/kg/min or either epinephrine or norepinephrine >0.1 μg/kg/min at the time of fluid resuscitation initiation (T₀)

^e Administration of glycopeptides, aminoglycosides, amphotericin B, iodinated contrast agents, immunoglobulin, mannitol, and angiotensin-converting enzyme inhibitors from 48 h before inclusion

^f Central venous pressure (CVP) was available in 527 patients

^g Total volume of fluids: volume for all fluids administered for resuscitation and other fluids over the first 36 h of shock resuscitation after T₀

significantly increased risk of renal adverse event occurrence in the ICU. Although an association is not a proof of cause and effect relationship, the consistency of the results regarding the different types of adjustments, and the existence of a strong physiological rationale, raise concern regarding the safety of approved colloids characterized by high osmotic pressure for patients with shock needing volume expansion.

Despite well-known limitations compared to randomized controlled trials, cohort studies bring useful information, particularly for safety assessment, which cannot always be observed at the time of randomized controlled trials [33]. Difficulties in assessing renal drug safety in clinical practice with commercialized approved

drugs were recently highlighted [33, 34]. We used a large, nonselected population of patients at high risk for developing renal adverse events. In contrast, in the prospective randomized controlled studies the ratio of included patients to the total number of potentially eligible patients is often low and patient's selection is very rigorous, which are among the reasons explaining why adverse effects may be underestimated and why post-marketing observational studies are so important [33, 34]. Cohort studies represent an interesting step in clinical research to assess whether physiological hypothesis could be observed in clinical practice. Our results give confidence for developing further trials based on the hypothesis of potential negative impact of hyperoncotic fluids on renal function.

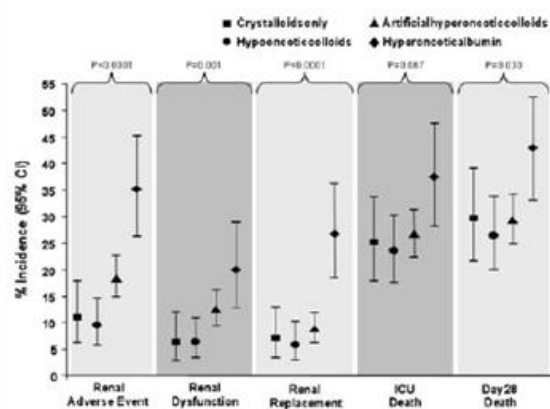


Fig. 2 Incidence of renal and nonrenal adverse events in the 822 study patients. *Crystalloids* Patients receiving crystalloids only within the first 8 days of shock resuscitation or before renal adverse event occurrence. *Hypooncotic colloids* Patients receiving gelatins and/or 4% albumin within the first 8 days of shock resuscitation or before renal adverse event occurrence. *Artificial hyperoncotic colloids* Patients receiving dextrans and/or hydroxyethylstarches within the first 8 days of shock resuscitation or before renal adverse event occurrence. *Hyperoncotic albumin* Patients receiving 20 or 25% albumin within the first 8 days of shock resuscitation or before renal adverse event occurrence. *Renal event* Renal dysfunction (twofold increase in serum creatinine) and/or need for renal replacement therapy

Our study has limitations that need to be taken into account. Renal function was monitored only on serum creatinine level and the need for renal replacement therapy. We used the same criteria for renal adverse event than in a previous study [10]. More recently the RIFLE classification of acute renal failure has been proposed [35]. The "Injury" level of the RIFLE classification corresponds to a twofold increase in serum creatinine and/or urine output <0.5 ml/kg per hour over 6 h, the latter having not been recorded in our study. The use of hyperoncotic colloids and of hyperoncotic albumin, however, remains associated with the occurrence of acute kidney injury defined by a twofold increase in serum creatinine alone (i.e., renal dysfunction without RRT criteria) similar to the RIFLE criterion (data not shown). Because there is no universally accepted definition of shock, we chose the criteria for organ dysfunction, which was previously proposed [22, 36]. Such criteria allowed the selection of patients with multiple organ failures and severe hemodynamic disturbance as illustrated by the large number of patients who needed vasoactive or inotropic therapy and by the relatively high day 28 mortality rate.

Since our study was not a randomized trial, every effort was made to adjust for severity at the time of initiation of shock therapy and on variables known to influence renal function. Before developing this observational study, we had assessed physicians' practices

identifying preference criteria for fluid resuscitation selection [3]. Discriminative variables were, therefore, specifically recorded for propensity adjustment. We cannot exclude the impact of unrecorded confounding factors that influenced the choice of fluid. Several arguments, however, plead against the fact that the use of hyperoncotic colloids could be merely a marker of severity that might explain worse outcomes. First, the preceding survey performed in the same ICUs that participated in this study showed heterogeneous preferences in selecting fluids between ICUs, and also between physicians working in the same unit [3]. Hyperoncotic colloids were never used in some ICUs, and preferred colloid varied between countries. Previous surveys indicated that differences across countries and departments, marketing activities, and personal beliefs were major causes of heterogeneity in practices [3, 37]. Second, the lack of relationship between the use of hyperoncotic colloids and the Simplified Acute Physiology Score predicting mortality did not suggest that hyperoncotic colloid was the preferred choice for the most severely ill patients. Also, propensity adjustment did not modify the association between the type of fluid used and renal adverse event and mortality.

As shown in Table 1, the groups differed at baseline. The hyperoncotic groups had significantly more surgical patients, which carry a better outcome overall, but conversely had more dysfunctional organs when admitted to the ICU, particularly more liver failure, and were more likely to be receiving vasopressors or being mechanically ventilated upon arrival to the ICU, especially compared to patients receiving hypooncotic colloids, and necessitated much more fluids. The crystalloid group had significantly more patients with ARDS, had slightly more patients with ultimately or rapidly fatal underlying disease, and more medical patients. SAPS II values (and predicted hospital mortality) were similar and even slightly higher in the crystalloid group. All these parameters, prospectively recorded on purpose, were taken into account for adjusting the differences between the groups. We used several statistical methods to adjust for these differences and the different tests indicated stability and strength of the different models. Though one can never ensure that such adjustments fully exclude a role for patient's severity in the results, these methods and the consistency of the results give weight to our hypothesis regarding the strength of this association.

The reliability of our findings is reinforced by their consistency with early animal studies and detailed case reports showing that colloid related renal insufficiency might depend on plasma oncotic forces [5, 6, 8, 38–42]. The reasons for the association between resuscitation using hyperoncotic colloids and kidney function, as suggested by our results, might be explained by two main mechanisms. One mechanism is the alteration of intraglomerular oncotic forces [5, 6, 38–40, 43]. According to Starling equation, glomerular filtration pressure decreases

Table 2 Results of logistic regression for renal adverse events in 822 patients

Risk factor	Analysis in presence of covariates without propensity score ^a		Analysis in presence of covariates with propensity score ^b	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Age	0.99 (0.98–1.01)	0.780	0.99 (0.98–1.01)	0.834
Male gender	1.29 (0.84–1.98)	0.239	1.34 (0.87–2.06)	0.186
Ultimately or rapidly fatal underlying disease	1.12 (0.74–1.71)	0.588	1.09 (0.72–1.66)	0.691
SAPS II	1.03 (1.02–1.05)	<0.0001	1.03 (1.01–1.04)	<0.0001
Number of organ dysfunction	0.89 (0.67–1.19)	0.447	0.95 (0.70–1.27)	0.717
Previous renal dysfunction	6.58 (2.93–14.75)	<0.0001	6.50 (2.90–14.59)	<0.0001
Hepatic dysfunction	1.02 (0.56–1.83)	0.951	1.04 (0.58–1.89)	0.888
Need for high dose vasopressors at initiation of fluid for shock resuscitation	1.61 (1.02–2.53)	0.041	1.66 (1.05–2.62)	0.030
Need for mechanical ventilation	1.19 (0.70–2.03)	0.511	1.33 (0.77–2.27)	0.304
Acute respiratory distress syndrome	2.55 (1.32–4.93)	0.005	2.37 (1.23–4.58)	0.010
Total volume of fluids administered within 36 h after T_0	1.06 (1.02–1.10)	0.003	1.09 (1.04–1.14)	<0.0001
Type of plasma expander administered				
Crystalloids only	1.00	<0.0001	1.00	<0.0001
Hypooncotic colloids ^c	1.10 (0.59–2.45)		1.16 (0.52–2.57)	
Artificial hyperoncotic colloids ^d	2.13 (1.08–4.20)		2.48 (1.24–4.97)	
Hyperoncotic albumin	5.27 (2.44–11.37)		5.99 (2.75–13.08)	

SAPS Simplified acute physiology score; CI confidence interval

^a The goodness-of-fit chi-square test was 2.64 ($P = 0.95$). The area under ROC curve was 0.79

^b The goodness-of-fit chi-square test was 5.69 ($P = 0.68$). The area under ROC curve was 0.80

^c Comprising gelatins and/or 4% albumin

^d Comprising starches and/or dextrans

See Table 1 for variable definitions

as soon as intracapillary oncotic pressure increases more than hydrostatic pressure, a situation favored by the use of hyperoncotic colloids. This cannot occur as a result of crystalloid use [5]. Because plasma colloid osmotic pressure was not measured, we cannot ensure that the difference in renal outcome was entirely related to the differences in fluid osmotic forces. However, higher was the osmotic power of the colloids used higher was the risk of renal adverse event, as indicated by the result of the group using hyperoncotic albumin. Of note, our results are in accordance with the SAFE study showing similar renal outcome and mortality by comparing two hypooncotic fluids, i.e., 4% albumin and saline [20].

A second possible mechanism of colloid nephrotoxicity is the occurrence of kidney lesions, such as osmotic nephrosis, which have been described after dextrans and starches administration, both being hyperoncotic fluids [9, 13]. Prospective randomized studies in kidney transplant recipients and in patients with sepsis, found that worse renal outcome was more common with starches than with gelatins or crystalloids [9–11]. This difference may be ascribable either to the chemical nature of starches or to the difference in oncotic forces between the fluids. A recent prospective randomized controlled trial has evaluated the outcome of patients with septic shock resuscitated using a “modern” starch with reduced intravascular half-life or using crystalloids [11]. This study was stopped at interim analysis after enrollment of 537 patients because of a higher incidence of renal dysfunction, and higher 90-day mortality,

particularly in patients who received a large cumulative dose of starch. We found similar incidence of renal adverse event using HES 130 kDa/0.4 or older starches. Because new starch compounds have similar oncotic effect than older ones, the pathophysiological concern on renal safety remains similar [44, 45]. We also found a dose effect of starches on renal function (see ESM). Again, we cannot separate whether this dose effect was related to the cumulative dose of a toxic drug or to higher oncotic forces using large volume of hyperoncotic colloids.

Several studies have reported no negative impact of starches and hyperoncotic albumin on renal function [14–19, 46–50]. Most were short-term evaluations of a limited number of patients at low risk of developing renal adverse event, which should preclude from firm conclusion for patients suffering from shock. In a large epidemiological cohort study, initially designed in a general population of ICU patients, Sakr et al. found similar risk of RRT in patients who did and did not receive starches [50]. The study was not specifically designed to address the question of impact of fluid on outcome, adjustment of confounding factors was not possible at the time of initiation of fluid resuscitation in contrast to our study. Administration of hyperoncotic albumin has also been proposed in cirrhosis and in ICU patients with ARDS and/or hypoalbuminemia. While no adverse event has been reported, studies did not focus on renal function [48, 49] and indication of albumin was not shock resuscitation [48, 49, 51].

Table 3 Results of logistic regression for ICU death outcome in 815 patients

Risk factor	Analysis in presence of covariates without propensity score ^a		Analysis in presence of covariates with propensity score ^b	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Age	0.99 (0.98–1.01)	0.353	0.99 (0.98–1.01)	0.349
Ultimately or rapidly fatal underlying disease	1.55 (1.07–2.26)	0.021	1.55 (1.06–2.26)	0.024
Type of admission: medical	2.04 (1.38–3.02)	<0.0001	1.99 (1.15–3.42)	0.013
SAPS II	1.06 (1.04–1.08)	<0.0001	1.06 (1.04–1.07)	<0.0001
Number of organ dysfunction	0.92 (0.72–1.18)	0.506	0.92 (0.71–1.20)	0.549
Previous renal dysfunction	1.70 (1.01–2.86)	0.044	1.70 (1.01–2.85)	0.045
Hepatic dysfunction	1.26 (0.74–2.13)	0.397	1.26 (0.74–2.13)	0.398
Need for high dose vasopressors at initiation of fluid for shock resuscitation	1.68 (1.09–2.57)	0.018	1.68 (1.09–2.57)	0.018
Acute respiratory distress syndrome	1.44 (0.76–2.74)	0.260	1.44 (0.76–2.74)	0.264
Type of fluid administered				
Crystalloids only	1.00	0.001	1.00	0.001
Hypooncotic colloids ^c	1.17 (0.62–2.19)		1.17 (0.62–2.18)	
Artificial hyperoncotic colloids ^d	1.75 (1.00–3.08)		1.76 (1.00–3.11)	
Hyperoncotic albumin	2.76 (1.41–5.41)		2.79 (1.42–5.47)	

SAPS Simplified acute physiology score, CI confidence interval

^a The goodness-of-fit chi-square test was 11.1 ($P = 0.20$). The area under ROC curve was 0.82^b The goodness-of-fit chi-square test was 11.5 ($P = 0.18$). The area under ROC curve was 0.82^c Comprising gelatins and/or 4% albumin^d Comprising starches and/or dextrans

See Table 1 for variable definitions

It is not possible to exclude another relevant factor that could participate to the poor results found with the hyperoncotic colloids. The harmful effects of hyperoncotic solutions on renal function and the outcome could also be, at least in part, the consequence of medical misuse of such products. Hyperoncotic fluids expands circulating volume more promptly than hyponcotic fluids, which could give clinicians the false sense that the patient is fully resuscitated, and resuscitation efforts may be inappropriately halted early. Once the immediate effect of hyperoncotic fluids vanishes, the patient is once again hypotensive and vasopressors (instead of more fluids) could be inappropriately started. A misuse of hyperoncotic albumin in place of hypooncotic for fluid resuscitation in shock might also explain its negative impact on renal function. The consequences of these errors could be increased renal dysfunction and worse outcome.

The results of this study show a strong association between hyperoncotic colloids and kidney dysfunction, which suggests possible harmful effects of hyperoncotic colloids on renal function and outcome. One cannot rule out that an improper usage of these compounds and a higher severity of patients resuscitated using hyperoncotic fluids participated to the results. However, for safety reasons, and until more evidence is available, the use of hyperoncotic colloids should be regarded with caution in patients with shock. A recent review on improvements in shock resuscitation highlighted the changing mortality of trauma over time, with a reduction in acute renal failure that paralleled a decrease in the use of colloids in favor of

crystalloids [52]. Restoring systemic hemodynamics using crystalloids and/or hypooncotic colloids are less expensive alternatives for preserving glomerular filtration pressure.

Acknowledgments We thank the European Society of Intensive Care Medicine and the French Society of Intensive Care Medicine (Société de Réanimation de Langue Française) for providing the databases used to identify the study participants, Sophie Touati (Medical Intensive Care Unit, Henri Mondor Hospital, Créteil-France) for her secretarial assistance throughout the CRYCO study, and Gil Fraqueiro (Medical Intensive Care Unit, Henri Mondor Hospital Créteil-France) for his help in verifying the accuracy of data in the case-report forms. This study was supported by grant Projet Hospitalier de Recherche Clinique AOM00120 from the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Paris Teaching Hospital Network, a nonprofit publicly funded organization).

Appendix

Participants in the CRYCO cohort study

Australia: **Parkville:** *The Royal Melbourne Hospital:* J. Cade, M. Robertson, Intensive care unit; **Sydney:** *Prince of Wales Hospital:* Y. Shehabi, Intensive Care Unit. Austria: **Graz:** *University hospital:* K.-H. Smolle, Department of intensive care; **Innsbruck:** *Smolke Hospital,* B. Friesencker, A. Mayr, M. Dünser, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine; **Krems:** *KH Krems:* T. Bauer, G. Kellner, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine; **Vienna:** *AKH Univzersity Hospital:* M. Straganz, S. Hornykewycz,

- P. Mares, Cardiothoracic anaesthesia and Intensive Care Unit, *Lainz Hospital*: R. Fitzgerald, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, *Wilhelminenspital*: S. Fitzal, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine. Belgium: Aalst: *O.L.V. Hospital AALST*: G. Nollet, Department of Anesthesiology and Intensive Care; Brussels: *Hôpital Univ. St Luc*: P. Hantson, Soins Intensifs; Genk: *Ziekenhuis Oost-Limburg*: R. de Jongh, R. Hens, M. Vandemierde, Intensive Care Unit 1; La Louvière: *CHU Tivoli*: S. Franck, Intensive Care Unit; Liège: *CHU de Liège*: M. Monchi, P. Damas, Soins intensifs généraux. Brazil: Niterói: *Hospital de Clinicas de Niterói*: P.C. Pereira De Souza, Intensive Care Unit; Porto Alegre: *Hospital Sao Lucas Da PUCRS*: F. Suparregui-Dias, General Intensive Care Unit; Sao Paulo: *Hospital Do Servidor Publico Estadual-FMO*: M. Assuncao, E. Rezende, Servicio de terapia intensiva adulto. Canada: Halifax: *Queen Elizabeth II Health Sciences Center*: L. Julien, R. Hall, Intensive Care Unit and Anaesthesiology; Toronto: *Mount Sinai Hospital*: T. Stewart, S. Katz, A. Rossi, Intensive Care Unit. Chile: Vina Del Mar: *Hospital Dr Gustavo Fricke*: S. Galvez, General Intensive Care Unit. Colombia: Cali: *Fundacion Clinica Valle Del Lili*: J.H. Mejia-Mantilla, Cuidados Intensivos Adultos. Croatia: Zagreb: *Hospital for Infectious Diseases*: M. Kutlesa, B. Barsic, Intensive care unit; *University Hospital*: V. Gasparovic, I. Gornic, Medical Intensive Care Unit. Czech republic: Brno: *St Anne's University Hospital*: L. Dadak, V. Sramek Department of Anaesthesiology and Intensive Care Unit; Prague: *Institute for Clinical and Experimental Medicine*: H. Riha, Department of Anaesthesiology and Intensive Care; *University Hospital Kralovske Vinohrady*: M. Balik, J. Pacht, B. Bakalar, P. Plasil, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Unit. DENMARK: Aarhus: *Aarhus University Hospital*: P. Toft, H. Skriver, Anaesthesiology and Intensive Care Unit; Copenhagen: *Rigshospitalet*: L.H. Quist Christensen, Department Of Intensive Care 4131. ESTONIA: Tallinn: *Mustamäe Hospital*: V. Toome, K. Kakking, Department of Anaesthesia and IC; Tartu: *University Hospital*: M. Eerme, R. Suik, General Intensive Care. France: Angers: *CHU d'Angers*: A. Mercat, Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare; Argenteuil: *CH Victor Dupouy*: G. Bleicher, H. Mentec, Réanimation Polyvalente; Auch: *Centre Hospitalier*: L. Mallet, Réanimation polyvalente; Béziers: *Centre Hospitalier de Béziers*: C. Gatecel, Réanimation Polyvalente; Boulogne: *Ambroise Paré*: K. Chergui, Réanimation médicale; Clamart: *Hôpital Antoine Béclère*: F. Jacobs, Réanimation médicale; Colmar: *Hôpital Pasteur*: J.P. Loeb, Anesthésie réanimation D; Créteil: *Hôpital Henri Mondor*: F. Lellouche, A. Alvarez, C. Brun-Buisson, Réanimation médicale; Dourdan: *CH Dourdan*: J.P. Colin, Unité de Soins Intensifs; Garches: *CHU Raymond Poincaré*: K. Chadda, D. Annane, Réanimation Médicale; Le Chesnay: *Hôpital André Mignot*: *CH Versailles*: F. Bruneel, Réanimation polyvalente; Le Kremlin Bicêtre: *CHU de Bicêtre*: C. Richard, X. Monnet, Réanimation Médicale; Lyon: *Hôtel Dieu*: E. Boselli, Réanimation Chirurgicale; Meaux: *CH de Meaux*: A. Combes, Réanimation Polyvalente; Metz: *Bon Secours*: T. Jacques, Réanimation Polyvalente; Orléans: *CHR La Source*: T. Boulain, I. Runge, Réanimation Polyvalente; Paris: *Hôpital Bichat-Claude Bernard*: M. Auburtin, J.F. Timsit, M. Wolff, B. Regnier, Réanimation médicale; H. Dupont, Réanimation chirurgicale; *Hôpital Européen Georges Pompidou*: E. Guérot, E. Ifimovici, Réanimation médicale; Cochin: A. Cariou, C. Goulénok, Réanimation médicale; *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière*: T. Similowski, A. Duguet, H. Prodanovic, Réanimation Pneumologique; *Hôpital Saint-Louis*: E. Azoulay, G. Thiery, Réanimation médicale; *Hôpital Tenon*: J.P. Fulgencio, G. Pelle, Réanimation Chirurgicale; Rennes: *CHU de Pontchaillou*: A. Person, Y. Le Tulzo, Réanimation Médicale et des Maladies Infectieuses; Rouen: *Hôpital Charles Nicolle*: J. Aboab, K. Clabault, G. Bonmarchand, C. Girault, Réanimation Médicale; Saint Etienne: *Hôpital Bellevue*: F. Zeni, Réanimation Polyvalente; Saint Germain en Laye: *CHGI de Poissy- St-Germain en Laye*: J.L. Ricome, Réanimation Polyvalente; Villejuif: *Institut Gustave Roussy*: F. Blot, C. Ede, Réanimation Médicale. Greece: Athens: *Athens University School of nursing at "KAT" hospital*: P. Evagelopoulou, G. Baltopoulos, Intensive Care Unit; Heraklion-Crète: *University Hospital of Heraklion*: E. Mouloudi, D. Georgopoulos, Department of Intensive Care Unit, Larissa: *General Hospital*: A. Komnos, A. Chovas, T. Paraforou, Intensive Care Unit; Thessaloniki: *Papageorgiou General Hospital*: A. Vakalos; Intensive Care Unit; *Ahepa Univ Hospital*: E. Sofianos, C. Skourtis, Anaesthesiology and Intensive Care Unit. Germany: Amberg: *Klinikum St Marien Amberg*: S. Schmid, Internal Intensive Care Unit; Berlin: *University Hospital Charite*: C. Spies, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine - *Vivantes Klinikum Neukollen*: X. Bartenschlager, Anaesthesiology and Intensive Care; Darmstadt: *Klinikum Darmstadt*: M. Mueller, M. Welte, Institut fuer Anaesthesiology und operative Intensivmedizin; Dresden: *University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität*: A. Osmers, M. Ragaller, Department of Anaesthesiology and Intensive Care; Gauting: *Asklepios Fachkliniken*: J. Geiseler, Intensive Care Unit; Rostock: *University hospital*: M. Puccini, D. Vagts, Clinic of anaesthesiology and intensive care medicine; Ulm: *University Hospital*: K. Traeger, Department of Anesthesiology; Wuerzburg: *University of Wuerzburg*: H-B. Reith, Department of Surgery. Hungary: Budapest: *Semmelweis Med University*: F. Janos, T. Gondos, Clinic of Transplantation and Surgery. Italy: Bari: *University of Bari-Policlinico Hospital*: G. Cinnella, Department of anesthesia and Intensive Care; Florence: *Careggi Hospital*: A. Peris, S. Batacchi,

A. Piccioli, Anesth. Intensive Care I; **Milano**: *Ospedale San Paolo*: M. Cigada, Anestesia e Rianimazione; **Modena**: *Policlinico Di Modena*: L. Donno, Massimo Girardis, Intensive Care Unit; **Novara**: *Ospedale Maggiore Della Carita, Universita del piemonte Oriental*: F. Della Corte, R. Uboldi, General Intensive Care; **Olbia**: *Ospedale Civile San Giovanni Di Dio*: M. Messina, G. Piga, UO Anestesia e Rianimazione; **Pavia**: *Policlinico San Matteo IRCCS*: S. Pifferi, E. Haeusler, anestesia e rianimazione II; **Roma**: *Policlinico Umberto I, University "La Sapienza"*: L. Tritapepe, F. Pompei, F. Macrino, Department of Cardiac Surgery; P. Pietropaoli, M. Rocco, A. Morelli, G. Spadetta, Anestesia-Rianimazione. Spain: **Barcelona**: *Hospital S Creu I Sant Pau*: O. Rubio, J. Mancebo, Servei Medicina Intensiva; **Granada**: *Hospital "Virgen De Las Nieves"*: J. Martin, Department of Critical and Emergency Medicine, **L'Hospitalet de Lloretat**: *Hospital de a Creu Roja*: A. Rovira, A. Lopez, L. Oussedik, J. Berrade, M. Cerda, Intensive Care Unit; **Madrid**: *Hospital Universitario La Paz*: A. Garcia De Lorenzo, Servicio de Medicina Intensiva; *Hospital universitario de Getafe*: J.A. Lorente, Cuidados intensivos; **Reus**: *Hospital Universitari Sant Joan de Reus*: I. Vallverdu, Department of intensive care; **Sabadell**: *Corporacio Parc Tauli*: F. Baigorri, L. Blanch Torra, R. Fernandez, Department of Intensive Care; **Vitoria**: *Santiago Apostol Hospital - Osakidetza*: A. Manzano, Intensive Care Unit. Mexico: **Mexico City**, *Medica Sur Clinic Foundation*: G. Castorena, Department of Intensive Care. Netherlands: **Nijmegen**: *University Medical Center St. Radboud*: S.J. Vaneuwen, Department of Intensive Care; **Rotterdam**: *Erasmus University Medical center*: B. Van Der Hoven, Surgical Intensive Care Unit. Norway: **Stavanger**: *Sentralsjukehuset*: H.C. Nyrerod, Department of Anaesthesia. Peru: **Lima**: *National Hospital Edgardo Rabagliati*: S.E. Aliaga Viera, Critical Care Unit. Poland: **Wroclaw**: *University of Medicine*: P. Harbut, Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy. Portugal: **Viseu**: *Hospital de Sao Teotonio*: A. Albuquerque, unidade de cuidados intensivos polivalente. Romania: **Craiova**: *university of medicine and pharmacy*: M.H. Vrabete, A. Garman, C. Petrica, H. Parvanescu, D. Georgescu, S. Danoiu, C. Taisescu, A. Nestianu, M. Firescu, S. Voinea, I. Georgescu, D. Margaritescu, V. Surlin, M. Mitricuna, Departement of anaesthesia and intensive care. Slovenia: **Ljubljana**: *University Medical Center*: V. Svigelj, Neuro Critical Care Unit. Sweden: **Lund**: *University Hospital*: S. Holbeck, Department of Anaesthesia and Intensive Care; **Umea**: *Norrlands University Hospital*: J. Claesson, S. Jakobsson, Department of Anaesthesia and Intensive Care. Switzerland: **Chur**: *Kantonsspital Chur*: A. Frutiger, Interdisciplinary Intensive Care Unit; **Zürich**: *University Hospital Zürich*: L. Silke, T. Gaspert, Department of Surgical Intensive Care; M. Fischler, Department of internal medicine and Intensive Care. Tunisie: **Monastir**: *CHU Fatouma Bourguiba*: Boussarsar M., Réanimation polyvalente; **Montfleury**: *CAMU*: N. Kouraichi, Reanimation, MIntensive Care Unit; **Tunis**: **Rabta**: A. Sami, Reanimation. Turkey: **Denizli**: *Pamukkale University*: H. Sungurtekin, Anesthesiology and Reanimation; **Eskisehir**: *Osmangazi University Medical Faculty*: B. Yelken, Department of Anaesthesiology and Intensive Care; **Istanbul**: *Istanbul Medical Faculty*: N. Cakar, S. Kizilirmak, Department of Anaesthesia and Intensive Care; **Kayseri**: *Erciyes University Medical School Hospital*: M. Sungur, Surgical and Medical Intensive Care Unit. United Kingdom: **King's Lynn**: *Queen Elisabeth Hospital*: M. Blunt, Critical Care Centre, **Liverpool**: *Royal Liverpool University Hospital*: G. Marx, Intensive Care Unit; **Worthing**: *Worthing Hospital*: R. Venn, N. Waterhouse, Division of Critical Care Medicine. USA: **Charlottesville**: *University of Virginia Health System*: J.D. Truwit, M.H. Marshall, Medical Intensive Care Unit, **Shreveport**: *Louisiana State University Health Sciences Center*: S. Conrad, Division of Critical Care Medicine.

References

- Schortgen F, Bastugi-Garin S, Deye N, Brochard L (2004) Impact of fluid choice on renal function in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 30(suppl 1):S149 (abstract)
- Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G (2004) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000567
- Schortgen F, Deye N, Brochard L (2004) Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 30:2222–2229
- American Thoracic Society (2004) Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1247–1259
- Moran M, Kapsner C (1987) Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 317:150–153
- Ragaller MJ, Theilen H, Koch T (2001) Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12(Suppl 17):S33–S39
- Druml W (2004) Acute renal failure is not a "cute" renal failure!. *Intensive Care Med* 30:1886–1890
- Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ (1987) Renal haemodynamics and sodium handling after hyperoncotic albumin infusion in sodium-restricted normal man. *Eur J Clin Invest* 17:442–447

9. Citanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P (1996) Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 348:1620–1622
10. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–916
11. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kem P, Kuhnt E, Kiehnopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, e Network S (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–139
12. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J (2003) Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int* 64:1046–1049
13. Druml W, Polzleitner D, Laggner AN, Lenz K, Ulrich W (1988) Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 318:252–254
14. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Lang J, Kumle B, Werling C (2003) Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatin. *Intensive Care Med* 29:763–769
15. Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A, Dehne K, Sucke N, Hempelmann G (2001) Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth* 13:103–111
16. Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S (1999) The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg* 89:1124–1130
17. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R (2003) Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 96:1453–1459
18. Van der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, Trenchant A, Schmartz D, Defrance P, Kimbimbi P (2004) 3.5% urea-linked gelatin is as effective as 6% HES 200/0.5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anaesth* 51:236–241
19. Rudolf J (2002) Hydroxyethyl starch for hypovolemic hemodilution in patients with acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled phase II safety study. *Cerebrovasc Dis* 14:33–41
20. The SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256
21. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC (2006) Methods to adjust for bias and confounding in critical care health services research involving observational data. *J Crit Care* 21:1–7
22. (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
23. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
24. McCabe W, Jackson G (1962) Gram negative bacteremia, etiology and ecology. *Arch Intern Med* 110:847–855
25. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–2963
26. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 276:802–810
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
28. Boldt J, Suttner S (2005) Plasma substitutes. *Minerva Anestesiol* 71:741–758
29. Lamke LO, Liljedahl SO (1976) Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* 5:93–102
30. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, Kaufman BS, Putnam D (1983) Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11:839–850
31. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 49:1373–1379
32. Rosenbaum PR, Rubin DB (1984) Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 79:516–524
33. Hunter D (2006) First, gather the data. *N Engl J Med* 354:329–331
34. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C (2006) The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354:353–365
35. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204–R212
36. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul JL (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2713–2720
37. Miletin MS, Stewart TE, Norton PG (2002) Influences on physicians' choices of intravenous colloids. *Intensive Care Med* 28:917–924
38. Cowley AW Jr, Skelton MM (1991) Dominance of colloid osmotic pressure in renal excretion after isotonic volume expansion. *Am J Physiol* 261:H1214–H1225
39. Fleming SJ, Dallemagne CR, Endre ZH, Yesberg NE, Cross RB (1992) Acute lowering of plasma oncotic pressure increases filtration fraction and sodium excretion in conscious sheep. *Ren Physiol Biochem* 15:334–340
40. Schupbach P, Pappova E, Schilt W, Kollar J, Kollar M, Sipos P, Vucic D (1978) Perfusate oncotic pressure during cardiopulmonary bypass. Optimum level as determined by metabolic acidosis, tissue edema, and renal function. *Vox Sang* 35:332–344

41. Bartels C, Hadzik B, Abel M, Roth B (1996) Renal failure associated with unrecognized hyperoncotic states after pediatric heart surgery. *Intensive Care Med* 22:492-494
42. Himpe D, Van Cauwelaert P, Neels H, Stinkens D, Van den Fonteyne F, Theunissen W, Muylaert P, Hermans C, Goossens G, Moeskops J et al (1991) Priming solutions for cardiopulmonary bypass: comparison of three colloids. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5:457-466
43. Gore DC, Dalton JM, Gehr TW (1996) Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *J Trauma* 40:356-360
44. James MF, Latoo MY, Mythen MG, Mutch M, Michaelis C, Roche AM, Burdett E (2004) Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. *Anaesthesia* 59:738-742
45. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden PJ (2003) Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 91:196-202
46. Boldt J, Brosch C, Ducke M, Papsdorf M, Lehmann A (2007) Influence of volume therapy with a modern hydroxyethylstarch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin. *Crit Care Med* 35:2740-2746
47. Mahmood A, Gosling P, Vohra R (2007) Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 94:427-443
48. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL (2006) Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 34:2536-2540
49. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR (2005) A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33:1681-1687
50. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, Marx G, Vincent JL (2007) Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 98:216-224
51. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403-409
52. Moore FA, McKinley BA, Moore EE (2004) The next generation in shock resuscitation. *Lancet* 363:1988-1996

The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock

Frédérique Schortgen, Emmanuelle Girou, Nicolas Deye, Laurent Brochard

DEVELOPMENT OF PROPENSITY SCORE

Step 1. Univariate analysis of factors associated with hyperoncotic colloid use

Table E1: Factors associated with the use of hyperoncotic colloids

Characteristics	Use of hypooncotic fluids* (n=316)	Use of Hyperoncotic colloids** (n=506)	P Value
Characteristics of the center of inclusion			
Located in Europe, n (%)	244 (77)	428 (85)	0.008
Located in a developing country, n (%)	50 (16)	56 (11)	0.048
Patient's characteristics			
Age, yr	60±19	60±17	0.755
Male gender, n (%)	181 (57)	323 (64)	0.060
Immunosuppression, n (%)	47 (15)	51 (10)	0.039
History of heart failure NYHA III-IV, n (%)	41 (13)	64 (13)	0.892
History of insulin-dependent diabetes, n (%)	24 (8)	44 (9)	0.577
Ultimately or rapidly fatal underlying disease, n (%)	113 (36)	176 (35)	0.775
Reason for admission, n (%)			<0.001
Medical	199 (63)	187 (37)	
Surgical	117 (37)	319 (63)	
Trauma as indication for fluid resuscitation, n (%)	9 (3)	62 (12)	<0.001
Severity at initiation of fluid for shock resuscitation (T ₀)			
SAPS II, points	46±21	46±18	0.638
Number of organ dysfunction [#]	2.9±1.1	3.1±1.2	0.004
Previous renal dysfunction, n (%) [#]	227 (72)	374 (74)	0.513
Hepatic dysfunction, n (%) [#]	47 (15)	98 (19)	0.100
Need for high-dose vasopressors, n (%) [§]	48 (15)	120 (24)	0.003
Need for mechanical ventilation, n (%)	208 (66)	403 (80)	<0.001
Acute respiratory distress syndrome, n (%)	21 (7)	36 (7)	0.797
Patients receiving fluid therapy within 24 hours before T ₀ , n (%)	160 (50)	298 (59)	0.020
Use of hemodynamic monitoring, n (%)	215 (68)	415 (82)	<0.001
Total volume of fluids administered within 36 hours after T ₀ , L	7.3±4.6	9.2±4.9	<0.001

Variables were expressed as mean±SD,

*Comprising crystalloids and/or gelatins and/or 4% albumin

**Comprising starches and/or dextrans and/or hyperoncotic albumin

[#] Organ dysfunction was defined as a value higher than the upper limit of the normal range for each organ among the six included in the LOD system (i.e. neurologic, hemodynamic, pulmonary, renal, hematologic and hepatic). The number of organ dysfunction ranged from 0 to 6[§]Dopamine>15 µg/kg/min or epinephrine or norepinephrine >0.1 µg/kg/min

Step 2. Calculation of the propensity scores

To develop the propensity score, we included in a separate stepwise logistic regression analysis all factors that differed among the hyperoncotic colloids and other groups (either crystalloids only or hypooncotic colloids), using a more liberal significance criterion of $P < .15$ (Table E1). With hyperoncotic colloid use as the dependent variable, we fitted a model predicting the “propensity” of hyperoncotic colloid use.

The following equations were used to derive the propensity score for hyperoncotic colloids use:

- (a) $X = -1.2230 + (\text{center of inclusion located in Europe} \times 0.5086) + (\text{Trauma} \times 1.4824) - (\text{medical admission} \times 1.0018) + (\text{number of organ dysfunction} \times 0.1921) + (\text{Total volume of fluid} \times 0.0875)$
- (b) $\text{Propensity Score} = e^X / (1 + e^X)$

The mean propensity score was 0.53 with a range of 0.15 to 0.99.

Patients' cohort was divided into quintiles based on the propensity to receive hyperoncotic colloids (see Table 2). The probability that a patient would receive hyperoncotic colloids (as opposed to crystalloids only or hypooncotic colloids) increased from quintile 1 to quintile 5. Patients within a quintile were similar in their likelihood to receive hyperoncotic colloids. As a validation of the propensity score, the balance of all covariates within each quintile was examined. The prevalence of all covariates was consistent between hyperoncotic colloid and other fluids groups within each quintile.

Table E2. Propensity scores for hyperoncotic colloid use by quintiles

Quintiles	Hyperoncotic colloid		Crystalloid only / hypooncotic colloid	
	No. of patients	Median (IQR) score	No. of patients	Median (IQR) score
1	56	0.32 (0.28-0.34)	108	0.29 (0.26-0.32)
2	88	0.42 (0.39-0.44)	77	0.41 (0.38-0.43)
3	95	0.53 (0.51-0.56)	69	0.53 (0.50-0.55)
4	127	0.63 (0.61-0.66)	38	0.62 (0.60-0.64)
5	140	0.77 (0.82-0.86)	24	0.74 (0.69-0.82)

IQR indicates interquartile range.

ANALYSIS ON THE IMPACT OF THE VOLUME OF ARTIFICIAL HYPERONCOTIC COLLOIDS ON RENAL EVENT OCCURRENCE

In the subgroups of patients resuscitated using artificial hyperoncotic fluids (dextran and/or starches, n=401) we compared the incidence of adverse renal event according to the volume of artificial hyperoncotic colloids administered at the acute phase of shock (first 36 hours), in univariate analysis. The volumes of hyperoncotic albumin could not be evaluated because volumes are inconsistent with those of other fluids. Patients were classified according to the volume of artificial hyperoncotic colloids administered within the first 36 hours of resuscitation: small (≤ 1 L), moderate (1-2 L) or high (> 2 L). The incidence of renal adverse event was associated to the volume of artificial hyperoncotic colloids ($p=0.004$). The volume of artificial hyperoncotic colloids was then tested in a multivariate model developed in the subgroup of patients resuscitated with artificial hyperoncotic colloids (table E3). After adjustment a volume of artificial hyperoncotic colloids over 2 liters within 36 hours remained significantly associated with a higher incidence of renal adverse events.

Because the volume of expanders administered could be a marker of severity, we used similar volume classification in patients who received hypooncotic fluids only. In univariate analysis we assessed the association with renal adverse event. The volume of hypooncotic fluids was not associated with the occurrence of renal adverse event ($p=0.12$) (Figure E1).

Figure E1: incidence of renal adverse events according to the volume of fluids administered in the subgroups of patients resuscitated using hypooncotic fluids only and of patients resuscitated using artificial hyperoncotic colloids.

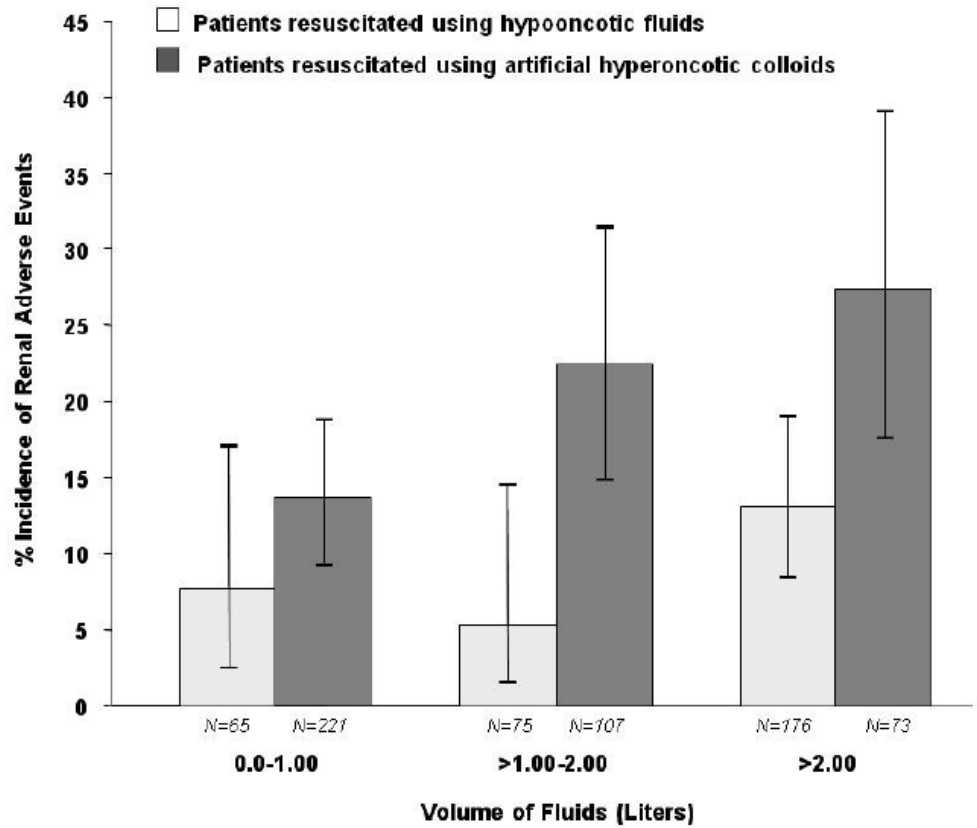


Table E3. Results of Logistic Regression for renal adverse events occurrence in patients receiving artificial hyperoncotic colloids (n=401).

