

Revue Médicale Suisse

L'insuffisance rénale aiguë en 2008

Auteur : B. Ponte P. Saudan

Numéro : 3147
Sujet: Néphrologie

En raison du vieillissement de la population, la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë est en augmentation. Sa mortalité reste élevée malgré les progrès dans la prise en charge de ses complications et de l'épuration extrarénale. Une détection plus précoce et la prévention des causes fréquentes d'insuffisance rénale aiguë chez les patients à risque sont donc primordiales.

introduction

Le terme «insuffisance rénale aiguë» (IRA) décrit une diminution brusque (de un à sept jours) de la fonction rénale avec rétention des produits azotés (urée, créatinine). Selon la durée et la sévérité de l'atteinte, une acidose métabolique, une hyperkaliémie ou une rétention hydrosaline avec diminution de la diurèse, voire une anurie, peuvent compléter le tableau. L'atteinte peut se manifester par une légère augmentation de la créatinine ou d'emblée nécessiter l'instauration d'une thérapie rénale substitutive. Elle peut se développer sur des reins «normaux» ou en présence d'une insuffisance rénale chronique.

Décrite pour la première fois en 1802 par W. Heberden, ce sont surtout les bombardements de Londres lors de la Seconde Guerre mondiale qui ont fait connaître cette pathologie.¹ Depuis, de nombreuses études cliniques et fondamentales ont permis de mieux en cerner l'épidémiologie et la physiopathologie. De nouveaux marqueurs de détection plus précoces que la créatinine plasmatique sont actuellement en voie de validation clinique et la prise en charge thérapeutique des insuffisances rénales aiguës est maintenant plus clairement codifiée.

définition de l'insuffisance rénale aiguë

Plus de trente définitions différentes d'IRA ont été utilisées dans la littérature, passant ainsi d'une faible augmentation de la créatinine sérique ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$) par rapport à la créatinine basale, jusqu'au besoin de dialyse. Dans un but de standardisation, un groupe d'experts s'est réuni en 2002 et a créé la classification «RIFLE».² Celle-ci définit l'IRA par l'augmentation de la créatinine en rapport à la créatinine de base et la diminution de la diurèse horaire, selon trois stades principaux : risk, injury and failure ; deux stades supplémentaires : loss, end stage renal failure servent, surtout, à décrire la dépendance à la dialyse. Si le patient n'a pas d'antécédents d'insuffisance rénale chronique mais que sa créatinine basale n'est pas connue, la créatinine basale est estimée pour une filtration glomérulaire de $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Cette classification a été appliquée et validée dans différentes situations (soins intensifs, milieu hospitalier général, brûlés, nécessité de dialyse). Une association entre les stades de cette classification et la mortalité hospitalière a également été démontrée.³ Toutefois, une augmentation de la mortalité a été décrite pour une élévation minimale de la créatinine (dès $26,4 \mu\text{mol/l}$). La classification AKIN (Acute kidney injury) tient compte de ces modifications mineures de la créatinémie et a remplacé celle de RIFLE.⁴ Bien qu'elle n'ait pas encore été validée, cette classification plus restrictive permettra probablement de diagnostiquer davantage d'IRA (tableau 1).

Tableau 1. Classification selon RIFLE et AKIN

Le stade donnant la classification la plus sévère est retenue en cas de discordance entre la diurèse et la créatinine ou le taux de filtration glomérulaire (GFR). RIFLE : risk, injury, failure, loss, end stage ; AKIN : acute kidney injury.