Risk Factor	Analysis in Presence of Covariates without Propensity Score†		Analysis in Presence of Covariates with Propensity Score‡	
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Age, year	1.00 (0.98-1.02)	0.896	1.00 (0.98-1.05)	0.958
SAPS II, point	1.03 (1.01-1.05)	0.004	1.03 (1.01-1.05)	0.006
Number of organ dysfunction	0.82 (0.59-1.13)	0.216	0.83 (0.59-1.16)	0.275
Previous renal dysfunction	8.00 (2.67-23.94)	<0.0001	7.92 (2.64-23.71)	<0.0001
Acute respiratory distress syndrome	2.67 (1.05-6.77)	0.039	2.64 (1.04-6.72)	0.041
Volume of artificial hyperoncotic colloids within the first 36 hrs of resuscitation, liter				
0.0 – 1.00	1.00	0.015	1.00	0.014
> 1.00 – 2.00	1.72 (0.91-3.23)		1.75 (0.92-3.33)	
> 2.00	2.21 (1.12-4.36)		2.29 (1.14-4.61)	

Abbreviations: SAPS, simplified acute physiology score; CI, confidence interval.

† The goodness-of-fit chi-square test was 10.94 (P=0.21). The area under ROC curve was 0.76.

‡ The goodness-of-fit chi-square test was 10.73 (P=0.22). The area under ROC curve was 0.76.

ANALYSIS ON THE IMPACT OF PLASMA INFUSION ON RENAL EVENT OCCURRENCE

In univariate analysis, plasma use was associated with occurrence of renal adverse events (50/169, 30% vs 61/337, 18%; p=0.003) but not with mortality (53/167, 32% vs 92/334, 28%; p=0.33). After adjustment, the use of plasma did not remain associated with worse renal outcome in patients receiving hyperoncotic colloids: OR 1.33 (95% CI: 0.77-2.28).

Principales conclusions et impact de l'étude n°2 sur la poursuite de nos travaux de recherche

Grace à cette étude nous avons pu mettre en évidence le risque rénal des solutions hyper-oncotiques. Pour la première fois, nous avons montré que le risque le plus élevé d'IRA était retrouvé avec l'utilisation de l'albumine concentrée à 20-25%, un colloïde pourtant naturel et considéré comme dénué de toxicité, mais qui a le pouvoir oncotique le plus élevé. Nous avons évalué le risque d'IRA lié au pouvoir oncotique des solutés en classant les patients de trois manières différentes : (1) en fonction du type de soluté administré hypo ou hyper oncotique (2) en fonction du volume de soluté hyper oncotique administré (3) en fonction de la proportion de colloïdes administrée rapportée au volume total de fluides. Quelle que soit la façon d'évaluer le pouvoir oncotique des fluides administrés, nous avons retrouvé une association entre le pouvoir oncotique élevé et l'augmentation du risque d'IRA, ce qui renforce nos conclusions. Concernant les HEA, nos résultats ne confirment pas l'hypothèse du risque d'IRA moindre avec les solutions de dernière génération (HEA 130/0,4). Plusieurs revues systématiques ont été publiées depuis et concluent à l'absence d'évidence pour un risque rénal inférieur avec ces nouvelles solutions [282-284]. La qualité des études randomisées évaluant le risque rénal des nouveaux HEA est en effet insuffisante pour permettre de porter des conclusions définitives ; elles manquent toutes de puissance du fait du très faible risque d'IRA dans les populations étudiées. De plus, 23 études publiées sur ce sujet par un même auteur ont été rétractées pour fraude scientifique [285].

Nous n'avons pas retrouvé un risque d'IRA augmenté avec l'utilisation des gélamines qui sont des solutions hypo-oncotiques mais synthétiques. Des données observationnelles mono centriques publiées depuis retrouvent un risque d'IRA supérieur avec les gélamines par rapport aux cristalloïdes [286, 287]. Aucune étude randomisée n'a comparé le risque rénal des gélamines aux cristalloïdes. Des données très récentes, mais en dehors du cadre de la réanimation liquidienne, rapportent des cas d'IRA après instillation intrapéritonéale de macromolécules colloïdales synthétiques pour éviter les adhésions post opératoires. Ces molécules à base de polysaccharides ou d'acide hyaluronique sont bien évidemment en partie réabsorbées par le péritoine et peuvent

être filtrées après dégradation intravasculaire. L'histologie rénale retrouvait des lésions de néphrose osmotique [288, 289]. Alors que la nature chimique de ces macromolécules synthétiques est différente de celle des HEA, des dextrans et des gélamines, les mêmes lésions sont retrouvées. Tous les colloïdes synthétiques semblent donc pouvoir être à l'origine de lésions tubulaires. Le risque d'IRA pourrait être majoré par ceux ayant en plus un pouvoir hyper-oncotique avec un impact négatif supplémentaire sur la pression de filtration glomérulaire.

Nos résultats ont été observés dans une population de patients très particulière à la phase aiguë d'un état de choc. Dans une telle situation la pression de perfusion rénale peut être abaissée et il existe fréquemment un état de déshydratation et d'hémoconcentration lorsque le choc est d'origine septique, c'est-à-dire dans la majorité des cas de chocs. L'augmentation de la pression oncotique peut alors facilement dépasser celle de la pression hydrostatique, particulièrement si le patient n'est pas répondeur au remplissage. Une conférence de consensus sur la prise en charge de l'IRA en réanimation réalisée en 2007 recommande d'utiliser les cristalloïdes pour la réanimation liquidienne, car ils sont efficaces et sans risque, et de ne pas utiliser les solutés hyper-oncotiques incluant les dextrans ; les HEA et l'albumine à 20-25% [113]. En dehors d'un contexte de réanimation liquidienne, la perfusion d'un soluté hyper-oncotique chez un patient normo tendu et normalement hydraté est probablement bien moins à risque de diminuer la pression de filtration glomérulaire. Chez les patients cirrhotiques hypoprotidémiques, l'administration d'albumine hyper-oncotique ne semble pas être délétère pour la fonction rénale, elle pourrait même diminuer le risque d'IRA dans un contexte d'infection du liquide d'ascite [290, 291]. Cependant dans 5 des 7 études réalisées, l'albumine n'a pas été comparée à un autre soluté de remplissage, voire même à un traitement diurétique lorsqu'il s'agissait de patients avec ascite réfractaire [291].

Si la principale conclusion de notre étude est que l'utilisation d'un soluté hypo-oncotique est préférable pour préserver la fonction rénale des patients en état de choc, leur impact sur la fonction pulmonaire pourrait être délétère. Nous avons donc évalué ce risque dans la même population de patients inclus dans l'étude CRYCO.

3. Le risque pulmonaire des solutés de remplissage vasculaire

Chez un sujet sain, la filtration transendothéliale à partir de la lumière capillaire pulmonaire est d'environ 10 ml/h. Les fluides qui transitent par l'interstitium sont ensuite évacués par le système lymphatique pulmonaire et pour une moindre part vers la plèvre. L'œdème pulmonaire apparaît quand les mécanismes de protection sont pris en défaut et ne permettent plus l'élimination des fluides filtrés. Il se produit alors une accumulation d'eau extravasculaire dans l'interstitium et/ou les alvéoles responsable d'une altération des échanges gazeux [292]. Dans les modèles animaux, la mesure de la filtration transendothéliale est effectuée par la mesure du débit lymphatique du canal thoracique. L'augmentation du débit lymphatique est souvent assimilée à une augmentation de l'eau pulmonaire, ce qui n'est pas le cas. Les fluides s'accumuleront dans le poumon uniquement lorsque l'augmentation du débit lymphatique sera prise en défaut (augmentation d'un facteur 20 de la filtration endothéliale de base) [293].

Les deux mécanismes reconnus d'œdème pulmonaire sont l'augmentation de la pression intracapillaire hydrostatique (œdème cardiogénique) et l'augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire (œdème lésionnel) [294]. Une baisse de la pression oncotique intracapillaire n'entraîne pas, à elle seule, un œdème pulmonaire. Les travaux expérimentaux indiquent la formation d'un œdème pulmonaire pour des pressions hydrostatiques intracapillaires supérieures à 20 mmHg. En présence d'une pression oncotique basse, l'œdème peut se constituer pour une augmentation moindre de la pression hydrostatique [295].

Au cours des états inflammatoires, l'œdème alvéolaire est riche en protéine [294]. Contrairement au capillaire glomérulaire, le coefficient de réflexion aux macromolécules de l'endothélium pulmonaire tend vers zéro et annule l'effet du gradient de pression oncotique. Les macromolécules intracapillaires fuient et ne peuvent plus exercer leur rôle de frein à la filtration [296]. Cette fuite massive des protéines vers l'alvéole est bien illustrée par la mesure du ratio de la concentration en protéine entre le liquide alvéolaire et le plasma qui est proche de 1 chez des patients ventilés pour ALI [297].

Les patients ayant un trouble de perméabilité endothéliale sont particulièrement exposés au risque d'aggravation de leur œdème pulmonaire après remplissage. Pour un

même niveau de pression hydrostatique, ou pour une même augmentation de la pression hydrostatique, l'eau pulmonaire sera plus importante au cours des œdèmes lésionnels qu'au cours des œdèmes cardiogéniques [296]. La majorité des patients ventilés ont une inflammation pulmonaire directe ou indirecte et sont donc à risque d'avoir une perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire augmentée.

Dans une étude de pratique où nous avons évalué les critères de choix des solutés de remplissage au cours des états de choc, les réanimateurs indiquaient que le risque moindre d'œdème pulmonaire était un argument pour préférer les colloïdes plutôt que les cristalloïdes [223]. L'intérêt principal à utiliser un colloïde plutôt qu'un cristalloïde chez les patients souffrant d'ALI/ARDS est un maintien de la pression oncotique intracapillaire. Cet objectif théorique est cependant difficile à atteindre en pratique clinique. La capacité des colloïdes à rester dans le secteur vasculaire est probablement altérée par l'augmentation de la perméabilité endothéliale pulmonaire. L'augmentation brutale des pressions de remplissage par les colloïdes augmente la filtration transendothéliale. L'association de diurétiques à des perfusions d'albumine hyper-oncotique a donc été proposée avec des résultats inconstants [233]. Une amélioration transitoire des paramètres d'oxygénation (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a pu être obtenue avec cette stratégie comparée à un groupe placebo ou recevant des diurétiques seuls [298, 299]. L'interprétation des résultats sur les paramètres d'oxygénation doit cependant prendre en compte l'aggravation hémodynamique constatée chez les patients recevant les diurétiques seuls avec un effet basse PvO_2 possible. La nécessité d'un volume moindre de colloïdes que de cristalloïdes est un autre argument pour penser qu'ils pourraient limiter le risque d'accumulation d'eau pulmonaire extravasculaire. En effet plusieurs études montrent clairement l'impact néfaste d'un bilan hydrique excessivement positif sur la dépendance à la ventilation artificielle [26, 201, 300].

L'étude SAFE incluant environ 7000 malades nécessitant une expansion volémique en réanimation, a comparé l'utilisation de l'albumine à 4% à un cristalloïde [230]. Dans cette population hétérogène et globalement peu grave, la mortalité, la durée de ventilation et de séjour n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Chez les patients avec un SDRA à l'inclusion, la mortalité était également similaire. Au vu de ces résultats négatifs, les auteurs ont étudié si le remplissage par l'albumine pouvait avoir un effet plus bénéfique

chez les patients hypoalbuminémiques à l'inclusion. De nouveau, aucune différence n'était retrouvée sur le pronostic, y compris sur la durée de ventilation malgré l'augmentation de l'albuminémie [301]. En revanche l'utilisation de l'albumine chez les patients présentant un état septique était associée à une meilleure survie mais avec une évolution similaire de la fonction respiratoire évaluée par le score SOFA [302].

Ces résultats décevants pourraient être expliqués par le pouvoir hypo-oncotique de l'albumine à 4%. Cependant, dans l'étude VISEP comparant un HEA hyper-oncotique au Ringers lactate, le nombre de jours vivant sans ventilation était paradoxalement plus élevé chez les patients remplis avec le soluté cristalloïde [166]. Dans ces deux études le volume de cristalloïdes administré était légèrement plus élevé que celui des colloïdes (1,4 fois plus).

L'objectif de cette troisième étude était de préciser l'impact du pouvoir oncotique des solutés administrés pour la réanimation liquidienne des patients en état de choc sur l'évolution de leur fonction respiratoire.

Etude 3 : Evaluation de l'impact du pouvoir oncotique des solutés de remplissage sur la fonction pulmonaire

Résumé de l'étude

Chez les patients en état de choc l'apparition d'un SDRA au cours de la réanimation augmente le risque de décès. L'utilisation de fluides hypo-oncotiques préserve la fonction rénale alors que les solutions hyper-oncotiques pourraient réduire le risque d'aggravation de l'hypoxémie et d'acquisition des critères de SDRA. L'objectif de cette étude était de déterminer si une réanimation liquidienne basée sur des cristalloïdes ou des colloïdes hypo-oncotiques avait un impact sur le risque d'acquisition retardée d'un SDRA. Il s'agit d'une étude de cohorte internationale incluant les patients admis dans 115 services de réanimation nécessitant un remplissage pour un état de choc et ne présentant pas les critères de SDRA à l'inclusion. Nous avons recueilli prospectivement la gravité des patients, l'indication des fluides, les facteurs de risque de SDRA, le type et le volume des solutés et des produits sanguins administrés ainsi que l'acquisition d'un SDRA au cours de la réanimation. Nous avons construit des modèles de régression logistique afin de déterminer si l'utilisation exclusive ou prédominante de solutés hypo-oncotiques était associée au risque d'acquisition retardée d'un SDRA. Parmi les 905 patients inclus, 81 ont acquis un SDRA (8.9%; IC à 95%: 7,2-11,0), l'incidence était identique entre les patients réanimés uniquement avec des solutés hypo-oncotiques (10,4%; IC à 95%: 7,6-13,7) et les autres (7,7%; IC à 95%: 5,5-10,5) ($p=0,16$). L'acquisition retardée d'un SDRA était associée au sepsis (OR, 1,90; 95%CI, 1,06-3,40) à la sévérité de l'atteinte pulmonaire au début du remplissage évaluée par un score radiographique (OR, 1,55; IC à 95%: 1,27-1,91), une balance hydrique positive (OR, 1,06/L; IC à 95%: 1,02-1,09) et le volume des transfusions (OR, 1,14/L; IC à 95%: 1,01-1,29). La proportion de solutés hypo-oncotiques administrée pour le remplissage n'était pas associée à l'acquisition retardée d'un SDRA (OR, 1,01/%; IC à 95%: 0,99-1,01). Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de fluides hypo-oncotiques pour la réanimation d'un état de choc n'est pas associée à un risque accru d'acquisition retardée d'un SDRA.

Publication

**Do Hypooncotic Fluids for Shock Increase the Risk of Late-onset Acute
Respiratory Distress Syndrome?**

**Frédérique Schortgen MD,^{1,2} Emmanuelle Girou PharmD PhD,^{3,4} Nicolas Deye MD,⁵
Laurent Brochard MD,^{1,2,4} for the CRYCO Study Group**

¹AP-HP, Groupe Hospitalier Albert Chenevier – Henri Mondor, Réanimation Médicale,
Créteil, F-94000 France

²INSERM, U955, Faculté de Médecine, Créteil, F-94000 France

³AP-HP, Groupe Hospitalier Albert Chenevier – Henri Mondor, Unité de Contrôle,
Epidémiologie et Prévention de l'Infection, Créteil, F-94000 France

⁴Université Paris 12, Faculté de Médecine, Créteil, F-94000 France

⁵APHP, Hôpital Lariboisière-Fernand Widal, Réanimation médicale et toxicologique

Frédérique Schortgen
Emmanuelle Girou
Nicolas Deye
Laurent Brochard
For the CRYCO Study Group

Do hyponcotic fluids for shock increase the risk of late-onset acute respiratory distress syndrome?

Received: 16 October 2009
Accepted: 4 April 2010
Published online: 13 May 2010
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2010

The members of the CRYCO Study Group are given in the appendix.

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-010-1905-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

F. Schortgen (✉) · L. Brochard
Service de réanimation médicale, AP-HP,
Groupe Hospitalier Albert Chenevier–Henri
Mondor, Créteil 94000, France
e-mail: frederique.schortgen@hmn.aphp.fr
Tel.: +33-1-49812389
Fax: +33-1-42079943

F. Schortgen · L. Brochard
Faculté de Médecine, INSERM,
U955, Créteil 94000, France

E. Girou
Unité de Contrôle, Epidémiologie et
Prévention de l'Infection, AP-HP, Groupe
Hospitalier Albert Chenevier–Henri
Mondor, Créteil 94000, France

E. Girou · L. Brochard
Faculté de Médecine, Université Paris 12,
Créteil 94000, France

N. Deye
Réanimation Médicale et Toxicologique,
APHP, Hôpital Lariboisière–Fernand Widal,
Paris, France

Abstract *Objective:* In patients with shock, late-onset acute respiratory distress syndrome (ARDS) carries poor prognosis. Hyponcotic fluids may improve kidney function preservation, whereas hyperoncotic fluids may in theory decrease the risk of late-onset ARDS. Our objective was to determine whether predominant or exclusive use of crystalloids and/or hyponcotic colloids for shock resuscitation influenced the risk of late-onset ARDS. *Participant and settings:* International prospective cohort of consecutive adults who were free of ARDS on admission and who received fluid resuscitation for shock in 115 intensive care units (ICUs) during a 4-week period. *Measurements and results:* Severity scores, hemodynamic status, indication for fluids, risk factors for ARDS, plasma expander use, transfusions, and late-onset ARDS were recorded prospectively. Logistic regression models were tested to determine whether predominant or exclusive use

of hyponcotic fluids was associated with higher incidence of late-onset ARDS. Of 905 patients, 81 [8.9%; 95% confidence interval (CI) 7.2–11.0] developed ARDS, with no difference between patients given only hyponcotic fluids (10.4%; 95% CI 7.6–13.7) and the other patients (7.7%; 95% CI 5.5–10.5; $p = 0.16$). Late-onset ARDS was significantly associated with sepsis [odds ratio (OR) 1.90; 95% CI 1.06–3.40], worse chest X-ray score at fluid initiation (1.55; 95% CI 1.27–1.91), positive fluid balance (1.06 per l; 95% CI 1.02–1.09), and greater transfusion volume (1.14 per l; 95% CI 1.01–1.29). The proportion of hyponcotic fluids in the plasma expander regimen was not associated with late-onset ARDS (1.01 per %; 95% CI 0.99–1.01). *Conclusions:* Based on this observational study, there is no evidence that in patients with shock the use of hyponcotic fluids increases the risk of late-onset ARDS. This finding needs to be confirmed.

Keywords ARDS · Fluid resuscitation · Colloids · Crystalloids · ICU · Prognosis

Introduction

The occurrence of late-onset acute respiratory distress syndrome (ARDS) in mechanically ventilated patients

free of ARDS on admission carries a high mortality rate [1, 2]. Several recent studies found a significant influence of fluid balance on mechanical ventilation duration in patients with ARDS [3–8], and a consensus statement

recommends fluid restriction for hemodynamically stable patients with acute lung injury (ALI) or ARDS [9].

Fluid resuscitation may impact all three components of Starling's equation determining pulmonary transendothelial fluid flux [10]. Plasma volume expansion usually increases both intracapillary hydrostatic pressure and tissue-directed fluid flux. Colloids increase the oncotic pressure gradient, an effect that may potentially decrease the risk of edema, at least when alveolocapillary membrane function is preserved to some extent. Some colloids may also have anti-inflammatory properties [11–13], and may consequently improve the integrity of the alveolocapillary membrane, thereby further decreasing fluid flux regardless of oncotic pressure [13]. On the other hand, hyperoncotic colloids can generate a higher or faster increase in hydrostatic pressure, which may increase the risk of edema. Also, in the setting of pulmonary microvascular injury, hydrostatic pressure may become the predominant factor in extravascular fluid accumulation [14].

In patients who require fluid loading, excessive fluid administration may contribute to late-onset ARDS and prolonged mechanical ventilation [8, 15]. Given the importance of fluid balance, intensivists may prefer colloids as a means of decreasing the total volume of fluids administered. In a recent survey, half of respondents reported using colloids preferentially for shock resuscitation to decrease the risk of pulmonary edema [16]. Clinical studies have produced conflicting results, and there is no conclusive evidence that one type of fluid is better than the others [9, 17]. The large SAFE study found no difference in mechanical ventilation duration between the 4% albumin group and the saline group [18]. However, disease severity was moderate in the population, which may have limited the ability to detect differences in incidence of late-onset ARDS, and fluid therapy was based on hypooncotic fluids in both groups, which does not rule out a beneficial effect of hyperoncotic colloids.

Our results from a previous large database study of patients with shock suggested that hypooncotic fluids (crystalloids and/or hypooncotic colloids) might be preferable for renal function preservation [19]. Here, our objective was to investigate whether use of hypooncotic fluids affected the risk of late-onset ARDS. We studied patients who were free of ARDS on admission, and we compared groups defined based on the oncotic forces of the fluids used for resuscitation.

Methods

The methods of this study have been published previously [19]. Briefly, we established a prospective cohort of patients admitted to 115 ICUs to assess the influence of fluid resuscitation strategy on patient outcomes in the

ICU. Consecutive adults were included in the cohort during a 4-week period if they required fluid resuscitation in the ICU and exhibited two of the following criteria for shock: systolic blood pressure <90 mmHg or having dropped by more than 40 mmHg from baseline, need for vasoactive drugs, heart rate >90/min, skin mottling, breathing rate >25/min or need for mechanical ventilation, acute mental confusion, lactate >2 mmol/l, and urine output <30 ml/h. These signs of acute hypoperfusion had to be caused by one of the following: sepsis [20], trauma, hemorrhage, dehydration, ARDS [21], drug overdose, burns or epidermal necrolysis, or right heart failure.

Study inclusion (T_0) was defined as the time of fluid resuscitation initiation in the ICU to reverse signs of acute hypoperfusion. The following information was recorded for each patient on a specific case-report form: demographic characteristics, admission category, underlying disease [22], immunodeficiency, and chronic renal failure with pre-existing serum creatinine greater than 1.7 mg/dl (150 μ mol/l) or need for dialysis. The Simplified Acute Physiology Score (SAPS II [23]) and the Logistic Organ Dysfunction system (LOD [24]) were recorded at study inclusion. Severity of shock was assessed based on the need for high-dose vasoactive agents (i.e., more than >15 μ g/kg/min dopamine or >0.1 μ g/kg/min epinephrine or norepinephrine [25]). Need for mechanical ventilation, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, number of quadrants with alveolar infiltrates on chest X-ray [26], and presence of ARDS [21] were also recorded at study inclusion. Organ dysfunction was defined as LOD score higher than 0 for each organ among the six organs included in the LOD system [24].

Patients free of ARDS at inclusion were followed for development of ARDS until death or ICU discharge. Development of ARDS was defined as acute onset of arterial hypoxemia after fluid resuscitation initiation in the ICU (T_0) with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio of 200 mmHg or lower and bilateral chest X-ray infiltrate and without evidence of left atrial hypertension [21]. For patients with late-onset ARDS, we recorded fluid type and volume and we computed the proportion of hypooncotic fluids and the fluid balance before ARDS onset or within the first 8 days of resuscitation when ARDS occurred after the first 8 days of resuscitation. For patients without late-onset ARDS, we recorded fluid type and volume and we computed the proportion of hypooncotic fluids and the fluid balance within the mean time to ARDS onset in the ARDS cohort.

Patients were divided into two groups according to whether they received hypooncotic fluids for shock resuscitation. Patients were classified into the hypooncotic fluid group if they received crystalloids, and/or gelatines, and/or 4% albumin only. Patients were classified into the hyperoncotic fluid group if they received hyperoncotic colloids (starches, dextrans) and/or 20% or 25% albumin. Cumulative fluid balance was calculated as the difference

between total intravenous fluid input and urine output. The proportion of hypooncotic fluids (i.e., crystalloids, and/or gelatines, and/or 4% albumin) was computed as the volume of hypooncotic fluids used for volume expansion over the volume of all fluids used for volume expansion.

Statistical analysis

The relation between fluid therapy and occurrence of late-onset ARDS was evaluated in the patients who were free of ARDS at study inclusion. Categorical variables were expressed as proportions and compared using the chi-square test or Fisher exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using the Student *t* test or the Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis rank test, as appropriate.

Each potential risk factor for late-onset ARDS was evaluated by univariate analysis, and factors yielding *p* values smaller than 0.05 were entered in a multivariate logistic regression model. Three different models of logistic regression were developed as follows: first, the association between late-onset ARDS and type of fluid (use of hypooncotic fluids only, yes versus no); second, the proportion of hypooncotic fluids (percentage of hypooncotic fluids administered, large versus small), and third, the respective volumes of colloids and crystalloids (large versus small) were considered. These three variables were not included together in the same model because of collinearity. These three models have been developed adjusting for the same cofactors regarding late-onset ARDS occurrence. The use of hypooncotic fluids and the proportion of hypooncotic fluids were forced into the model. To evaluate the respective impact of colloid volume and of crystalloid volume on ARDS occurrence, patients were classified according to the quartile of the volume of all plasma expanders administered. We also separately assessed the impact of the volume of fluids in patients exposed to colloids or crystalloids, respectively. The volume of the colloid or crystalloid was entered as a single variable with four separate categories (quartiles); the first quartile was the reference category with OR of 1.00. Goodness-of-fit, collinearity between variables, and level of discrimination of the model were assessed. We also tested different criteria for fluid collection, i.e., daily versus 3 days, to verify that the association between fluids and ARDS did not vary according to time of fluid collection (see ESM for details).

Values are given as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (25th–75th interquartile range, IQR) for non-normally distributed variables. All statistical tests were two-tailed. Values of *p* less than 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using Intercooled STATA 8.2 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

During the study period, 1,013 patients with shock requiring fluid resuscitation were included. We excluded 81 patients with ARDS at study inclusion and 27 for whom no information was available about ARDS status at inclusion or development of late-onset ARDS. Of the remaining 905 patients, 851 (94%) received some colloids for volume expansion and 425 (47%) received only hypooncotic fluids (crystalloids and/or hypooncotic colloids).

The characteristics of patients managed using hypooncotic fluids only are indicated in Table 1. SAPS II score and number of organ failures were similar at inclusion according to the type of fluid used. Late-onset ARDS occurred in 81 (9%) patients. The proportion of patients with late-onset ARDS was not different between the patients managed with hypooncotic fluids only (10.4%; 95% CI 7.6–13.7) and the other patients (7.7%; 95% CI 5.5–10.5), with absolute difference of 2.7%; neither was the proportion different between patients given crystalloids only (8.4%; 95% CI 4.3–14.5) and patients given colloids with or without crystalloids (9.0%; 95% CI 7.1–11.3), with absolute difference of 0.6%. Time to ARDS onset was 2.9 ± 3.7 days after inclusion, with median of 2 (1–4) days. The subset of patients with late-onset ARDS was older and had more patients requiring plasma volume expansion for sepsis, higher SAPS II score, and greater severity of hemodynamic disturbances at inclusion (Table 2). The subset with late-onset ARDS had more patients with respiratory dysfunction at fluid initiation, as assessed based on chest X-ray score and hypoxemia. The ICU mortality rate was considerably higher in the patients with late-onset ARDS occurrence than in the other patients (63% versus 26%).

After adjustment for disease severity and for sepsis as the reason for fluid resuscitation, positive fluid balance was strongly associated with late-onset ARDS, whereas use of hypooncotic fluids was not (Table 3). A larger volume of transfused blood products was independently associated with higher incidence of late-onset ARDS.

The incidence of late-onset ARDS was similar in patients who had a large proportion of hypooncotic fluids and in those who had a small proportion (Fig. 1). We built a second logistic regression model to test the impact of the proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion on the occurrence of late-onset ARDS. Positive fluid balance remained independently associated with occurrence of late-onset ARDS (OR 1.05 per l; 95% CI 1.02–1.09), while the proportion of hypooncotic fluid was not (OR 1.01 per %; 95% CI 0.99–1.01) (see Table E5 for detailed results). Both volume of colloids (OR 1.05 per l; 95% CI 1.00–1.10) and of crystalloids (OR 1.24 per l; 95% CI 1.09–1.41) were independently associated with

Table 1 Patient characteristics according to the type of fluid used

	Resuscitation using hypooncotic fluids only ^a		<i>p</i> Value
	Yes (<i>N</i> = 425)	No (<i>N</i> = 480)	
Patient characteristics			
Age, years	60 ± 18	60 ± 17	0.745
Male gender, <i>n</i> (%)	253 (60)	312 (65)	0.090
History of heart failure NYHA III-IV, <i>n</i> (%)	53 (12)	63 (13)	0.792
Ultimately or rapidly fatal underlying disease, <i>n</i> (%)	154 (36)	181 (38)	0.614
Immunosuppression, <i>n</i> (%)	58 (14)	52 (11)	0.190
Reason for admission, <i>n</i> (%)			
Medical	243 (57)	185 (39)	<0.0001
Surgical	182 (43)	295 (61)	
Sepsis as indication for fluid resuscitation, <i>n</i> (%)	177 (42)	157 (33)	0.003
Patients receiving fluid therapy 24 h before <i>T</i> ₀ , <i>n</i> (%)	221 (52)	282 (56)	0.060
Severity at initiation of fluid for shock resuscitation (<i>T</i> ₀)			
SAPS II	47 ± 21	46 ± 18	0.851
Number of organ dysfunctions ^b	3.0 ± 1.2	3.2 ± 1.2	0.159
Renal dysfunction, <i>n</i> (%) ^b	320 (75)	365 (76)	0.794
Hepatic dysfunction, <i>n</i> (%) ^b	88 (21)	108 (23)	0.513
Need for high-dose vasoactive drugs, <i>n</i> (%) ^c	75 (18)	110 (23)	0.050
Need for mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	273 (64)	365 (76)	<0.0001
Hypoxemia (PaO ₂ /FiO ₂ < 200 or O ₂ > 5 l/min), <i>n</i> (%)	197 (46)	241 (50)	0.219
Chest X-ray score, points (max. 4) ^d	0.85 ± 1.13	0.61 ± 1.01	<0.001

Variables expressed as mean ± SD unless otherwise indicated
 ARDS acute respiratory distress syndrome, NYHA New York Heart Association, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II

^a Crystalloids and/or gelatines and/or 4% albumin

^b Organ dysfunction was defined as a value higher than 0 for each organ among the six organs included in the LOD system (i.e., neurologic, hemodynamic, pulmonary, renal, hematologic, and

hepatic). The number of organ dysfunctions ranged from zero to six [24]

^c High-dose vasoactive drugs was defined as >15 µg/kg/min dopamine or >0.1 µg/kg/min either epinephrine or norepinephrine at time of fluid resuscitation initiation (*T*₀) [25]

^d From 0 to 4 points [26]

late-onset ARDS occurrence (see Table E6 for detailed results). Figure 2 shows the associations linking crystalloid volume and colloid volume to occurrence of late-onset ARDS. The adjusted risk for developing ARDS was statistically significant for a smaller volume of colloids than of crystalloids.

Discussion

This study shows that, in patients receiving fluid resuscitation for shock, positive fluid balance and higher volume of plasma expanders are the main factors associated with late-onset ARDS. Use of crystalloids and/or of hypooncotic colloids was not associated with occurrence of late-onset ARDS.

Plasma expander administration cannot be considered the only cause of ARDS. However, volume expansion may increase pulmonary capillary hydrostatic pressure, thereby exacerbating the clinical consequences of a pre-existing lung dysfunction or injury. Even if filling pressures remain low, as observed in our cohort, the threshold for hydrostatic pulmonary edema is decreased in case of pulmonary inflammation. Our results are in accordance

with two previous studies in trauma patients showing that, during the first hours of shock resuscitation, fluid balance independently predicted late-onset ARDS [27, 28]. In a cohort of ICU patients needing mechanical ventilation for various reasons, fluid balance was not associated with higher risk of developing ALI [29]. In a larger cohort, positive net fluid balance was, however, the most significant risk factor for late-onset ARDS [30]. We found that fluid balance was about 5 l in patients without late-onset ARDS and 9 l in patients with late-onset ARDS, in keeping with data from a general population of ICU patients [30].

The hypothesis that shock lung in patients with severe wartime trauma, and ARDS in civilians, were both iatrogenic complications of crystalloid resuscitation has been suggested since the description of these entities [15, 31]. Colloids, may, however promote fluid filtration because the increase in pulmonary capillary hydrostatic pressure may exceed the increase in colloid osmotic pressure [32]. For this reason, colloid osmotic pressure preservation associated with hydrostatic pressure reduction via furosemide administration has been suggested for patients with ALI/ARDS in the absence of shock [33, 34]. Also, we previously found that using hypooncotic fluids for shock resuscitation was associated with lower

Table 2 Risk factors for developing late-onset ARDS: univariate analysis

	Free of late-onset ARDS (N = 824)	Late-onset ARDS occurrence (N = 81)	p Value
Patient characteristics			
Age, years	60 ± 18	55 ± 18	0.008
Male gender, n (%)	516 (63)	49 (60)	0.706
History of heart failure NYHA III-IV, n (%)	110 (13)	6 (7)	0.162
Ultimately or rapidly fatal underlying disease, n (%)	302 (37)	33 (41)	0.430
Immunosuppression, n (%)	102 (12)	8 (10)	0.596
Reason for admission, n (%)			0.002
Medical	378 (46)	50 (62)	
Surgical	417 (54)	26 (38)	
Sepsis as indication for fluid resuscitation, n (%)	286 (35)	45 (55)	<0.0001
Patients receiving fluid therapy 24 h before T ₀ , n (%)	463 (56)	40 (50)	0.212
Severity at initiation of fluid for shock resuscitation (T₀)			
SAPS II	46 ± 20	53 ± 18	<0.001
Number of organ dysfunctions ^a	3.1 ± 1.2	3.4 ± 1.1	0.010
Renal dysfunction, n (%) ^a	619 (75)	66 (81)	0.203
Hepatic dysfunction, n (%) ^a	174 (21)	22 (27)	0.208
Need for high-dose vasoactive drugs, n (%) ^b	161 (20)	24 (30)	0.032
Need for mechanical ventilation, n (%)	581 (71)	57 (70)	0.915
Hypoxemia (PaO ₂ /FiO ₂ < 200 or O ₂ > 5 l/min), n (%)	385/805 (48)	53/79 (67)	0.001
Chest X-ray score, points (max. 4) ^c	0.65 ± 1.01	1.38 ± 1.40	<0.0001
Type of fluid administered for volume expansion			
Colloids			
Yes	704 (85)	70 (86)	0.810
No	120 (15)	11 (14)	
Hypooncotic fluids only ^d			
Yes	381 (46)	44 (54)	0.164
No	443 (54)	37 (46)	
20–25% Albumin, n (%)			
Yes	53 (6)	9 (11)	0.112
No	771 (94)	72 (89)	
Fluid management, median (25th–75th IQR)			
Proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion, % ^e	93 (67–100)	100 (78–100)	0.051
Volume of crystalloids, l/patient	2.0 (0.7–4.9)	3.0 (1.0–5.9)	0.020
Volume of colloids, l/patient	1.0 (0.5–2.3)	1.5 (0.5–3.2)	0.030
Volume of other fluids ^f , l/patient	4.9 (2.3–7.4)	6.5 (3.9–10.5)	<0.001
Fluid balance, l/patient	5.0 (2.5–8.5)	9.0 (3.8–13.9)	<0.0001
Lowest CVP, mmHg ^g	6 (3–9)	7 (4–11)	0.020
Transfusions			
Red blood cells, n (%)			
Yes	350 (42)	42 (52)	0.104
No	474 (58)	39 (48)	
Plasma, n (%)			
Yes	221 (27)	27 (33)	0.210
No	603 (73)	54 (67)	
Any transfusion, n (%) ^h			
Yes	400 (49)	46 (57)	0.157
No	424 (51)	35 (43)	
Volumes, median (25th–75th IQR)			
Red blood cells, l/patient	0 (0–0.6)	0.3 (0–0.9)	0.070
Plasma, l/patient	0 (0–0.4)	0 (0–0.8)	0.080
Total transfusions, l/patient	0 (0–1.0)	0.5 (0–2.1)	0.030

Variables expressed as mean ± SD, unless otherwise indicated
ARDS acute respiratory distress syndrome, NYHA New York Heart Association, SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II, CVP central venous pressure

^a Organ dysfunction was defined as a value higher than 0 for each organ among the six organs included in the LOD system (i.e., neurologic, hemodynamic, pulmonary, renal, hematologic, and hepatic). The number of organ dysfunctions ranged from zero to six [24]

^b High-dose vasoactive drugs was defined as >15 µg/kg/min dopamine or >0.1 µg/kg/min either epinephrine or norepinephrine at time of fluid resuscitation initiation (T₀) [25]

^c From 0 to 4 points [26]

^d Crystalloids and/or gelatines and/or 4% albumin

^e Balanced solution for hydration and electrolyte equilibration, enteral and parenteral nutrition

^f Proportion of crystalloids and hypooncotic colloids (i.e., gelatines and/or 4% albumin) over all plasma expanders administered for volume expansion

^g At least one central venous pressure measurement was available in 606 patients

^h Platelet transfusions were not recorded

Table 3 Results of logistic regression for late-onset ARDS occurrence in 748 patients: impact of use of hypooncotic fluids for shock resuscitation

Risk factor	Odds ratio (95% CI)	p Value
Age, per year	0.98 (0.97–0.99)	0.007
SAPS II, per point	1.01 (0.99–1.02)	0.193
Medical reason for admission, <i>n</i>	1.24 (0.67–2.29)	0.494
Sepsis as reason for fluid resuscitation, <i>n</i>	1.90 (1.06–3.40)	0.031
Chest X-ray score, per point	1.55 (1.27–1.91)	<0.0001
Need for high-dose vasoactive drugs, <i>n</i>	1.17 (0.63–2.18)	0.618
Positive fluid balance, per l	1.06 (1.02–1.09)	<0.0001
Use of hypooncotic fluids only for volume expansion ^a	1.45 (0.85–2.50)	0.174
Total transfusion volume, per l	1.14 (1.01–1.29)	0.033

The goodness-of-fit chi-square test was 8.03 ($p = 0.43$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.77

CI confidence interval, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II

^a Crystalloids and/or gelatines and/or 4% albumin

incidence of acute kidney injury [19]. Therefore, we conducted this study to determine whether predominant use of hypooncotic fluids affected the risk of late-onset ARDS.

In this study reflecting real-life clinical practice, most of the patients received colloids. We found no difference across colloids regarding the risk of late-onset ARDS. Colloids may, in theory, differ in their effect on the colloid osmotic pressure they exert *in vivo*, which is in part predicted by their *in vitro* oncotic pressure [19, 35]. Also, they are often combined with crystalloids, which may decrease their *in vivo* oncotic forces. Half the patients were managed with hypooncotic fluids only, a strategy that was not associated with a higher rate of late-onset ARDS. The ability of colloids to maintain oncotic pressure could have been limited by the frequent combination with crystalloids. However, the incidence of late-onset ARDS was not significantly lower in patients who received the smallest proportion of hypooncotic fluids.

The adjusted ORs for late-onset ARDS were considerably higher for colloids than for crystalloids (Fig. 2). The larger impact of colloids on hydrostatic pressures compared with crystalloids may explain an increased risk of ARDS. It has been also suggested that macromolecule accumulation within the alveoli may slow clearance of fluids from the alveoli [36]. Thus, an increased risk of late-onset ARDS may occur with a smaller volume of colloids than crystalloids.

Although a decreased risk of pulmonary edema with colloids for resuscitation of critically ill patients was found in some studies [37, 38], a meta-analysis found similar rates of pulmonary edema with colloids and crystalloids [17]. A physiological randomized controlled trial comparing colloids with crystalloids in septic and nonseptic patients found no difference in pulmonary function outcomes [39]. In cardiovascular surgery patients, the time-course of the postoperative lung injury score was worse with colloids than with crystalloids, whereas the amount of extravascular lung water remained

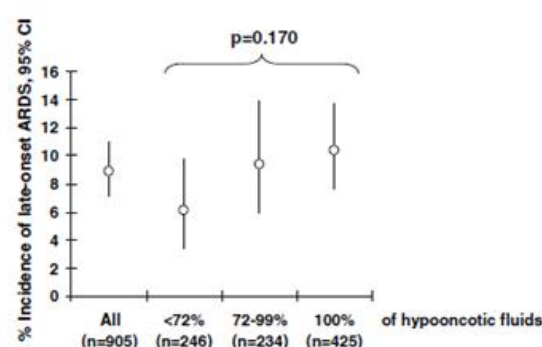
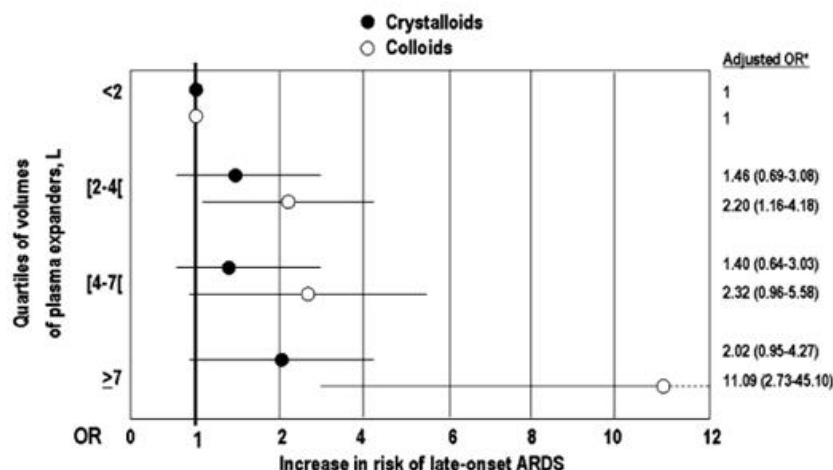


Fig. 1 Incidence of late-onset ARDS according to the proportion of hypooncotic fluids administered for volume expansion. The proportion of hypooncotic fluids (i.e., crystalloids and/or gelatines and/or 4% albumin) was computed as the ratio of hypooncotic fluids used for volume expansion over the volume of all fluids administered for volume expansion: 100% corresponds to patients managed with hypooncotic fluids only, and 72% corresponds to the median proportion of hypooncotic fluids in the other group

similar [40]. In a study evaluating the effect on the lungs of hyperoncotic hydroxyethyl starches (HES) and hypooncotic gelatins in septic shock patients, changes in extravascular lung water were similar between the two groups [41]. In patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery, postoperative lung injury scores were better with HES than with gelatins [13]. In the largest randomized study to date, mortality and mechanical ventilation duration were similar with saline or 4% albumin, even in those patients with low albumin concentrations [18, 42]. Although the similarity in lung outcomes could have been ascribable to the hypooncotic nature of both fluids [42], we found no difference between hypooncotic and hyperoncotic fluids. In the VISEP study, septic patients who received hyperoncotic HES had fewer ventilator-free days than patients given Ringer lactate [43]. The adverse effect of hyperoncotic colloids on renal

Fig. 2 Risk of late-onset ARDS according to the quartiles of the volume of plasma expanders administered. In patients developing late-onset ARDS, colloid volume and crystalloid volume were recorded before late-onset ARDS or within the first 8 days of resuscitation. In patients who did not develop ARDS, colloid volume and crystalloid volume were recorded within the mean time to late-onset ARDS in the group with ARDS development, i.e., 3 days. * ORs adjusted for age, SAPS II score, sepsis as the reason for fluid resuscitation, chest X-ray score, and transfusion volume



function may have increased the fluid balance excess, thereby adversely impacting the lungs [19, 43, 44].

As previously described, we found that patients with late-onset ARDS received a higher volume of plasma and/or red blood cell transfusions. The role for blood transfusions in the occurrence of ALI/ARDS was recognized many years ago [45]. More recently, a liberal strategy of red blood cell transfusion in the ICU was shown to be associated with a trend toward a higher rate of late-onset ARDS, compared with a restrictive strategy [46]. Cohort studies found that transfusion of any number of red blood cell units or any plasma-containing blood product was associated with ventilator-associated lung injury or ARDS occurrence [29, 47, 48]. The results of our study suggest that the negative impact of blood product transfusion on pulmonary function may be independent from fluid balance.

ICU mortality in patients with late-onset ARDS was extremely high (64%) in our study and was higher than in patients with ARDS at fluid resuscitation initiation (40/81, 49%), although these two groups had similar SAPS II scores at study inclusion (data not shown). Similarly, a large international database study showed that ARDS development during mechanical ventilation was associated with a high mortality rate in adults [1].

Our study was observational only, with a number of limitations, particularly the possibility of nonrecorded confounding factors associated with late-onset ARDS. Despite the large number of patients included, the incidence of ARDS was only 9%, limiting the power of this study to find a significant difference between patients managed with hypooncotic fluids only or not (2.7% absolute difference). Development of ARDS could have been underrecognized at the bedside, and chest X-ray interpretation may vary

among investigators. Fluid balance excess may be a marker of disease severity rather than a contributor to lung injury. However, we adjusted the risk of ARDS for disease and shock severity at volume expansion initiation. Ventilator settings were not recorded, although they may play a role [2, 30]. Lastly, time to fluid collection could have influenced the results, over- or underestimating the volumes administered in patients without late-onset ARDS development. We found, however, similar results using two different times to fluid collection (see ESM).

Patients with hypoxemia and/or alveolar infiltrates in two or more quadrants on chest X-ray had a higher rate of late-onset ARDS. This finding suggests that patients with pre-existing lung dysfunction who require fluid resuscitation may be at particularly high risk for pulmonary function deterioration.

In conclusion, based on this observational study, we found no evidence that, in patients requiring volume expansion for shock, use of hypooncotic fluids increases the risk of late-onset ARDS. Larger studies may be needed to confirm this finding, although the absolute difference between groups was small (2.7%), with little clinical significance. Both increased volume of crystalloid and of colloid are associated with higher incidence of late-onset ARDS, although the risk may be higher with colloids. The marked increase in mortality associated with late-onset ARDS deserves attention. More specifically, fluid resuscitation and blood product transfusion should be decided with great care.

Acknowledgments This study was supported by grant Projet Hospitalier de Recherche Clinique AOM00120 from the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Paris Teaching Hospital Network, a nonprofit, publicly funded organization).

Appendix

Participants in the CRYCO cohort study

AUSTRALIA: Parkville: The Royal Melbourne Hospital: J. Cade, M. Robertson, Intensive care unit; Sydney: Prince of Wales Hospital: Y. Shehabi, Intensive Care Unit. **AUSTRIA:** Graz: University hospital: K. H. Smolle, Department of intensive care; Innsbruck: University Hospital, B. Friesencker, A. Mayr, M. Dünser, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine; Krems: KH Krems: T. Bauer, G. Kellner, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine; Vienna: AKH University Hospital: M. Straganz, S. Hornykewycz, P. Mares, Cardiothoracic Anaesthesia and Intensive Care Unit; Lainz Hospital: R. Fitzgerald, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine; Wilhelminenspital: S. Fitzal, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine. **BELGIUM:** Aalst: O.L.V. Hospital AALST: G. Nollet, Department of Anesthesiology and Intensive Care; Brussels: Hôpital Univ. St Luc: P. Hantson, Soins Intensifs; Genk: Ziekenhuis Oost-Limburg: R. de Jongh, R. Hens, M. Vandemierde, Intensive Care Unit 1; La Louvière: CHU Tivoli: S. Franck, Intensive Care Unit; Liège: CHU de Liège: M. Monchi, P. Damas, Soins intensifs généraux. **BRAZIL:** Niteroi: Hospital de Clinicas de Niteroi: P.C. Pereira De Souza, Intensive Care Unit; Porto Alegre: Hospital Sao Lucas Da PUCRS: F. Suparregui-Dias, General Intensive Care Unit; São Paulo: Hospital Do Servidor Publico Estadual-FMO: M. Assuncao, E. Rezende, Servicio de terapia intensiva adulto. **CANADA:** Halifax: Queen Elizabeth II Health Sciences Center: L. Julien, R. Hall, Intensive Care Unit and Anaesthesiology; Toronto: Mount Sinai Hospital: T. Stewart, S. Katz, A. Rossi, Intensive Care Unit. **CHILE:** Viña Del Mar: Hospital Dr Gustavo Fricke: S. Galvez, General Intensive Care Unit. **COLOMBIA:** Cali: Fundación Clínica Valle Del Lili: J.H. Mejia-Mantilla, Cuidados Intensivos Adultos. **CROATIA:** Zagreb: Hospital for Infectious Diseases: M. Kutlesa, B. Barsic, Intensive care unit; University Hospital: V. Gasparovic, I. Gomic, Medical Intensive Care Unit. **CZECH REPUBLIC:** Brno: St. Anne's University Hospital: L. Dadak, V. Sramek, Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit; Prague: Institute for Clinical and Experimental Medicine: H. Riha, Department of Anaesthesiology and Intensive Care; University Hospital Kralovske Vinohrady: M. Balik, J. Pacht, B. Bakalar, P. Plasil, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Unit. **DENMARK:** Aarhus: Aarhus University Hospital: P. Toft, H. Skriver, Anesthesiology and Intensive Care Unit; Copenhagen: Rigshospitalet: L. H. Quist Christensen, Department Of Intensive Care 4131. **ESTONIA:** Tallinn: Mustamäe Hospital: V. Toome, K. Kakking, Department of Anaesthesia and IC; Tartu: University Hospital: M. Eerme, R. Suik, General Intensive Care. **FRANCE:** Angers: CHU d'Angers: A. Mercat, Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare; Argenteuil: CH Victor Dupouy: G. Bleichner, H. Mentec, Réanimation Polyvalente;

Auch: Centre Hospitalier: L. Mallet, Réanimation polyvalente; Béziers: Centre Hospitalier de Béziers: C. Gatecel, Réanimation Polyvalente; Boulogne: Ambroise Paré: K. Chergui, Réanimation médicale; Clamart: Hôpital Antoine Bécère: F. Jacobs, Réanimation médicale; Colmar: Hôpital Pasteur: J. P. Loeb, Anesthésie réanimation D; Créteil: Hôpital Henri Mondor: F. Lellouche, A. Alvarez, C. Brun-Buisson, Réanimation médicale; Dourdan: CH Dourdan: J. P. Colin, Unité de Soins Intensifs; Garches: CHU Raymond Poincaré: K. Chadda, D. Annane, Réanimation Médicale; Le Chesnay: Hôpital André Mignot. CH Versailles: F. Bruneel, Réanimation polyvalente; Le Kremlin Bicêtre: CHU de Bicêtre: C. Richard, X. Monnet, Réanimation Médicale; Lyon: Hôtel Dieu: E. Boselli, Réanimation Chirurgicale; Meaux: CH de Meaux: A. Combes, Réanimation Polyvalente; Metz: Bon Secours: T. Jacques, Réanimation Polyvalente; Orléans: CHR La Source: T. Boulain, I. Runge, Réanimation Polyvalente; Paris: Hôpital Bichat-Claude Bernard: M. Auburtin, J.F. Timsit, M. Wolff, B. Regnier, Réanimation médicale; H. Dupont, Réanimation chirurgicale – Hôpital Européen Georges Pompidou: E. Guérot, E. Ifrimovici, Réanimation médicale; Cochin: A. Cariou, C. Goulenok, Réanimation médicale; Hôpital de la Pitié-Salpêtrière: T. Similowski, A. Duguet, H. Prodanovic, Réanimation Pneumologique; Hôpital Saint-Louis: E. Azoulay, G. Thiery, Réanimation médicale; Hôpital Tenon: J.P. Fulgencio, G. Pelle, Réanimation Chirurgicale; Rennes: CHU de Pontchaillou: A. Person, Y. Le Tulzo, Réanimation Médicale et des Maladies Infectieuses; Rouen: Hôpital Charles Nicolle: J. Aboab, K. Clabault, G. Bonmarchand, C. Girault, Réanimation Médicale; Saint Étienne: Hôpital Bellevue: F. Zeni, Réanimation Polyvalente; Saint Germain en Laye: CHGI de Poissy-St-Germain en Laye: J.L. Ricome, Réanimation Polyvalente; Villejuif: Institut Gustave Roussy: F. Blot, C. Ede, Réanimation Médicale. **GREECE:** Athens: Athens University School of nursing at "KAT" hospital: P. Evagelopoulou, G. Baltopoulos, Intensive Care Unit; Heraklion-Crète: University Hospital of Heraklion: E. Mouloudi, D. Georgopoulos, Department of Intensive Care Unit; Larissa: General Hospital: A. Komnos, A. Chovas, T. Paraforou, Intensive Care Unit; Thessaloniki: Papageorgiou General Hospital: A. Vakalos, Intensive Care Unit; Ahepa Univ Hospital: E. Sofianos, C. Skourtis, Anesthesiology and Intensive Care Unit. **GERMANY:** Amberg: Klinikum St Marien Amberg: S. Schmid, Internal Intensive Care Unit; Berlin: University Hospital Charite: C. Spies, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine; Vivantes Klinikum Neukölln: X. Bartenschlager, Anesthesiology and Intensive Care; Darmstadt: Klinikum Darmstadt: M. Mueller, M. Welte, Institut fuer Anaesthesiology und operative Intensivmedizin; Dresden: University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität: A. Osmers, M. Ragaller, Department of Anaesthesiology and Intensive Care; Gauting: Asklepios Fachkliniken: J. Geiseler, Intensive Care Unit; Rostock: University hospital:

M. Puccini, D. Vagts, Clinic of anaesthesiology and intensive care medicine; **Ulm**: *University Hospital*: K. Traeßer, Department of Anesthesiology; **Wuerzburg**: *University of Wuerzburg*: H.B. Reith, Department of Surgery. **HUNGARY**: **Budapest**: *Semmelweis Med University*: F. Janos, T. Gondos, Clinic of Transplantation and Surgery. **ITALY**: **Bari**: *University of Bari-Policlinico Hospital*: G. Cinnella, Department of anesthesia and Intensive Care; **Florence**: *Careggi Hospital*: A. Peris, S. Batacchi, A. Piccioli, Anesth. Intensive Care I; **Milano**: *Ospedale San Paolo*: M. Cigada, Anestesia e Rianimazione; **Modena**: *Policlinico Di Modena*: L. Donno, Massimo Girardis, Intensive Care Unit; **Novara**: *Ospedale Maggiore Della Carità*; *Università del Piemonte Orientale*: F. Della Corte, R. Uboldi, General Intensive Care; **Olbia**: *Ospedale Civile San Giovanni Di Dio*: M. Messina, G. Piga, UO Anestesia e Rianimazione; **Pavia**: *Policlinico San Matteo IRCCS*: S. Pifferi, E. Haeusler, anestesia e rianimazione II; **Roma**: *Policlinico Umberto I*, *University "La Sapienza"*: L. Tritapepe, F. Pompei, F. Macrino, Department of Cardiac Surgery; P. Pietropaoli, M. Rocco, A. Morelli, G. Spadetta, Anestesia-Rianimazione. **SPAIN**: **Barcelona**: *Hospital S Creu I Sant Pau*: O. Rubio, J. Mancebo, Servei Medicina Intensiva; **Granada**: *Hospital "Virgen De Las Nieves"*: J. Martin, Department of Critical and Emergency Medicine; **L'Hospitalet de Lloretat**: *Hospital de a Creu Roja*: A. Rovira, A. Lopez, L. Oussedik, J. Berrade, M. Cerda, Intensive Care Unit; **Madrid**: *Hospital Universitario La Paz*: A. Garcia De Lorenzo, Servicio de Medicina Intensiva; *Hospital universitario de Getafe*: J.A. Lorente, Cuidados intensivos; **Reus**: *Hospital Universitario Sant Joan de Reus*: I. Vallverdu, Department of intensive care; **Sabadell**: *Corporacio Parc Tauli*: F. Baigorri, L. Blanch Torra, R. Fernandez, Department of Intensive Care; **Vitoria**: *Santiago Apostol Hospital*; **Osakidetza**: A. Manzano, Intensive Care Unit. **MEXICO**: **Mexico City**: *Medica Sur Clinic Foundation*: G. Castorena, Department of Intensive Care. **THE NETHERLANDS**: **Nijmegen**: *University Medical Center St. Radboud*: S.J. Vaneuwen, Department of Intensive Care; **Rotterdam**: *Erasmus University Medical Center*: B. Van Der Hoven, Surgical Intensive Care Unit. **NORWAY**: **Stavanger**: *Sentralsjukehuset*: H.C. Nyrerod, Department of Anaesthesia. **PERU**: **Lima**: *National Hospital Edgardo Rabagliati*: S.E. Aliaga Viera, Critical Care Unit. **POLAND**: **Wroclaw**: *University of Medicine*: P. Harbut, Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy. **PORTUGAL**: **Viseu**: *Hospital de Sao Teotónio*: A. Albuquerque, unidade de cuidados intensivos polivalente. **ROMANIA**: **Craiova**: *University of Medicine and Pharmacy*: M.H. Vrabete, A. Garman, C. Petrica, H. Parvanescu, D. Georgescu, S. Danoiu, C. Taisescu, A. Nestianu, M. Firescu, S. Voinea, I. Georgescu, D. Margaritescu, V. Surlin, M. Mitricuna, Departement of anaesthesia and intensive care. **SLOVENIA**: **Ljubljana**: *University Medical Center*: V. Svigelj, Neuro Critical Care Unit. **SWEDEN**: **Lund**: *University Hospital*: S. Holbeck, Department of Anaesthesia and Intensive Care; **Umea**: *Norrlands University Hospital*: J. Claesson, S. Jakobsson, Department of Anaesthesia and Intensive Care. **SWITZERLAND**: **Chur**: *Kantonsspital Chur*: A. Frutiger, Interdisciplinary Intensive Care Unit; **Zürich**: *University Hospital Zürich*: L. Silke, T. Gaspert, Department of Surgical Intensive Care; M. Fischler, Department of internal medicine and Intensive Care. **TUNISIE**: **Monastir**: *CHU Fatouma Bourguiba*: Boussarsar M., Réanimation polyvalente; **Montfleury**: *CAMU*: N. Kouraichi, Reanimation, Intensive Care Unit; **Tunis**: *Rabta*: A. Sami, Reanimation. **TURKEY**: **Denizli**: *Pamukkale University*: H. Sungurtekin, Anesthesiology and Reanimation; **Eskisehir**: *Osmangazi University Medical Faculty*: B. Yelken, Department of Anaesthesiology and Intensive Care; **Istanbul**: *Istanbul Medical Faculty*: N. Cakar, S. Kizilirmak, Department of Anaesthesia and Intensive Care; **Kayseri**: *Erciyes University Medical School Hospital*: M. Sungur, Surgical and Medical Intensive Care Unit. **UNITED KINGDOM**: **King's Lynn**: *Queen Elisabeth Hospital*: M. Blunt, Critical Care Centre; **Liverpool**: *Royal Liverpool University Hospital*: G. Marx, Intensive Care Unit; **Worthing**: *Worthing Hospital*: R. Venn, N. Waterhouse, Division of Critical Care Medicine. **USA**: **Charlottesville**: *University of Virginia Health System*: J.D. Truitt, M.H. Marshall, Medical Intensive Care Unit; **Shreveport**: *Louisiana State University Health Sciences Center*: S. Conrad, Division of Critical Care Medicine.

References

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 287:345-355
2. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A (2005) Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 31:922-926
3. Humphrey H, Hall J, Sznaider I, Silverstein M, Wood L (1990) Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 97:1176-1180
4. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP (1991) Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100:1068-1075
5. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, Gilbert TJ, Mota E, Johanson WG Jr (1987) Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 135:924-929

6. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, Artigas A, Ranieri VM (2005) High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 128:3098–3108
7. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990–998
8. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
9. (2004) Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1247–1259
10. Brigham K, Woolverton X, Blake L, Staub N (1974) Increased sheep lung vascular permeability caused by *Pseudomonas* bacteremia. *J Clin Invest* 54:792
11. Powers KA, Kapus A, Khadaroo RG, He R, Marshall JC, Lindsay TF, Rotstein OD (2003) Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation. *Crit Care Med* 31:2355–2363
12. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW (2004) Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32:755–759
13. Rittoo D, Gosling P, Burnley S, Bonnici C, Millns P, Simms MH, Smith SR, Vohra RK (2004) Randomized study comparing the effects of hydroxyethyl starch solution with Gelofusine on pulmonary function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 92:61–66
14. Staub NC (1978) Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest* 74:559–564
15. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–323
16. Schortgen F, Deye N, Brochard L (2004) Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 30:2222–2229
17. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ (1999) Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27:200–210
18. The SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256
19. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L (2008) The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 34:2157–2168
20. (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
21. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R (1994) Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 20:225–232
22. McCabe W, Jackson G (1962) Gram negative bacteremia, etiology and ecology. *Arch Intern Med* 110:847–855
23. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–2963
24. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 276:802–810
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
26. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720–723
27. Croce MA, Fabian TC, Davis KA, Gavin TJ (1999) Early and late acute respiratory distress syndrome: two distinct clinical entities. *J Trauma* 46:361–366 (discussion 366–368)
28. Vassar MJ, Moore J, Perry CA, Spisso J, Holcroft JW (1988) Early fluid requirements in trauma patients. A predictor of pulmonary failure and mortality. *Arch Surg* 123:1149–1157
29. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD (2004) Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32:1817–1824
30. Jia X, Malhotra A, Saeed M, Mark RG, Talmor D (2008) Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for >48 h. *Chest* 133:853–861
31. Moore FA, McKinley BA, Moore EE (2004) The next generation in shock resuscitation. *Lancet* 363:1988–1996
32. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, James DR, Zarins CK, Hobelmann CF, Peters RM (1979) Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 85:129–139
33. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR (2005) A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33:1681–1687
34. Sibbald WJ, Driedger AA, Wells GA, Myers ML, Lefcoe M (1983) The short-term effects of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac pulmonary edema. *Surgery* 93:620–633
35. Schortgen F, Brochard L (2009) Reply to wiedemann. *Intensive Care Med* 35:382–383
36. Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC (1985) Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 59:928–934
37. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, Kaufman BS, Putnam D (1983) Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11:839–850
38. Skillman JJ, Restall DS, Salzman EW (1975) Randomized trial of albumin vs. early fluid requirements in trauma patients. *Surgery* 78:291–303
39. van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB (2009) Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 24:24

40. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PGHM, Rijsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ (2006) Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 96:21–30
41. Molnar Z, Mikor A, Leiner T, Szakmany T (2004) Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock. *Intensive Care Med* 30:1356–1360
42. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R (2006) Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 333:1044–1046
43. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kem P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, the German Competence Network S (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–139
44. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–916
45. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ (1995) Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:293–301
46. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E, The Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417
47. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC (2005) Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 33:1191–1198
48. Gajic O, Rana R, Mendez JL, Rickman OB, Lymp JF, Hubmayr RD, Moore SB (2004) Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 44:1468–1474

Do Hypooncotic Fluids for Shock Increase the Risk of late-onset Acute Respiratory Distress Syndrome?

Frédérique Schortgen MD, Emmanuelle Girou PharmD PhD, Nicolas Deye MD, Laurent Brochard MD, for the CRYCO Study Group

Development of different models of logistic regression exploring the impact of the time for fluid volume collection on the association between late-onset ARDS occurrence and the volume and type of fluids administered

The association between fluids' volumes and ARDS occurrence might vary according to the time for fluid collection. We therefore tested different ways for fluid volume calculation. In this analysis, types and volumes of fluids were recorded up to 8 days following inclusion (or up to earlier ICU discharge) for patients who did not developed ARDS and up to ARDS occurrence (or 8 days max in case of later occurrence of ARDS) in other wise. For each patient the cumulative volume of each fluid was calculated and divided by the number of days in the ICU (maximum 8 days) for the control group or dived by the number of days in the ICU before ARDS development (maximum 8 days). Volumes are therefore indicated as Liter or mL/patient/day in tables E1-E4. This different time point for fluid collection did not modify the results on the association between fluid volumes and ARDS development.

Table E1: Risk factors for developing late-onset ARDS: univariate analysis

	Free of late-onset ARDS (N=824)	late-onset ARDS occurrence (N=81)	p Value
Patient characteristics			
Age, yr	60±18	55±18	0.008
Male gender, n (%)	516 (63)	49 (60)	0.706
History of heart failure NYHA III-IV, n (%)	110 (13)	6 (7)	0.162
Ultimately or rapidly fatal underlying disease, n (%)	302 (37)	33 (41)	0.430
Immunosuppression, n (%)	102 (12)	8 (10)	0.596
Reason for admission, n (%)			0.002
Medical	378 (48)	50 (66)	
Surgical	417 (52)	26 (34)	
Sepsis as indication for fluid resuscitation, n (%)	286 (35)	45 (55)	<0.0001
Patients receiving fluid therapy 24 hours before T ₀ , n (%)	463 (56)	40 (50)	0.212
Severity at initiation of fluid for shock resuscitation (T₀)			
SAPS II	46±20	53±18	<0.001
Number of organ dysfunctions [#]	3.1±1.2	3.4±1.1	0.010
Renal dysfunction, n (%) [#]	619 (75)	66 (81)	0.203
Hepatic dysfunction, n (%) [#]	174 (21)	22 (27)	0.208
Need for high-dose vasoactive drugs, n (%) ^{\$}	161 (20)	24 (30)	0.032
Need for mechanical ventilation, n (%)	581 (71)	57 (70)	0.915
Hypoxaemia (Pa O ₂ /Fi O ₂ <200 or O ₂ >5 L/min), n (%)	385/805 (48)	53/79 (67)	0.001
Chest X-Ray score, points (max 4)*	0.65±1.01	1.38±1.40	<0.0001
Type of fluid administered for volume expansion			
Colloids			0.978
Yes	713 (87)	70 (86)	
No	111 (13)	11 (14)	
Hypooncotic fluids only ^{\$}			0.07
Yes	362 (44)	44 (54)	
No	462 (56)	37 (46)	
20-25 % Albumin, n (%)			0.402
Yes	69 (8)	9 (11)	
No	755 (92)	72 (89)	
Fluid management, median IQR			
Proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion, %/patient/day ^{\$\$}	28 (11-52)	33 (17-49)	0.199
Volume of crystalloids, L/patient/day	0.6 (0.2-1.5)	1.0 (0.5-2.4)	0.001
Volume of colloids, L/patient/day	0.3 (0.1-0.7)	0.8 (0.4-1.3)	<0.0001
Mean daily fluid balance, L/patient/day	1.7 (1.1-2.8)	3.5 (1.8-6.1)	<0.0001
Lowest CVP, mmHg ^{**}	6 (3-9)	7 (4-11)	0.0001
Transfusions,			
Any transfusion, n (%)			0.754
Yes	453 (55)	46 (57)	
No	371 (45)	35 (43)	
Volumes, median IQR:			
Red blood cells, mL/patient/day	0 (0-150)	80 (0-400)	0.011
Plasma, mL/patient/day	0 (0-80)	0 (0-450)	0.040
Total transfusions, mL/patient/day	60 (0-260)	200 (0-820)	0.003

Variables were expressed as mean±SD, unless otherwise indicated.

ARDS, acute respiratory distress syndrome; NYHA, New York Heart Association; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II;; CVP, central venous pressure

[#]Organ dysfunction was defined as a value higher than 0 for each organ among the six organs included in the LOD system (i.e., neurologic, hemodynamic, pulmonary, renal, hematologic and hepatic). The number of organ dysfunctions ranged from 0 to 6 [26].

[§]High-dose vasoactive drugs was defined as dopamine >15 µg/kg/min or either epinephrine or norepinephrine >0.1 µg/kg/min at the time of fluid resuscitation initiation (T₀) [27].

*From 0 to 4 points [28]

\$Crystalloids and/or gelatines and/or 4% albumin

\$\$Proportion of crystalloids and hypooncotic colloids (i.e., gelatines and/or 4% albumin) over all plasma expanders administered for volume expansion

**At least one central venous pressure measurement was available in 611 patients.

Table E2: Results of logistic regression for late-onset ARDS occurrence: impact of the use of hypooncotic fluids for shock resuscitation

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	p Value
Age, per y	0.98 (0.97-0.99)	0.032
SAPS II, per point	1.00 (0.99-1.02)	0.669
Medical reason for admission, n	1.06 (0.56-2.01)	0.850
Sepsis as reason for fluid resuscitation, n	2.22 (1.91-4.15)	0.012
Chest X-Ray score, per point	1.60 (1.29-1.98)	<0.001
Need for high-dose vasoactive drugs, n	1.10 (0.55-2.11)	0.827
Positive fluid balance, per L/day	1.29 (1.17-1.42)	<0.001
Use of hypooncotic fluids only for volume expansion \$	1.42 (0.80-2.50)	0.231
Transfusion volume, per L/day	1.65 (1.10-2.46)	0.015

CI, confidence interval

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II;

\$Crystalloids and/or gelatines and/or 4% albumin

The goodness-of-fit chi-square test was 4.94 ($p=0.76$).

Table E3: Results of logistic regression for late-onset ARDS occurrence: impact of the proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Age, per y	0.98 (0.97-0.99)	0.037
SAPS II, per point	1.00 (0.99-1.02)	0.700
Medical reason for admission, n	1.16 (0.62-2.17)	0.639
Sepsis as reason for fluid resuscitation, n	2.25 (1.21-4.19)	0.011
Chest X-Ray score, per point	1.60 (1.29-1.97)	<0.0001
Need for high-dose vasoactive drugs, n (%)	1.07 (0.55-2.09)	0.844
Positive fluid Balance, per L/day	1.28 (1.17-1.41)	<0.0001
Proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion, per %/day \$	1.27 (0.40-4.01)	0.682
Total transfusion volume, per L/day	1.68 (1.12-2.51)	0.012

CI, confidence interval

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II;

\$proportion of crystalloids and hypooncotic colloids (i.e., gelatines and/or 4% albumin) over all plasma expanders administered for volume expansion

The goodness-of-fit chi-square test was 2.85 ($p=0.94$).

Table E4: Results of logistic regression for late-onset ARDS occurrence: impact of colloid volume versus crystalloid volume

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	p Value
Age, per y	0.99 (0.97-1.00)	0.066
SAPS II, per point	1.01 (0.99-1.02)	0.338
Medical reason for admission, n	1.53 (0.82-2.83)	0.178
Sepsis as reason for fluid resuscitation, n	1.94 (1.05-3.57)	0.033
Chest X-Ray score, per point	1.56 (1.26-1.93)	<0.0001
Need for high-dose vasoactive drugs, n (%)	1.08 (0.57-2.07)	0.805
Total transfusion volume, per L	1.88 (1.27-2.79)	0.002
Volume of crystalloids, per L	1.31 (1.12-1.53)	0.001
Volume of colloids, per L	2.12 (1.45-3.10)	<0.0001

CI, confidence interval

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score version II;

The goodness-of-fit chi-square test was 7.83 ($p=0.45$).

Table E5: Results of logistic regression for **late-onset ARDS** occurrence in 748 patients:
impact of the proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Age, per y	0.98 (0.97-0.99)	0.008
SAPS II, per point	1.01 (0.99-1.02)	0.223
Medical reason for admission, n	1.31 (0.71-2.40)	0.381
Sepsis as reason for fluid resuscitation, n	1.88 (1.05-3.37)	0.033
Chest X-Ray score, per point	1.54 (1.26-1.89)	<0.0001
Need for high-dose vasoactive drugs, n (%)	1.17 (0.62-2.17)	0.631
Positive fluid Balance, per L	1.05 (1.02-1.09)	0.002
Proportion of hypooncotic fluids used for volume expansion, per %	1.01 (0.99-1.01)	0.103
Total transfusion volume, per L	1.14 (1.01-1.29)	0.033

CI, confidence interval

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II;

\$proportion of crystalloids and hypooncotic colloids (i.e., gelatines and/or 4% albumin) over all plasma expanders administered for volume expansion

The goodness-of-fit chi-square test was 7.91 ($p=0.44$). The area under ROC curve was 0.78.

Table E6. Results of logistic regression for ARDS development in 784 patients: impact of colloid volume versus crystalloid volume

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	p Value
Age, per y	0.98 (0.97-0.99)	0.011
SAPS II, per point	1.02 (1.00-1.03)	0.038
Medical reason for admission, n	1.64 (0.96-3.02)	0.115
Sepsis as reason for fluid resuscitation, n	1.76 (0.99-3.13)	0.055
Chest X-Ray score, per point	1.54 (1.26-1.89)	<0.0001
Need for high-dose vasoactive drugs, n (%)	1.16 (0.62-2.15)	0.641
Total transfusion volume, per L	1.17 (1.03-1.32)	0.013
Volume of crystalloids, per L	1.24 (1.09-1.41)	0.001
Volume of colloids, per L	1.05 (1.00-1.10)	0.023

CI, confidence interval

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score version II;

The goodness-of-fit chi-square test was 4.85 ($p=0.77$). The area under the ROC curve was 0.76.

Principales conclusions et impact de l'étude n°3 sur la poursuite de nos travaux de recherche

Dans une même population de patients réanimés pour un état de choc nous avons pu vérifier qu'une mesure de prévention de l'IRA, l'utilisation de soluté iso ou hypo-oncotique pour le remplissage vasculaire, n'était pas délétère pour la fonction respiratoire.

Cette constatation suggère un impact différent de la pression oncotique sur la fonction rénale et pulmonaire. Bien que la filtration soit déterminée par la même loi de Starling plusieurs éléments physiopathologiques opposent ces deux organes. En cas d'inflammation, l'augmentation de la perméabilité endothéliale est beaucoup plus importante au niveau pulmonaire comme en atteste la concentration élevée en protéines dans le liquide alvéolaire ou dans le liquide lymphatique alors que la protéinurie reste minime [210, 297]. On peut émettre l'hypothèse que, même en cas d'inflammation, la pression oncotique puisse s'élever entre l'AA et l'AE glomérulaire ce qui pourrait ne pas être le cas entre le capillaire artériel et veineux pulmonaire.

Alors qu'une réanimation liquidienne « agressive » n'a jamais démontré son efficacité à prévenir l'IRA ischémique, nos résultats confirment l'association entre le volume des liquides perfusés et le risque de dégradation de la fonction respiratoire. Enfin, nous n'avons pas confirmé l'hypothèse que l'utilisation des colloïdes limiterait le risque d'acquisition d'un SDRA du fait de leur plus faible volume nécessaire. Puisque les colloïdes ont un pouvoir d'expansion plus élevé que les cristalloïdes, nous avons comparé le risque pulmonaire en fonction du volume administré de colloïdes et de cristalloïdes et nous avons retrouvé que le risque de SDRA était multiplié par 2 pour les patients recevant 2 à 4 litres de colloïdes et plus de 7 litres de cristalloïdes. Le risque de dégradation de la fonction respiratoire semble donc survenir pour un volume moindre de colloïdes que de cristalloïdes.

Alors que l'anémie est un facteur potentiel d'IRA ischémique, nos résultats confirment les données montrant un effet pulmonaire délétère des transfusions [49]. Ceci incite à mieux évaluer le bénéfice de l'augmentation du transport en oxygène par la transfusion de globules rouges, particulièrement au niveau rénal. Les transfusions de globules rouges

avec une durée de stockage prolongée ont été décrites comme pouvant induire une inflammation [303]. Celle-ci serait liée à la libération massive de fer libre lors de l'hémolyse intravasculaire qui serait phagocyté par les monocytes/macrophages. L'activation de ces cellules serait à l'origine de la réaction inflammatoire associée à une augmentation du stress oxydatif intravasculaire [304]. Des données épidémiologiques récentes en chirurgie cardiaque et au cours du sepsis suggèrent que les transfusions pourraient être paradoxalement associées à un risque plus élevé d'IRA [45, 305, 306]. Le mécanisme supposé serait l'association d'une hémolyse intravasculaire avec libération d'hémoglobine dont on connaît la toxicité tubulaire et une réaction inflammatoire et oxydative stimulée par la libération de fer [307]. Dans ces études de cohorte le type de soluté de remplissage n'est pas pris en compte comme facteur d'IRA alors qu'il peut être en lui-même un risque. Il peut également influencer le degré d'hémodilution et les troubles de l'hémostase et donc indirectement la nécessité de transfusions. On peut aussi souligner la difficulté à dissocier transfusion et l'insuffisance rénale puisque la dysfonction rénale est, en elle-même, une cause d'anémie et donc de transfusions.

Le rôle prédominant des volumes liquidiens administrés sur la fonction respiratoire des patients en état critique retrouvé dans l'étude n°3 soulève plusieurs points de réflexion pour le développement de travaux de recherche

1) L'un des principaux facteurs d'accumulation liquidienne est bien évidemment la présence d'une insuffisance rénale avec oligurie. L'intérêt des mesures de prévention de l'IRA en cas de lésions pulmonaires aiguës apparaît donc crucial afin de prévenir la dégradation de la fonction respiratoire. Nous avons donc voulu étudier d'autres voies de prévention de l'IRA axées sur la ventilation artificielle, support indispensable au traitement de ces patients. Ceci a été l'objet de l'étude n°4 centrée sur le rôle de l'hypoxémie et le réglage de la FiO_2 .

2) Le développement d'un axe de recherche sur l'optimisation de la balance hydro sodée des patients avec un SDRA. Le rôle incertain de la réanimation liquidienne dans la prévention de l'IRA ischémique incite à limiter les apports liquidiens, particulièrement lorsque l'IRA n'est pas rapidement réversible. Cependant en pratique clinique nous ne disposons pas d'outil permettant de caractériser les mécanismes, la sévérité et l'évolution

de la défaillance rénale. Ceci a été l'objet des études n°4 et n°5 dans lesquelles nous avons évalué l'intérêt du Doppler rénal et des marqueurs biochimiques urinaires.

IV. Optimisation des réglages de la ventilation mécanique pour la prévention de l'IRA ischémique : rôle de l'hypoxémie modérée au cours du SDRA

Les modifications de diurèse, de natriurèse et de vascularisation rénale lors d'une exposition aiguë et de courte durée à une hypoxie sont connues chez l'animal et le sujet sain depuis les années quarante [27-31]. L'hypoxémie, tout comme l'hypercapnie, est associée à la survenue d'une vasoconstriction artérielle rénale [32-35]. Bien que celle-ci soit inconstamment retrouvée chez l'animal anesthésié, cette réponse vasomotrice a été principalement étudiée chez le sujet sain et le patient BPCO, via le Doppler rénal [33-35]. Ces modifications rénales n'ont jamais été recherchées dans un contexte de réanimation des patients atteints de SDRA où pourtant il est recommandé d'utiliser la FiO_2 la plus basse possible afin d'éviter d'induire de nouvelles lésions pulmonaires [206, 207]. Ceci aboutit en pratique à un niveau recommandé de SaO_2 entre 88 et 95% [70, 71]. Bien que la réponse rénale à l'hypoxie ait été décrite pour des hypoxémies le plus souvent plus sévères, aucune évaluation de la réponse rénale à une hypoxémie modérée n'est disponible en pratique clinique de réanimation.

Les causes et les mécanismes de la réponse rénale à l'hypoxie ne sont pas clairement établis, ses conséquences sur la fonction rénale restent également à déterminer. Afin d'étudier la réponse rénale à une hypoxémie il convient d'abord de s'affranchir des modifications ventilatoires et cardio-vasculaires systémiques qui peuvent, en elles-mêmes, influencer le fonctionnement du rein.

1. Réponse ventilatoire et cardio-vasculaire systémique à l'hypoxémie

La première réponse physiologique de sujets exposés à une hypoxie est une augmentation de la ventilation minute du fait de la stimulation des chémorécepteurs périphériques sensibles à la PaO_2 [308]. Cette réponse ventilatoire à l'hypoxie a été observée au cours de la ventilation artificielle en aide inspiratoire. La sensation de dyspnée et l'augmentation de la ventilation minute apparaissent pour des niveaux de SaO_2 relativement conservés entre 89 et 92% [309, 310]. L'augmentation de la ventilation minute peut alors modifier les pressions intrathoraciques. L'hyperventilation induit aussi une alcalose respiratoire. L'étude des gaz du sang de 4 alpinistes au sommet de l'Everest montre des SaO_2 allant de 35 à 70% avec des pH aux alentours de 7,50 et des PaCO_2 autour de 20 mmHg [311]. Les concentrations en bicarbonate aux environs de 10 mmol/l signent l'adaptation rénale pour la normalisation du pH. L'élimination urinaire de

bicarbonate débute dès la première heure d'hypoxémie [29]. La baisse de la concentration en bicarbonate dans le LCR participe à l'hyperventilation par la stimulation acide des récepteurs centraux [312].

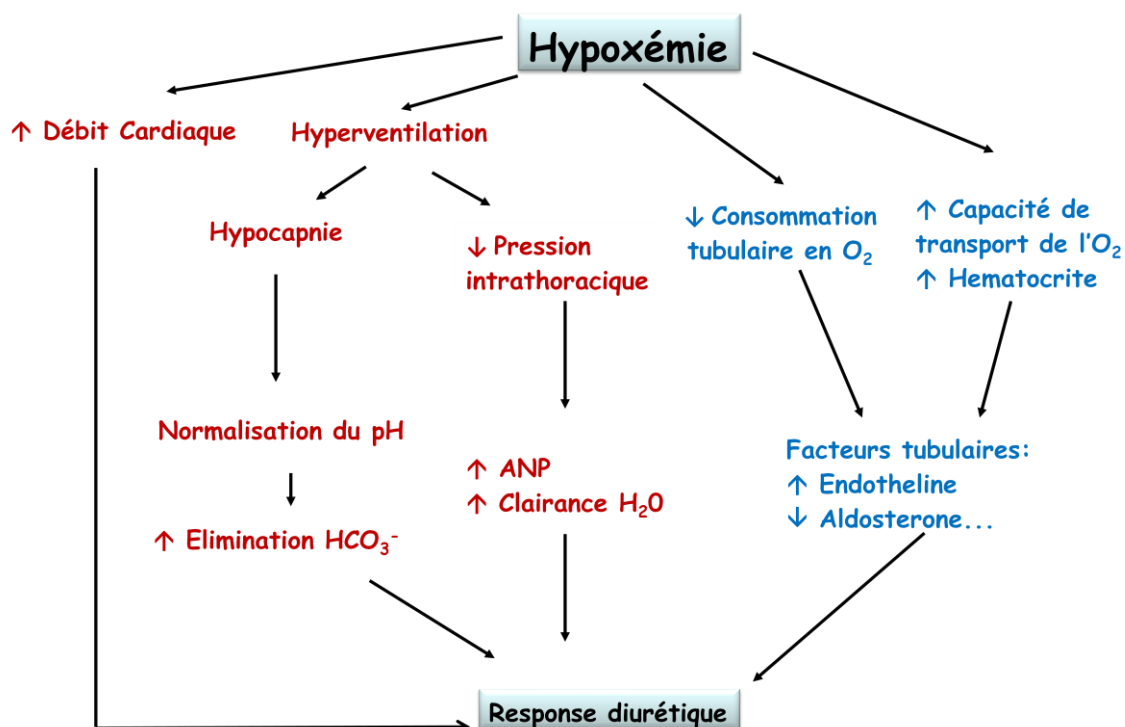
Au repos, l'exposition à une hypoxie aiguë augmente le débit cardiaque principalement par la stimulation du système sympathique incluant une forte élévation de la fréquence cardiaque [312]. L'interprétation des modifications cardio-vasculaires doit tenir compte des conditions d'examen, particulièrement la présence d'agents sédatifs, et des variations de PaCO_2 ainsi que du caractère aigu ou chronique de l'hypoxémie [313]. Les études menées en altitude montrent cependant que l'hypoxémie aiguë empêche l'augmentation du débit cardiaque à l'effort et que celle-ci peut être restaurée par l'administration d'inhibiteur des récepteurs A à l'endothéline bloquant la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [157]. Les conséquences sur la fonction cardiaque droite et gauche d'une hypoxémie profonde de 90 min (SaO_2 à 74% en moyenne) ont été étudiées par échographie chez des volontaires sains [314]. Au cours de l'hypoxémie la fonction systolique du ventricule gauche était significativement augmentée et la fonction diastolique du ventricule droit abaissée. Ces modifications pourraient être expliquées par l'activation sympathique et par la vasoconstriction artérielle pulmonaire.

2. Réponse rénale à l'hypoxémie

a. Réponse diurétique

L'augmentation de la diurèse en condition d'hypoxie est un phénomène décrit depuis très longtemps. Plusieurs voies physiopathologiques, directement ou indirectement liées à l'hypoxie, sont proposées pour expliquer cette réponse diurétique (figure 7). L'augmentation du débit cardiaque et la réponse ventilatoire à l'hypoxie sont les deux mécanismes indirects décrits. Une meilleure perfusion rénale, et la correction de l'alcalose respiratoire peuvent augmenter la diurèse et/ou la natriurèse [28, 29, 315].