| Stades classification | Critères selon créatinine ou GFR basal | Critères selon diurèse horaire |
|-------------------------|---|--|
| RIFLE | | |
| Risk | ↑ créatinine 1,5 x ou ↓ GFR > 25% | Diurèse < 0,5 ml/kg/h x 6 heures |
| Injury | ↑ créatinine 2 x ou ↓ GFR > 50% | Diurèse < 0,5 ml/kg/h x 12 heures |
| Failure | ↑ créatinine 3 x ou ↓ GFR > 75% Ou ↑ créatinine > 44 µmol/l si créatinine ≥ 354 µmol/l | Diurèse < 0,3 ml/kg/h x 24 heures Ou anurie x 12 heures |
| Loss | Perte complète de la fonction rénale > 4 sem | |
| End stage renal failure | Dépendance de dialyse pendant 3 mois | |
| AKIN | | |
| 1 | ↑ créatinine ≥ 26,4 mmol/l ou ↑ créatinine ≥ 1,5-2 x | cf. critères RIFLE |
| 2 | ↑ créatinine > 2-3 x | |
| 3 | ↑ créatinine > 3 x Ou ↑ créatinine > 44 µmol/l si créatinine ≥ 354 µmol/l Ou nécessité de dialyse | |

épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë

L'incidence a augmenté ces dernières décennies en raison du vieillissement de la population. Bien que l'IRA soit un syndrome relativement fréquent, la multiplicité des définitions et des types de populations étudiées (communautaire, hospitalière, soins intensifs) rend difficile la comparaison des données épidémiologiques. Dans une étude anglaise parue en 1991, l'incidence d'IRA sévère (créatinémie ≥ 500 µmol/l) était de 179 cas/million d'habitants. Une incidence de 209 cas/million d'habitants est retrouvée dans une étude prospective espagnole qui analysait tous les cas d'IRA (créatinémie > 177 µmol/l) admis ou survenus dans les hôpitaux madrilènes entre 1991 et 1992.

Récemment, l'analyse des données de l'HMO Kaiser Permanente en Californie, considérant des augmentations de 44 µmol/l pour définir l'IRA, a mis en évidence une incidence bien plus importante de l'IRA communautaire et une nette augmentation de l'IRA communautaire entre 1996 et 2003, passant de 322,7 à 522,4/100 000 personnes.⁵ Les données concernant la fréquence de l'IRA en milieu hospitalier dépendent également de la méthodologie et de la définition d'IRA utilisée et varient donc de 1,9% à 7,2%.⁶ Pour les patients nécessitant une dialyse, l'incidence serait passée de 4 à 27/100 000 habitants par an.⁷ Cette augmentation du nombre d'IRA est expliquée par l'âge croissant des patients, leurs multiples comorbidités et l'augmentation des mesures invasives ou des procédures de diagnostic. Par ailleurs, l'IRA est une complication fréquente chez les patients aux soins intensifs (SI). Un traitement de suppléance extrarénale est instauré chez environ 6% d'entre eux.⁸

étiologies de l'insuffisance rénale aiguë

Les IRA se classent en trois catégories, basées sur un paradigme «anatomofonctionnel» des causes d'IRA : rénale, prérénale (fonctionnelle) et post-rénale (figure 1). Le spectre étiologique à l'hôpital ressemble à celui observé dans la communauté avec environ 40% d'atteinte rénale mais d'avantage d'IRA prérénale (28%) et d'IRA sur insuffisance rénale chronique (15%). La principale cause d'atteinte parenchymateuse (rénale) reste la nécrose tubulaire aiguë (NTA) qui peut survenir comme le continuum d'une IRA prérénale. Les mécanismes déclencheurs de la NTA décrits sont principalement l'ischémie (hypovolémie, hypotension, choc cardiogène), la néphrotoxicité (antibiotiques ou produit de contraste) et le sepsis.⁹