Figure 7 : Mécanismes directs (bleu) et indirectes (rouge) de la réponse diurétique à l'hypoxémie



La réponse diurétique est bien connue des alpinistes. L'arrivée en altitude s'accompagne rapidement d'une polyurie avec baisse du volume plasmatique [312]. L'augmentation de la diurèse pourrait constituer une réponse adaptative à l'hypoxémie. L'inhibition de la réabsorption de sodium serait un mécanisme protecteur contre l'hypoxie médullaire par diminution de la consommation en O₂ [316], et la réponse aquadiurétique pourrait favoriser la survenue d'une hémococoncentration et augmenter le transport en oxygène [312, 317]. D'autre part il a été observé que les sujets présentant un mal aigu des montagnes avaient moins fréquemment une réponse diurétique à l'hypoxie hypobarique [318]. La polyurie et la baisse du volume plasmatique qui l'accompagne pourrait être également un phénomène adaptatif à la vasoconstriction pulmonaire pour abaisser l'hypertension artérielle et prévenir l'œdème pulmonaire. L'endothéline-1 est un agent bien connu de l'HTAP, en condition d'hypoxie sa synthèse rénale est augmentée. L'ET-1 inhibe l'action de l'ADH au niveau tubulaire et augmente ainsi la diurèse via ses récepteurs B. Des inhibiteurs non sélectifs des récepteurs à l'endothéline ont été testés comme traitement préventif du mal aigu des montagnes

[319]. Les sujets traités par Bosantan® avaient une réduction de leur HTAP mais n'avaient pas de réponse diurétique à l'hypoxie. Cette absence d'adaptation volumique avec un risque persistant d'œdème pulmonaire n'a pas été retrouvée avec des inhibiteurs sélectifs des récepteurs A à l'ET-1 [157].

L'interprétation des mécanismes de la crise polyurique ou de l'augmentation de la natriurèse en réponse à une hypoxémie aiguë est complexe car les conditions expérimentales entre les différentes études varient fortement [27-30, 68, 69]. Celles-ci concernent aussi bien des animaux que des sujets sains. Elles sont réalisées au repos ou au cours d'un exercice, dans des conditions d'hypoxie de durée [27, 28] et de profondeur différentes [68, 69], voire au cours d'anesthésie générale avec ventilation mécanique [315]. Ce dernier point est essentiel à prendre en considération puisque la ventilation en pression positive induit un effet antidiurétique et antinatriurétique s'opposant aux effets de l'hypoxémie [320]. Enfin, le temps d'exposition varie alors que l'effet aquadiurétique est observé plus précocement que l'effet natriurétique (>3h d'exposition à une hypoxie) [28]. Cependant, l'hypoxie normobarique peut, en elle-même, avoir un effet aquadiurétique ou salidiurétique indépendant des modifications ventilatoires et hémodynamiques et du maintien de l'équilibre acido-basique [28, 317].

Plusieurs éléments expérimentaux suggèrent que des mécanismes hormonaux, impliquant principalement le système rénine angiotensine aldostérone, pourraient jouer un rôle important dans cette réponse diurétique physiologique à l'hypoxémie. Une baisse de la concentration en aldostérone a été rapportée au cours de l'hypoxémie qui pourrait être indépendante de l'activité rénine plasmatique [29, 321, 322]. L'augmentation de la sécrétion d'ANP, inhibiteur de la sécrétion d'aldostérone pourrait en être l'explication [29, 30]. Cependant, l'augmentation précoce de la diurèse sans celle de la natriurèse avec une FeNa non modifiée évoque un mécanisme non lié au système rénine angiotensine aldostérone, au moins à la phase initiale de l'exposition à l'hypoxie [28]. De plus, les variations de la diurèse et de la natriurèse ne sont pas corrélées aux concentrations d'aldostérone, d'ANP, de vasopressine ou à l'activité rénine plasmatique [321, 323]. L'étude des mécanismes de la réponse diurétique à une hypoxie prolongée doit également prendre en compte les modifications potentielles du volume plasmatique qui peuvent modifier la stimulation hormonale [312].

b. Réponse vasculaire

L'hypoxémie, même de courte durée, modifie la vasomotricité rénale. En fonction de la méthodologie utilisée, les études menées dans ce domaine ont mis en évidence soit une augmentation des résistances vasculaires [68, 324-326], soit une diminution de celles-ci [69, 315, 327]. La grande hétérogénéité des méthodes expérimentales semble expliquer une partie des contradictions observées. Ainsi, les études les plus anciennes ont évalué le débit sanguin rénal et les résistances vasculaires rénales à l'aide de la clairance de l'acide para-amino-hippurique ou de l'hippurate- I^{131} [68, 69, 315, 324]. Bien que très fiables, ces méthodes nécessitent une fonction tubulaire proximale conservée et stable [328]. Cette dernière étant probablement modifiée par l'hypoxémie, ces méthodes de mesure sembleraient biaisées [315]. Par ailleurs, avant les années 90, la plupart des études animales étaient menées lors d'anesthésies par penthobarbital pouvant masquer la vasoconstriction rénale en réponse à une agression hypoxique [34]. Enfin, elles concernaient des populations et des niveaux d'hypoxémie différents et aussi bien poïkilocapnique qu'isocapnique.

Les études récentes ont été réalisées chez l'homme (sujet sain, insuffisant respiratoire chronique, ou transplanté rénal) avec l'utilisation du Doppler pour évaluer les résistances vasculaires intrarénales [32-35]. Elles mettent en évidence une constante augmentation de celles-ci, en réponse à l'hypoxémie mais aussi à l'hypercapnie [35]. Les effets de l'hypoxémie et de l'hypercapnie semblent additifs [35, 68]. Enfin, ce phénomène est conservé chez les patients transplantés rénaux, suggérant que l'effet est, au moins en partie, indépendant de l'innervation rénale et donc probablement lié à un mécanisme neuroendocrine régional [34, 68]. Plusieurs agents vasoactifs ont été incriminés dans cette réponse vasculaire comme l'adénosine et l'angiotensine [329].

Ces études comportent cependant des limites liées à la technique utilisée et aux difficultés d'interprétation de l'index de résistance mesuré par méthode Doppler développées ci-dessous.

c. Impact de l'hypoxémie aiguë sur la fonction rénale

La réponse rénale diurétique et vasculaire ont peu d'influence sur le débit de filtration glomérulaire lorsque l'hypoxémie dure moins de 24 heures [27, 69, 315, 327, 330-332]. Ceci est un argument supplémentaire pour penser que la réponse diurétique et natriurétique est d'origine essentiellement tubulaire.

Cependant, dans certaines conditions, la vasoconstriction rénale hypoxique peut s'accompagner d'une altération de la fonction rénale. L'hypoxie et l'hypercapnie ont un effet synergique sur la réponse rénale pouvant diminuer le débit sanguin rénal [68, 69]. Dans un modèle *in vitro* d'ischémie tubulaire rénale, les lésions apoptotiques n'étaient observées qu'en cas d'hypercapnie associée à l'hypoxie [333]. L'intensité de l'hypoxémie pourrait également influencer les variations du DFG. Comparée à une hypoxie modérée (PaO_2 à 50 mmHg), une hypoxémie sévère (PO_2 à 35 mmHg) augmente significativement plus l'activité sympathique [334]. La répartition entre la vasoconstriction pré et post glomérulaire dépend de la profondeur de l'hypoxémie avec une baisse du DSR, de la pression de perfusion glomérulaire et du DFG uniquement en cas d'hypoxémie sévère [334]. L'exposition à une hypoxie profonde peut également s'accompagner d'une hypotension par vasodilatation systémique avec réduction du DFG [335]. Enfin l'hypoxémie altère l'autorégulation du débit sanguin médullaire rendant le rein plus vulnérable aux modifications de pression artérielle [112].

d. Le Doppler rénal comme outil d'évaluation de la réponse hémodynamique intrarénale à une agression hypoxique

i. Technique de mesure de l'index de résistance

En pratique clinique la mesure du DSR n'est pas possible. La seule méthode fiable repose sur la mesure du temps de transit des ultrasons en positionnant les sondes directement sur l'artère rénale afin de contrôler l'angle d'attaque des ultrasons indispensable à l'obtention d'une mesure fiable de la vitesse et obtenir une mesure exacte du diamètre artériel. Le DSR peut alors s'écrire :

Equation 2 : $\text{DSR} = \text{Vélocité moyenne} \times \pi \times \text{Rayon}^2 \times \text{Fréquence Cardiaque}$

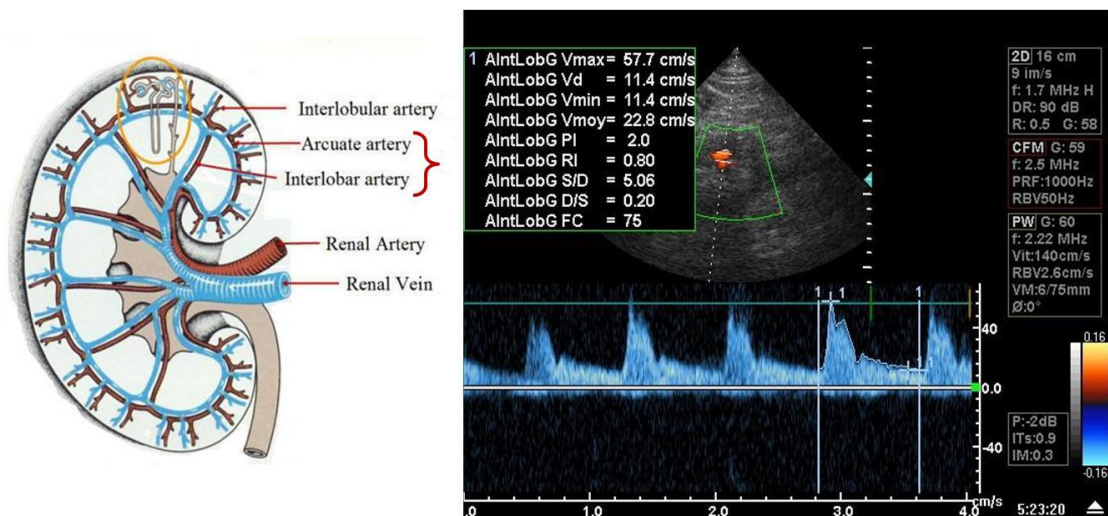
Le Doppler rénal est cependant le seul outil permettant d'appréhender la perfusion intrarénale en clinique par la mesure des vitesses artériolaires, au niveau des artères arquées (situées à la jonction cortico-médullaire) ou des artères inter-lobaires du cortex profond. Ces dernières sont juxta-sinuales. Les artères arquées et inter-lobaires sont sensibles aux différents agents vasomoteurs rénaux [336-338].

A partir des vitesses artériolaires il est possible de calculer un index de résistance (IR ou indice de Pourcelot) défini selon la formule suivante (voir aussi figure 8) :

Equation n°3 :

$$IR = [(vitesse\ systolique\ de\ pic - vitesse\ diastolique) / vitesse\ systolique\ de\ pic]$$

Figure 8 : Mesure de l'index de résistance rénal au niveau des artères arquées ou interlobaires



L'index de résistance est l'indice dérivé du Doppler le plus utilisé actuellement pour approcher les résistances artérielles intrarénales dont la valeur est normalement comprise entre 0,50 et 0,70. Chez le sujet sain les études retrouvent des index de résistance moyens variant de $0,58 \pm 0,05$ à $0,64 \pm 0,05$ [339-341]. La différence de mesure des index de résistance entre les deux reins est en général modeste, de l'ordre de 0,01 (0-

0,03). Elle est donc, en dehors des situations pathologiques, inférieure à 5 % [342, 343]. Enfin, l'index de résistance n'est pas évaluable si le rythme n'est pas sinusal.

Il existe des situations spécifiques où l'index de résistance de base est modifié. Il est fréquent que des index supérieurs à 0,70 soient retrouvés au cours des quatre premières années de vie [344] et chez les sujets sains de plus de 60 ans [345]. Le caractère physiologique ou pathologique de ce dernier phénomène reste incertain. Cette augmentation des résistances vasculaires rénales chez le patient âgé pourrait en effet témoigner des lésions vasculaires rénales dégénératives.

ii. Interprétation de l'index de résistance

Bien que l'index de résistance soit considéré comme un reflet des résistances vasculaires intrarénales, sa signification est en pratique nettement plus complexe car plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la courbe de vitesse mesurée, ils sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2- Facteurs impliqués dans les variations de l'index de résistance d'après [58, 346-348].

Facteurs Physiologiques	Fréquence cardiaque Pression pulsée Compliance vasculaire Résistance vasculaire Débit sanguin rénal Age (compliance vasculaire ?)
Facteurs Pathologiques	Pression interstitielle Pression urétérale Pression intraabdominale

Des expériences menées sur des modèles de rein ex-vivo ont confirmé la place prépondérante de la compliance vasculaire (changement de calibre des vaisseaux en réponse au changement de pression) dans la détection des variations de l'index de résistance [346]. Ainsi, lorsque la compliance était normale, il existait une bonne corrélation entre les variations de l'index de résistance et celles des résistances vasculaires. Par contre, lorsque la compliance vasculaire était abaissée, les variations de

l'index de résistance en réponse à une augmentation des résistances étaient bien moindre [346].

Il est actuellement accepté que l'augmentation de la pression parenchymateuse rénale (phénomènes retrouvés lors des obstacles urinaires) ou la diminution de la compliance vasculaire (pathologies interstitielles, tubulaires ou vasculaires intrarénales) puissent influencer sur l'index de résistance, tout autant qu'une variation des résistances vasculaires rénales par modification du tonus vasculaire en lui même.

Il existe également une association entre des anomalies de l'index de résistance et certaines pathologies rénales. La mesure de l'index de résistance a été rapidement perçue comme une technique permettant de sensibiliser l'échographie morphologique pour caractériser le type d'insuffisance rénale. Il est en effet augmenté au cours de certaines pathologies interstitielles aiguës ou chroniques, ou de pathologies tubulaires ou touchant les vaisseaux de petit calibre (microangiopathies, néphroangiosclérose) [349-353]. A l'opposé, les pathologies rénales glomérulaires n'entraînent que peu de modification de l'index de résistance, à l'exception de celles ayant atteint le stade terminal de leur évolution [354]. De très nombreuses études se sont intéressées à l'index de résistance après transplantation rénale comme marqueur de rejet aigu néanmoins avec une faible spécificité et sensibilité [355-361].

Au-delà de son intérêt diagnostique et de sa capacité à témoigner de lésions parenchymateuses, plusieurs études ont mis en évidence un intérêt pronostique de l'index de résistance. La sensibilité d'une élévation de l'index de résistance du greffon est élevée lorsqu'il s'agit de prédire le pronostic rénal à moyen terme [362]. L'index de résistance semble corrélé à la vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale chronique [363], à la progression de la néphropathie diabétique [364, 365], de la néphropathie lupique [353] ou du rein sclérodermique [366]. Enfin, il pourrait prédire la récupération rénale au cours des microangiopathies thrombotiques [367].

En dehors des pathologies rénales parenchymateuses, une élévation de l'index de résistance a également été observée chez des patients cirrhotiques avec ascite, que ce soit avec ou sans syndrome hépatorénal [349, 351]. Ces modifications découlent probablement des modifications des résistances vasculaires intrarénales au cours de la

cirrhose, mais le rôle des variations de pression intraabdominale dans ce contexte reste incertain [58].

iii. Index de résistance chez les patients en état critique

La facilité de réalisation de la mesure de l'index de résistance et sa bonne reproductibilité permettraient de détecter rapidement une modification de la vasomotricité rénale y compris dans un contexte de réanimation [368]. Nous avons vu que les phénomènes d'autorégulation du DSR et de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire sont le témoin d'une agression rénale et se traduisent par des modifications des résistances artériolaires. La recherche d'une variation de l'index de résistance et l'estimation de l'intensité de la vasoconstriction rénale sont deux aspects potentiellement utiles pour le diagnostic et le pronostic d'une agression.

Deux principaux axes de recherche sont actuellement développés. Le premier concerne l'utilisation de l'index de résistance comme outil de mesure de l'hémodynamique intrarénale. Il faut cependant rappeler que les variations de l'index de résistance, sont faiblement corrélées aux variations de débit sanguin rénal après différentes manœuvres thérapeutiques [369]. En effet, une augmentation de la vélocité systolique peut survenir pour une diminution du calibre de l'artériole à débit constant ou une augmentation du débit à diamètre artériolaire constant. L'index dérivé du Doppler qui permettrait de prédire de façon la plus fiable une variation d'au moins 20% du débit sanguin rénal serait la variation de la vélocité diastolique, mais avec une aire sous la courbe ROC médiocre (0,75) [369]. Plusieurs auteurs ont étudié les variations de l'index de résistance en réponse à l'utilisation de dopamine à doses dites «rénales» ou à des posologies croissantes de noradrénaline [116, 370]. Ces résultats préliminaires montrent qu'il est possible d'enregistrer une modification de l'index de résistance en réponse à une intervention. Ils suggèrent aussi que les variations de l'index de résistance peuvent dépendre du contexte clinique, puisque la dopamine augmentait l'index de résistance chez les patients avec une IRA mais pas chez les patients avec une fonction rénale normale [370]. Ils montrent également que l'index de résistance n'augmente pas avec des doses croissantes de noradrénaline mais baisse, probablement en réponse à une augmentation de la PAM et une amélioration du flux (vélocité) diastolique [116]. Le

second axe de recherche qui concerne l'évaluation du pronostic rénal sera détaillé par la suite dans le chapitre V.

Les limites à l'interprétation de l'index de résistance témoignent de la nécessité de poursuivre les investigations par Doppler rénal, afin de pouvoir mieux interpréter les résultats observés. Malgré ces limites, le Doppler reste l'outil le plus facilement utilisable en pratique clinique afin d'évaluer l'hémodynamique intrarénale. Il est ainsi envisageable de détecter, grâce au Doppler, des modifications de résistances vasculaires survenant en cas d'agression rénale. Les mécanismes précis impliqués dans ces modifications restent en revanche difficiles à déterminer. Nous avons donc choisi d'utiliser la mesure de l'index de résistance pour la détection de réponse vasculaire à l'hypoxémie chez des patients en état critique.

Etude 4 : Evaluation de la réponse rénale à l'hypoxémie au cours du SDRA

Résumé de l'étude

Cette quatrième étude avait un double objectif. Le premier, et le principal, était d'évaluer la réponse rénale à une hypoxémie modérée au cours du SDRA. Le deuxième était d'évaluer la performance du Doppler à détecter une variation des résistances intrarénales dans une situation d'agression rénale aiguë contrôlable facilement par une simple variation de la FiO_2 réglée sur le ventilateur. En effet, l'exposition à une hypoxémie de courte durée chez le sujet sain et l'animal est bien connue pour induire des modifications physiologiques qui associent une augmentation de la diurèse et des résistances intrarénales.

Pour cela, nous avons mené une étude prospective, physiologique, incluant 12 patients ventilés pour une hypoxémie liée à un SDRA. Chez ces patients, il est actuellement proposé de maintenir la SaO_2 entre 88 et 95%, bien que des niveaux de saturation plus élevés soient souvent utilisés en pratique courante. Les patients inclus dans cette étude étaient ventilés pendant trois périodes de 2 heures, la première à l'état de base, puis avec une hypoxémie modérée (SaO_2 88-90%), et enfin avec un « haut niveau d'oxygénation » (SaO_2 98-99%). Les changements de SaO_2 n'étaient induits que par des variations de FiO_2 . A chaque temps, nous avons observé les modifications de fonction rénale induites par l'hypoxémie à l'aide du débit de filtration glomérulaire approché par la clairance calculée de la créatinine, par les indices dérivés du ionogramme urinaire et par l'index de résistance évalué par le Doppler.

La saturation artérielle en oxygène médiane était de 96% (interquartiles 94-98%) à l'état de base, de 89% pendant la période hypoxémique (interquartiles 89-90%), et de 99% (interquartiles 98-99%) pendant la période « haut niveau d'oxygénation ». Au cours de la période hypoxémique, on notait un effet aquadiurétique (diurèse [en ml/h ; médiane [interquartiles]] 67 [55-105] vs. 55 [45-60] ; $P=0,003$) et une augmentation de l'index de résistance (0,78 [0,66-0,85] vs. 0,72 [0,60-0,78] ; $P= 0,003$). De manière intéressante, aucun changement significatif de la natriurèse et de la fraction excrétée en sodium n'était noté. De même, la concentration urinaire en créatinine n'était pas modifiée mais l'augmentation de la diurèse conduisait à une majoration de la clairance

calculée (63 mL/min au cours de l'exposition à une hypoxémie vs 35 mL/min pendant la période de « haut niveau d'oxygénation », $p=0,005$). Les variations de diurèse étaient réversibles après correction de l'hypoxémie. De même, l'index de résistance se normalisait rapidement après correction de l'hypoxémie, suggérant que les modifications observées dépendaient de phénomènes essentiellement vasculaires et non interstitiels. Enfin, on ne notait ni modification significative des paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, débit cardiaque ou pression artérielle pulmonaire systolique évaluée par l'échographie cardiaque trans-thoracique), ni réponse ventilatoire à l'hypoxémie. Cette étude suggère donc qu'une hypoxémie modérée, telle que celle tolérée au cours du SDRA, entraîne une réponse rénale diurétique et vasculaire. Cette étude confirme également que la mesure de l'index de résistance permet de détecter des variations rapides des résistances rénales en réponse à une agression aiguë.

Publication

Impact of Mild Hypoxemia on Renal Function and Renal Resistive Index during Mechanical Ventilation

Michael Darmond MD,^{1,3} **Frédérique Schortgen** MD,¹ Rusel Leon MD,¹ Stéphane
Moutereau MD PhD,⁴ Julien Mayaux MD,¹ Fabiano Di Marco MD,¹³ Jérôme Devaquet
MD,^{1,3} Christian Brun-Buisson MD,^{1,2,3} Laurent Brochard MD.^{1,2,3}

¹ Medical Intensive Care Unit, AP-HP, Centre hospitalier Albert Chenevier - Henri Mondor,
Créteil, France;

² Paris XII University, Créteil, France;

³ INSERM Unit 841, Créteil, France;

⁴ Department of Biochemistry, AP-HP, Centre hospitalier Albert Chenevier - Henri
Mondor, Créteil, France.

Michael Darmon
Frédérique Schortgen
Rusel Leon
Stéphane Moutereau
Julien Mayaux
Fabiano Di Marco
Jérôme Devaquet
Christian Brun-Buisson
Laurent Brochard

Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation

Received: 18 May 2008
Accepted: 23 October 2008
Published online: 26 February 2009
© Springer-Verlag 2009

Electronic supplementary material
The online version of this article
(doi:10.1007/s00134-008-1372-5) contains
supplementary material, which is available
to authorized users.

M. Darmon · F. Schortgen · R. Leon ·
J. Mayaux · F. Di Marco · J. Devaquet ·
C. Brun-Buisson · L. Brochard
Medical Intensive Care Unit, AP-HP,
Centre hospitalier Albert Chenevier,
Henri Mondor, Créteil, France

C. Brun-Buisson · L. Brochard
Paris XII University, Créteil, France

M. Darmon · F. Di Marco · J. Devaquet ·
C. Brun-Buisson · L. Brochard
INSERM Unit 955, Créteil, France

S. Moutereau
Department of Biochemistry, AP-HP,
Centre hospitalier Albert Chenevier,
Henri Mondor, Créteil, France

M. Darmon (✉)
Medical Intensive Care Unit, AP-HP,
Saint-Louis University Hospital, 1 avenue
Claude Vellefaux, 75010 Paris, France
e-mail: michael.darmon@sls.aphp.fr
Tel.: ?33-142-4994023
Fax: ?33-142-499426

Abstract **Rationale:** Short-term hypoxemia affects diuresis and natriuresis in healthy individuals. No data are available on the impact of the mild hypoxemia levels usually tolerated in critically ill patients receiving mechanical ventilation. **Objectives:** To assess the renal effects of mild hypoxemia during mechanical ventilation for acute lung injury (ALI). **Methods:** Prospective, physiological study in 12 mechanically ventilated patients with ALI. Patients were studied at baseline with an arterial saturation (SaO_2) of 96% [94–98] then a comparison was performed between SaO_2 values of 88–90% (mild hypoxemia) and 98–99% (high oxygenation). **Main results:** FiO_2 was set at 0.25 [0.23–0.32] and 0.7 [0.63–0.8], respectively, to obtain SaO_2 of 89 [89–90] and 99% [98–99]. Hemodynamic or respiratory parameters were not significantly affected by FiO_2 levels. Compared with high oxygenation level, mild hypoxemia using low FiO_2 was associated with increase in diuresis (median [interquartile range], 67 [55–105] vs. 55 [45–60] ml/h; $P = 0.003$) and in doppler-based renal resistive index (RI) (0.78 [0.66–0.85] vs. 0.72 [0.60–0.78]; $P = 0.003$). The 2-h calculated creatinine clearance also

increased (63 [46–103] vs. 35 [30–85] ml/min; $P = 0.005$) without change in urinary creatinine ($P = 0.13$). No significant change in natriuresis was observed. Half of the patients were under norepinephrine infusion and the renal response did not differ according to the presence of vasopressors. **Conclusion:** In patients with ALI, mild hypoxemia related to short-term low FiO_2 induce increases in diuresis and in renal RI. This latter point suggests intra-renal mechanisms that need to be further investigated.

Keywords Intensive care unit · Respiratory distress syndrome, adult · Urinary tract physiology · Renal failure, acute · Doppler ultrasonography

Abbreviations

RI	Resistive index
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
ALI	Acute lung injury
IQR	Interquartile ranges
ICU	Intensive care unit
PEEP	Positive end-expiratory pressure
Vt	Tidal volume
FENa	Excreted fraction of sodium

Introduction

In mechanically ventilated patients, the inspired oxygen fraction (FiO_2) is set to reach "normal" levels of oxygenation in arterial blood. The recommended values for arterial saturation vary over a relatively large range, however, and the possible consequences on tissue oxygenation are not well understood. For instance, ventilation strategies have been developed to limit lung injury induced by mechanical ventilation in patients treated for acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) [1–3]. These strategies usually seek to maintain the arterial oxyhemoglobin saturation (SaO_2 , measured by pulse oximetry) between 88 and 95%. Values at the lower end of this range may help to minimize the adverse effects of oxygen, including denitrogenation atelectasis [1, 3–5], but no comparison of the effects of different targets on tissue oxygenation has been performed.

Tissue oxygenation in the kidney is not uniform. Normally, the partial pressure of oxygen is about 50 mmHg in the cortex and 10–20 mmHg in the medulla [6, 7]. This pattern results from both glomerular filtration and urine concentration processes, as the parsimonious blood flow to the renal medulla preserves the osmotic gradients. In healthy humans and in animals, short-term hypoxemia (20 min to 3 h) of variable intensity (PaO_2 between 30 and 60 mmHg) increases urinary output and natriuresis [8–11]. In contrast, chronic hypoxemia related to chronic respiratory failure is associated with a decrease in urinary output [12–15]. In addition, both hypoxemia and hypercapnia are associated with increased renal resistance, their effects being synergistic [16–19].

In ICU patients, acute renal failure is a major prognostic factor [20], but the effect of mild hypoxemia on renal function has not been studied. Because of the prognostic impact of acute kidney injury in ICU patients [20, 21], it may be important to know whether the range of recommended SaO_2 values has an influence on kidney function in critically ill patients. Therefore, this preliminary study was designed to evaluate whether increase in diuresis, natriuresis and renal resistive index (RI) previously reported in healthy subjects in response to mild hypoxemia, at levels usually tolerated during mechanical ventilation, could be also observed in critically ill patients.

The results of this study have been presented, in part, at the Congress of the European Society for Intensive Care Medicine, Berlin, Germany, 2007 [22].

Patients and methods

Patients

The study was approved by the ethics committee of the French Society for Intensive Care Medicine (SRLF-CE

06-132) and took place between April and December 2006. A printed information sheet was given to each patient's next of kin. In the 13-bed ICU of our teaching hospital, patients were enrolled if they received mechanical ventilation for ALI or ARDS meeting the definition of the American-European International Consensus Conference [23]. At the time of the study, all patients were in stable clinical condition, under continuous intravenous sedation with midazolam and fentanyl with a Ramsay score at 4 and ventilated in assist-control mode whose settings were chosen based on the clinical criteria by the attending physician before study initiation, with an FiO_2 not higher than 0.8. No neuromuscular blocking agent was given for the purpose of the study and sedation was not modified during the study. The SAPSII score was determined at 24 h of ICU admission and the LOD score was calculated at the time of study inclusion [24, 25].

Noninclusion and exclusion criteria

Patients were not included when under 18-year-old, had pregnancy, need for long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease, or sickle cell disease. They were excluded if, at the time of screening or later, they presented any of the followings: acute ischemic heart disease, hemodynamic instability (defined as a need for fluid resuscitation within the last 6 h or for epinephrine or norepinephrine in doses higher than 1 mg/h), arrhythmia, and renal failure, either acute according to the RIFLE definition, whatever the stage, or chronic with a basal creatinine clearance below 30 ml/min as calculated using the Cockcroft and Gault formulae [26, 27], and when diuretics had been given within the last 6 h. Patients who had developed an acute renal failure prior to screening were included only 48 h after full recovery of the renal function.

Protocol

The primary objective of the study was to detect variations in renal function, assessed by diuresis, natriuresis, and doppler-based renal RI, as response to mild hypoxemia. The secondary objective was to evaluate cardiovascular and respiratory physiological response to mild hypoxemia. Each patient was assessed first at baseline, with the SaO_2 obtained using the settings selected by the attending physician, then we compared a low oxygenation level (SaO_2 between 88 and 90%; mild hypoxemia), and a high oxygenation level (SaO_2 of 98 to 99%). High and low oxygenation levels were obtained entirely by titrating FiO_2 . Since brief exposure to hypoxemia (1–2 h) were demonstrated to be sufficient to detect significant renal function changes in healthy subject, each period was

maintained for 2 h [8–11]. There was no intermediate washout period.

Monitoring and instrumentation

The electrocardiogram, heart rate, systemic arterial blood pressure, and pulse oximetry (SpO_2), were monitored continuously. All patients had radial artery catheterization with a 20-G plastic catheter for arterial pressure measurement before the study and subsequently for collecting arterial blood for determinations of pH, PaCO_2 , PaO_2 , HCO_3^- , lactates and hemoglobin saturation. Arterial oxygen content was calculated in volume percent as being equal to $[1.39 \times (\text{oxygen saturation of arterial blood}) \times (\text{hemoglobin in g/dL})] + (0.0031 \times \text{PaO}_2 \text{ in mmHg})$. Plasma sample were collected at the end of each oxygenation level.

The 120-min urines were collected at the end of each oxygenation level using a Foley catheter. Intra-abdominal pressure was measured before study inclusion via the bladder catheter after instillation of 25 ml of saline [28].

Renal perfusion indices were measured using Doppler ultrasonography at the end of each oxygenation level. All measurements were performed by the same investigator (M. D.) using a 5-MHz transducer (Envisor, Philips Medical Systems, Bothell, WA). In each patient, the right or left kidney was selected depending on the ease of access. After visualizing the kidney in gray scale and color Doppler mode, the absence of signs of chronic renal damage was checked. An interlobar or arcuate artery was then selected and measurements were obtained using pulse-wave Doppler. At least three readings were obtained from the selected artery, and the mean of the corresponding three determinations of the renal RI was used for the study. RI was computed as the difference between peak systolic velocity and end-diastolic velocity over peak systolic velocity. RI is an index of resistance to flow distal to the point of sampling. Lower RI is associated with less resistance to flow. RI values were compared under each oxygenation condition, and also after correction for heart rate, as previously proposed: corrected $\text{RI} = \text{RI} - [0.0026 \times (80 - \text{heart rate})]$ [29].

Hemodynamic indices

At baseline and at the end of each oxygenation level, the following parameters were recorded: heart rate, arterial pressure, urine output, and urinary electrolytes, creatinine, urea, and urinary cystatin C. At the same time points, tidal volume (V_t) and breathing rate (f) were read from the ventilator. Plateau pressure (P_{plat}) and intrinsic PEEP were measured after an occlusion maneuver performed at end inspiration and expiration, respectively, and were

used to compute respiratory system compliance defined as $[\text{tidal volume}/(\text{plateau pressure} - \text{total end-expiratory pressure})]$.

Definitions

The fractional excretion of sodium (FENa) was calculated as $[(\text{urinary sodium}/\text{plasma sodium})/(\text{urinary creatinine}/\text{plasma creatinine})] \times 100$. Creatinine clearance over 2 h was calculated as $[(\text{urinary creatinine} \times \text{urine output (ml)})/(\text{plasma creatinine} \times \text{time (min)})]$. Urinary osmolality was computed as $[(\text{urinary sodium} + \text{urinary potassium}) \times 2 + \text{urinary urea}]$. Free water excretion was calculated as $[\text{diuresis (ml/min)} - \text{osmolar clearance}]$. Osmolar clearance was calculated as $[(\text{urinary osmolality}/\text{plasma osmolality}) \times \text{diuresis (ml/min)}]$.

Statistical analysis

As described in healthy subject [8–11, 17], the smallest variation in renal parameters function in response to hypoxemia, was expected to be the change in renal resistive index. Sample size was therefore calculated upon the supposed changes of renal resistive index. Twelve patients were needed, in a two-sided test performed with a 0.05 type I error and a 0.1 type II error to detect an absolute variation in resistive index between high and low oxygenation of 10%, assuming a basal resistive index of 0.7 and a standard deviation of 0.10 [17].

Results are reported as medians and interquartile range (IQR) or numbers and percentages (%), or mean $\pm$ SD to express the percentage of changes. Categorical variables were compared using Fisher's exact test, and continuous variables using nonparametric Wilcoxon test or Mann-Whitney test for two-by-two comparisons.

All tests were two-sided, and P values lower than 0.05 were considered statistically significant. Statistical tests were done using the SAS 6.12 software package (SAS Institute, Cary, NC).

Results

The main characteristics of the 12 patients included in the study are reported in Table 1. All patients had ALI and all but one met the ARDS criteria. Baseline FiO_2 was 0.50 and ranged from 0.40 to 0.80. At study inclusion, intra-abdominal pressure measured via the bladder was 10 mmHg [8.5–12]. The Doppler analysis did not find any sign of chronic renal failure in any patient. Five patients have suffered from acute renal failure earlier during their ICU stay and were included after recovery.

Table 1 Patient characteristics

	<i>n</i> (%) or median [IQR]
Age (years)	63 [42–72]
Male gender	10 (83%)
BMI (kg/m ²)	23.9 [21.3–27.9]
SAPS II (at admission)	42 [34–52]
LOD (at study inclusion)	6.5 [6–7]
Admission to inclusion (days)	7 [3–14]
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	167 [131–177]
Vt (ml/kg PBW)	6.2 [5.6–6.9]
PEEP level (cm H ₂ O)	9 [5–11]
Respiratory system compliance (ml/cm H ₂ O)	33 [26–41]
Vasopressors	6 (50%)
Hemoglobin (g/dl)	10.4 [7.5–12.3]
Creatinine (μmol/L)	72 [57–92]
FENa (%)	0.4 [0.19–2]

BMI body mass index (weight/height²), SAPSII simplified acute physiology score [24], LOD logistic organ dysfunction score, which can range from 0 to 22 [25], FiO₂ fraction of inspired oxygen, Vt tidal volume, PBW predicted body weight, PEEP positive end-expiratory pressure, FENa fractional excretion of sodium, Admission to inclusion: time (in days) between admission to the ICU and inclusion in the study

Table 2 reports the main study results, with comparisons of low and high oxygenation conditions, also showing the baseline condition. Below, we focus on comparisons of low and high oxygenation levels. FiO₂ and SaO₂ at low oxygenation conditions were of 89% [89–90] and 0.25 [0.23–0.32], respectively, compared with 99% [98–99] and 0.70 [0.63–0.81] during high oxygenation period. On average, arterial oxygen content was 15 ± 9% higher during high compared to low oxygenation period.

Hemodynamic and respiratory variables

Echocardiography was performed in 9 of the 12 patients. Hemodynamic parameters were not significantly influenced by oxygenation level and no change was noted in cardiac output or in systolic pulmonary arterial pressure (Table 2).

Under sedation, no significant variation in respiratory characteristics occurred between the two oxygenation periods. Respiratory rate, PaCO₂ and pH did not differ between the two periods (Table 2).

Renal function

Low oxygenation was associated with an increase in diuresis when compared with high oxygenation period (67 [55–105] vs. 55 [45–60] ml/h; *P* = 0.003) which occurred in every patient (Fig. 1; Table 2). The calculated 2-h creatinine clearance (*P* = 0.005) and urinary pH (*P* = 0.05)

also increased during high oxygenation period but urinary creatinine level was not modified by low oxygenation. Fractional sodium excretion and natriuresis were not modified by changes in oxygenation.

Urinary osmolality was not modified during low oxygenation period, therefore, accordingly to the increased diuresis, low oxygenation period was associated with increases in osmolar clearance when compared with high oxygenation period (1.71 ml/min [1.01–2.51] vs. 1.01 ml/min [0.85–2.03]; *P* = 0.01), in C_{H₂O}/C_{osmo} ratio (−0.32 [−0.18 to −0.45] versus −0.83 [−0.59 to −0.92]; *P* = 0.01), and with no variations of free water excretion. Urinary cystatin C excretion was not modified by the oxygenation period.

Renal resistive index

Doppler-based RI was obtained under all three conditions in all 12 patients. Precision of RI are reported in the electronic supplementary material (Fig. E1 and 2). In the baseline oxygenation condition, RI was 0.73 [0.59–0.80] and correlated with age (*ρ* = 0.88; *P* = 0.0001) and mean arterial pressure (*ρ* = −0.63; *P* = 0.03) (Figs. E3 and 4).

Low oxygenation was associated with an increase in RI (0.78 [0.66–0.85] vs. 0.72 [0.60–0.78] during low and high oxygenation periods, respectively; *P* = 0.003) (Fig. 2). Similar results were obtained when RI was corrected for heart rate ([0.78 [0.74–0.84] vs. 0.73 [0.70–0.79] during low and high oxygenation period; *P* = 0.003).

The impact of oxygenation period on RI values was similar in patients with (*n* = 6) and without (*n* = 6) vasopressor therapy (Fig. E5). No correlations were found between the renal response to oxygenation and hemodynamic, respiratory or oxygenation variables.

Discussion

We report the first study specifically designed to compare the renal effect of a low or high oxygenation level with two levels of arterial oxygen content, in critically ill patients requiring mechanical ventilation. When compared with a high FiO₂ level, short-term exposure to low FiO₂ and oxygenation translated into a consistent increase in diuresis and was accompanied in all patients by an increase in the Doppler-based renal RI.

Although hypoxemia has well-known renal effects, no data were available on the renal effects of mild hypoxemia during mechanical ventilation of ICU patients. Studies of healthy volunteers evaluated the effects of more profound hypoxemia (FiO₂ 10–12%, i.e., PaO₂ in

Table 2 Hemodynamic, respiratory, and renal parameters under the three oxygenation conditions

	Baseline	SaO ₂ 88–90% Low oxygenation	SaO ₂ 98–99% High oxygenation	P value Low versus high
Hemodynamic parameters				
Heart rate (breaths/min)	80 [67–92]	83 [71–96]	78 [67–97]	0.12
Systolic arterial pressure (mmHg)	122 [110–138]	124 [118–140]	117 [115–143]	0.75
Mean arterial pressure (mmHg)	78 [74–87]	80 [75–86]	78 [73–92]	0.35
Blood lactates (mmol/l)	1.1 [0.8–1.3]	1.0 [0.7–1.2]	0.8 [0.7–1.1]	0.09
Echocardiography (n = 9)				
Peak tricuspid regurgitant jet velocity (m/s)	2.9 [2.3–3.3]	2.7 [2.5–3.5]	2.9 [2.6–3.4]	0.75
Systolic arterial pulmonary pressure (mmHg)	34 [21–44]	35 [27–47]	35 [28–40]	0.71
Cardiac output (L/min)	5.2 [4.3–5.8]	6.2 [4.8–6.5]	5.7 [4.7–6.6]	0.67
Respiratory parameters				
Respiratory rate (breaths/min)	20 [18–25]	21 [19–27]	21 [19–25]	0.56
pH	7.39 [7.37–7.42]	7.42 [7.39–7.49]	7.42 [7.40–7.43]	0.41
PaCO ₂ (mmHg)	42 [35–58] [§]	37 [34–51]	38 [37–54]	0.24
SaO ₂ (%)	96 [94–98] [§]	89 [89–90]	99 [98–99]	0.003
PaO ₂ (mmHg)	88 [69–102] [§]	55 [53–60]	128 [109–138]	0.003
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	27.9 [24.5–33.2]	28.3 [24.9–33.6]	27.6 [24.1–34.6]	0.92
CaO ₂ (ml oxygen per dl of blood)	14.0 [10.7–14.9] [§]	13.7 [10.1–14.1]	15.4 [11.6–16.1]	0.002
FiO ₂	0.50 [0.40–0.70]	0.25 [0.23–0.32]	0.70 [0.63–0.81]	<0.001
Renal characteristics				
Diuresis (ml/h)	47 [32–64] [§]	67 [55–105]	55 [45–60]	0.003
Natriuresis (mmol/l)	44 [13–125]	53 [26–125]	50 [24–116]	0.17
FE _{Na} (%)	0.4 [0.2–2.0] [§]	0.6 [0.5–2.3]	0.7 [0.36–1.88]	0.06
Kaliuresis (mmol/l)	36 [20–68] [§]	28 [17–57]	43 [18–60]	0.06
2-h creatinine clearance (ml/min)	44 [32–95] [§]	63 [46–103]	35 [30–82]	0.005
Urinary creatinine (mmol/l)	4.9 [1.48–8.35]	5.6 [1.30–7.36]	4.54 [2.05–7.18]	0.13
Urinary pH	6 [5–6] [§]	6 [6–7]	6 [5–6]	0.05
Urinary osmolality (mmol/l)	458 [348–558]	449 [372–566]	459 [368–563]	0.37
Free water excretion (ml/min)	-0.27 [-0.46–-0.16] [§]	-0.34 [-0.78–-0.26]	-0.90 [-2–-0.55]	0.14
Urinary cystatin C (mg/L)	0.16 [0.09–0.3]	0.14 [0.08–0.3]	0.16 [0.1–0.4]	0.26
Renal Doppler				
Resistive index	0.73 [0.59–0.80] [§]	0.78 [0.66–0.85]	0.72 [0.60–0.78]	0.003

Results are expressed as median [IQR]. The represented *P* value is the results of comparison of high oxygenation with low oxygenation period using Wilcoxon's nonparametric test

[§] *P* < 0.05 when comparing the three periods using Friedman's nonparametric test

FeNa: fractional excretion of sodium [(urine sodium/blood sodium)/(urine creatinine/plasma creatinine)] × 100

Creatinine clearance: [urine creatinine × urine volume (ml)]/[plasma creatinine × time (min)]

Resistive index (RI) was calculated as [(peak systolic velocity – minimum diastolic velocity)/peak systolic velocity]

Urinary osmolality was calculated as [(urine sodium + urine potassium) × 2 + urine urea]

Free water excretion was calculated as [diuresis (ml/min) – Osmolar clearance]

the 30–40 mmHg range) than usually tolerated in ICU patients [10, 30–32]. Whereas alterations in renal hemodynamic and function can be generated by multiple factors in critically ill patients, the renal impact of mild hypoxemia in our study was consistent with data obtained outside of the ICU setting. Interactions between kidney function and hypoxemia have been studied in animals, healthy volunteers, and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Increased diuresis and natriuresis occur in response to acute hypoxemia [8, 10, 11, 30, 32]. Hemoconcentration and decrease in sodium reabsorption might be adaptive mechanisms of oxygen transport and consumption.

In our study population, hypoxemia was associated with an increase in doppler-based renal RI. Previous studies produced conflicting results, with renal resistance being increased, decreased, or unchanged during short-

term hypoxemia [16, 19, 32–36]. However, pentobarbital anesthesia was used consistently in animal studies and may have modified the vasomotor response to hypoxemia [17]. In our patients, the sedative infusion rate was kept constant throughout the study. In addition, renal perfusion assessment in early studies was based on the effective renal plasma flow as estimated from the clearance of *p*-aminohippurate or ¹³¹I-hypuran [8, 32–34, 36], a method that requires the proximal tubule cells to transport *p*-aminohippurate from the peritubular capillaries to the tubules [37]. Hypoxemia may alter proximal tubule function, making estimates of effective renal plasma flow poorly reliable [17, 32, 37]. Our data are in agreement with several studies in which both hypoxemia and hypercapnia were associated with increases in doppler-based renal resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease, in healthy volunteers, or in renal

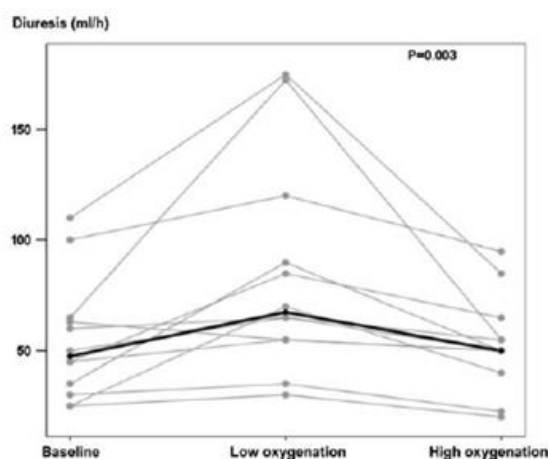


Fig. 1 Effect of mild hypoxemia on diuresis (ml/h). Individual values (gray lines) and median (black line) under the three oxygenation conditions. Wilcoxon's nonparametric test was used for comparisons of low oxygenation with high oxygenation period

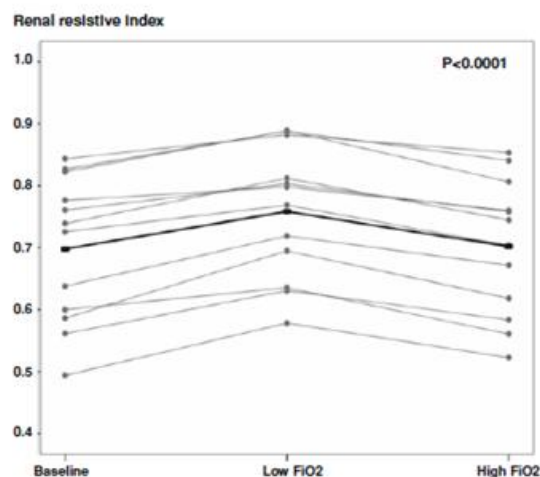


Fig. 2 Effect of mild hypoxemia on resistive index values. Individual values (gray lines) and median (black line) under the three oxygenation conditions. Wilcoxon's nonparametric test was used for comparisons of low oxygenation with high oxygenation period

transplant recipients [16–19, 33]. The RI increase found in our study may reflect an increase in pre- and/or post-glomerular and/or peritubular capillary resistances. An increase in glomerular filtration pressure seems, however, unlikely because increased RI values are generally thought to indicate decreased renal perfusion and the development of renal injury [38, 39]. In addition, increase of resistive index as response to hypoxemia has been shown to occur in renal transplant recipients suggesting

that this effect is not because of pre/postglomerular resistances regulation by the renal sympathetic nerves [17, 40].

The pathophysiological mechanisms underlying the renal response to mild hypoxemia documented in our study remain unclear. An hypoxic ventilatory response may have contributed to the diuretic response to hypoxemia in some studies [30, 41]. Hypoxic ventilatory response was, however, not present or minimal in our patients under continuous sedation. Another suggested mechanism is activation of the sympathetic system, which may increase cardiac output [42]. However, hemodynamic parameters showed no significant variations in our study. Interestingly, we found no increase in urinary cystatin C, which is used as marker for tubular dysfunction [43]. This suggests that the short-term effect of hypoxemia documented in our study could reflect a functional alteration of peritubular capillaries, or tubular cells without tubular lesions. In addition, we found an increase in creatinine clearance during the low oxygenation period. However, the limitations of urinary creatinine clearance over 2 h preclude any firm conclusion. An increased glomerular filtration rate with unchanged tubular function is uncertain because the observed variation of diuresis increase alone without variations of urinary creatinine and will thus need confirmation before ensuring this reflects a change in glomerular filtration. Alteration in tubular function without change in glomerular filtration rate may also explain this result; however, we did not find significant variations of cystatin C, natriuresis and kaliuresis related to hypoxemia.

The order of the low and high sequences was not randomized, which can be a limitation for the interpretation of the results. The primary reason was that we considered that the baseline value would be much closer to the high oxygenation than the low oxygenation period, making a sort of control. This would ensure that a rapid physiological response, such as vascular changes, could be comparable during these two periods. This was indeed the case, since RI was found similar during the baseline and the high FiO_2 periods ($P = 0.58$). Ideally, a washout period would have been required between the different FiO_2 levels, but this would have extended the study duration from 6 to 10 h with a much greater risk of not keeping a relative steady state over a longer period in these critically ill patients. Therefore, although questionable, this seemed to be the simplest study design for such a preliminary study. The consistency of our results with physiological observations in healthy subjects suggests that the order of the sequences had probably little influence. The small number of patients in our study may have diminished our ability to detect the effects of mild hypoxemia on hemodynamic or respiratory variables. Nevertheless, we found important and highly consistent variations in renal function or perfusion in response to

mild hypoxemia. The potential beneficial or detrimental effects of the changes in renal function observed in our study remain difficult to predict. The clinical significance of these changes needs to be further evaluated since this study does not provide information on their long-term clinical significance. Renal response to hypoxia may also differ in case of decreased perfusion pressure [44]. This study, however, provides for the first time the evidence of a substantial renal effect of hypoxemia, justifying the need for further research to evaluate long-term renal effects and safety of hypoxemia levels usually tolerated in the ICU.

In conclusion, when compared with high oxygenation levels, low levels of oxygenation are associated with substantial and consistent modifications in renal function including increases in diuresis and renal RI. Whether these effects persist over time or adversely influence renal function, as well as their pathophysiological mechanisms, remains to be elucidated.

Acknowledgments The authors are greatly indebted to Prof. Gerard Friedlander (Hopital Européen George Pompidou) for his helpful comments. The authors thank A. Wolfe MD for helping with the writing of this manuscript.

References

- (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–1308
- Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1831–1838
- Richard JC, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F (2005) Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu)—Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française. *Réanimation* 14:313–322
- Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L (2006) Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 32:1979–1986
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336
- Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med* 332:647–655
- Epstein FH, Agmon Y, Brezis M (1994) Physiology of renal hypoxia. *Ann N Y Acad Sci* 718:72–81 discussion 81–72
- Berger E, Galdston M, Horwitz S, Jackenthal R, Pruss M (1949) The effect of anoxic anoxia on the human kidney. *J Clin Invest* 28:648–652
- Olsen NV (1995) Effect of hypoxemia on water and sodium homeostatic hormones and renal function. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107:165–170
- Hohne C, Krebs MO, Boemke W, Arntz E, Kaczmarczyk G (2001) Evidence that the renin decrease during hypoxia is adenosine mediated in conscious dogs. *J Appl Physiol* 90:1842–1848
- Hildebrandt W, Ottenbacher A, Schuster M, Swenson ER, Bartsch P (2000) Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O(2) chemosensitivity. *J Appl Physiol* 88:599–610
- Mannix ET, Dowdeswell I, Carlone S, Palange P, Aronoff GR, Farber MO (1990) The effect of oxygen on sodium excretion in hypoxemic patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 97:840–844
- MacNee W (1994) Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1158–1168
- MacNee W (1994) Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. *Am J Respir Crit Care Med* 150:833–852
- Farber MO, Roberts LR, Weinberger MH, Robertson GL, Fineberg NS, Manfredi F (1982) Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 142:1326–1330
- Baudouin SV, Bott J, Ward A, Deane C, Moxham J (1992) Short term effect of oxygen on renal haemodynamics in patients with hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Thorax* 47:550–554
- Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ (1998) Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J* 12:653–657
- Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ (1999) The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest* 115:1588–1592
- Howes TQ, Deane CR, Levin GE, Baudouin SV, Moxham J (1995) The effects of oxygen and dopamine on renal and aortic blood flow in chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia and hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 151:378–383
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc* 294:813–818
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA (2007) Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey: the beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. Kidney) investigators. *Intensive Care Med* 33:1563–1570
- Damon M, Schortgen F, Leon R, Brun-Buisson C, Brochard L (2007) Renal effects of different targets for arterial oxygenation during ARDS. *Intensive Care Med* 33:S99
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824

24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *J Am Med Assoc* 270:2957–2963
25. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU scoring group. *J Am Med Assoc* 276:802–810
26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care* 8:R204–R212
27. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41
28. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppaniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A (2006) Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 32:1722–1732
29. Mostbeck GH, Gossinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D (1990) Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology* 175:511–513
30. Hohne C, Boemke W, Schleyer N, Francis RC, Krebs MO, Kaczmarczyk G (2002) Low sodium intake does not impair renal compensation of hypoxia-induced respiratory alkalosis. *J Appl Physiol* 92:2097–2104
31. Swenson ER, Duncan TB, Goldberg SV, Ramirez G, Ahmad S, Schoene RB (1995) Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol* 78:377–383
32. Vidiendal Olsen N, Christensen H, Klausen T, Fogh-Andersen N, Plum I, Kanstrup IL, Hansen JM (1998) Effects of hyperventilation and hypocapnic/normocapnic hypoxemia on renal function and lithium clearance in humans. *Anesthesiology* 89:1389–1400
33. Rose CE Jr, Kimmel DP, Godine RL Jr, Kaiser DL, Carey RM (1983) Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 53:202–213
34. Bruns FJ (1978) Decrease in renal perfusion, glomerular filtration and sodium excretion by hypoxia in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 159:468–472
35. Korner PI (1959) Circulatory adaptations in hypoxia. *Physiol Rev* 39:687–730
36. Zillig B, Schuler G, Truniger B (1978) Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney Int* 14:58–67
37. Corrigan G, Ramaswamy D, Kwon O, Sommer FG, Alfrey EJ, Dafoe DC, Olshen RA, Scandling JD, Myers BD (1999) PAH extraction and estimation of plasma flow in human postischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 277:F312–F318
38. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU (2006) 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 69:1669–1674
39. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY (2006) Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 32:1553–1559
40. Denton KM, Shweta A, Anderson WP (2002) Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* 13:27–34
41. Murdaugh HV Jr, Sieker HO, Manfredi F (1959) Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 38:834–842
42. Honig A (1989) Peripheral arterial chemoreceptors and reflex control of sodium and water homeostasis. *Am J Physiol* 257:R1282–R1302
43. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, Eschwege P, Loric S (2006) Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 44:288–291
44. Whitehouse T, Stotz M, Taylor V, Stidwill R, Singer M (2006) Tissue oxygen and hemodynamics in renal medulla, cortex, and corticomedullary junction during hemorrhage-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F647–F653

Impact of Mild Hypoxemia on Renal Function and Renal Resistive Index during Mechanical Ventilation

Electronic supplementary material

Michael DARMON MD, Frédérique SCHORTGEN MD, Rusel LEON MD, Stéphane MOUTEREAU MD PhD, Julien MAYAUX MD, Fabiano DI MARCO MD, Jérôme DEVAQUET MD, Christian BRUN-BUISSON MD, Laurent BROCHARD MD PhD

Precision of measure of resistive index:

Precision of the RI measurements was evaluated by computing the Spearman correlation coefficient between the results showing the greatest difference across oxygenation conditions, and these differences were also compared with Bland and Altman plots to evaluate the mean difference ± 2 SDs between two measures (Y axis) relative to the average of the measurements (X axis) [28].

RI was obtained in every of the patients and each reported RI is the mean of three consecutive measures. The two most different values among the three RI values measured under each oxygenation condition were strongly correlated ($\rho=0.98$; $P<0.0001$) (Figure E1). When comparing these values, bias, as illustrated by the mean difference in the Bland and Altman analysis, was negligible (-0.009). The differences between these values corresponding to the $\pm 95\%$ confidence interval in the Bland-Altman graphs were $+0.045$ and -0.054 (Figure E2 in the online supplement).

Figure E1: Graph of the relationship between the results showing the largest differences across oxygenation conditions. Correlations were evaluated using Spearman's correlation coefficient. Measures a and b were the RI values that showed the largest difference across the three oxygenation conditions.

Figure E2: Bland and Altman plot of the mean resistive index, compared with the largest difference between values across oxygenation conditions in each patient.

Figure E3: Relationship between baseline resistive index and age. Correlations were assessed using Spearman's correlation coefficient.

Figure E4: Relationship between baseline resistive index and mean arterial pressure at baseline. Correlations were assessed using Spearman's correlation coefficient.

Figure E5: Effect of mild hypoxemia on resistive index values in patients with and without norepinephrine (NE) infusion. Wilcoxon's nonparametric test was used for comparisons of low oxygenation with high oxygenation period.

Figure E1

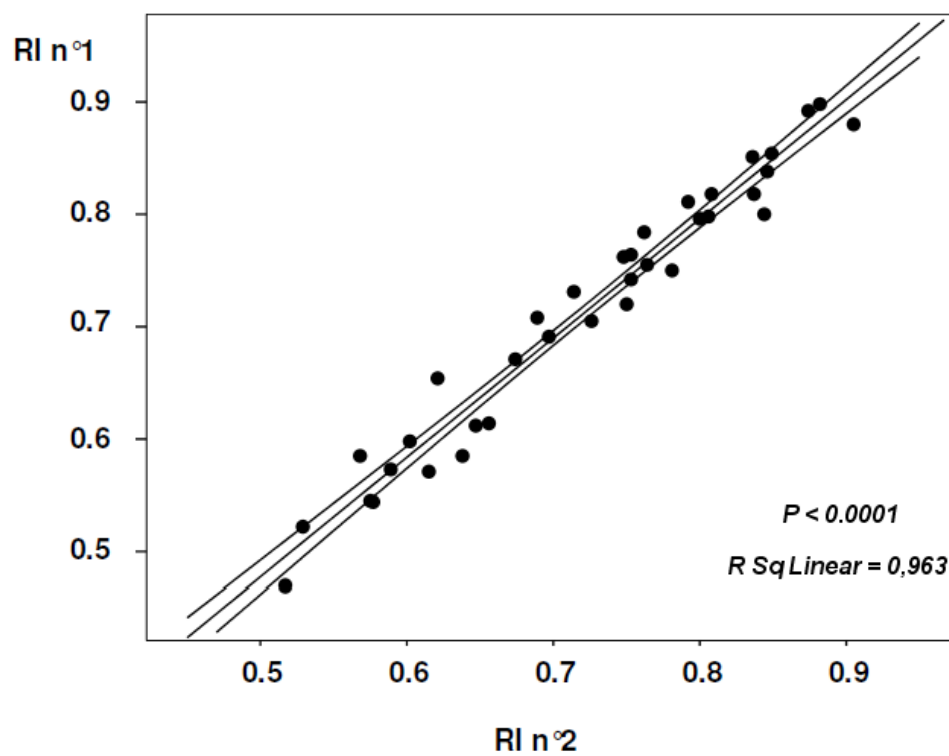


Fig 2

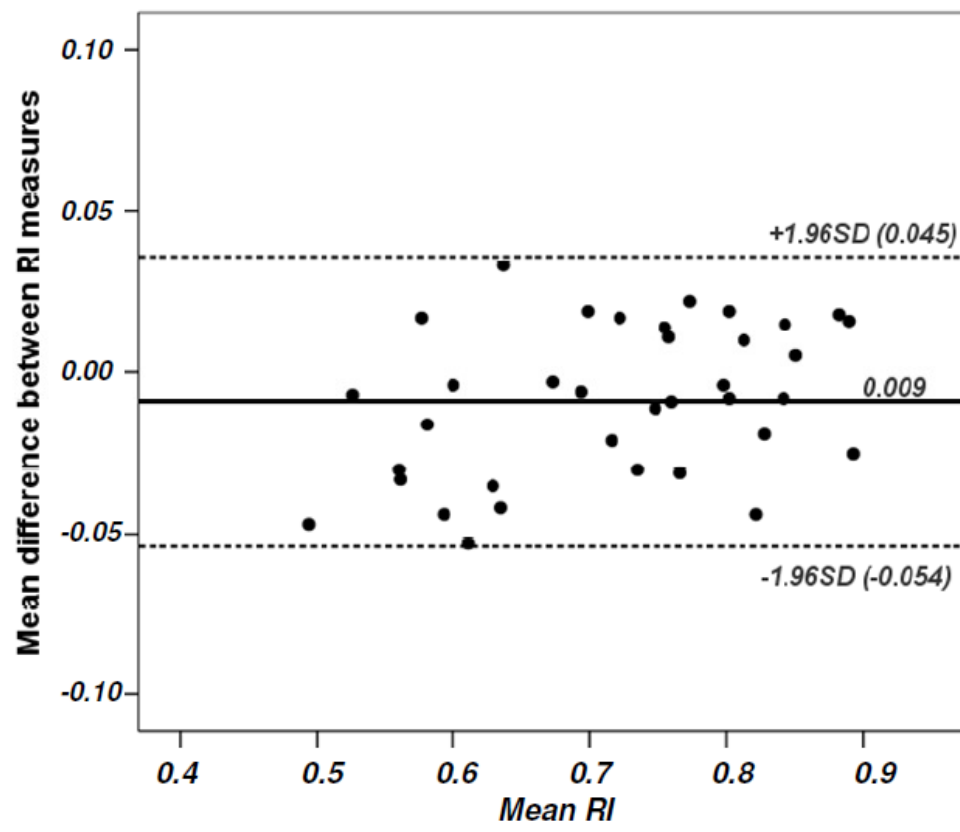


Figure E3.

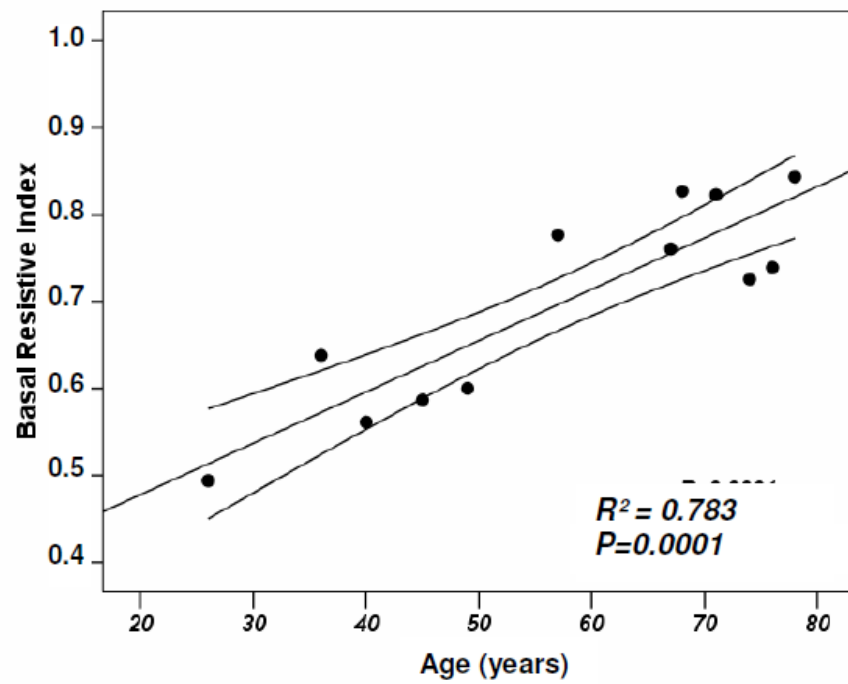


Figure E4.

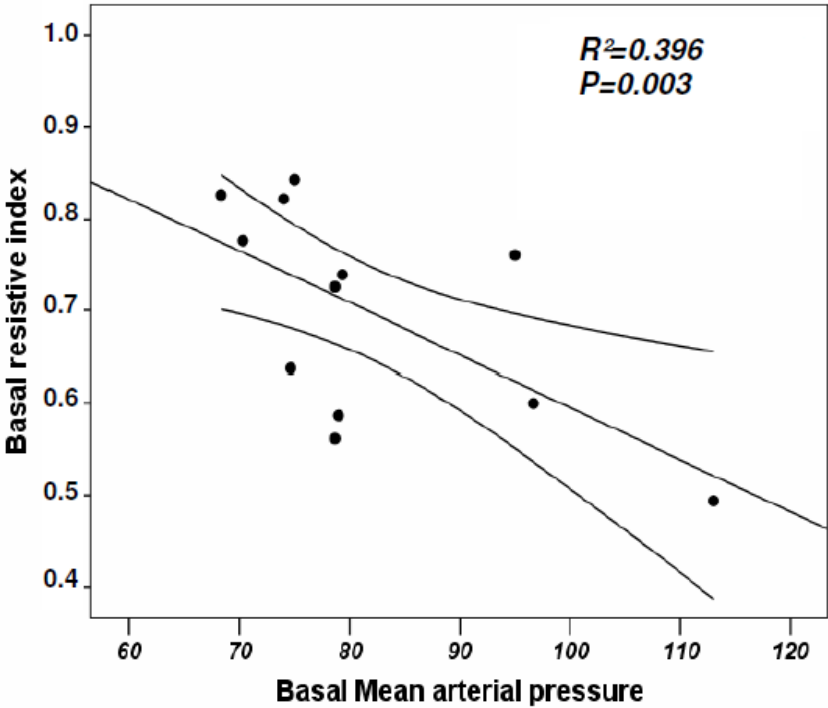
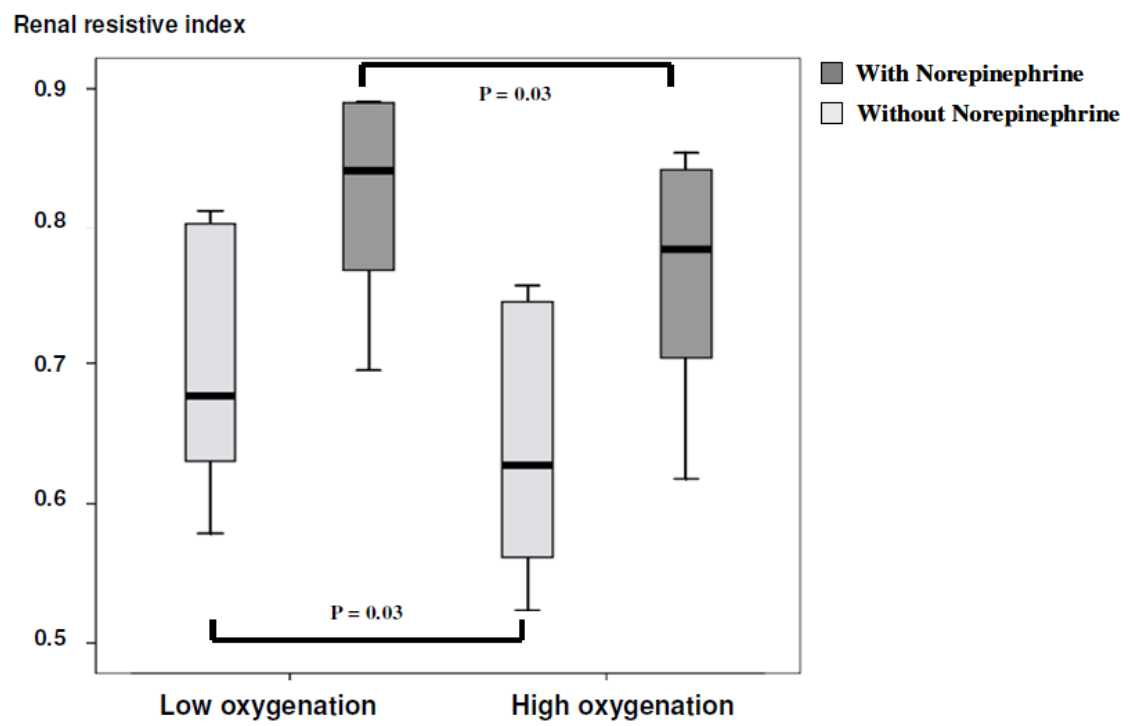


Figure E5.



Principales conclusions et impact de l'étude n°4 sur la poursuite de nos travaux de recherche

Cette quatrième étude montre que (1) l'hypoxémie modérée au cours du SDRA est associée à une réponse rénale diurétique et vasculaire (2) la mesure de l'index de résistance permet de détecter précocement une réponse rénale à une agression.

La mise en évidence d'une réponse rénale à l'hypoxie peut paraître attendue compte-tenu des données similaires obtenues dans des études animales ou physiologiques réalisées en dehors de la réanimation [27-30, 68, 69, 323]. Cependant, on peut s'étonner du fait qu'une baisse modérée de la SaO_2 durant 2h par une simple variation de la FiO_2 chez un malade en état critique entraîne une réponse rénale immédiate. En effet, bien que les valeurs de SaO_2 ne soient pas rapportées par les auteurs, les niveaux d'hypoxémie testés dans les études antérieures étaient probablement plus profonds (FiO_2 10-17%) et les sujets étudiés avaient moins de facteurs influençant le fonctionnement rénal qu'un patient en état critique [27-30, 68, 69]. La réponse rénale observée semble indépendante de la réponse ventilatoire et hémodynamique à l'hypoxémie ainsi que du maintien de l'équilibre acido-basique. Ces trois paramètres physiopathologiques n'ayant pas varié significativement au cours des trois périodes d'oxygénation.

Dans notre « modèle » d'agression hypoxémique nous avons pu montrer qu'il était possible d'enregistrer une variation de l'index de résistance, ceci malgré tous les facteurs potentiels influant la valeur de cet index chez un patient de réanimation. La variation de l'index de résistance semble encore une fois indépendante de l'hémodynamique systémique. Malgré toutes les limites décrites à l'interprétation de cet index, il est séduisant d'envisager qu'il puisse réellement détecter précocement une réponse vasomotrice rénale à une agression.

L'augmentation rapide et réversible de l'index de résistance que nous avons retrouvée suggère que les mécanismes en cause sont bien d'origine vasomotrice. Le Doppler pourrait cependant identifier des phénomènes non liés à une modification de la vasomotricité, par exemple, la formation d'un œdème interstitiel lié à l'hypoxie modifiant le calibre vasculaire. Certains auteurs ont suggéré que l'œdème interstitiel pouvait expliquer l'association entre une valeur élevée de l'index de résistance et IRA non

réversible [371]. Si deux heures d'exposition pourrait, en théorie, suffire à la mise en route de phénomènes inflammatoires, le délai pour la réversibilité de cet œdème n'est probablement pas compatible avec la rapidité (2 h) du retour de l'index de résistance à l'état basal. La performance du Doppler pour la détection précoce d'une réponse rénale reste à évaluer avec d'autres types d'agressions, ischémiques ou non.

Si le Doppler permet de détecter un phénomène d'origine vasculaire, il est cependant difficile de préciser s'il s'agit d'une réponse corticale, médullaire ou les deux. Les réponses vasculaires corticale et médullaire à l'agression pourraient être différentes [82]. L'index de résistance est mesuré au niveau des artères inter-lobaires et arquées, et donc en amont ou au niveau de la naissance des artérioles afférentes des glomérules juxta-médullaires. Le site de mesure ne permet pas non plus de déterminer la localisation pré ou post glomérulaire de la réponse vasculaire observée. Puisque 90% du débit sanguin rénal est à destination de la corticale la réponse corticale pourrait être prédominante dans les modifications rapides observées [82].

La réponse rénale à l'hypoxémie que nous avons observée comporte une augmentation du débit de filtration glomérulaire approché par la clairance de la créatinine mesurée. Son interprétation doit cependant rester prudente sur une période si courte et en l'absence de période de « lavage ». Il est cependant possible que les modifications d'index de résistance observées concernent la vasomotricité post-glomérulaire, puisqu'une vasoconstriction de l'artériole efférente augmente la pression de perfusion glomérulaire et potentiellement le DFG [334]. Il faut cependant souligner le faible degré de variation de l'index de résistance que nous avons noté dans ce contexte d'hypoxémie (0,73 vs. 0,78 entre état basal et période hypoxémique).

Nos résultats posent la question des mécanismes physiopathologiques de la réponse rénale à l'hypoxie chez un patient en état critique. L'augmentation rapide de la diurèse dans notre étude pourrait témoigner des mécanismes adaptatifs pour favoriser l'hémoconcentration et donc l'augmentation du transport artériel en oxygène [312]. La crise polyurique bien décrite en altitude est également un mécanisme d'adaptation volumétrique en réponse à l'HTAP hypoxique que nous n'avons cependant pas observée dans notre étude [312]. L'analyse des modifications de l'excrétion urinaire de sodium est

cependant rendue difficile du fait de l'augmentation de la clairance de la créatinine et donc d'une augmentation potentielle de la charge sodée au niveau tubulaire. L'analyse de la FeNa retrouve une élévation durant la phase d'hypoxémie, mais non significative, suggérant tout de même une diminution de la réabsorption du sodium. Cependant, cette tendance à l'augmentation de la FeNa n'était pas réversible. Dans notre étude l'hypoxémie ne semble pas induire d'anomalie tubulaire fonctionnelle. La capacité de concentration des urines semble préservée avec une osmolarité inchangée. L'absence d'effet net de l'hypoxémie sur la natriurèse pourrait être liée à la durée relativement courte de l'exposition à l'hypoxie. Cet effet est en général rapporté pour des hypoxémies de 3 à 6h [28].

Les rôles respectifs de l'activation du système sympathique par l'hypoxémie, la stimulation hormonale et la sécrétion d'agents vasoactifs restent à déterminer. Plusieurs hormones ont été impliquées dans la réponse observée lors d'exposition à une hypoxémie. La perfusion de solutés pauvres en oxygène dans la carotide d'animaux sous anesthésie générale reproduit une réponse diurétique [317]. Cette dernière est abolie par la dénervation carotidienne, mais ne l'est ni par la curarisation ni par la dénervation rénale [317]. Ainsi, des mécanismes hormonaux semblent être en cause, au premier plan desquels pourraient intervenir les hormones responsables de l'homéostasie de l'eau et du sel. L'adénosine, ou encore l'endothéline-1 pourraient jouer un rôle important dans la réponse rénale diurétique et vasculaire [28, 319, 329].

Si une hypoxie modérée et de courte durée est capable d'induire des modifications de la fonction et de la vascularisation rénale cela pose la question de l'impact d'une hypoxémie plus prolongée sur l'apparition d'une IRA. L'exposition de nos patients à deux heures d'hypoxémie modérée n'était pas associée à une augmentation de la sécrétion urinaire de Cystatine C suggérant l'absence de lésions tubulaires induites par l'hypoxie rénale. Bien que nos patients fussent en état critique ils étaient tous hémodynamiquement stabilisés. L'exposition à une hypoxie altère l'autorégulation du DSR [112], son association à une hypo perfusion rénale pourrait avoir des conséquences fonctionnelles et lésionnelles plus sévères, y compris à court terme.

Nos résultats incitent donc à évaluer plus précisément le bénéfice pulmonaire à l'utilisation d'un niveau de FiO_2 bas au cours du SDRA comparé au risque rénal d'une hypoxémie prolongée.

V. Evaluation du mécanisme et du pronostic de l'IRA chez le malade ventilé

Trois stades d'insuffisance rénale aiguë sont classiquement décrits [74]:

- 1) L'IRA « pré pré » rénale durant lequel les mécanismes d'autorégulation du DSR sont activés permettant un maintien du DFG
- 2) L'IRA pré rénale (ou fonctionnelle) comportant des anomalies de la perfusion rénale qui ne sont plus compensées et entraînent une baisse du DFG, le plus souvent modérée. La fonction et la structure tubulaire sont préservées. Une correction rapide des anomalies de la perfusion permet, à ce stade, de restaurer le DFG *ad integrum*.
- 3) L'IRA rénale (ou organique) comporte des lésions établies avec une baisse profonde du DFG et le plus souvent une anurie. La fonction et la structure tubulaire sont altérées. La restauration du DFG ne dépend plus uniquement de la normalisation des anomalies de perfusion mais aussi de la réversibilité des lésions. La récupération est donc beaucoup plus lente, classiquement de 3 à 4 semaines.

Cette classification est totalement arbitraire car l'IRA est un *continuum* et ces trois stades peuvent coexister [14, 15]. En pratique clinique l'évaluation du mécanisme et de la sévérité d'une IRA repose sur la mesure du DFG et l'évaluation de la fonction tubulaire basées sur la mesure de marqueurs biochimiques urinaires [14, 15, 372]. Ces méthodes ont pourtant des limites importantes et elles n'ont pas été évaluées chez les patients en état instable.

1. Limites à la mesure du DFG

Malgré les avancées récentes vers une définition consensuelle de l'IRA, les outils d'évaluation de la fonction rénale à notre disposition restent soit inapplicables en pratique quotidienne, soit très imparfaits. Une mesure fiable du DFG nécessite l'évaluation de la clairance d'un marqueur exogène, qui ne soit ni sécrété ni réabsorbé par le tubule [inuline, isotope ($\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$ ou ^{125}I -iothalamate) ou produit de contraste iodé (Iohexol)], ainsi que des prélèvements multiples. Ces méthodes ne sont pas applicables dans la pratique clinique de la réanimation. La créatinine plasmatique reste donc le moyen le plus simple d'approcher le DFG. Cependant, plusieurs limites à l'utilisation de la créatininémie que nous avons décrites en introduction de ce travail

doivent être connues. De plus, bien que théoriquement uniquement filtrée, elle est en fait sécrétée par le tube contourné distal, sécrétion pouvant atteindre jusqu'à 50% de la fraction filtrée en cas d'insuffisance rénale [373].

En dehors de la réanimation, plusieurs formules ont été proposées afin d'évaluer la filtration glomérulaire à partir de la créatinine plasmatique, de l'âge, et parfois du poids, du sexe ou de l'origine ethnique [215]. Elles nécessitent cependant d'utiliser un chiffre de créatininémie à l'équilibre, ce qui n'est que rarement le cas en réanimation [374]. Ceci explique probablement la très faible corrélation entre clairance de la créatinine estimée par les formules précédentes et clairance mesurée par le rapport [(créatinine urinaire x volume)/créatinine plasmatique], même si ce dernier n'est pas exempt de limites (mesure du temps de recueil, variabilités de la fonction rénale au cours du nyctémère) [375].

2. Limites à l'évaluation de la fonction tubulaire

Comme précisé plus haut, en cas de baisse de la perfusion rénale, des mécanismes d'autorégulation permettent le maintien de la pression glomérulaire. Lorsque cette autorégulation est prise en défaut, la réponse rénale évolue vers une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, une sécrétion d'hormone antidiurétique, et une activation du système sympathique [15]. Ces mécanismes « adaptatifs » conduisent à une vasoconstriction artériolaire associée à une réabsorption d'eau et de sodium au niveau du tubule contourné proximal afin de maintenir le volume extracellulaire. Les conséquences de cette réponse sur les données dérivées du ionogramme urinaire sont connues depuis plus de soixante ans. Ainsi, La réabsorption du sodium entraîne une diminution des concentrations urinaires et de la fraction excrétée en sodium (FeNa) [15]. De même, l'action de l'hormone antidiurétique augmente la concentration urinaire en urée et en créatinine [376]. Ces modifications ont été utilisées dans un premier temps afin de distinguer les patients présentant une réduction du DFG potentiellement réversible à court terme avec une fonction tubulaire intègre, de ceux associant dysfonction tubulaire ou lésions anatomo-pathologiques installées. En effet, les éventuelles lésions anatomopathologiques observées dans les modèles d'agression par ischémie-reperfusion ou par hypoxémie surviennent au niveau tubulaire proximal [377]. En cas de troubles fonctionnels ou lésionnels tubulaires, ce mécanisme adaptatif n'est

plus efficace, et on observe une diminution de la réabsorption d'eau et de sodium [378]. Plusieurs études ont évalué la performance des modifications de la composition des urines pour distinguer le mécanisme de l'IRA [379, 380]. Plusieurs indices composites ont été proposés (tableau 3). Il a été suggéré que la fraction excrétée du sodium serait l'indice le plus performant [380, 381].

Tableau 3- Indices proposés pour distinguer une IRA avec baisse transitoire du DFG d'une IRA avec lésions anatomo-pathologiques.

Indices usuels
Na/K urinaire < 1
Urée / Créat. Plasmatique > 100
Créatinine urinaire / Créatinine plasmatique > 40
Urée urinaire / Urée plasmatique > 10
FeNa < 1%
FeUrée < 35%

Calcul de la fraction excrétée du sodium (FeNa, %) = $[U/P \text{ Na}] \times [P/U \text{ Créat.}] \times 100$

Calcul de la fraction excrétée de l'urée (FeUrée, %) = $[U/P \text{ Urée}] \times [P/U \text{ Créat.}] \times 100$

Il existe cependant plusieurs limites à l'utilisation de ces indices. Une modification de la composition des urines peut survenir en réponse à l'agression rénale en elle-même. Ceci est bien documenté dans certains modèles expérimentaux et particulièrement vrai en ce qui concerne la réponse rénale au sepsis [378, 382]. Ils ne seraient donc pas seulement témoins du mécanisme conduisant à une diminution du DFG, mais aussi témoins du contexte de l'agression. Ceci est souligné par de nombreux modèles d'IRA non rapidement réversibles (néphropathies liées aux produits de contraste iodés, aux

aminosides ou à une rhabdomyolyse), où coexistent dysfonctions tubulaires et atteintes anatomo-pathologiques avec une réabsorption d'eau et de sodium préservée [15]. Enfin, l'utilisation de diurétiques, l'existence d'une hypovolémie, une diminution des apports en sodium sont des facteurs confondants à prendre en compte pour l'interprétation des indices urinaires dérivés de la réabsorption du sodium [15]. De même une anomalie de l'équilibre acido-basique peut modifier la réabsorption du sodium du fait des co-transporteurs Na/HCO_3 situés au niveau du tubule proximal. Ces limites ont amené certains auteurs à proposer l'utilisation de la fraction excrétée de l'urée pour différencier les agressions rénales avec baisse transitoire du DFG, des atteintes avec anomalies anatomo-pathologiques [376, 383]. La performance de ces différents indices chez les patients de réanimation ou ayant un sepsis est cependant insuffisamment validée [382]. Enfin l'utilisation de ces indices nécessite que la diurèse soit conservée ce qui n'est le cas que dans moins d'un tiers des IRA chez les patients les plus critiques [96].

3. Intérêt de l'évaluation de la réponse hémodynamique intrarénale à l'agression

Plusieurs expérimentations montrent que la mise en jeu des phénomènes vasculaires après une agression rénale est immédiate avec l'activation du rétro-contrôle tubulo-glomérulaire aboutissant à une vasoconstriction artériolaire [75]. Dans l'étude n°4 nous avons montré que le Doppler permettait de détecter précocement cette réponse vasculaire lors d'une hypoxémie. En plus de sa capacité à détecter la présence d'une agression, l'index de résistance pourrait être utile pour caractériser la sévérité de cette agression. La valeur de l'index de résistance pourrait être un reflet de l'intensité de la vasoconstriction et/ou de la pression parenchymateuse en cas d'œdème interstitiel inflammatoire. Plusieurs éléments permettent de suggérer que la valeur de l'index de résistance soit associée au pronostic rénal.

Une étude récente chez des patients en choc septique retrouve que la valeur de l'index de résistance à l'admission en réanimation permet de prédire la survenue d'une IRA et sa sévérité à J5 selon la classification RIFLE [118]. L'index de résistance était significativement plus élevé à l'admission chez les patients développant une IRA de la classe « Injury » et « Failure » mais pas de la classe « Risk ».

Trois études préliminaires ont suggéré que l'index de résistance pourrait permettre de prédire le mécanisme fonctionnel ou organique de l'atteinte rénale au cours de l'IRA [384-386]. Celle réalisée en réanimation comparait trois groupes de patients avec une fonction rénale normale, une IRA dite transitoire et une IRA organique [386]. Les résistances artériolaires mesurées par le Doppler étaient les plus élevées chez les patients avec une IRA organique. Le moment de la mesure Doppler et la définition de l'IRA n'étaient cependant pas précisés. De façon intéressante les auteurs observaient un retour des résistances à une valeur normale au moment de la récupération de l'IRA. L'étude la plus large menée hors de la réanimation chez une centaine de patients retrouvait un index de résistance à $0,85 \pm 0,06$ en cas de nécrose tubulaire aiguë, $0,74 \pm 0,13$ en cas d'IRA organique autre qu'une nécrose tubulaire et $0,67 \pm 0,09$ en cas d'IRA pré rénale [385]. Les auteurs notaient aussi que l'index de résistance était plus élevé chez les patients avec un syndrome hépato rénal classés dans le groupe IRA pré rénale. L'aire sous la courbe ROC était de 0,87 pour prédire une IRA par nécrose tubulaire aiguë en utilisant une valeur d'index de résistance supérieure à 0,75.

L'index de résistance a également une valeur pronostique pour l'évolution de l'insuffisance rénale au cours de la transplantation [362]. Chez les insuffisants rénaux chroniques, il est indépendamment lié à la progression de la dysfonction rénale ce qui est un argument supplémentaire pour suggérer qu'il soit un reflet de la sévérité des lésions rénales [363, 387].