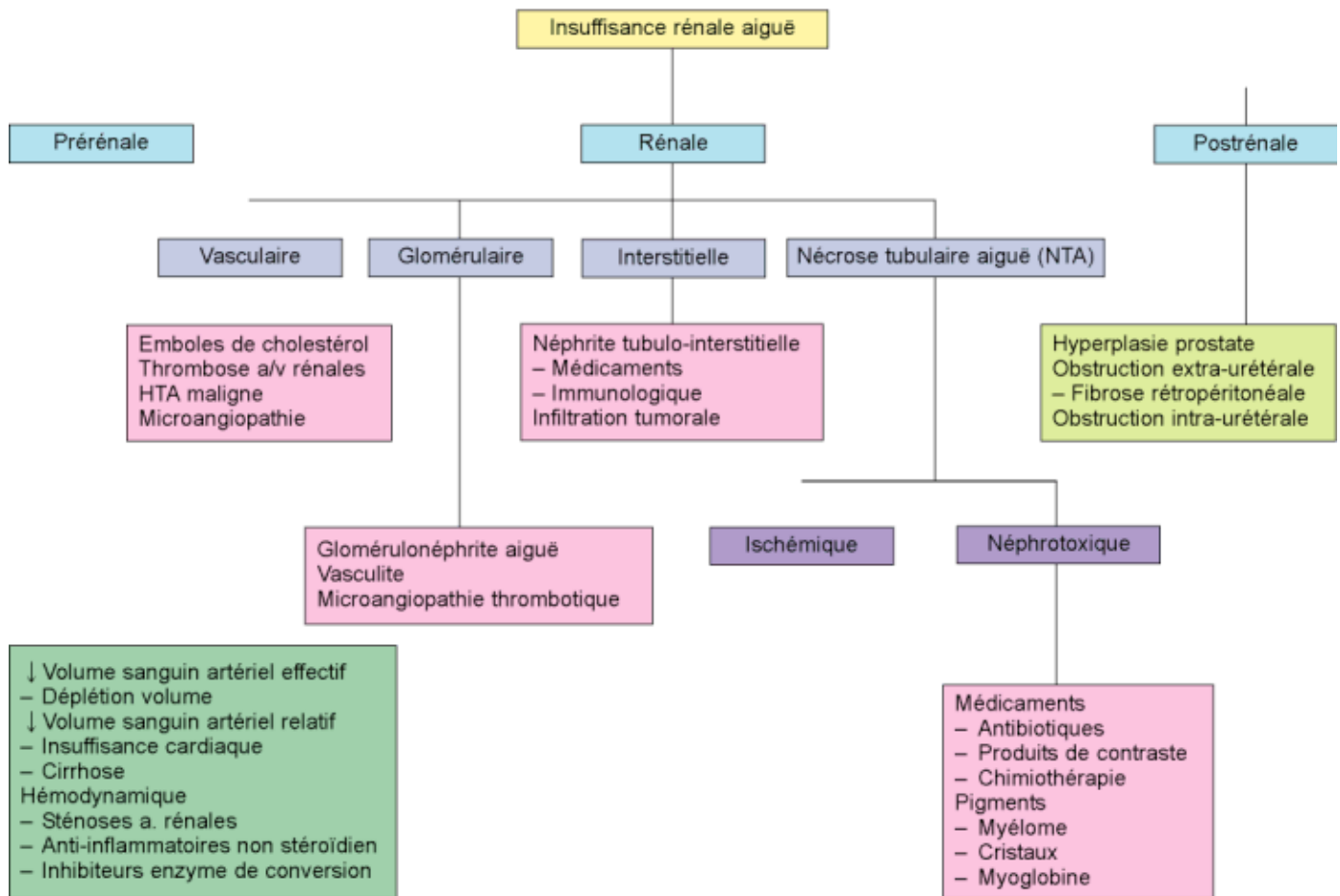


Figure 1. Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë

La sévérité du sepsis est du reste un facteur de risque important d'IRA en milieu hospitalier puisque l'on observe 19% d'IRA dans le sepsis non compliqué et jusqu'à 51% dans le choc septique. De plus, l'association sepsis-IRA est grevée d'une mortalité plus importante que l'IRA isolée.

D'autres facteurs de risque associés au développement de l'IRA ont été identifiés et sont liés au patient (âge, diabète ou insuffisance rénale chronique), à la pathologie aiguë (sepsis, choc, défaillance multiorganique) ou à des facteurs externes contrôlables (produit de contraste, AINS, bloqueurs du système rénine-angiotensine) (tableau 2).