Etude 5: Performance de l'index de résistance évalué par méthode Doppler pour la prédiction de la réversibilité d'une IRA

Diagnostic Accuracy of Doppler Renal Resistive Index for Reversibility of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients

Michael DARMON, MD;^{1,3,4} Frédérique SCHORTGEN, MD;^{1,3} Frederic VARGAS, MD, PhD;^{1,3}
Aissam LIAZYDI, MSc;^{2,3} Benoît SCHLEMMER, MD;^{4,5} Christian BRUN-BUISSON, MD;^{1,2,3}
Laurent BROCHARD, MD^{1,2,3}

1. Medical Intensive Care Unit, AP-HP, Centre hospitalier Albert Chenevier - Henri Mondor, Créteil, France
2. Université Paris-Est Créteil, Créteil, France
3. INSERM Unit 955, Créteil, France
4. Medical Intensive Care Unit, Saint-Louis University Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France
5. Paris-7 Paris-Diderot University, Paris, France

Résumé de l'étude

Cette cinquième étude a eu pour objet d'évaluer la performance du Doppler rénal, comparée aux indices urinaires biochimiques actuellement recommandés, pour prédire la réversibilité d'une atteinte rénale. L'index de résistance évalué par le Doppler a été proposé comme un outil pour étudier la vascularisation intrarénale et, par-là même, diagnostiquer précocement les conséquences d'une agression rénale. L'élévation de l'index de résistance pourrait permettre de prédire la persistance d'une IRA et donc sa sévérité. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la performance de cet index pour détecter les patients ayant une réduction rapidement réversible du DFG des patients avec une IRA prolongée. Pour des raisons de faisabilité, cette étude a été menée dans une cohorte monocentrique de patients. Cinquante-et-un patients admis en réanimation, nécessitant la ventilation artificielle et ayant un rythme sinusal, ont été inclus. L'insuffisance rénale était définie selon les critères de l'AKIN [5]. Les patients ayant une insuffisance rénale chronique stade 3 ou 4 ont été exclus de cette étude, de même que les patients ayant une insuffisance rénale aiguë obstructive. La baisse transitoire du DFG (ou IRA transitoire) était définie par l'association d'une IRA, d'une cause d'hypoperfusion et d'une récupération de la fonction rénale dans les trois jours. Une analyse multivariée a été réalisée afin de s'assurer que les différences de l'index de résistance observées n'étaient pas liées à des variables confondantes. Pour ce faire nous avons réalisé une régression logistique multiple conditionnelle, afin d'identifier les variables associées à la survenue d'une insuffisance rénale persistante.

Parmi les 51 patients inclus, 16 n'avaient pas d'insuffisance rénale, 13 avaient une IRA transitoire et 22 une IRA persistante. L'index de résistance était respectivement de 0,71 (IQR 0,66-0,77), 0,71 (IQR 0,62-0,77) et 0,82 (IQR 0,80-0,89) chez les patients sans IRA, avec une IRA transitoire et avec une IRA persistante ($P < 0,0001$). L'index de résistance s'est avéré plus performant que les indices urinaires classiques pour prédire le caractère rapidement réversible ou non de l'IRA avec une aire sous la courbe ROC de 0,91 (intervalle de confiance 95% : 0,83-0,99; $P < 0,0001$). Seul le rapport U/P urée < 10 avait une prédiction similaire à l'index de résistance. Un index de résistance $> 0,795$ avait une sensibilité de 92% et une spécificité de 85% pour le diagnostic d'IRA persistante. En analyse par régression logistique, un index de résistance $> 0,795$ (odds ratio, 28,2 ; IC95%,

4-198) et la sévérité clinique évaluée par le score LOD (odds ratio, 1,85 /point ; IC95%, 1,20-2,85) étaient indépendamment prédictifs du caractère persistant de l'IRA.

Nous avons par la suite essayé de nous assurer de la robustesse de nos résultats. L'âge, la fréquence cardiaque ou la pression artérielle moyenne étaient corrélés à l'index de résistance dans cette étude. Nous avons donc forcé ces variables dans le modèle final de régression logistique. Ces variables ne modifiaient pas la performance du Doppler suggérant qu'un index de résistance élevé était associé à la persistance de l'IRA, indépendamment de ces facteurs confondants.

De même, nous avons évalué la performance de l'index de résistance dans plusieurs sous-groupes de patients : patients âgés de plus ou de moins de 62 ans (médiane dans notre étude), selon le degré d'oligurie ou le degré d'élévation de la créatinine plasmatique. L'index de résistance ne différait pas au sein des différents sous-groupes étudiés. Cette analyse confirmait ainsi sa robustesse pour le diagnostic d'IRA persistante.

Cette étude, bien que préliminaire, suggère que l'index de résistance rénal mesuré par le Doppler permet de prédire la réversibilité de l'IRA et donc de distinguer les atteintes transitoires des atteintes persistantes. Cette étude montre par ailleurs la faible performance de la plupart des indices dérivés du ionogramme urinaire.

Michael Darmon
Frédérique Schortgen
Frederic Vargas
Aissam Liazydi
Benoît Schlemmer
Christian Brun-Buisson
Laurent Brochard

Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients

Received: 19 January 2010
Accepted: 17 August 2010
Published online: 23 September 2010
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2010

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-010-2050-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

F. Schortgen · F. Vargas ·
C. Brun-Buisson · L. Brochard
Medical Intensive Care Unit, Centre
hospitalier Albert Chenevier-Henri Mondor,
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
(AP-HP), Créteil, France

M. Darmon · A. Liazydi ·
C. Brun-Buisson · L. Brochard
Université Paris-Est Créteil, Créteil, France

M. Darmon · F. Schortgen · F. Vargas ·
A. Liazydi · C. Brun-Buisson · L. Brochard
INSERM Unit 955, Créteil, France

M. Darmon (✉) · B. Schlemmer
Medical Intensive Care Unit,
Saint-Louis University Hospital,
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris,
1 avenue Claude Vellefaux,
75010 Paris, France
e-mail: michael.darmon@sls.aphp.fr
Tel.: +33-142-499423
Fax: +33-142-499426

B. Schlemmer
Paris-7 Paris-Diderot University,
Paris, France

M. Darmon
Medical ICU, Saint-Etienne University
Hospital and Saint-Etienne Medical School,
Saint-Etienne, France

M. Darmon
Thrombosis Research Group, EA 3065,
Saint-Etienne University Hospital
and Saint-Etienne Medical School,
Saint-Etienne, France

Abstract *Objectives:* Diagnosing persistent acute kidney injury (AKI) as opposed to transient AKI in critically ill patients may help physicians in making treatment decisions. This diagnosis relies chiefly on urinary indices, which may be of limited value or difficult to obtain. We assessed the performance of the Doppler renal resistive index (RI) in diagnosing persistent AKI. *Design:* Prospective observational study. *Setting:* Twenty-four-bed medical intensive care unit in a university hospital. *Patients:* Consecutive patients requiring mechanical ventilation, without severe chronic renal dysfunction or receiving diuretic therapy. *Definitions:* Persistent AKI was defined as AKI lasting longer than 3 days. AKI resolving within 3 days in a patient with a cause of renal hypoperfusion was considered to be transient AKI. Results are reported as median values with interquartile range (IQR). *Measurements and main results:* Of the 51 patients enrolled in the study, 16 had no AKI, 13 had

transient AKI, and 22 had persistent AKI. The RI was 0.71 (0.66–0.77) in the no-AKI group, 0.71 (0.62–0.77) in the transient AKI group, and 0.82 (0.80–0.89) in the persistent AKI group ($P < 0.0001$). The RI was better than urinary indices for diagnosing persistent AKI. The area under the RI ROC curve was 0.91 [95% confidence interval (95% CI) 0.83–0.99; $P < 0.0001$]. An RI > 0.795 had a 92% sensitivity and 85% specificity for persistent AKI. Logistic regression analysis revealed that an RI > 0.795 [odds ratio (OR) 28.2; 95% CI 4.0–198] and a higher logistic organ dysfunction score (OR 1.85/point; 95% CI 1.20–2.85) predicted persistent AKI. *Conclusion:* These preliminary results suggest that Doppler renal RI may be a promising tool for predicting the reversibility of AKI in critically ill patients.

Keywords Kidney failure · Acute · Intensive care units · Doppler · Mechanical ventilation · Sensitivity · Specificity

Abbreviations

AKI Acute kidney injury
ICU Intensive care unit
MV Mechanical ventilation
RI Doppler-based renal resistive index

Introduction

Acute kidney injury (AKI), which develops in up to 50% of critically ill patients, is associated with an increased risk of death [1–3]. After excluding obstructive renal failure, the causes of AKI can be roughly divided into two categories, namely, prerenal and intrinsic [4]. Prerenal AKI results from decreased renal perfusion and is rapidly reversible, whereas intrinsic AKI is characterized by structural renal damage responsible for longer lasting renal dysfunction. In critically ill patients, the leading cause of persistent AKI is acute tubular necrosis [4, 5]. It is usually assumed that there is a pathophysiological continuum from transient AKI to acute tubular necrosis [4, 5] and, as such, prompt recognition of transient AKI followed by the rapid restoration of renal perfusion may prevent or attenuate acute tubular necrosis [6]. In patients with established acute tubular necrosis, avoiding potentially deleterious interventions, limiting fluids, and promptly starting renal replacement therapy (RRT) may improve patient outcomes [7, 8]. Distinguishing transient AKI from persistent AKI is therefore of clinical relevance, thus stressing the need for criteria to predict its reversibility.

The presence of a cause for renal hypoperfusion is common in critically ill patients and unreliable for ruling out persistent AKI. The diagnosis of persistent AKI relies on urinary biochemical indices or urine output and its normalization [4, 5, 9–14]. Determination of the renal resistive index (RI) by Doppler sonography has also been suggested as a means of diagnosing acute tubular necrosis. RI is an index of resistance to flow distal to the point of sampling, with a lower RI being associated with less resistance to flow. In a rabbit model, early renal RI elevation has been observed to be associated with acute tubular necrosis [15]. Clinical data from the 1990s suggest that the RI might help physicians in distinguishing acute tubular necrosis from transient failure [16–18]. A study in patients with septic shock indicated that RI might actually predict the occurrence of AKI [19].

We hypothesized that Doppler renal RI may help physicians diagnose established persistent AKI in critically ill patients. Our primary objective was to evaluate the performance of Doppler renal RI in diagnosing persistent AKI in critically ill patients requiring mechanical ventilation. Our secondary objective was to compare the diagnostic accuracy of RI to that of the usual urinary indices.

Patients and methods

Patients

The study was approved by our institutional review board, which waived the need for signed informed consent.

A printed information sheet was, however, given to each patient's next of kin, and none refused to participate.

We studied consecutive mechanically ventilated patients. In the 24-bed medical intensive care unit (ICU) of our teaching hospital, we screened each consecutive patient who required mechanical ventilation. Non-inclusion criteria were age <18 years, pregnancy, or patients currently recovering from an AKI at the time of inclusion. Patients with suspected or confirmed obstructive renal failure, arrhythmia, and known renal artery stenosis were excluded from this study since the RI may be modified by these conditions. Severe chronic renal failure was also a cause for non-inclusion, as defined by a basal creatinine clearance value <30 ml min⁻¹. Patients receiving mechanical ventilation for more than 72 h before inclusion and patients receiving diuretics were not included in this study.

Study protocol

Each patient was assessed as early as possible after being placed on mechanical ventilation and following hemodynamic stabilization (mean arterial pressure of at least 65 mmHg without the need for fluid bolus and/or start or increase in the dose of vasopressors or inotropic drugs within the last 6 h). Renal perfusion indices were measured using Doppler sonography. The investigator performing the measurements was not in charge of the patients, and the physicians in charge of the patients were unaware of the results of the Doppler. In addition, in accordance with our definitions, respective diagnoses of transient and persistent AKI were made 3 days after the Doppler measurement. The Doppler measurements were obtained from the right kidney in all but one patient. After visualization of the kidney in gray scale and color Doppler modes, the absence of signs of chronic renal damage was checked. An interlobar or arcuate artery was then selected, and measurements were obtained using pulse-wave Doppler. At least three readings were obtained from the selected arteries, and the mean of the corresponding three renal RI determinations was used for the study [20].

Definitions

For each patient, the presence of AKI was evaluated at the time of the study inclusion, i.e. time of RI measurement. AKI was defined according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification scheme [21] as either an increase in serum creatinine to $\geq 26.4 \mu\text{mol l}^{-1}$ (0.3 mg dl⁻¹) or by $\geq 150\%$ from baseline, or as urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $\geq 6 \text{ h}$. Additional information concerning the chosen definitions are given in the Online Supplementary Material.

Transient AKI was defined as AKI with a cause of renal hypoperfusion and recovery within 3 days after inclusion. Recovery from AKI was defined as urine output normalization and/or serum creatinine decrease by 50% and/or serum creatinine normalization to its measured or estimated baseline level [14, 22]. Persistent AKI was defined as persistent serum creatinine rise or oliguria after 3 days.

The logistic organ dysfunction (LOD) score [23] was calculated at study inclusion and the Knaus scale score at ICU admission [24]. Sepsis was diagnosed using the criteria developed by the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conferences [25]. Individual organ failure was defined as a LOD score >1 point for each system except AKI [23].

To limit biases due to a given definition of AKI, we also evaluated the diagnostic performance of Doppler sonography renal RI using several other definitions of AKI [26, 27].

Statistical analysis

The results are reported as medians and interquartile range (IQR) or as numbers and percentage. Categorical variables were compared using Fisher's exact test, and continuous variables were assessed using the nonparametric Wilcoxon test, Mann-Whitney test for pairwise comparisons, or Friedman test for comparisons across the three groups. Logistic regression analyses were performed to identify variables significantly associated with persistent AKI through estimation of the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (95% CI). Given the number of events (22 patients with persistent AKI), three variables were entered into the model (1 variable included in the model for 7 events) [28].

All tests were two-sided, and P values <0.05 were considered to be statistically significant. Statistical tests were performed using the SAS ver. 6.12 software package (SAS Institute, Cary, NC).

Additional information on the study protocol, definitions, and statistical analysis are given in the Online Supplementary Material.

Results

Study population

During the study period, 52 patients were eligible for enrollment in the study. All 52 patients were in stable clinical condition under continuous intravenous sedation with midazolam and fentanyl. Doppler sonography was not possible in one patient, leaving 51 patients for the study. The RI was measured in most of the patients on the day mechanical ventilation was initiated ($n = 42$). In

seven and two patients, the RI was measured on the second day and third day of mechanical ventilation, respectively. Table 1 lists the main characteristics of the patients.

Based on the definitions we applied, 16 (31%) patients had no AKI, 13 (26%) had transient AKI, and 22 (43%) had persistent AKI. Of the 35 patients with an AKI, 14 had an oliguria without an increase in serum creatinine, ten had only an increase in serum creatinine, and 11 had both an oliguria and an increase in serum creatinine. At the time of the study, no patient was receiving RRT. During the stay in the ICU, RRT was eventually required for 18 of the 22 patients with persistent AKI and for none of the 13 patients with transient AKI.

Performance of the renal RI for diagnosing persistent AKI

Median renal RI was 0.77 (0.71–0.82) overall, 0.71 (0.66–0.77) in patients without AKI, 0.71 (0.62–0.77) in patients with transient AKI, and 0.82 (0.80–0.89) in patients with persistent AKI ($P < 0.0001$). Figure 1 shows the distribution of RI values in each group.

The RI did not differ between patients without or with vasoactive drug therapy [0.75 (0.71–0.79) vs. 0.80 (0.70–0.84, respectively); $P = 0.28$].

The area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve for diagnosis of persistent AKI was 0.91 (95% CI 0.83–0.99; $P < 0.0001$) (Fig. 2). An RI > 0.795 predicted persistent AKI with 82% sensitivity and 92% specificity (Table 2); the positive likelihood ratio was 10.25 and the negative likelihood ratio 0.20. Thus, assuming a pretest probability of 50% (indicating full uncertainty), an RI value of ≥ 0.795 was associated with a post-test probability of 86% (Online Supplementary Material Fig. S1).

Patient's age slightly differed across groups. Consequently, a bivariate analysis was performed for assessing the performance of RI in younger versus older patients separated on the basis of median age (62 years). RI performance was similar in the two age groups (younger patients: ROC curve AUC 0.89, 95% CI 0.73–1; older patients: ROC curve AUC 0.91, 95% CI 0.78–1) (Fig. 3).

Stepwise logistic regression revealed that the factors predicting persistent AKI were RI > 0.795 (OR 28.2, 95% CI 4.0–198; $P = 0.001$) and the LOD score (OR 1.85 per point, 95% CI 1.20–2.85; $P = 0.05$). The model ROC curve AUC was 0.98 (95% CI 0.95–1.00), and the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit chi-square test result was 1.71 ($df = 8$, $P = 0.98$); the R^2 of the final model was 0.76. When age, mean arterial pressure, or heart rate was forced into the final model, the results remained unchanged. In the same way, when urea at inclusion or diuresis at inclusion were forced into the model, these variables were not selected, and the results of the model remained unchanged.

Table 1 Characteristics of patients without acute kidney injury (AKI), with transient AKI, or with persistent AKI

Patient characteristics	All patients (n = 51)	No AKI (n = 16)	Transient (n = 13)	Persistent (n = 22)	P value
Male gender	37 (73%)	11 (69%)	9 (69%)	17 (77%)	0.80
Age (years)	62 (48–72)	53 (42–54)	55 (47–70)	71 (62–75)	0.01
BMI (kg/m ²)	26 (23–28)	26 (22–27)	24 (23–26)	27 (26–29)	0.009
Knaus C or D [24]	27 (53%)	8 (50%)	7 (54%)	12 (54%)	0.08
LOD score at ICU admission [23]	7 (5–9)	6 (4–6)	6 (4–7)	9 (8–11)	<0.0001*
Time between MV and inclusion	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	0.99
Baseline creatinine (μmol/l)	88 (75–97)	82 (70–97)	90 (73–99)	88 (78–105)	0.47
Risk factors for AKI					
Moderate chronic kidney disease ^a	6 (12%)	0 (0%)	2 (14%)	4 (18%)	0.77
Sepsis	35 (69%)	10 (67%)	9 (64%)	16 (73%)	0.85
History of hypertension	27 (53%)	4 (25%)	7 (54%)	16 (73%)	0.02*
Diabetes	21 (41%)	5 (31%)	6 (46%)	10 (46%)	0.47
Characteristics at inclusion					
Heart rate (beats min ⁻¹)	102 (82–118)	95 (74–102)	113 (82–124)	101 (84–125)	0.22
Systolic arterial pressure (mmHg)	122 (107–138)	123 (113–137)	122 (105–136)	121 (103–142)	0.84
Mean arterial pressure (mmHg)	80 (71–90)	84 (79–91)	80 (71–98)	75 (67–88)	0.18
SpO ₂ (%)	98 (96–100)	98 (95–100)	99 (98–100)	98 (96–100)	0.89
Temperature (°C)	37.0 (36.3–37.8)	37.0 (36.6–38.1)	37.8 (36.9–38.0)	36.4 (36.0–7.3)	0.03*
Treatments at inclusion					
Need for vasoactive drugs	29 (57%)	5 (31%)	7 (54%)	17 (77%)	0.02*
Vasoactive drug dose (μg kg ⁻¹ min ⁻¹)	0.4 (0.1–1.3)	0.3 (0.1–0.5)	0.2 (0.1–1.0)	0.9 (0.2–1.4)	0.02*
Need for inotropic agent	3 (6%)	0	1 (7%)	2 (9%)	0.42
Vt (ml/kg PBW)	6.9 (6.1–9.4)	6.7 (5.9–8.8)	6.4 (5.9–7.4)	7.2 (6.2–8.2)	0.12
PEEP level (cmH ₂ O)	6.5 (5.0–10)	6.0 (3.5–9)	8.0 (6.0–13)	6.5 (5.0–10)	0.24
Respiratory system compliance (ml/cmH ₂ O ⁻¹)	31 (25–41)	38 (29–40)	26 (20–29)	33 (25–53)	0.03*
FiO ₂	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.7)	0.5 (0.4–0.6)	0.89
Renal function at inclusion					
Diuresis (ml kg ⁻¹ h ⁻¹)	0.51 (0.20–1.02)	0.93 (0.6–1.95)	0.35 (0.29–0.56)	0.20 (0.08–0.51)	0.0002*
Plasma urea (mmol l ⁻¹)	8.0 (5.3–14.3)	4.7 (3.3–7.4)	6.2 (5.6–10.5)	14.5 (11.6–18.5)	<0.0001
Serum creatinine (μmol l ⁻¹)	108 (76–198)	79 (61–98)	78 (70–127)	224 (156–251)	<0.0001
Urinary indices					
Urine Na/urine K	1.6 (0.7–2.5)	1.8 (0.8–4.4)	1.2 (0.2–1.8)	1.7 (0.8–2.6)	0.23
FENa (%)	0.9 (0.4–2.0)	0.8 (0.3–1.7)	0.6 (0.2–1.6)	1.6 (0.6–3.4)	0.11
FEUrea (%)	47 (24–63)	61 (49–74)	49 (41–57)	26 (17–40)	0.002*
U/P urea	15 (6–41)	38 (19–73)	37 (14–54)	5 (4–10)	<0.0001*
U/P creatinine	45 (20–77)	76 (29–119)	72 (24–90)	27 (12–56)	0.01*
Plasma urea/creatinine	69 (50–101)	63 (46–96)	93 (60–112)	69 (49–93)	0.47
Resistive index	0.77 (0.71–0.82)	0.71 (0.66–0.77)	0.71 (0.62–0.77)	0.82 (0.81–0.89)	<0.0001*

Results are expressed as the median with the interquartile range (IQR) given in parenthesis

Doppler sonography resistive index (RI) was calculated as the [(peak systolic velocity – minimum diastolic velocity)/peak systolic velocity]

AKI acute kidney injury, BMI body mass index (weight/height²), LOD logistic organ dysfunction score, which can range from 0 to 22, FiO₂ fraction of inspired oxygen, Vt tidal volume, PBW predicted body weight, PEEP positive end-expiratory pressure, FENa

fractional excretion of sodium [(urine sodium/blood sodium)/(urine creatinine/serum creatinine)] × 100, FEUrea fractional excretion of urea [(urine urea/plasma urea)/(urine creatinine/serum creatinine)] × 100, U/P urea urinary urea/plasma urea, U/P creatinine, urinary creatinine/serum creatinine

* Significant at P < 0.05. Values are for comparisons across the three patient groups

^a Chronic kidney disease was defined as a creatinine clearance before ICU admission of 30–60 ml min⁻¹

The performance of RI for diagnosing persistent AKI did not differ between the overall patient population and the subpopulation of patients with AKI (Table 2).

Urinary indices for diagnosing persistent AKI

The performances of the most commonly used urinary indices are reported in Table 2. The optimal cutoff for each index was used. Only a urinary urea over plasma

urea ratio smaller than 10 was useful, with an 89% sensitivity and 79% specificity for diagnosing persistent AKI (positive LH 4.24; negative LH 0.14).

We examined whether RI performance was also good in patients already presenting with frank oliguria or a high creatinine level (stage 3 AKI in the AKIN classification), and the results are presented on Fig. 4. Figure S2 and S3 in the Online Supplementary Material show the same results separately for patients with oliguria and for those with high creatinine levels.

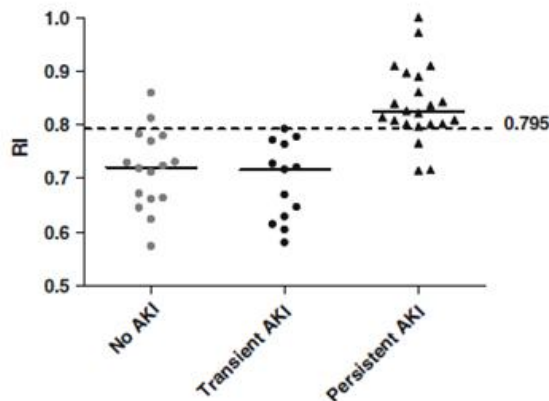


Fig. 1 Scatterplot of the Doppler sonography renal resistive index (RI) in the three groups of patients according to renal function, namely, absence of acute kidney injury (AKI), presence of pre-renal, or persistent AKI. The dotted line represents a RI of 0.795

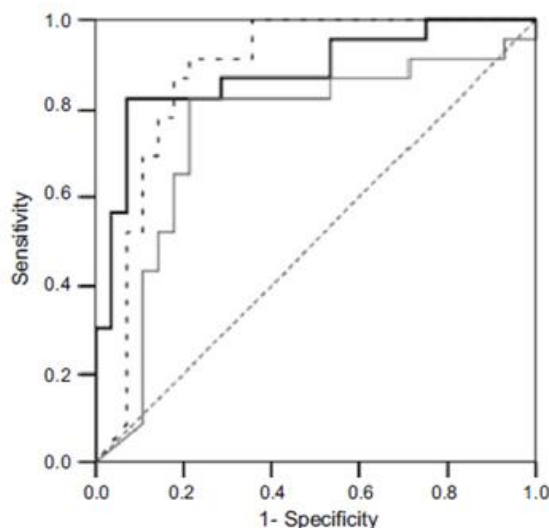


Fig. 2 Receiver-operating characteristic (ROC) curve depicting the ability of the RI (bold black line), urinary urea/plasma urea ratio (U/P urea; dotted black line), and fractional excretion of urea (FEUrea; gray line) to detect persistent AKI in the overall patient population. The ROC curve plots the proportion of true positives (Sensitivity) against the proportion of false positives ($1 - \text{Specificity}$) with various RI thresholds. Diagonal segments (dotted gray line) are produced by ties. The area under the ROC curve was 0.91 [95% confidence interval (96% CI) 0.83–0.99; $P < 0.0001$]

Performance of RI with different definitions of AKI

Defining AKI according to the first definition described by Bellomo et al. [27] or to the RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) criteria (any

stage) [26] did not change the performance of RI for diagnosing persistent AKI (Online Supplementary Material Table S1).

Additional information on RI or the performance of urinary indices is provided in the Online Supplementary Material.

Discussion

The results of this preliminary study revealed interesting information on the performance of Doppler sonography RI in distinguishing transient from persistent AKI in a selected population of mechanically ventilated critically ill patients. The performance of the Doppler RI was better than any other index in this study, whatever the severity of AKI assessed by plasma creatinine level and urine output.

Although RI variations may be influenced by systemic hemodynamic changes, they may also reflect variations in renal interstitial pressure, ureteral pressure, or intrarenal hemodynamics caused by renal tissue damage. Doppler sonography renal RI has been found to be reliable for evaluating renal resistance, but not renal blood flow [29]. The RI has been found to reflect the degree of renal damage in chronic renal diseases [30–32] or hypertension [33] and to be associated with the risk for developing posttransplantation renal dysfunction [34]. It has also been studied in patients with urethral obstruction [30]. While the RI may not be helpful in detecting the mechanism of intrinsic AKI, results from three clinical studies suggest that RI may help to differentiate prerenal from intrinsic AKI [16–18]. Of these studies, one included critically ill patients receiving mechanical ventilation [16]. However, in all three studies, prerenal AKI was defined solely based on physician judgment. In critically ill patients, RI may be useful for monitoring renal resistance during various hemodynamic disturbances [20, 35], and in patients with septic shock, RI may help to predict the occurrence of AKI [18]. Our results suggest that RI is potentially useful for diagnosing persistent AKI.

We did not retrieve any correlation between the use of vasopressors and RI. This result may be explained by several factors. First, many renal and systemic factors may influence RI, including renal vascular resistances and compliance, mean arterial pressure, pulse pressure index, and renal interstitial pressure [19, 36, 37]. Among those, arterial pressure and the pulse pressure index seem to have the highest influence on the RI value [19, 35–37]. In the same way, in patients receiving norepinephrine, RI is negatively correlated with mean arterial pressure and not correlated with the dose of norepinephrine [19, 35, 36]. These findings may suggest that the better the renal perfusion, the lower the RI, whatever vasopressor and dose is being used. Our study was, however, not designed to

Table 2 Performance of usual urinary indices and of the Doppler sonography RI for predicting persistent AKI in the overall population and among patients with AKI

Performance	Na/K <1	FE _{Na} >1%	U/P urea <10	U/P creatinine <40	P urea/creatinine >65	FE _{Urea} >35%	RI >0.795
Overall population (prevalence of persistent AKI, 42%)							
Sensitivity (%)	0.70	0.65	0.89	0.70	0.65	0.40	0.82
Specificity (%)	0.37	0.65	0.79	0.69	0.50	0.93	0.92
Positive predictive value	0.46	0.58	0.76	0.63	0.48	0.81	0.89
Negative predictive value	0.64	0.71	0.90	0.75	0.66	0.62	0.87
Positive likelihood ratio	1.11	1.86	4.24	2.26	1.30	5.71	10.25
Negative likelihood ratio	0.81	0.54	0.14	0.43	0.70	0.65	0.20
Youden's index	0.07	0.30	0.68	0.39	0.15	0.33	0.74
AUC ROC curve ^a	0.51 (0.37–0.68)	0.67 (0.51–0.83)	0.90 (0.82–0.96)	0.76 (0.63–0.90)	0.54 (0.37–0.69)	0.87 (0.66–0.96)	0.91 (0.83–0.99)
Patients with AKI (prevalence of persistent AKI, 63%)							
Sensitivity (%)	0.68	0.68	0.87	0.64	0.66	0.42	0.81
Specificity (%)	0.40	0.66	0.79	0.73	0.57	0.78	0.93
Positive predictive value	0.66	0.77	0.88	0.80	0.70	0.76	0.95
Negative predictive value	0.42	0.54	0.78	0.54	0.51	0.44	0.74
Positive likelihood ratio	1.13	2.00	4.14	2.37	1.53	1.91	11.57
Negative likelihood ratio	0.80	0.48	0.16	0.49	0.57	0.74	0.20
Youden's index	0.08	0.34	0.66	0.37	0.22	0.20	0.74
AUC ROC curve ^a	0.56 (0.36–0.74)	0.76 (0.59–0.94)	0.92 (0.78–1.00)	0.81 (0.66–0.99)	0.53 (0.32–0.74)	0.77 (0.79–0.94)	0.92 (0.81–1.00)

See footnotes to Table 1 for definition of indices and associated calculations

^a Area under the curve receiver-operating characteristic. Values are given as the median with the IQR in parenthesis

evaluate the influence of vasopressors on RI, and further studies are needed to confirm this finding.

We found that the usual urinary indices performed poorly in terms of diagnosing persistent AKI in critically ill patients. The combination of urinary indices and clinical criteria used as the reference standard for differentiating transient from persistent AKI has been found to be unreliable in the ICU setting [4, 5, 13]. However, few studies to date have specifically assessed urinary indices in critically ill patients [13, 38]. In one study, sensitivity and specificity were usually poor, particularly for the Na/K ratio [13], which is in keeping with our findings. FE_{Urea} has performed inconsistently in terms of diagnosing persistent AKI [9, 38], and our study raises further doubt on its performance. Indeed, the FE_{Urea} in our study was lowest in the patients with persistent AKI, a result that is at variance with previous data [9]. However, our definition of transient AKI, based mainly on reversibility within 3 days [14], differed from those used in earlier studies, which included the history, physical findings and, in some cases, several urinary indices [9, 17, 34]. This may contribute to explain the discrepancies between our results and previous data. As such, our results need to be confirmed by a larger study in a non-selected population of critically ill patients.

In our patients with transient AKI, the AKIN classification criterion for AKI applied most often was that of oliguria in comparison to serum creatinine elevation [39]. As a result, serum creatinine (and urea) values were higher in our patients with persistent AKI than in those with transient AKI. This finding is in accordance with those reported previously [9, 38]. High serum creatinine is not usually considered to be a marker for persistent AKI. In our study, both serum creatinine and serum urea were good predictors of persistent AKI despite significant overlap between the two AKI groups. For example, a serum creatinine level of $\geq 140 \mu\text{mol l}^{-1}$ (optimal cutoff) had an 81% sensitivity and 79% specificity for persistent AKI. Future studies may help confirm this finding. One of the problems with a high creatinine level at ICU admission is that it may often be difficult to determine to what extent it reflects the presence of a chronic kidney disease. Interestingly, in patients with the highest serum creatinine levels at inclusion and/or severe oliguria (i.e., stage 3 from the AKIN definition), the RI remained significantly higher in persistent AKI (Fig. 4).

Patients at high risk for persistent AKI may have elevated RI values before the onset of their clinical illness. In our population, patients with persistent AKI were significantly older than those with transient AKI. Age and preexisting chronic renal failure may influence the RI and/or be a risk factor for persistent AKI. However, in our study, the baseline serum creatinine level was not significantly higher in patients who had persistent AKI, and the RI performed similarly in patients younger and older than the median age of 62 years. Furthermore, our results

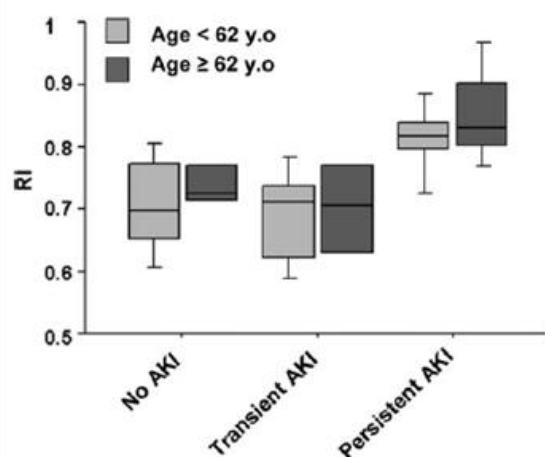


Fig. 3 Boxplots of the RI in each of the three groups (see Fig. 1) according to renal function and separated by age. *Light-gray boxplots* Younger patients (age <62 years), *dark-gray boxplots* older patients (age ≥62 years)

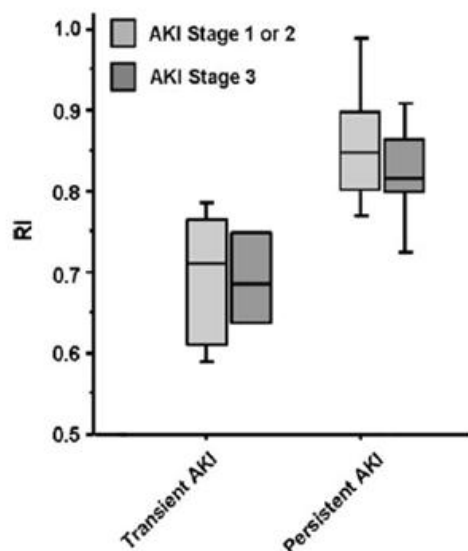


Fig. 4 Boxplots of the RI in each of the three groups (see Fig. 1) according to renal function and separated by severity of the AKI. *Light-gray boxplots* RI in patients with a stage 1 or 2 AKI [an increase in serum creatinine $\geq 26.4 \mu\text{mol l}^{-1}$ (0.3 mg dl^{-1}) or by $\geq 150\%$ from baseline, or as urine output $< 0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $\geq 6 \text{ h}$], *dark-gray boxplots* RI in patients with stage 3 AKI [an increase in serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol l}^{-1}$ or by $\geq 300\%$ from baseline, or as urine output $< 0.3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for 6 h or more] [21]

are in accordance those of previous studies performed outside the ICU [16–18]. We defined persistent AKI as AKI lasting more than 3 days [14]. Our definition has the advantage of being objective and dynamic. Indeed,

although not studied here, one may suppose that distinguishing patients with reversible AKI from persistent AKI may help intensivists to choose the best treatment, namely, aggressive correction of renal hypoperfusion (e.g., fluids, catecholamine) to protect kidney function in patients with transient AKI versus fluid limitation and early RRT in those with persistent AKI [6–8].

Our study has several limitations. It is a single-center study and performed in a population of selected patients at high risk of developing AKI. Although the RI was measured the day on which mechanical ventilation was initiated in most of the patients, in nine patients it was measured the second or the third day of mechanical ventilation. A true blinding to the clinical condition of the patient at the time of RI measurement seems to be almost impossible. To limit a possible bias, the investigator who performed Doppler was not in charge of the patients. Also, the classification between transient and persistent AKI was not performed at the time of the RI measurement, but 3 days later, and was based on predefined criteria.

In addition, potential variations of RI across operators were not evaluated in this study. Another limitation may be the inability of renal Doppler to distinguish between predicting the occurrence of an AKI and identifying risk factors for developing AKI [19]. Indeed, although our results suggest that RI may help in differentiating transient from persistent AKI, we cannot eliminate the hypothesis that this association may be due to the fact that patients with a high RI (i.e., low vascular compliance or chronic kidney disease) are more prone to develop persistent AKI. We tried to control for confounding factors which could also be risk factors by performing logistic regression and still found the Doppler RI to be an accurate predictor. Also, the RI threshold found has not been prospectively validated. Despite these limitations, and although additional studies are needed in larger and less selected populations, our results indicate that Doppler sonography RI may be helpful diagnostic tool in critically ill patients.

In summary, we found that Doppler sonography RI values of > 0.795 predicted persistent AKI with a good sensitivity and specificity in critically ill patients receiving mechanical ventilation. Determination of the Doppler sonography RI is feasible and may help to diagnose persistent AKI. Our results suggest that a single Doppler measurement may prove to be helpful in predicting the potential for reversibility of AKI in critically ill patients.

Acknowledgments We thank A. Wolfe MD for helping with this manuscript. Financial support consisted of a grant from the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (CRC 07 011), a nonprofit government-funded organization, and a grant from the French Society for Intensive Care (SRLF), a nonprofit learned society in France.

Conflict of interest None.

References

- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loinat P, Landais PJ (1996) Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on acute renal failure. *Crit Care Med* 24:192–198
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051–2058
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–818
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365:417–430
- Schrier RW, Wang W (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159–169
- Esson ML, Schrier RW (2002) Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 137:744–752
- Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 25:805–813
- Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL (2008) Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 52:272–284
- Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S (2002) Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 62:2223–2229
- Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA, Schrier RW (1978) Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 89:47–50
- Perlmutter M, Grossman SL, Rothenberg S, Dobkin G (1959) Urine serum urea nitrogen ratio; simple test of renal function in acute azotemia and oliguria. *J Am Med Assoc* 170:1533–1537
- Singri N, Ahya SN, Levin ML (2003) Acute renal failure. *JAMA* 289:747–751
- Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R (2007) A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 35:1592–1598
- Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J (2008) Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148:810–819
- Yoon DY, Kim SH, Kim HD, Na DG, Goo JM, Choi HJ, Yeon KM, Han MC (1995) Doppler sonography in experimentally induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *Invest Radiol* 30:168–172
- Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M (2000) Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis* 35:713–719
- Platt JF, Rubin JM, Ellis JH (1991) Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 179:419–423
- Stevens PE, Gwyther SJ, Hanson ME, Boulton JE, Kox WJ, Phillips ME (1990) Noninvasive monitoring of renal blood flow characteristics during acute renal failure in man. *Intensive Care Med* 16:153–158
- Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bomstain C, Diehl JL, Fagon JY (2006) Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 32:1553–1559
- Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU (2006) 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 69:1669–1674
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Wamock DG, Levin A (2007) Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–916
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 276:802–810
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 31:1250–1256
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204–R212
- Bellomo R, Kellum J, Ronco C (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27:1685–1688
- Vittinghoff E, McCulloch CE (2007) Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 165:710–718
- Wan L, Yang N, Hiew CY, Schelleman A, Johnson L, May C, Bellomo R (2008) An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med* 34:1503–1510
- Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, Tscholakoff D (1991) Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 10:189–194
- Sugiura T, Nakamori A, Wada A, Fukuhara Y (2004) Evaluation of tubulointerstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 61:119–126
- Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Stumolo A, Costanzi S (2002) Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol* 57:45–50
- Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, Viazzi F, Martinoli C, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R (2005) Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am J Hypertens* 18:966–971

Online Supplementary Material

Table S1. Renal resistive index (RI) in patients without acute kidney injury (AKI), with transient AKI, and with persistent AKI, according to the first definition by Bellomo et al., to the RIFLE classification, or to the AKIN classification.

	All patients	No AKI	Transient AKI	Persistent AKI	P value
Bellomo et al. 2001 [1]	n = 51	n = 15	n = 14	n = 22	
RI	0.77 (0.71-0.82)	0.71 (0.65-0.76)	0.72 (0.65-0.77)	0.82 (0.81-0.89)	<0.0001
RIFLE [2]	n = 51	n = 17	n = 12	n = 22	
RI	0.77 (0.71-0.82)	0.72 (0.66-0.77)	0.71 (0.64-0.77)	0.82 (0.81-0.89)	<0.0001
AKIN [3]	n = 51	n = 16	n = 13	n = 22	
RI	0.77 (0.71-0.82)	0.71 (0.66-0.77)	0.71 (0.62-0.77)	0.82 (0.81-0.89)	<0.0001

Figure S1: Predictive value of the resistive index (RI) for detecting patients with persistent acute kidney injury (AKI). The RI cutoff was 0.795. This figure shows the calculated posttest probabilities for various pre-test probabilities, assuming constancy of the positive likelihood ratio for RI >0.795 (Post-test +, gray line) or of the negative likelihood ratio for RI <0.795 (post-test -, black line). The black dotted line represents a likelihood ratio of 1 (X=Y). The grey dotted line represents pretest and post-test probability in situation of full uncertainty and with a RI value of 0.795 or greater.

Figure S1.

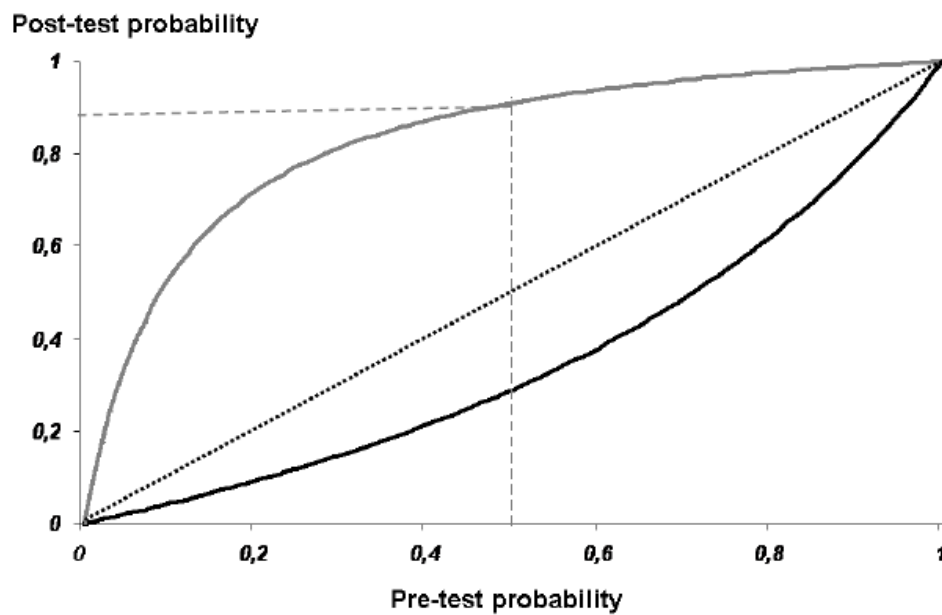


Figure S2. Boxplots of the resistive index (RI) in patients having criteria for AKI according to the presence or the absence of an oliguria. The white boxplots represent RI in patients without oliguria, the light grey boxplots the RI in patients with an urine output <0.5 ml/kg/h for 6 hours or more and the dark gray boxplots RI in patients with an urine output <0.3 ml/kg/h for 6 hours or more.

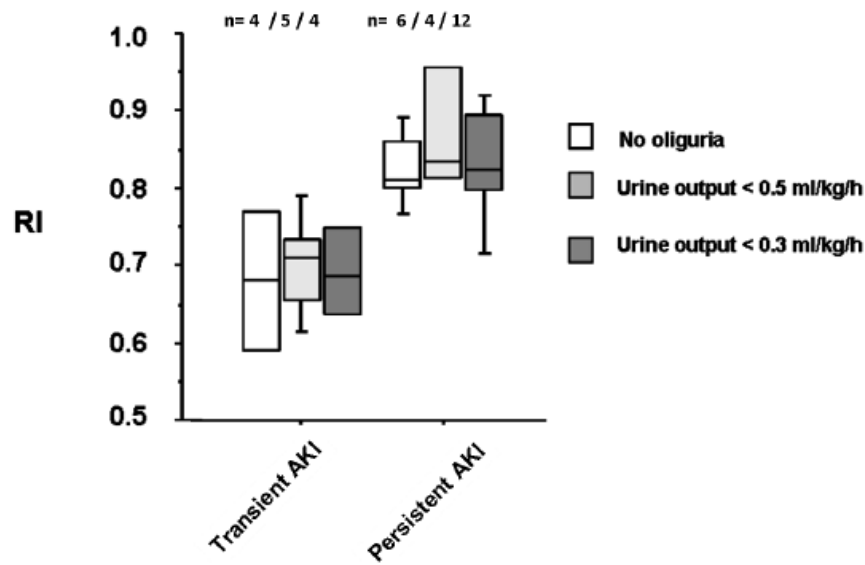
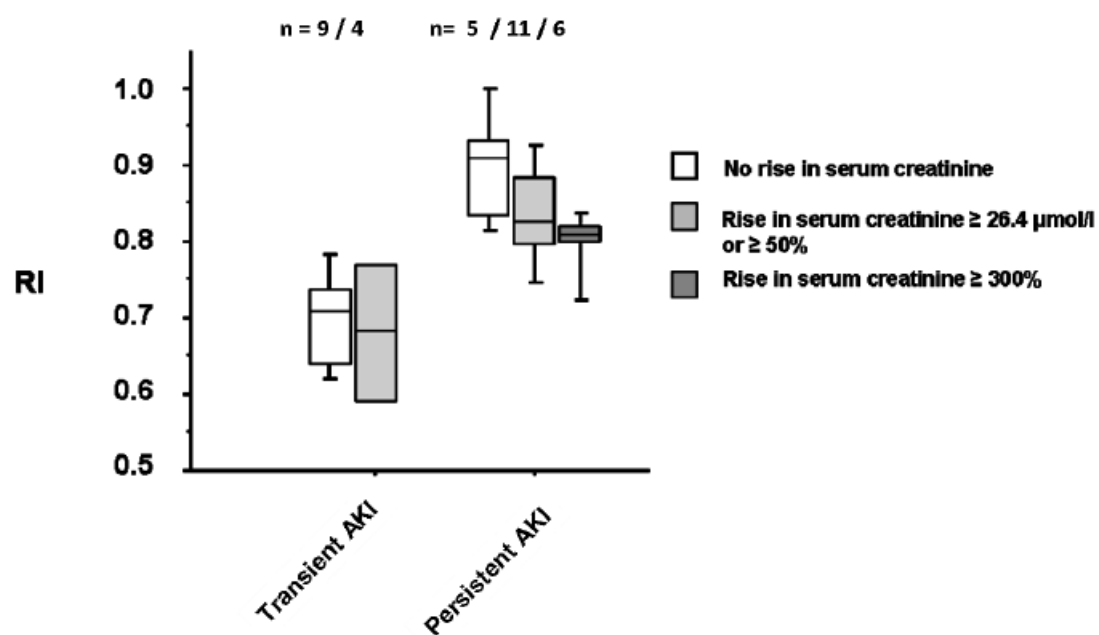


Figure S3. Boxplots of the resistive index (RI) in patients having criteria for AKI according to renal function and separated by change in serum creatinine. The light grey boxplots the RI in patients with an increase in serum creatinine $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl) or by $\geq 150\%$ from baseline, the dark gray boxplots RI in patients with an increase in serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ or by $\geq 300\%$ from baseline and the white boxplots represent RI in patients without increase in serum creatinine according the previous definition.



PATIENTS AND METHODS

Study protocol

Each patient was assessed as early as possible after starting of mechanical ventilation and after hemodynamic stabilization (mean arterial pressure of at least 65 mmHg without need for fluid bolus and/or start or increase in the dose of vasopressors or inotropic drugs within the last 6 hours). Renal perfusion indices were measured using Doppler sonography. All measurements were performed by the same investigator (MD) using a 5-MHz transducer (Envisor, Philips Medical Systems, Bothell, WA). This investigator was not in charge of the patients and physician in charge of the patient were unaware of the results of the Doppler. In addition, according to our definitions, respective diagnoses of transient and persistent AKI were made 3 days after Doppler measurement. Measurements were obtained from the right kidney in all but one patient. After visualizing the kidney in gray scale and color Doppler modes, the absence of signs of chronic renal damage was checked. An interlobar or arcuate artery was then selected and measurements were obtained using pulse-wave Doppler. At least three readings were obtained from the selected arteries, and the mean of the corresponding three renal RI determinations was used for the study [4]. These readings were performed in different arteries except in three patients with poor renal perfusion on color Doppler. RI was computed as the difference between peak systolic velocity and end-diastolic velocity over peak systolic velocity. The precision of RI for repeated measurements in ICU patients was previously reported to be of 0.05 [5].

Definitions

For each patient, the presence of AKI was evaluated at the time of the study inclusion, i.e., time of RI measurement. AKI was defined according to the Acute Kidney Injury Network classification scheme [3] as either an increase in serum creatinine to $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl) or by $\geq 150\%$ from baseline or as urine output $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6 hours or more. Baseline serum creatinine was estimated for each patient using first a known level during the year preceding the onset of the acute disease needing for hospital admission. In the absence of a known baseline creatinine level, the nadir of creatinine after recovery of AKI was recorded to evaluate the baseline renal function. In the absence of neither a known baseline nor a nadir of serum creatinine level, baseline creatinine was estimated using the MDRD formula [2, 3].

Transient AKI was defined as AKI with a cause of renal hypoperfusion and recovery within 3 days after inclusion. Recovery from AKI was defined as urine output normalization and/or serum creatinine decrease by 50% and/or serum creatinine normalization to its measured or estimated baseline level [6,7]. Persistent AKI was defined as persistent serum creatinine rise or oliguria after 3 days.

The fractional excretion of sodium (FENa) was calculated as $[(\text{urinary sodium}/ \text{plasma sodium})/(\text{urinary creatinine}/\text{serum creatinine})] * 100$, the fractional excretion of urea (FEUrea) as $[(\text{urinary urea}/ \text{plasma urea})/(\text{urinary creatinine}/\text{serum creatinine})] * 100$.

The Logistic Organ Dysfunction (LOD) score [8] was calculated at study inclusion and the Knaus scale score at ICU admission [9]. Sepsis was diagnosed using the criteria developed by the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus

conferences [10]. Individual organ failure was defined as a LOD score >1 point for each system except AKI [8].

To limit biases due to a given definition of AKI, the diagnostic performance of Doppler sonography renal RI was also evaluated using several other definitions of AKI [1,2].

Statistical analysis

Based on previous findings [11], the sample size was calculated as follows. Assuming a RI of 0.69 in patients without AKI and a standard deviation of 0.08, using a two-sided test with 0.05 type I error and 0.2 type II error, we needed 12 patients per group to detect a 10% absolute difference in RI between patients with transient AKI and those with persistent AKI. We considered that in a selected population of patients requiring mechanical ventilation for at least 48 hours the incidence of AKI would be of about 60% according to the RIFLE definition [12]. According to these assumptions 50 patients were needed for the study.

Results are reported as medians and interquartile range (IQR) or numbers and percentages (%). Categorical variables were compared using Fisher's exact test and continuous variables using the nonparametric Wilcoxon test, or Mann-Whitney test for pairwise comparisons or Friedman test for comparisons across the three groups. Logistic regression analyses were performed to identify variables significantly associated with persistent AKI, by estimating the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (95%CI). Variables yielding *P* values smaller than 0.20 in the bivariate analyses were entered into a forward conditional logistic regression model in which persistent AKI was the variable of interest. The covariates were entered into the model with critical removal *P* values of 0.1. Collinearity and interactions were tested. The Hoshmer-Lemeshow test was used to check goodness-of-fit of the logistic regression model.

Given the number of events (22 patients with persistent AKI), three variables were entered into the model (1 variable included in the model for 7 events) [13].

A receiver-operating characteristic (ROC) curve was drawn to depict the relationship between the proportions of true-positive and false-positive RI values, depending on the RI cutoff used to classify the patients as having persistent AKI. A 2×2 table was calculated to determine sensitivity and specificity. Cutoff values, which were defined as the threshold values that maximized the sum of sensitivity and specificity, were determined for each score on the ROC curves. The likelihood ratios (LRs) were computed.

All tests were two-sided, and *P* values <0.05 were considered statistically significant. Statistical tests were performed using the SAS 6.12 software package (SAS Institute, Cary, NC).

ADDITIONAL RESULTS

Baseline serum creatinine

The baseline serum creatinine was similar in patients with no AKI, transient AKI and persistent AKI. Baseline creatinine was assessed using the MDRD formula in 3 patients only because of the absence of known level and nadir serum creatinine. In patients with persistent AKI, preexisting estimated GFR (MDRD) was eventually considered as normal (i.e. $> 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) in 15 patients, whereas 4 patients had a chronic kidney disease of moderate severity.

Precision of resistive index measurement:

Precision of the RI measurements was evaluated by computing the coefficient of variation. The coefficient of variation between the RI measurements (performed in this study by a single trained observer) was 9.8%.

Correlation between RI and hemodynamic or respiratory variables

RI did not differ between patients without or with vasoactive drug therapy [respectively 0.75 (0.71-0.79) vs. 0.80 (0.70-0.84); $P=0.28$]. Among patients receiving vasoactive drugs, RI was not correlated with the dose ($\rho=0.28$; $P=0.13$). RI showed a poor but significant negative correlation with mean arterial pressure ($\rho=-0.36$; $P=0.01$) and also a positive correlation with serum creatinine 3 days after the Doppler evaluation ($\rho=0.42$; $p=0.001$). In addition, PEEP ($\rho=-0.12$; $P=0.41$), Plateau pressure ($\rho=-0.24$; $P=0.09$) or respiratory system compliance ($\rho=0.06$; $P=0.67$) were not correlated with resistive index.

Urinary indices for diagnosing persistent AKI

The performances of usual urinary indices are reported in Table 2. The optimal cutoff for each index was used. Only a urinary urea over plasma urea ratio smaller than 10 was useful, with 89% sensitivity and 79% specificity for diagnosing persistent AKI (positive LH, 4.24; negative LH, 0.14). By stepwise logistic regression, and if RI was replaced by plasma urea ratio, a plasma urea ratio smaller than 10 was associated with persistent AKI (OR, 10.9; 95%CI, 1.4-74.9; $P=0.001$) as well as the LOD score (OR, 2.4 per point; 95%CI, 1.3-4.4; $P=0.004$). The area under ROC curve of this model was of 0.91 (95%CI, 0.84-1.00).

Serum creatinine was also significantly higher in patients with persistent AKI with a 81% sensitivity and 79% specificity for persistent AKI above the optimal cut-off (140 μ mol/L). This translates into an area under ROC curve of 0.89 (95%CI 0.81-0.97).

SUPPLEMENTARY MATERIAL REFERENCES

1. Bellomo R, Kellum J, Ronco C, (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27:1685-1688.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-212
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
4. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU, (2006) 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 69: 1669-1674
5. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, Devaquet J, Brun-Buisson C, Brochard L, (2009) Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 35: 1031-1038
6. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L, (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911-916
7. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J, (2008) Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148 :810-9
8. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D, (1996) The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *Jama* 276: 802-810
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, (2003) 2001 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 31: 1250-6
11. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstein C, Diehl JL, Fagon JY, (2006) Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 32: 1553-1559
12. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA, (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10: R73
13. Vittinghoff E, McCulloch CE, (2007) Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 165: 710-718

Principales conclusions et perspectives de l'étude n°5

Performance des indices urinaires pour l'évaluation de la réponse rénale aux agressions

Cette étude montre que les indices dérivés du ionogramme urinaire sont peu performants pour distinguer les baisses transitoires du DFG de celles non rapidement réversibles. Les valeurs seuils optimales des différents indices testés que nous avons retrouvées sont proches de celles rapportées antérieurement [14, 15]. En revanche, leur sensibilité et spécificité semblent plus faibles. La FeUrée était même plus élevée chez les patients avec une baisse transitoire du DFG, à l'opposé de ce qui était attendu [376, 381, 383, 388]. Seul le ratio urée urinaire/urée plasmatique présentait une performance relativement satisfaisante, proche de celle de l'index de résistance, avec un avantage certain en terme de simplicité de réalisation mais qui reste impossible à utiliser en cas d'anurie.

L'intérêt de mesures répétées des indices dérivés du ionogramme urinaire dans le but d'améliorer leur performance reste à évaluer. Le moment de la mesure par rapport à l'agression rénale peut en effet influencer les résultats [389]. Il a aussi été démontré que ces indices peuvent varier au cours du temps, par exemple au cours du sepsis [382]. Leur cinétique pourrait ainsi présenter un intérêt afin d'évaluer l'évolution de la réponse rénale à une agression, par exemple après une intervention correctrice.

Index de résistance rénal et détection d'une IRA

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence dans la valeur de l'index de résistance entre les patients sans IRA et ceux ayant une baisse transitoire du DFG. Comme dans de nombreuses études et malgré ses limites, nous avons utilisé la créatinine plasmatique comme test biologique de référence pour classer les patients [214]. Ceci a pour conséquence une possible classification dans le groupe «sans IRA» de patients soumis à une agression rénale. Le fait d'inclure l'oligurie comme marqueur d'insuffisance rénale aiguë en plus de la créatinine a cependant probablement limité ce biais en permettant l'inclusion de patient ayant une réponse rénale précoce à l'agression. On peut effectivement souligner que, dans le groupe des patients sans IRA, 10 des 16 patients

avaient un index de résistance au-delà de la limite supérieure de la normale de 0,7. Dans ce groupe, on peut également supposer l'influence de facteurs vasculaires préexistants (baisse de la compliance vasculaire), d'une agression rénale non diagnostiquée ou de la présence de facteurs confondants décrits précédemment (tableau 2).

Prédiction de la réversibilité de l'IRA par l'index de résistance

Contrairement aux indices urinaires, nous avons retrouvé une performance satisfaisante de l'index de résistance pour prédire la réversibilité de la baisse du DFG. La bonne performance du Doppler pourrait être liée au fait qu'un index de résistance élevé serait le témoin d'une pathologie rénale sous-jacente avec par conséquent un risque accru d'IRA non rapidement réversible. L'absence de mesure répétée de l'index de résistance au cours du temps a pour conséquence l'impossibilité de distinguer une augmentation fixée de cet index (préalable à l'épisode d'IRA) de celle liée aux variations de résistances au moment du diagnostic de l'IRA. Après ajustement sur les autres facteurs potentiellement associés au risque et à la sévérité d'une IRA, un index supérieure à 0,795 restait la variable la plus fortement associée à la non réversibilité de l'IRA.

Dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les valeurs de l'index de résistance de base chez les patients avec et sans utilisation de vasopresseurs. Ce résultat est surprenant puisque l'augmentation des résistances et la baisse de la compliance par les vasopresseurs devraient aboutir à une valeur plus élevée de l'index de résistance. Cependant on peut noter que dans l'étude n°4 il existait une tendance à un index de résistance plus élevé chez les patients avec noradrénaline à l'état basal. De façon intéressante l'utilisation de la noradrénaline n'altérait pas les variations de l'index de résistance en réponse à l'hypoxémie (étude n°4) ni la prédiction de la réversibilité de l'IRA (étude n°5). Nos résultats suggèrent qu'une augmentation de l'index de résistance est détectable malgré la baisse potentielle de la compliance vasculaire par les vasopresseurs ou l'âge des patients.

Nouveaux outils diagnostiques et pronostiques des IRA

Un autre point que soulèvent nos résultats, et plus généralement l'évaluation de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques des IRA, est celui de leur performance comparée à celle des outils et facteurs pronostiques usuels.

Les limites concernant l'utilisation de la créatinine plasmatique pour le diagnostic d'IRA ont été la base du développement de nouveaux marqueurs fonctionnels ou lésionnels rénaux, particulièrement les marqueurs biologiques. A ce jour, une trentaine de biomarqueurs ont été évalués avec différents objectifs : prédire l'apparition d'une IRA, faire son diagnostic précocement, déterminer son mécanisme et évaluer son pronostic [390]. Le biomarqueur idéal devrait être obtenu de manière simple, non invasive, et être à la fois sensible, spécifique et reproductible. Deux types de molécules urinaires sont considérés comme des biomarqueurs potentiels : les protéines tubulaires et les médiateurs de l'inflammation [390]. Les protéines tubulaires pourraient être informatives sur la localisation de la lésion [391].

Quel que soit le marqueur utilisé pour caractériser la fonction rénale, l'utilisation d'un test non fiable de référence qu'est la créatinine plasmatique est une limite à l'interprétation des résultats y compris ceux que nous rapportons [214, 390]. D'autre part, l'intérêt du développement d'un nouvel outil est d'être plus performant, plus simple ou moins cher que les outils usuels. Cette comparaison est rarement effectuée dans les essais, en particulier lors de l'évaluation des nouveaux biomarqueurs. Elle est pourtant indispensable chez les patients en état critique chez qui de très nombreux facteurs sont associés au pronostic rénal et vital. La méthode de mesure de l'aire sous la courbe ROC est recommandée pour évaluer la performance des biomarqueurs [390]. Dans les tableaux 4 et 5 sont rapportés les résultats des principaux biomarqueurs évalués par cette méthode chez des patients de réanimation, ainsi que les résultats de marqueurs usuels, quand ils ont été testés, pour la prédiction de l'apparition de l'IRA et de sa réversibilité. On peut remarquer qu'aucun biomarqueur n'a une prédiction forte et ils ne sont pas plus performants que le DFG ou la créatininémie voire même la présence d'une « simple » oligurie.

Tableau 4 : Performance des nouveaux biomarqueurs pour prédire l'apparition d'une IRA en réanimation évaluée par la méthode des courbes ROC

Etudes	Population	Marqueurs	AUC	Nombre d'IRA
Shapiro[392]	Sepsis (n=661)	pNGAL SCr	0,82 0,72	24
Siew [393]	Mixte (n=451)	uNGAL IL-18	0,71 0,62	86
Siew [394]	Mixte (n=451) eDFG normal	IL-18	0,62 0,67	86
Martensson [395]	Sepsis + eDFG normal (n=45)	pNGAL	0,86	18
Makris [396]	Polytrauma (n=31)	uNGAL SCr	0,97 0,79	
Metzger[397]	Mixte (n=38)	uNGAL IL-18 KIM-1	0,54 0,57 0,71	16
Parikh[25]	Mixte (n=138)	IL-18	0,73	52
Royakkers [398]	Mixte (n=151)	pCysC uCysC	0,72 0,49	91
Cruz [399]	Mixte (n=301)	pNGAL	0,78	133
De Geus [400]	Mixte (n=632)	pNGAL uNGAL eGFR	0,86 0,88 0,92	171
	eDFG normal	pNGAL uNGAL eGFR	0,75 0,79 0,67	
Endre [401]	Mixte (n=529)	uNGAL IL-18 KIM-1 uCysC	0,66 0,62 0,66 0,67	147
	eDFG normal	uNGAL IL-18 KIM-1 uCysC	0,68 0,72 0,64 0,63	
Prowle [217]	Mixte (n=239)	Oligurie	0,75	23

CysC=cystatine C ; NGAL= Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, KIM=Kidney Injury Molecule; SCr=créatininémie; u=urinaire; p=plasmatique, eDFR=débit de filtration glomérulaire estimé

Tableau 5 : Performance des nouveaux biomarqueurs pour prédire la persistance de l'IRA en réanimation évaluée par la méthode des courbes ROC

Etudes	Population	Marqueurs	AUC	IRA persistantes
Royakkers [398]	Mixte (n=151)	pCysC	0,66	EER (n=15)
		uCysC	0,61	
Cruz [399]	Mixte (n=301)	pNGAL	0,60	EER (n=15)
De Geus [400]	Mixte (n=632)	pNGAL	0,88	EER (n=28)
		uNGAL	0,89	
		SCr	0,90	
		eGFR	0,91	
Endure [401]	Mixte (n=529)	uNGAL	0,79	EER (n=19)
		IL-18	0,73	
		KIM-1	0,62	
		uCys	0,71	
	Sans IRA à l'admission	uNGAL	0,78	EER (n=12)
		IL-18	0,70	
		KIM-1	0,63	
		uCys	0,66	
Herget-Rosenthal [402]	Mixte (n=85)	pCysC	0,69	EER (n=17)

CysC=cystatine C ; NGAL= Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, KIM=Kidney Injury Molecule; SCr=créatininémie; u=urinaire; p=plasmatique, eGFR=débit de filtration glomérulaire estimé

Une limite méthodologique importante dans l'évaluation de la performance des biomarqueurs urinaires a récemment été soulignée par Waikar et collaborateurs [106]. Classiquement il est recommandé de normaliser la concentration urinaire d'un biomarqueur en fonction de la concentration de la créatinine urinaire. Ceci est concevable lorsque la molécule mesurée dans les urines est filtrée par le glomérule mais lorsqu'il s'agit d'une protéine sécrétée par le tubule sa concentration ne dépend pas du DFG. Cette normalisation a alors pour effet de majorer la performance du biomarqueurs chez les patients avec une IRA sévère, c'est-à-dire avec une concentration urinaire en créatinine faible.

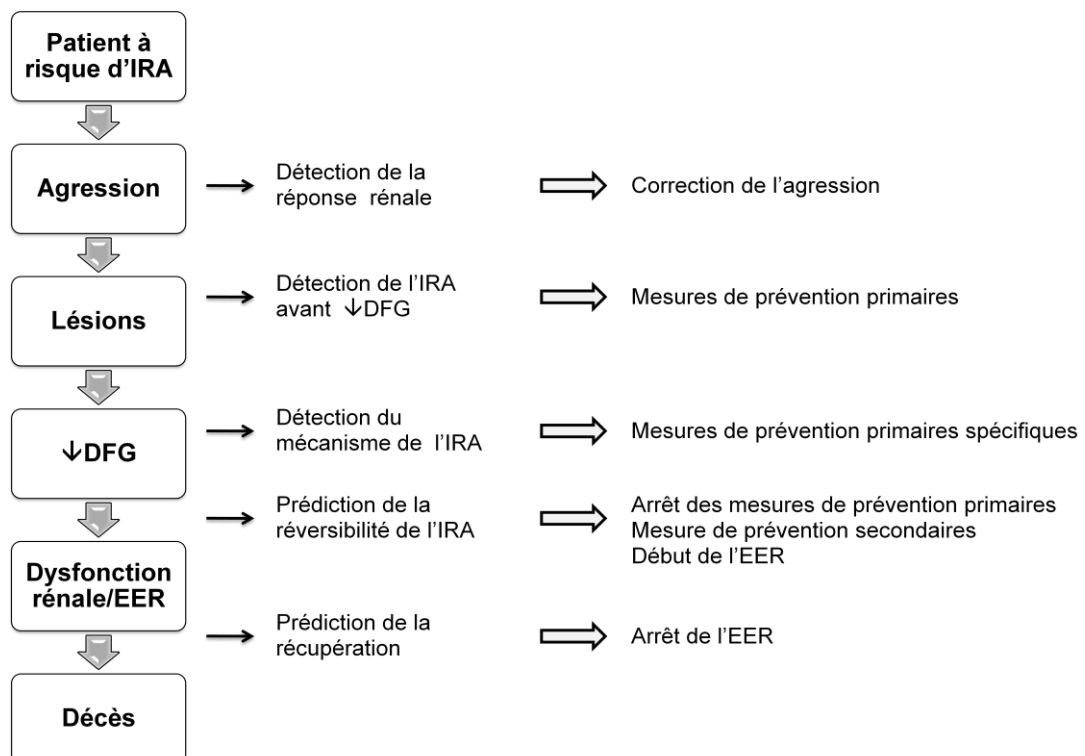
Perspectives

Le Doppler pourrait être plus performant que les biomarqueurs pour la prédiction de la réversibilité de l'IRA avec une aire sous la courbe $> 0,90$. Comme certains biomarqueurs, le Doppler pourrait être à la fois un outil fonctionnel puisqu'il peut détecter une réponse vasculaire rénale à une agression (étude n°4) mais également lésionnel puisqu'il peut prédire la non réversibilité d'une IRA, signe de lésions déjà installées. Il est probable que la cinétique de variation de l'index de résistance puisse être également plus rapide que celle des biomarqueurs urinaire ou plasmatique et en fasse un outil plus performant pour évaluer des mesures préventives ou thérapeutiques. Cependant la performance du Doppler nécessite d'être comparée à celle des biomarqueurs dans une même population de patients.

Nos résultats montrent qu'il est possible de prédire la persistance d'une IRA chez un patient en état critique. Cette prédiction est importante pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique. L'exemple de l'expansion volémique est sans doute le plus parlant afin d'éviter l'apport de liquides inutiles pour la récupération de la fonction rénale et dangereux pour la fonction pulmonaire. La prédiction de la non réversibilité de l'IRA permettrait également de mieux cibler la population des patients les plus à même de bénéficier d'un début précoce de l'EER dans le cadre d'un essai clinique. L'évaluation de la sévérité de l'IRA par la classification RIFLE basée sur la créatininémie et la diurèse ne permet pas en effet de caractériser les patients qui vont nécessiter une EER. Dans une cohorte de 5000 patients, Hoste et collaborateurs ont montré que chez les 1500 ayant le

stade le plus grave de la classification RIFLE (stade « failure ») seulement 14% recevaient une EER [403]. Afin de ne pas exposer les patients à une technique invasive inutile, le marqueur utilisé pour prédire la non-réversibilité d'une IRA doit avoir une très bonne valeur prédictive positive. Dans notre étude, la non réversibilité de l'IRA n'était pas définie par la nécessité d'une EER car il n'existe pas de critère objectif pour débiter cette technique, cependant 18 des 22 patients classés IRA persistante ont nécessité une EER. Parmi les patients avec une IRA, la valeur prédictive positive de l'index de résistance était de 95% ce qui est sans doute insuffisant car cela exposerait encore 5% des patients à une EER inutile. Cette valeur prédictive positive est cependant nettement supérieure aux meilleures valeurs rapportées pour le NGAL plasmatique et urinaire qui est aux alentours de 30% [399, 400]. Dans la figure 9 nous proposons une synthèse de la place et de l'intérêt des nouveaux marqueurs au cours de l'évolution d'une IRA

Figure 9 Place et intérêt des nouveaux marqueurs au cours de l'évolution d'une IRA



VI. Conclusion et perspectives

Les résultats de nos travaux confirment la forte interaction entre la prévention des dysfonctions rénale et pulmonaire. La prévention d'une IRA et de l'oligurie qui en découle semble indispensable pour la préservation de la fonction respiratoire puisque l'IRA est un facteur de risque d'accumulation liquidienne excessive. Inversement, la préservation de la fonction respiratoire et de l'hypoxémie réfractaire pourraient être indispensables pour la prévention de l'IRA.

Alors que le rôle de la baisse du DSR dans la genèse de l'IRA ischémique est actuellement largement remis en cause et que l'effet du remplissage vasculaire pour la restauration de l'oxygénation rénale reste incertain, nous avons montré que la réanimation liquidienne comportait un risque rénal et pulmonaire. D'une part, les solutés de remplissage à base de colloïde de synthèse et/ou ayant un pouvoir oncotique élevé sont associés à un risque propre d'IRA et d'autre part, il existe un risque d'aggravation de la fonction respiratoire lié aux volumes des solutés administrés. Il conviendrait donc de définir l'indication et les modalités du remplissage beaucoup plus précisément et peut-être modérer les recommandations largement répandues sur les bénéfices de cette thérapeutique à visée de protection rénale.

Le risque rénal des colloïdes incite à développer de nouvelles voies de recherches sur les solutions cristalloïdes. L'intérêt des solutés hypertoniques ayant un fort pouvoir d'expansion pour un volume réduit et des capacités à moduler l'inflammation pulmonaire mériterait d'être étudié [404-406]. La diminution du stress oxydatif pour la prévention de l'IRA par l'alcalinisation des urines retrouvée dans une étude pilote au cours de la chirurgie cardiaque [407] et dans la prévention des néphropathies liées aux produits de contraste iodés [408] avec la perfusion de bicarbonate est une autre voie à explorer chez les patients en état critique.

La mise en évidence d'une réponse rénale à l'hypoxémie modérée au cours du SDRA nécessiterait de réévaluer les recommandations du réglage de la FiO_2 en termes d'objectif de SaO_2 . Cette pratique ne repose, en effet, sur aucune donnée clinique prenant en considération un possible effet délétère sur la fonction rénale.

L'optimisation de la prévention de l'IRA passe aussi par une étude plus approfondie des mécanismes d'adaptation à l'agression rénale ischémique. En effet, les effets rénaux

décrits après une exposition à une hypoxémie ne sont pas que délétères. Des phénomènes de préconditionnement *via* la sécrétion de l'Hypoxia-Inductible Factor (HIF) en réponse à une exposition de quelques heures à une hypoxie ont été rapportés comme protecteurs de l'apparition secondaire d'une IRA [409, 410]. L'un des principaux mécanismes de protection du rein contre l'ischémie est la baisse du DFG afin de diminuer la charge sodée délivrée au tubule distal et la réabsorption active de sodium. L'objectif de ce mécanisme d'adaptation étant d'abaisser la consommation en O₂, on peut s'interroger sur un effet délétère possible des mesures augmentant le DFG dans un contexte d'ischémie. Pour être bénéfiques ces mesures devraient, en théorie, améliorer plus la délivrance en oxygène qu'elles n'augmentent la consommation, ce point a été très peu étudié. Le timing de la restauration du débit de filtration glomérulaire par rapport au moment de l'agression n'est pas non plus défini.

La mesure de l'index de résistance par le Doppler rénal est un outil que nous avons retrouvé performant pour la détection d'une réponse rénale vasculaire à une agression. Ces données ouvrent potentiellement une nouvelle voie de recherche pour une adaptation « à la carte » de la délivrance rénale en O₂. L'évolution des résistances intrarénales en réponse à des actions thérapeutiques comme l'expansion volémique, l'objectif de PAM, les doses de catécholamines ou la correction d'une anémie, pourrait être informative sur leur efficacité.

Enfin des données épidémiologiques récentes sur l'augmentation du risque d'une insuffisance rénale chronique après un épisode d'IRA justifie une évaluation à plus long terme de l'efficacité des mesures de prévention des épisodes d'IRA sur la préservation de la masse néphronique [108, 411].

VII. Références

1. Bellomo R, Kellum J, Ronco C, (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27: 1685-1688
2. Druml W, (2004) Acute renal failure is not a "cute" renal failure! *Intensive Care Med* 30: 1886-1890.
3. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, Esteban A, Lorente JA, Ferguson ND, Hurtado J, Apezteguia C, Brochard L, Schortgen F, Raymonds K, Tomicic V, Soto L, Gonzalez M, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Anzueto A, (2010) Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock* 34: 109-116.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-212
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
6. Waikar SS, Bonventre JV, (2009) Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 20: 672-679
7. Koyner JL, Murray PT, (2009) Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif* 29: 52-68
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW, (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370
9. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L, (2000) Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 872-879
10. Liano F, Pascual J, (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50: 811-818
11. Rasmussen HH, Ibels LS, (1982) Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 73: 211-218
12. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 294: 813-818
13. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ, (1996) Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 24: 192-198
14. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365: 417-430
15. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A, (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114: 5-14
16. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S, (2005) Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 9: R363-374
17. Wan L, Bellomo R, May CN, (2006) The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med* 32: 1238-1242.
18. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Varnerova V, Karvunidis T, Hes O, Novak I, Radermacher P, Matejovic M, (2008) Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 12: R164.
19. Brezis M, Rosen S, (1995) Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 332: 647-655
20. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y, (2006) Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 107: 528-534

21. Jourdain M, Tournoy A, Leroy X, Mangalaboyi J, Fourrier F, Goudemand J, Gosselin B, Vallet B, Chopin C, (1997) Effects of N omega-nitro-L-arginine methyl ester on the endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in porcine septic shock. *Crit Care Med* 25: 452-459.
22. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G, (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36: 471-478.
23. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD, (2011) Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 966-973.
24. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 299: 637-645.
25. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL, (2005) Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 16: 3046-3052
26. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL, (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564-2575
27. Berger E, Galdston M, Horwitz S, Jackenthal R, Pruss M, (1949) The Effect of Anoxic Anoxia on the Human Kidney. *J Clin Invest* 28: 648-652
28. Hildebrandt W, Ottenbacher A, Schuster M, Swenson ER, Bartsch P, (2000) Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O(2) chemosensitivity. *J Appl Physiol* 88: 599-610
29. Hohne C, Boemke W, Schleyer N, Francis RC, Krebs MO, Kaczmarczyk G, (2002) Low sodium intake does not impair renal compensation of hypoxia-induced respiratory alkalosis. *J Appl Physiol* 92: 2097-2104
30. Hohne C, Krebs MO, Boemke W, Arntz E, Kaczmarczyk G, (2001) Evidence that the renin decrease during hypoxia is adenosine mediated in conscious dogs. *J Appl Physiol* 90: 1842-1848
31. Olsen NV, (1995) Effect of hypoxaemia on water and sodium homeostatic hormones and renal function. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107: 165-170
32. Baudouin SV, Bott J, Ward A, Deane C, Moxham J, (1992) Short term effect of oxygen on renal haemodynamics in patients with hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Thorax* 47: 550-554
33. Howes TQ, Deane CR, Levin GE, Baudouin SV, Moxham J, (1995) The effects of oxygen and dopamine on renal and aortic blood flow in chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia and hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 378-383
34. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ, (1998) Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J* 12: 653-657
35. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ, (1999) The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest* 115: 1588-1592
36. Karlowicz MG, Adelman RD, (1995) Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 9: 718-722
37. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL, (2009) Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 24: 265-274
38. Durkan AM, Alexander RT, (2011) Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr* 158: e29-33

39. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, Peru H, Alpay H, Soylemezoglu O, Gur-Guven A, Bak M, Bircan Z, Cengiz N, Akil I, Ozcakar B, Uncu N, Karabay-Bayazit A, Sonmez F, (2010) Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 25: 1453-1461
40. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP, (2000) The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 14: 227-239.
41. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G, (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44: 1393-1399
42. Shema-Didi L, Ore L, Geron R, Kristal B, (2010) Is anemia at hospital admission associated with in-hospital acute kidney injury occurrence? *Nephron* 115: c168-176
43. De Santo L, Romano G, Della Corte A, de Simone V, Grimaldi F, Cotrufo M, de Feo M, (2009) Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138: 965-970.
44. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A, (2005) Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 33: 1749-1756
45. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, Seevanayagam S, Dragun D, Seeliger E, Mertens PR, Haase-Fielitz A, (2011) Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney Injury. *Nephrol Dial Transplant* Jun 15. [Epub ahead of print]: 15
46. Fukusaki M, Matsumoto M, Yamaguchi K, Ogata K, Ide R, Sumikawa K, (1996) Effects of hemodilution during controlled hypotension of hepatic, renal, and pancreatic function in humans. *J Clin Anesth* 8: 545-550
47. Johannes T, Mik EG, Nohe B, Unertl KE, Ince C, (2007) Acute decrease in renal microvascular PO₂ during acute normovolemic hemodilution. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F796-803
48. van Bommel J, Siegemund M, Henny Ch P, Ince C, (2008) Heart, kidney, and intestine have different tolerances for anemia. *Transl Res* 151: 110-117
49. Gajic O, Rana R, Mendez JL, Rickman OB, Lymp JF, Hubmayr RD, Moore SB, (2004) Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 44: 1468-1474.
50. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, Kollef MH, (2005) Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 127: 1722-1728
51. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E, The Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group, (1999) A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* 340: 409-417
52. Drury DR, Henry JP, Goodman J, (1947) The effects of continuous pressure breathing on kidney function. *J Clin Invest* 26: 945-951
53. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plotz FB, (2005) Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 33: 1408-1415
54. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J, (1974) Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology* 41: 452-461
55. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP, (1981) Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 304: 387-392
56. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J, (1981) Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol* 50: 643-649

57. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I, Gehr TW, Sica DA, (1999) Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 47: 1000-1003
58. Kirkpatrick AW, Colistro R, Laupland KB, Fox DL, Konkin DE, Kock V, Mayo JR, Nicolaou S, (2007) Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Crit Care Med* 35: 207-213
59. Dreyfuss D, Saumon G, (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 294-323.
60. Slutsky AS, Tremblay LN, (1998) Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1721-1725.
61. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS, (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282: 54-61
62. Schortgen F, Bouadma L, Joly-Guillou ML, Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G, (2004) Infectious and inflammatory dissemination are affected by ventilation strategy in rats with unilateral pneumonia. *Intensive Care Med* 30: 693-701
63. Douillet CD, Robinson WP, 3rd, Zarzaur BL, Lazarowski ER, Boucher RC, Rich PB, (2005) Mechanical ventilation alters airway nucleotides and purinoceptors in lung and extrapulmonary organs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32: 52-58.
64. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS, (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Jama* 289: 2104-2112
65. Santiago VR, Rzezinski AF, Nardelli LM, Silva JD, Garcia CS, Maron-Gutierrez T, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Marini J, Pelosi P, Rocco PR, (2010) Recruitment maneuver in experimental acute lung injury: the role of alveolar collapse and edema. *Crit Care Med* 38: 2207-2214.
66. (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
67. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, Vieillard-Baron A, (2009) Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 35: 1850-1858.
68. Rose CE, Jr., Kimmel DP, Godine RL, Jr., Kaiser DL, Carey RM, (1983) Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 53: 202-213
69. Zillig B, Schuler G, Truniger B, (1978) Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney Int* 14: 58-67
70. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM, (1998) The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 24: 378-398.
71. Richard JC, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F, SRLF gdedl, (2005) Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - - recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation* 14: 313-322
72. Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L, (2006) Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 32: 1979-1986.

73. Hering R, Peters D, Zinserling J, Wrigge H, von Spiegel T, Putensen C, (2002) Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 28: 1426-1433.
74. Badr KF, Ichikawa I, (1988) Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 319: 623-629
75. Blantz RC, (1998) Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int* 53: 512-523
76. Thureau K, Boylan JW, (1976) Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am J Med* 61: 308-315
77. Bell PD, Lapointe JY, Sabirov R, Hayashi S, Peti-Peterdi J, Manabe K, Kovacs G, Okada Y, (2003) Macula densa cell signaling involves ATP release through a maxi anion channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 4322-4327.
78. Feng MG, Navar LG, (2010) Afferent arteriolar vasodilator effect of adenosine predominantly involves adenosine A2B receptor activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 299: F310-315.
79. Hansen PB, Schnermann J, (2003) Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F590-599.
80. Ren Y, Garvin JL, Carretero OA, (2001) Efferent arteriole tubuloglomerular feedback in the renal nephron. *Kidney Int* 59: 222-229.
81. Blantz RC, Vallon V, (2007) Tubuloglomerular feedback responses of the downstream efferent resistance: unmasking a role for adenosine? *Kidney Int* 71: 837-839.
82. Evans RG, Eppel GA, Anderson WP, Denton KM, (2004) Mechanisms underlying the differential control of blood flow in the renal medulla and cortex. *J Hypertens* 22: 1439-1451
83. Tamaki T, Kiyomoto K, He H, Tomohiro A, Nishiyama A, Aki Y, Kimura S, Abe Y, (1996) Vasodilation induced by vasopressin V2 receptor stimulation in afferent arterioles. *Kidney Int* 49: 722-729.
84. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C, (2008) Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 14: 502-516.
85. Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS, (1996) In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest* 97: 2377-2383
86. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC, (1989) Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest* 83: 336-342
87. Mason J, Torhorst J, Welsch J, (1984) Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int* 26: 283-293
88. O'Connor PM, Kett MM, Anderson WP, Evans RG, (2006) Renal medullary tissue oxygenation is dependent on both cortical and medullary blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F688-694
89. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH, (1994) Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 267: F1059-1062
90. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM, (2008) Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F1259-1270.
91. Nangaku M, (2006) Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17: 17-25
92. Haase VH, (2006) Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F271-281
93. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS, (2004) The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 65: 2003-2017
94. Sharples EJ, Patel N, Brown P, Stewart K, Mota-Philipe H, Sheaff M, Kieswich J, Allen D, Harwood S, Raftery M, Thiemermann C, Yaqoob MM, (2004) Erythropoietin protects the

- kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 15: 2115-2124
95. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI, (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275: 1489-1494
 96. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA, (2007) Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 431-439.
 97. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P, (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 293-299.
 98. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, (2008) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 12: R47
 99. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W, (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-2058
 100. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT, (2009) Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif* 28: 75-83.
 101. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H, (1999) Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 55: 2362-2367
 102. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, Crow M, Ross CA, Mattson MP, Rabb H, (2008) Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 19: 1360-1370
 103. Rabb H, Chamoun F, Hotchkiss J, (2001) Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure. *Contrib Nephrol*: 41-52
 104. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N, (2002) Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8: 509-514.
 105. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, (2007) Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 11: R68.
 106. Waikar SS, Sabbisetti VS, Bonventre JV, (2010) Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney* 78: 486-494.
 107. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG, (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *Jama* 302: 1179-1185.
 108. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE, (2011) The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 79: 1361-1369
 109. Lameire N, (2005) Which are the therapeutic interventions allowing to ensure a protection of the renal function? *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 206-221
 110. Navar LG, Bell PD, Burke TJ, (1982) Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation. *Kidney Int Suppl* 12: S157-164.
 111. Flemming B, Arenz N, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Persson PB, (2001) Time-dependent autoregulation of renal blood flow in conscious rats. *J Am Soc Nephrol* 12: 2253-2262.
 112. Flemming B, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Arenz N, Persson PB, (2000) Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat. *J Am Soc Nephrol* 11: 18-24
 113. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P, Polderman KH, (2010) An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 1128-1155
 114. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ, (2010) Prevention of acute kidney injury and protection

- of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 36: 392-411
115. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C, (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33: 780-786.
 116. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J, (2007) Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 33: 1557-1562
 117. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC, (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28: 2729-2732
 118. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY, (2006) Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 32: 1553-1559
 119. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten S, (2011) Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 37: 60-67
 120. Schrier RW, Wang W, (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351: 159-169
 121. Clancy MJ, Alderman J, Case C, Taylor KJ, (1995) The use of ultrasound in the non-invasive detection of changes in the renal circulation in response to blood loss using an animal model. *Resuscitation* 30: 161-167.
 122. Franchini KG, (1999) Influence of hemodilution on the renal blood flow autoregulation during acute expansion in rats. *Am J Physiol* 277: R1662-1674.
 123. Inoue RY, Gontijo JA, Franchini KG, (2000) Hemodilution mediates hemodynamic changes during acute expansion in unanesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R2243-2251
 124. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P, (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416-1420
 125. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C, (2008) Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 288-296.
 126. Vivino G, Antonelli M, Moro ML, Cottini F, Conti G, Bufi M, Cannata F, Gasparetto A, (1998) Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med* 24: 808-814.
 127. Regel G, Lobenhoffer P, Grotz M, Pape HC, Lehmann U, Tscherne H, (1995) Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. *J Trauma* 38: 70-78.
 128. Cox JW, Baehler RW, Sharma H, O'Dorisio T, Osgood RW, Stein JH, Ferris TF, (1974) Studies of the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J Clin Invest* 53: 1546-1558
 129. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362: 779-789.
 130. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troche G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E, (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370: 676-684.
 131. Kelleher SP, Robinette JB, Miller F, Conger JD, (1987) Effect of hemorrhagic reduction in blood pressure on recovery from acute renal failure. *Kidney Int* 31: 725-730.

132. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L, (2000) Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 197-202
133. Shingarev R, Wille K, Tolwani A, (2011) Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial* 24: 164-168
134. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, (2008) Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 299: 793-805
135. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J, (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-2143
136. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J, (2005) Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 142: 510-524
137. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Trerotoli P, Guagliardi C, Bortone D, Faconda G, Ribezzi M, Ancona G, Bruno F, Fiore T, (2006) A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 34: 707-714
138. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, Samuels J, Cotsonis G, Shaw AD, (2005) Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 46: 26-34
139. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C, (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33: 1897-1902
140. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR, (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96: 576-582
141. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, Holmes CL, Hebert PC, Cooper DJ, Mehta S, Granton JT, Cook DJ, Presneill JJ, (2009) The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 36: 83-91
142. Conger JD, Robinette JB, Schrier RW, (1988) Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest* 82: 532-537
143. Piper SN, Kumle B, Maleck WH, Kiessling AH, Lehmann A, Rohm KD, Suttner SW, Boldt J, (2003) Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 50: 285-292
144. Ruggenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, Bruzzi I, Remuzzi G, (1993) Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 43: 706-711
145. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, Conger JD, (1994) Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 45: 1731-1738
146. Vesely DL, (2003) Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F167-177
147. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, Sweet RM, Genter FC, Kurnik BR, Conger JD, Sayegh MH, (1997) Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 336: 828-834
148. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS, (1998) Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 674-680
149. Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE, (2004) Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 32: 1310-1315

150. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K, (2005) Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293: 1900-1905
151. Kramer BK, Preuner J, Ebenburger A, Kaiser M, Bergner U, Eilles C, Kammerl MC, Riegger GA, Birnbaum DE, (2002) Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 17: 910-915
152. Bagshaw SM, Ghali WA, (2005) Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 165: 1087-1093
153. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann K, Reichenberger J, Neu B, Classen M, (2001) Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 27: 1200-1209.
154. Huber W, Eckel F, Hennig M, Rosenbrock H, Wacker A, Saur D, Sennfelder A, Hennico R, Schenk C, Meining A, Schmelz R, Fritsch R, Weiss W, Hamar P, Heemann U, Schmid RM, (2006) Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 239: 793-804
155. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ, (2000) Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 57: 1675-1680
156. Neuhofer W, Pittrow D, (2009) Endothelin receptor selectivity in chronic kidney disease: rationale and review of recent evidence. *Eur J Clin Invest* 39: 50-67.
157. Naeije R, Huez S, Lamotte M, Retailleau K, Neupane S, Abramowicz D, Faoro V, (2010) Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur Respir J* 36: 1049-1055
158. Patel NN, Toth T, Jones C, Lin H, Ray P, George SJ, Welsh G, Satchell SC, Sleeman P, Angelini GD, Murphy GJ, (2011) Prevention of post-cardiopulmonary bypass acute kidney injury by endothelin A receptor blockade. *Crit Care Med* 39: 793-802.
159. Gupta A, Rhodes GJ, Berg DT, Gerlitz B, Molitoris BA, Grinnell BW, (2007) Activated protein C ameliorates LPS-induced acute kidney injury and downregulates renal INOS and angiotensin 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F245-254
160. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R, (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-461
161. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R, (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367
162. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe G, (2008) Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 19: 571-578
163. Vanhorebeek I, Gunst J, Ellger B, Boussemaere M, Lerut E, Debaveye Y, Rabbani N, Thornalley PJ, Schetz M, Van den Berghe G, (2009) Hyperglycemic kidney damage in an animal model of prolonged critical illness. *Kidney Int* 76: 512-520
164. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G, (2005) Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 115: 2277-2286
165. Moreira-Rodrigues M, Quelhas-Santos J, Serrao P, Fernandes-Cerqueira C, Sampaio-Maia B, Pestana M, (2010) Glycaemic control with insulin prevents the reduced renal dopamine D1 receptor expression and function in streptozotocin-induced diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2945-2953
166. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K,

- the German Competence Network S, (2008) Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-139
167. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ, (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-1297
 168. Epstein FH, Agmon Y, Brezis M, (1994) Physiology of renal hypoxia. *Ann N Y Acad Sci* 718: 72-81; discussion 81-72
 169. Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML, (1994) Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int* 45: 981-985
 170. Ho KM, Sheridan DJ, (2006) Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *Bmj* 333: 420
 171. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, (2002) Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* 288: 2547-2553
 172. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA, (2004) Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-1677
 173. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Prestler E, Druml W, Hiesmayr M, (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
 174. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL, (2004) High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44: 402-409
 175. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruiter J, Gerritsen RT, Egbers PH, Kingma WP, Kuiper MA, (2009) Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37: 533-538
 176. DiScala VA, Mautner W, Cohen JA, Levitt MF, Churg J, Yunis SL, (1965) Tubular alterations produced by osmotic diuresis with mannitol. *Ann Intern Med* 63: 767-775
 177. Blantz RC, Deng A, Miracle CM, Thomson SC, (2007) Regulation of kidney function and metabolism: a question of supply and demand. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 118: 23-43
 178. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzapfel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G, Grossman S, Grover R, (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 21-30
 179. Lange M, Hamahata A, Traber DL, Nakano Y, Esechie A, Jonkam C, Whorton EB, von Borzyskowski S, Traber LD, Enkhbaatar P, (2010) Effects of early neuronal and delayed inducible nitric oxide synthase blockade on cardiovascular, renal, and hepatic function in ovine sepsis. *Anesthesiology* 113: 1376-1384
 180. Heemskerk S, Masereeuw R, Moesker O, Bouw MP, van der Hoeven JG, Peters WH, Russel FG, Pickkers P, (2009) Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit Care Med* 37: 417-423
 181. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW, (1984) Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. *J Clin Invest* 74: 1830-1841
 182. Nitescu N, Ricksten S-E, Marcussen N, Haraldsson B, Nilsson U, Basu S, Guron G, (2006) N-acetylcysteine attenuates kidney injury in rats subjected to renal ischaemia-reperfusion. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1240-a-1247
 183. Solomon R, (2009) Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenges and future directions. *BMC Medicine* 7: 24

184. Gonzales D, Norsworthy K, Kern S, Banks S, Sieving P, Star R, Natanson C, Danner R, (2007) A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity
BMC Medicine 5: 32
185. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK, (2004) The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol 15: 407-410
186. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, Sarasin FP, Becker CD, Martin PY, (2007) I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. AJR Am J Roentgenol 189: 687-692
187. Hilmi IA, Peng Z, Planinsic RM, Damian D, Dai F, Tyurina YY, Kagan VE, Kellum JA, (2010) N-acetylcysteine does not prevent hepatorenal ischaemia-reperfusion injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Nephrol Dial Transplant: 22
188. Bohe J, Ding H, Qing DP, Yoon K, Hirschberg R, Wolfgang GH, Kopple JD, (1998) IGF-I binding proteins, IGF-I binding protein mRNA and IGF-I receptor mRNA in rats with acute renal failure given IGF-I. Kidney Int 54: 1070-1082
189. Hammerman MR, (1998) Growth factors and apoptosis in acute renal injury. Curr Opin Nephrol Hypertens 7: 419-424
190. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB, (1997) Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. Am J Physiol 272: F257-259
191. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, Benjamin E, Minei J, Albertson T, Munger M, Metzler M, Zaloga G, Murray M, Lowry S, Conger J, McKeown W, O'Shea M, Baughman R, Wood K, Haupt M, Kaiser R, Simms H, Warnock D, Summer W, Hintz R, Myers B, Haenftling K, Capra W, et al., (1999) Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. Kidney Int 55: 2423-2432
192. Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC, Ramaswamy D, Kambham N, Scandling JD, Myers BD, (2003) A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study postischemic ARF. Kidney Int 64: 593-602
193. Bernhardt WM, Eckardt KU, (2008) Physiological basis for the use of erythropoietin in critically ill patients at risk for acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 14: 621-626
194. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, Hutchison R, Mehrkens JE, Robinson JM, Schollum JB, Westhuyzen J, Celi LA, McGinley RJ, Campbell IJ, George PM, (2010) Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). Kidney Int 77: 1020-1030
195. Pino CJ, Humes HD, (2010) Stem cell technology for the treatment of acute and chronic renal failure. Transl Res 156: 161-168
196. Barrett BJ, Parfrey PS, (2006) Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 354: 379-386.
197. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK, (2009) Forced Euvoletic Diuresis With Mannitol and Furosemide for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With CKD Undergoing Coronary Angiography: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 16: 16
198. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P, (2011) Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 342: c7237
199. Martin GS, (2000) Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence. Crit Care 4: S21-25.
200. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE, (1967) Acute respiratory distress in adults. Lancet 2: 319-323.

201. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP, (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145: 990-998.
202. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, McFarland JG, Nathens AB, Silliman CC, Stroncek D, (2005) Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 33: 721-726.
203. Barth E, Bassi G, Maybauer DM, Simon F, Groger M, Oter S, Speit G, Nguyen CD, Hasel C, Moller P, Wachter U, Vogt JA, Matejovic M, Radermacher P, Calzia E, (2008) Effects of ventilation with 100% oxygen during early hyperdynamic porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med* 36: 495-503.
204. Efrati S, Berman S, Ben Aharon G, Siman-Tov Y, Averbukh Z, Weissgarten J, (2008) Application of normobaric hyperoxia therapy for amelioration of haemorrhagic shock-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2213-2222.
205. Bitterman H, Brod V, Weisz G, Kushnir D, Bitterman N, (1996) Effects of oxygen on regional hemodynamics in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 271: H203-211.
206. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H, (1967) Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 276: 368-374.
207. Sevitt S, (1974) Diffuse and focal oxygen pneumonitis. A preliminary report on the threshold of pulmonary oxygen toxicity in man. *J Clin Pathol* 27: 21-30.
208. Calzia E, Asfar P, Hauser B, Matejovic M, Ballestra C, Radermacher P, Georgieff M, (2010) Hyperoxia may be beneficial. *Crit Care Med* 38: S559-568.
209. Peake SL, Moran JL, Leppard PI, (1996) N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 24: 1302-1310.
210. Spapen HD, Diltoer MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP, (2005) Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. *Chest* 127: 1413-1419.
211. Morris PE, Papadakos P, Russell JA, Wunderink R, Schuster DP, Truwit JD, Vincent JL, Bernard GR, (2008) A double-blind placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 36: 782-788.
212. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA, (1994) Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 78: 143-149
213. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, (2004) Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 30: 33-37
214. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV, (2009) Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 24: 3263-3265
215. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-470.
216. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M, (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15: 1597-1605.
217. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, Haase-Fielitz A, Kellum JA, Cruz D, Ronco C, Tsutsui K, Uchino S, Bellomo R, (2011) Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 15: R172
218. Moore E, Bellomo R, Nichol A, (2010) Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anestesiologica* 76: 425-440.
219. Pickering JW, Endre ZH, (2009) Secondary prevention of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 15: 488-497.
220. Bayliss WM, (1919) THE TREATMENT OF WOUND SHOCK. *Br Med J* March 1; 1(3035): 262-263.

221. Bayliss WM, (1919) INTRAVENOUS INJECTIONS OF GUM SOLUTIONS IN CHOLERA. *Br Med J* October 4; 2(3066): 450.
222. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J, (2010) Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 14: R185.
223. Schortgen F, Deye N, Brochard L, (2004) Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 30: 2222-2229
224. (1996) XVe Conference de Consensus en Réanimation: Utilisation des catecholamines au cours du choc septique. *Reanimation urgences*: 441-450
225. Vercueil A, Grocott MP, Mythen MG, (2005) Physiology, pharmacology, and rationale for colloid administration for the maintenance of effective hemodynamic stability in critically ill patients. *Transfus Med Rev* 19: 93-109.
226. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H, (2009) Hydroxyethyl Starches: Different Products - Different Effects. *Anesthesiology* 111: 187–202
227. Lafanechere A, Pene F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, Chiche JD, Mira JP, Cariou A, (2006) Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care* 10: R132.
228. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL, (2006) Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 34: 1402-1407
229. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F, (2004) Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 30: 1734-1739
230. The SAFE Study Investigators, (2004) A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 350: 2247-2256
231. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes AR, Groeneveld AB, (2006) Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 96: 21-30
232. Meyer P, Pernet P, Hejblum G, Baudel JL, Maury E, Offenstadt G, Guidet B, (2008) Haemodilution induced by hydroxyethyl starches 130/0.4 is similar in septic and non-septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 52: 229-235.
233. Sibbald WJ, Driedger AA, Wells GA, Myers ML, Lefcoe M, (1983) The short-term effects of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac pulmonary edema. *Surgery* 93: 620-633.
234. Margaron MP, Soni NC, (2002) Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 92: 2139-2145
235. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M, (2008) A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109: 723-740.
236. Kremer H, Baron-Menguy C, Tesse A, Gallois Y, Mercat A, Henrion D, Andriantsitohaina R, Asfar P, Meziani F, (2011) Human serum albumin improves endothelial dysfunction and survival during experimental endotoxemia: concentration-dependent properties. *Crit Care Med* 39: 1414-1422
237. Wan L, Bellomo R, May CN, (2007) The effects of normal and hypertonic saline on regional blood flow and oxygen delivery. *Anesth Analg* 105: 141-147
238. Legrand M, Mik EG, Balestra GM, Lutter R, Pirracchio R, Payen D, Ince C, (2010) Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology* 112: 119-127
239. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C, (2011) The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* Jun 22. [Epub ahead of print]

240. Johannes T, Mik EG, Klingel K, Dieterich HJ, Unertl KE, Ince C, (2009) Low-dose dexamethasone-supplemented fluid resuscitation reverses endotoxin-induced acute renal failure and prevents cortical microvascular hypoxia. *Shock* 31: 521-528.
241. Kellum JA, (2011) Impaired renal blood flow and the 'spicy food' hypothesis of acute kidney injury. *Crit Care Med* 39: 901-903.
242. Johannes T, Mik EG, Nohe B, Raat NJ, Unertl KE, Ince C, (2006) Influence of fluid resuscitation on renal microvascular PO₂ in a normotensive rat model of endotoxemia. *Crit Care* 10: R88
243. Zhang W, Edwards A, (2002) Oxygen transport across vasa recta in the renal medulla. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1042-1055.
244. Asfar P, Kerkeni N, Labadie F, Gouello JP, Brenet O, Alquier P, (2000) Assessment of hemodynamic and gastric mucosal acidosis with modified fluid versus 6% hydroxyethyl starch: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 26: 1282-1287.
245. Aarnes TK, Bednarski RM, Lerche P, Hubbell JA, Muir WW, 3rd, (2009) Effect of intravenous administration of lactated Ringer's solution or hetastarch for the treatment of isoflurane-induced hypotension in dogs. *Am J Vet Res* 70: 1345-1353.
246. Castro VJ, Astiz ME, Rackow EC, (1997) Effect of crystalloid and colloid solutions on blood rheology in sepsis. *Shock* 8: 104-107.
247. Wiedemann HP, (2008) A perspective on the fluids and catheters treatment trial (FACTT). Fluid restriction is superior in acute lung injury and ARDS. *Cleve Clin J Med* 75: 42-48
248. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364: 2483-2495.
249. Sandison AJ, Wyncoll DL, Edmondson RC, Van Heerden N, Beale RJ, Taylor PR, (1998) ICU protocol may affect the outcome of non-elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 16: 356-361.
250. Holte K, Kehlet H, (2006) Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 202: 971-989.
251. Druml W, Polzleitner D, Laggner AN, Lenz K, Ulrich W, (1988) Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 318: 252-254.
252. Moran M, Kapsner C, (1987) Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 317: 150-153.
253. Deen WM, Robertson CR, Brenner BM, (1972) A model of glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol* 223: 1178-1183.
254. Cowley AW, Jr., Skelton MM, (1991) Dominance of colloid osmotic pressure in renal excretion after isotonic volume expansion. *Am J Physiol* 261: H1214-1225.
255. Fleming SJ, Dallemagne CR, Endre ZH, Yesberg NE, Cross RB, (1992) Acute lowering of plasma oncotic pressure increases filtration fraction and sodium excretion in conscious sheep. *Ren Physiol Biochem* 15: 334-340.
256. Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC, Blouch KL, Bialek JW, Druzin ML, Deen WM, Myers BD, (2004) The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F496-503.
257. Bartels C, Hadzik B, Abel M, Roth B, (1996) Renal failure associated with unrecognized hyperoncotic states after pediatric heart surgery. *Intensive Care Med* 22: 492-494.
258. Bhatt AP, Neppalli VT, Kelley EA, Schlueter AJ, Thomas CP, (2011) Dextran removal by plasmapheresis in a kidney-pancreas transplant recipient with dextran 40-induced osmotic nephrosis. *Am J* 57: 621-623
259. Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ, (2008) Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 51: 491-503.

260. Christensen EI, Maunsbach AB, (1979) Effects of dextran on lysosomal ultrastructure and protein digestion in renal proximal tubule. *Kidney Int* 16: 301-311.
261. Christensen EI, Maunsbach AB, (1981) Dextran is resistant to lysosomal digestion in kidney tubules. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 37: 49-59.
262. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H, (1993) Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 342: 248-249.
263. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P, (1996) Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 348: 1620-1622.
264. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG, (1999) An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 25: 258-268.
265. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF, (2002) The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 95: 544-551, table of contents.
266. Bork K, (2005) Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol* 152: 3-12.
267. Sirtl C, Laubenthal H, Zumbel V, Kraft D, Jurecka W, (1999) Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 82: 510-515.
268. Eisenbach C, Schonfeld AH, Vogt N, Wente MN, Encke J, Stremmel W, Martin E, Pfenninger E, Weigand MA, (2007) Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: Influence of molecular weight and degree of substitution. *Intensive Care Med* 7: 7
269. De Labarthe A, Jacobs F, Blot F, Glotz D, (2001) Acute renal failure secondary to hydroxyethylstarch administration in a surgical patient. *Am J Med* 111: 417-418.
270. Dickenmann MJ, Filipovic M, Schneider MC, Brunner FP, (1998) Hydroxyethylstarch-associated transient acute renal failure after epidural anaesthesia for labour analgesia and Caesarean section. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2706.
271. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L, (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911-916
272. Ertmer C, Kohler G, Rehberg S, Morelli A, Lange M, Ellger B, Pinto BB, Rubig E, Erren M, Fischer LG, Van Aken H, Westphal M, (2010) Renal Effects of Saline-based 10% Pentastarch versus 6% Tetrastarch Infusion in Ovine Endotoxemic Shock. *Anesthesiology* 112: 936-947.
273. Hagne C, Schwarz A, Gaspert A, Giambarda C, Keusch G, (2009) HAES in der Sepsis: ein Damoklesschwert? *Schweiz Med Forum* 9: 304-306
274. Huter L, Simon TP, Weinmann L, Schuerholz T, Reinhart K, Wolf G, Amann KU, Marx G, (2009) Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Crit Care* 13: R23
275. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C, (2009) The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 36: 541-548
276. (2004) Evidence-based Colloid Use in the Critically Ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1247-1259.
277. Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, Sumpelmann R, Rueckoldt H, Leuwer M, (2002) Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 28: 629-635.

278. Marx G, Pedder S, Smith L, Swaraj S, Grime S, Stockdale H, Leuwer M, (2004) Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. *Shock* 21: 336-341.
279. Lehmann GB, Asskali F, Boll M, Burmeister MA, Marx G, Hilgers R, Forster H, (2007) HES 130/0.42 shows less alteration of pharmacokinetics than HES 200/0.5 when dosed repeatedly. *Br J Anaesth* 98: 635-644.
280. James MF, Latoo MY, Mythen MG, Mutch M, Michaelis C, Roche AM, Burdett E, (2004) Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. *Anaesthesia* 59: 738-742.
281. Lamke LO, Liljedahl SO, (1976) Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* 5: 93-102.
282. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM, (2011) Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 253: 470-483.
283. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP, (2010) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane*: CD007594.
284. Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA, Cook DJ, Hebert P, Bagshaw S, Monsour D, McIntyre L, (2008) Renal outcomes following hydroxyethyl starch resuscitation: a meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 34: A 0345 (Abstract)
285. (2011) Editors-in-Chief Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joachim Boldt.
<http://www.aededitor.org/EICJointStatementonRetractions.pdf>
286. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS, (2011) Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 39: 1335-1342
287. Schabinski F, Oishi J, Tuche F, Luy A, Sakr Y, Bredle D, Hartog C, Reinhart K, (2009) Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 17: 17
288. Economidou D, Kapoukranidou D, Dimitriadis C, Xioufi D, Pantzaki A, Anagnostou E, Memmos D, (2011) Osmotic nephrosis due to the use of anti-adhesive membrane intraperitoneally. *Nephrol* 26: 697-701.
289. Economidou D, Stavrinou E, Giamalis P, Dimitriadis C, Economou S, Memmos D, (2011) Acute kidney injury due to osmotic nephrosis following intraoperative placement of an intraperitoneal antiadhesive barrier. *Am j Kidney Dis* 57: 304-307.
290. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J, (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-409.
291. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M, (2010) Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 14: R191.
292. Staub NC, (1978) Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest* 74: 559-564.
293. Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC, (1974) Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J Clin Invest* 54: 792-804.
294. Ware LB, Matthay MA, (2005) Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 353: 2788-2796.
295. Guyton A, Lindsey A, (1959) Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 7: 649-657.
296. Brigham K, Woolverton X, Blake L, Staub N, (1974) Increased Sheep Lung Vascular Permeability Caused by Pseudomonas Bacteremia. *J Clin Invest* 54: 792
297. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA, Jacob AI, Isikoff SK, (1981) The spectrum of pulmonary edema: differentiation of cardiogenic, intermediate, and noncardiogenic forms of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 124: 718-722

298. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR, (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30: 2175-2182.
299. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR, (2005) A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33: 1681-1687.
300. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amooteng-Adjepong Y, Manthous CA, (2005) Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* 31: 1643-1647.
301. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R, (2006) Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 333: 1044-1046.
302. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R, (2011) Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive* 37: 86-96.
303. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL, (2009) Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49: 1384-1394.
304. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A, (2010) Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 55: 2024-2033.
305. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Beattie WS, (2011) Influence of Erythrocyte Transfusion on the Risk of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Differs in Anemic and Nonanemic Patients. *Anesthesiology* Jul 19. [Epub ahead of print]: 19
306. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, Gajic O, Cartin-Ceba R, (2011) Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1744-1751
307. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, (2010) Cardiopulmonary bypass, hemolysis, free iron, acute kidney injury and the impact of bicarbonate. *Contrib* 165: 28-32.
308. Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Friesen WO, Underhill B, Filley GF, Grover RF, (1970) Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest* 49: 1061-1072.
309. Pesenti A, Rossi N, Calori A, Foti G, Rossi GP, (1993) Effects of short-term oxygenation changes on acute lung injury patients undergoing pressure support ventilation. *Chest* 103: 1185-1189.
310. Volta CA, Alvisi V, Bertacchini S, Marangoni E, Ragazzi R, Verri M, Alvisi R, (2006) Acute effects of hyperoxemia on dyspnoea and respiratory variables during pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 32: 223-229.
311. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE, (2009) Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 360: 140-149.
312. Martin D, Windsor J, (2008) From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgrad Med J* 84: 622-627; quiz 626.
313. Marshall JM, Metcalfe JD, (1989) Influences on the cardiovascular response to graded levels of systemic hypoxia of the accompanying hypocapnia in the rat. *J Physiol* 410: 381-394.
314. Huez S, Retailleau K, Unger P, Pavelescu A, Vachier JL, Derumeaux G, Naeije R, (2005) Right and left ventricular adaptation to hypoxia: a tissue Doppler imaging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1391-1398.

315. Vidiendal Olsen N, Christensen H, Klausen T, Fogh-Andersen N, Plum I, Kanstrup IL, Hansen JM, (1998) Effects of hyperventilation and hypocapnic/normocapnic hypoxemia on renal function and lithium clearance in humans. *Anesthesiology* 89: 1389-1400
316. Basile DP, Donohoe DL, Roethe K, Mattson DL, (2003) Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F338-348
317. Honig A, (1989) Peripheral arterial chemoreceptors and reflex control of sodium and water homeostasis. *Am J Physiol* 257: R1282-1302
318. Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, Riboni K, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC, (2005) Early fluid retention and severe acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 98: 591-597.
319. Modesti PA, Vanni S, Morabito M, Modesti A, Marchetta M, Gamberi T, Sofi F, Savia G, Mancina G, Gensini GF, Parati G, (2006) Role of endothelin-1 in exposure to high altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation* 114: 1410-1416.
320. Murdaugh HV, Jr., Sieker HO, Manfredi F, (1959) Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 38: 834-842
321. Ramirez G, Hammond M, Agosti SJ, Bittle PA, Dietz JR, Colice GL, (1992) Effects of hypoxemia at sea level and high altitude on sodium excretion and hormonal levels. *Aviat Space Environ Med* 63: 891-898
322. Shigeoka JW, Colice GL, Ramirez G, (1985) Effect of normoxemic and hypoxemic exercise on renin and aldosterone. *J Appl Physiol* 59: 142-148
323. Swenson ER, Duncan TB, Goldberg SV, Ramirez G, Ahmad S, Schoene RB, (1995) Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol* 78: 377-383
324. Bruns FJ, (1978) Decrease in renal perfusion, glomerular filtration and sodium excretion by hypoxia in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 159: 468-472
325. Costin JC, Skinner NS, Jr., (1970) Effects of systemic hypoxemia on vascular resistance in dog skeletal muscle. *Am J Physiol* 218: 886-893
326. Korner PI, (1959) Circulatory adaptations in hypoxia. *Physiol Rev* 39: 687-730
327. Ashack R, Farber MO, Weinberger MH, Robertson GL, Fineberg NS, Manfredi F, (1985) Renal and hormonal responses to acute hypoxia in normal individuals. *J Lab Clin Med* 106: 12-16
328. Corrigan G, Ramaswamy D, Kwon O, Sommer FG, Alfrey EJ, Dafoe DC, Olshen RA, Scandling JD, Myers BD, (1999) PAH extraction and estimation of plasma flow in human postischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 277: F312-318
329. Aki Y, Nishiyama A, Miyatake A, Kimura S, Kohno M, Abe Y, (2002) Role of adenosine A(1) receptor in angiotensin II- and norepinephrine-induced renal vasoconstriction. *J Pharmacol Exp Ther* 303: 117-123
330. Anderson RJ, Puss RG, Berns AS, Jackson JT, Arnold PE, Schrier RW, McDonald KM, (1978) Mechanism of Effect of Hypoxia on Renal Water Excretion. *J Clin Invest* 62: 769-777
331. Colice G, Yen S, Ramirez G, Dietz J, Ou LC, (1991) Acute hypoxia-induced diuresis in rats. *Aviat Space Environ Med* 62: 551-554
332. Nir A, Clavell AL, Heublein D, Aarhus LL, Burnett JC, Jr., (1994) Acute hypoxia and endogenous renal endothelin. *J Am Soc Nephrol* 4: 1920-1924
333. Hotter G, Palacios L, Sola A, (2004) Low O₂ and high CO₂ in LLC-PK1 cells culture mimics renal ischemia-induced apoptosis. *Lab Invest* 84: 213-220
334. Denton KM, Shweta A, Anderson WP, (2002) Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* 13: 27-34.
335. Evans RG, Goddard D, Eppel GA, O'Connor PM, (2011) Factors that render the kidney susceptible to tissue hypoxia in hypoxemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 300: R931-940.

336. Endlich K, Kuhn R, Steinhausen M, (1993) Visualization of serotonin effects on renal vessels of rats. *Kidney Int* 43: 314-323
337. Navar LG, Gilmore JP, Joyner WL, Steinhausen M, Edwards RM, Casellas D, Carmines PK, Zimmerhackl LB, Yokota SD, (1986) Direct assessment of renal microcirculatory dynamics. *Fed Proc* 45: 2851-2861
338. Steinhausen M, Blum M, Fleming JT, Holz FG, Parekh N, Wiegman DL, (1989) Visualization of renal autoregulation in the split hydronephrotic kidney of rats. *Kidney Int* 35: 1151-1160
339. Norris CS, Pfeiffer JS, Rittgers SE, Barnes RW, (1984) Noninvasive evaluation of renal artery stenosis and renovascular resistance. Experimental and clinical studies. *J Vasc Surg* 1: 192-201
340. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, (1991) Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 12: 308-318
341. Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA, (1996) Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 199: 165-169
342. Ansarin K, Babil AS, Ghabili K, Shoja MM, Khosroshahi HT, Hajipour B, Tubbs RS, Parvizi M, (2011) Are Doppler ultrasonography parameters symmetric between the right and left kidney? *Int J Gen Med* 3: 371-373
343. el Helou N, Helenon O, Augusti M, Correias JM, el Rody F, Souissi M, Moreau JF, (1993) Renal Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute obstructions of the upper urinary tract. *J Radiol* 74: 499-507
344. Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C, (1992) Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 184: 469-473
345. Terry JD, Rysavy JA, Frick MP, (1992) Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound Med* 11: 647-651
346. Bude RO, Rubin JM, (1999) Stenosis of the main artery supplying an organ: effect of end-organ vascular compliance on the poststenotic peak systolic velocity. *J Ultrasound Med* 18: 603-613
347. Murphy ME, Tublin ME, (2000) Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med* 19: 303-314
348. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME, (1999) Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213: 258-264
349. Platt JF, (1992) Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol* 158: 1035-1042
350. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, (1994) Intrarenal arterial Doppler sonography in the detection of renal vein thrombosis of the native kidney. *AJR Am J Roentgenol* 162: 1367-1370
351. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM, (1992) Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 183: 801-806
352. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, (1994) Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 190: 343-346
353. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, (1997) Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology* 203: 82-86
354. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB, (1990) Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 154: 1223-1227
355. Allen KS, Jorkasky DK, Arger PH, Velchik MG, Grumbach K, Coleman BG, Mintz MC, Betsch SE, Perloff LJ, (1988) Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography. *Radiology* 169: 371-376

356. Buckley AR, Cooperberg PL, Reeve CE, Magil AB, (1987) The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity: value of duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol* 149: 521-525
357. Genkins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA, (1989) Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 152: 535-539
358. Kelcz F, Pozniak MA, Pirsch JD, Oberly TD, (1990) Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. *AJR Am J Roentgenol* 155: 531-535
359. Perrella RR, Duerinckx AJ, Tessler FN, Danovitch GM, Wilkinson A, Gonzalez S, Cohen AH, Grant EG, (1990) Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 15: 544-550
360. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB, (1987) Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR Am J Roentgenol* 148: 759-762
361. Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, Palussiere J, Potaux L, Grenier N, (1998) Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 171: 1611-1615
362. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H, (2003) The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349: 115-124
363. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA, (1997) The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1376-1380
364. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D, (2000) Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrol Dial Transplant* 15: 827-832
365. Sari A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, Gumele HR, (1999) Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Invest Radiol* 34: 718-721
366. Aikimbaev KS, Canataroglu A, Ozbek S, Usal A, (2001) Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: evaluation with duplex Doppler ultrasound. *Angiology* 52: 697-701
367. Patriquin HB, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H, (1989) Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 172: 625-628
368. Duranteau J, Deruddre S, Vigue B, Chemla D, (2008) Doppler monitoring of renal hemodynamics: why the best is yet to come. *Intensive Care Med* 34: 1360-1361.
369. Wan L, Yang N, Hiew CY, Schelleman A, Johnson L, May C, Bellomo R, (2008) An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med* 34: 1503-1510
370. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU, (2006) 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 69: 1669-1674
371. Quaia E, Bertolotto M, (2002) Renal parenchymal diseases: is characterization feasible with ultrasound? *Eur Radiol* 12: 2006-2020
372. Parikh CR, Coca SG, (2010) Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research. *Nat Rev Nephrol* 6: 641-642.
373. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD, (1985) Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28: 830-838
374. Freedberg DE, (2009) To eGFR or not to eGFR: here is an intern's answer. *Kidney Int* 76: 129-130
375. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, Colardyn FA, (2005) Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 20: 747-753

376. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S, (2002) Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 62: 2223-2229
377. Lieberthal W, Nigam SK, (1998) Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am J Physiol* 275: F623-631
378. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, Jacob AI, Richman AV, Bourgoignie JJ, (1986) Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol* 250: F1098-1106
379. Perlmutter M, Grossman SL, Rothenberg S, Dobkin G, (1959) Urine serum urea nitrogen ratio; simple test of renal function in acute azotemia and oliguria. *J Am Med Assoc* 170: 1533-1537
380. Espinel CH, (1976) The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *Jama* 236: 579-581
381. Zarich S, Fang LS, Diamond JR, (1985) Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med* 145: 108-112
382. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R, (2007) Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 33: 1285-1296
383. Kaplan AA, Kohn OF, (1992) Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol* 12: 49-54
384. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M, (2000) Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis* 35: 713-719
385. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, (1991) Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 179: 419-423
386. Stevens PE, Gwyther SJ, Hanson ME, Boulton JE, Kox WJ, Phillips ME, (1990) Noninvasive monitoring of renal blood flow characteristics during acute renal failure in man. *Intensive Care Med* 16: 153-158
387. Sugiura T, Wada A, (2009) Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2780-2785
388. Pepin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J, (2007) Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* 50: 566-573
389. Brosius FC, Lau K, (1986) Low fractional excretion of sodium in acute renal failure: role of timing of the test and ischemia. *Am J Nephrol* 6: 450-457.
390. Coca SG, Parikh CR, (2008) Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 481-490
391. Han WK, Bonventre JV, (2004) Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10: 476-482
392. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson K, Milzman D, Gaieski DF, Goyal M, Cairns CB, Kupfer K, Lee SW, Rivers EP, (2010) The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 56: 52-59
393. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, Bossert F, Ikizler TA, (2009) Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 20: 1823-1832.
394. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F, Peterson JF, Parikh CR, May AK, Ware LB, (2010) Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1497-1505
395. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR, (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 36: 1333-1340

396. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, Rizos D, Baltopoulos G, Haliassos A, (2009) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 47: 79-82.
397. Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Menten E, Brand K, Weissinger EM, Haubitz M, Mischak H, Herget-Rosenthal S, (2010) Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int* 78: 1252-1262
398. Royakkers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Spronk PE, Schultz MJ, Bouman CS, (2011) Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 37: 493-501.
399. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C, (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 36: 444-451
400. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL, (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 907-914.
401. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, Frampton CM, Bennett MR, Ma Q, Sabbiseti VS, Vaidya VS, Walcher AM, Shaw GM, Henderson SJ, Nejat M, Schollum JB, George PM, (2011) Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 79: 1119-1130
402. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A, (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66: 1115-1122
403. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA, (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10: R73
404. Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, Liu F, Herdon-Remelius C, Loomis W, Junger WG, (1998) Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 9: 164-170.
405. de Carvalho H, Matos JA, Bouskela E, Svensjo E, (1999) Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextran. *Shock* 12: 75-80.
406. Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, Moraes RS, Friedman G, (2002) Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 28: 1574-1581.
407. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D, (2009) Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37: 39-47.
408. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA, (2009) Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 25: 747-758
409. Rosenberger C, Rosen S, Heyman SN, (2006) Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 980-988.
410. Weidemann A, Bernhardt WM, Klanke B, Daniel C, Buchholz B, Campean V, Amann K, Warnecke C, Wiesener MS, Eckardt KU, Willam C, (2008) HIF activation protects from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 19: 486-494
411. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG, (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302: 1179-1185.

VIII. Annexes

Annexe n°1

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-008-1379-y

CORRESPONDENCE

Frédérique Schortgen
Laurent Brochard

Reply to Wiedermann

Accepted: 2 December 2008

© Springer-Verlag 2008

This reply refers to the comment available at: doi:10.1007/s00134-008-1378-z.

We thank Dr. Wiedermann for his interest and the important points raised [1]. Natural and artificial colloids can be classified according to their colloid osmotic pressure (COP) that can influence renal function because glomerular filtration is determined by the Starling law. The relevant characteristic of colloids regarding intrarenal forces corresponds to their in vivo COP that can differ from their in vitro COP. Colloids may be described by their weight-averaged molecular weight (MW_w) and their number-averaged molecular weight (MW_n) [2]. Plasma COP is considered to be the osmotic pressure exerted by intravascular macromolecules and depends on the total number of participating

molecules. Albumin is a monodispersed colloid having similar MW_w and MW_n. Therefore, both in vitro and in vivo COP are mainly determined by MW_w. Conversely, starches are polydispersed and include large molecules. Recent starches with a low degree of substitution (0.4–0.5) are rapidly degradable in plasma resulting in an increased in vivo MW_n, and consequently higher plasma COP resulting in higher plasma volume expansion that would have been predicted by their in vitro COP alone [3]. Starches with higher degree of substitution and larger molecules have fewer molecules. Their osmotic force is less, resulting in less volume expansion effect while they are retained in the intravascular space for longer. A way to assess the in vivo effect of colloids on plasma COP is therefore to compare the volume infused to the increase in plasma volume. Increase in plasma volume higher than the volume infused characterizes in vivo hyperoncotic colloids.

In our study, we therefore classified fluids according to their in vivo behavior. This is particularly important for the polydispersed starches. Dr. Wiedermann argues that colloids having an in vitro COP similar to plasma COP expand plasma volume by 100% of the administered volume and are iso-oncotic fluids. This is not true for starches. In this regard, all are hyperoncotic fluids and all have been found to expand plasma volume by

more than 100% of the administered volume. Despite higher in vitro COP, it has been found that 10% HES (200/0.5) increased plasma volume by 145% in comparison to 140% for 6% HES (200/0.5) indicating that both have quite similar in vivo COP [4, 5]. Also, in ICU patients 6% HES (200/0.62) increased plasma COP while 4% albumin did not [6]. In summary, our classification was not based, strictly speaking, on the in vitro COP of these compounds, as pointed out by Dr. Wiedermann. It was, however, based on the in vivo volume expansion effect, which we believe is more relevant and reflects the in vivo COP.

Hypooncotic fluids associated with hyperoncotic colloids, mainly crystalloids, might influence renal outcome. We developed a specific analysis trying to explore this point, unfortunately not published. The proportion of colloids administered was calculated for each patient: proportion of zero corresponded to no colloid administration and a proportion of 100% to exclusive colloid administration. The proportion of colloids was entered in a multivariate model as quintiles with the first quintile being the reference category that was compared with each other four quintiles (Table 1). This analysis was consistent with the same hypothesis: higher the oncotic forces of the administered fluids, higher the risk of renal adverse event.

We are aware of the limitations of cohort studies and, we extensively

Table 1 Impact of the proportion of colloids administered on adverse renal event occurrence

Risk factor	Analysis in presence of covariates without propensity score		Analysis in presence of covariates with propensity score	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Proportion of colloids administered				
[0.0–3.1%]	1.00		1.00	
[3.2–9.1%]	1.74 (0.87–3.49)	<0.0001	1.84 (0.91–3.71)	<0.0001
[9.2–15.3%]	2.04 (1.02–4.07)		2.21 (1.10–4.46)	
[15.4–26.1%]	2.37 (1.19–4.72)		2.60 (1.29–5.22)	
[26.2–99.5%]	3.49 (1.78–6.82)		3.96 (1.99–7.89)	

Published online: 24 December 2008

discussed its limitations in our discussion. However, we specifically and prospectively developed this cohort study and have been very careful in recording parameters that have previously found to be associated with acute kidney injury occurrence in ICU patients.

The results of the meta-analysis including RCT comparing hyperoncotic albumin to a control fluid regimen and showing no renal adverse event using albumin appear problematic for several reasons [7]. First, among the 25 RCTs included, 18 used hyperoncotic starches as control fluids. Second, in studies showing a favorable effect of albumin on renal function in liver diseases the control groups received no fluid regimen or even received diuretics.

References

1. Wiedermann C (2009) Resuscitation with hyperoncotic colloids in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* doi:10.1007/s00134-008-1378-z
2. Vercueil A, Grocott MP, Mythen MG (2005) Physiology, pharmacology, and rationale for colloid administration for the maintenance of effective hemodynamic stability in critically ill patients. *Transfus Med Rev* 19:93–109
3. James MF, Latoo MY, Mythen MG, Mutch M, Michaelis C, Roche AM, Burdett E (2004) Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. *Anaesthesia* 59:738–742
4. Kroll W, Polz W, Colombo T, Steindorfer P (1994) Degree of substitution and volume expanding effect of various medium molecular weight hydroxyethyl starch solutions. *Wien Klin Wochenschr* 106:416–421
5. Kohler H, Zschiedrich H, Linfante A, Appel F, Pitz H, Clasen R (1982) The elimination of hydroxyethyl starch 200/0.5, dextran 40 and oxypolygelatine (author's transl). *Klin Wochenschr* 60:293–301
6. Mbaba Mena J, De Backer D, Vincent JL (2000) Effects of a hydroxyethylstarch solution on plasma colloid osmotic pressure in acutely ill patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 51:39–42
7. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M (2008) Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care* 12:R34

F. Schortgen (✉) · L. Brochard
Medical ICU, Albert Chenevier-Henri
Mondor Hospital, APHP, 51 avenue de
tassigny, 94000 Creteil, France
e-mail: frederique.schortgen@hmn.aphp.fr
Tel.: +33-1-49812389
Fax: +33-1-42079943