Tableau 2. Facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale aiguë

| Risque basal – non modifiable | Situation clinique aiguë | Facteurs externes |
|---|--|--|
| Age - Sexe masculin - Diabète Insuffisance rénale chronique - Insuffisance hépatique – cirrhose - Insuffisance cardiaque - Maladie vasculaire périphérique - Hypoalbuminémie | Sepsis - Hypotension prolongée – choc - Défaillance multi-organique - Ventilation mécanique - Chirurgie cardiaque ou vasculaire - Rhabdomyolyse - Transplantation d'organe (non rénale) - Syndrome compartiment abdominal | Produits de contraste iodés - Antibiotiques - Chimiothérapie - AINS - Bloqueurs système rénine-angiotensine - Tacrolimus – Ciclosporine |

Dans les pays industrialisés, l'insuffisance rénale postopératoire ou d'origine obstétrique est en diminution et de nouvelles étiologies comme l'IRA associée au VIH, la transplantation ou encore à de nouveaux médicaments, apparaissent.

La dysfonction rénale aiguë aux SI apparaît rarement en relation avec une pathologie isolée mais plutôt dans le contexte d'une défaillance d'organe multiple. La NTA prédomine (76%), suivie des causes prérénale (18%). La NTA s'installe principalement dans le contexte d'un sepsis ou d'une ischémie prolongée, plus rarement suite à un traitement ou un examen néphrotoxique, et est souvent due à l'adjonction de plusieurs facteurs.

physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë

La physiopathologie des insuffisances post- et prérénales est relativement aisée à comprendre. Dans le groupe des insuffisances postrénales, l'augmentation de pression intratubulaire va provoquer dans un premier temps une diminution de gradient de pression intraglomérulaire et la filtration glomérulaire va chuter. Si l'obstruction se prolonge, celle-ci va s'accompagner d'une inflammation périrénales puis d'une fibrose tubulo-interstitielle. Une obstruction levée dans les 72 heures ne s'accompagnera généralement pas de séquelles anatomiques et fonctionnelles, mais au-delà de trois semaines d'obstruction totale, le potentiel de récupération du parenchyme rénal est très limité.

L'hypoperfusion rénale, qui caractérise les étiologies prérénales, va mettre en œuvre dans un premier temps des mécanismes de régulation hémodynamiques qui vont faire chuter la filtration glomérulaire et augmenter la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire. L'insuffisance reste prérénale tant que la récupération de la fonction rénale est totale après normalisation de l'hémodynamique rénale et que l'intégrité du parenchyme rénal a été maintenue. Lorsque l'ischémie se prolonge, les zones S3 du tubule contourné proximal et du segment ascendant de l'anse de Henle, zones à forte activité métabolique mais à faible pression partielle d'oxygène, vont souffrir et perdre leurs fonctions. La perte de polarité des intégrines et des canaux transmembranaires va favoriser le détachement de la membrane basale des cellules tubulaires, qui vont s'agglutiner dans la lumière et provoquer une obstruction intratubulaire. En outre, l'afflux de sodium et de chlore, non réabsorbés par les cellules tubulaires proximales lésées, va distalement activer le feedback tubulo-glomérulaire au niveau de la macula densa, ce qui va entraîner une vasoconstriction de l'artériole afférente et une chute de la filtration glomérulaire. L'ischémie va également provoquer la mort cellulaire par apoptose de nombreuses autres cellules dans les compartiments endothéliaux et tubulaires. Une phase d'extension de la NTA va suivre, caractérisée spécialement par des phénomènes inflammatoires. Par la suite, le parenchyme rénal lésé va passer par des phases de maintenance et de réparation, qui vont permettre un rétablissement dans la majorité des cas d'une fonction rénale adéquate.¹⁰

diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë

L'identification d'une IRA repose principalement sur l'élévation de la créatinine sérique, qui n'est pas un marqueur idéal de l'atteinte de la fonction rénale. La créatinine sérique est certes produite de façon endogène, excrétée par le rein, déterminée de routine et peu coûteuse, mais son taux varie lentement et est influencé par le sexe, l'âge, l'état nutritionnel, l'état volémique ou encore l'administration de certains antibiotiques. De plus, dans l'IRA, sa sécrétion tubulaire est augmentée et son taux sérique correspond donc mal aux altérations du taux de filtration glomérulaire. D'autres marqueurs sanguins et urinaires ont été étudiés et se présentent comme de possibles marqueurs précoces de l'IRA.¹¹ La cystatine C (CysC) est une protéine produite à un taux constant par les cellules de l'organisme et dont le taux sérique dépend uniquement de la filtration glomérulaire. Elle semble être mieux corrélée que la créatinine avec la perte de fonction rénale dans plusieurs situations cliniques (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose) et son élévation permet la détection d'une IRA environ 24 heures avant l'élévation de la créatinine.¹² La Neutrophil-Gelatinase-Associated-Lipocain (NGAL) est également une protéine intéressante : son taux urinaire est proportionnel au taux sanguin et augmente déjà deux heures après chirurgie cardiaque chez les enfants.¹³ Cependant, ces résultats prometteurs doivent être validés dans des populations adultes, plus sujettes à de multiples comorbidités. D'autres molécules (KIM1, IL-18) ont également été étudiées comme marqueurs urinaires de détection d'une IRA et paraissent prometteuses. Pour l'instant, seuls les tests pour NGAL et CysC ont été commercialisés. En pratique courante, ils n'ont pas encore réussi à remplacer la créatinine sérique et, actuellement, ils sont surtout utilisés dans le cadre d'études cliniques.

La diurèse est également un marqueur de l'atteinte rénale mais elle peut être conservée jusqu'à un stade avancé de la maladie et ne doit pas être considérée de façon isolée pour le diagnostic.

La démarche diagnostique à entreprendre devant une insuffisance rénale aiguë repose sur cinq questions :

- Avons-nous affaire à une IRA ou à une insuffisance rénale chronique (IRC) ?
- Sommes-nous en présence d'une obstruction sur les voies urinaires ?
- S'agit-il d'une étiologie prérénale ?
- En cas d'atteinte rénale (parenchymateuse), d'autres diagnostics que la NTA tels qu'une glomérulonéphrite ou une néphrite interstitielle sont-ils envisageables ?
- Une obstruction micro- ou macrovasculaire (emboles d'origine cardiaque, emboles de cholestérol) est-elle envisageable ?

Les indices urinaires «classiques» comme les fractions excrétées de sodium ou d'urée ne sont pas utiles comme marqueurs diagnostiques mais peuvent permettre de faire la distinction entre les causes rénales et prérénales, surtout en l'absence d'IRC ou de traitement avec des diurétiques.

L'ultrason abdominal permet de détecter une pathologie obstructive et d'estimer la taille des reins si une IRC est suspectée. Un sédiment urinaire présentant une hématurie glomérulaire ou une leucocyturie nous oriente vers une atteinte glomérulaire ou tubulo-interstitielle aiguë.

Généralement, l'anamnèse, l'examen clinique, l'ultrasonographie rénale et les examens urinaires permettent de faire le diagnostic. Si aucune étiologie n'est évidente, le recours à la biopsie rénale peut se justifier. Au vu de la fréquence de la NTA et des causes prérénales ou postrénales facilement explicables, une biopsie rénale est rarement entreprise et n'est souvent considérée que lors d'une suspicion de glomérulonéphrite ou de néphrite immuno-allergique, lors d'absence de facteurs déclenchants nets ou lorsque qu'une NTA se prolonge au-delà de quatre semaines.

prévention et traitement

La prévention de l'IRA repose sur des principes simples : l'identification des patients à risque avec la mesure préalable de leur niveau de fonction rénale (estimation du taux de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft-Gault ou l'équation MDRD simplifiée), la prudence lors d'administration de médicaments qui peuvent interférer avec l'hémodynamique rénale et ceux qui ont une néphrotoxicité, l'attention à l'état volémique et à la fonction cardiaque.

Ces mesures sont d'autant plus importantes que le patient présente un risque élevé de développer une IRA (tableau 2).

En prévention primaire, la correction de l'hypovolémie est importante. La quantité et le type de liquide à administrer sont controversés, toutefois l'utilisation de colloïdes n'a pas démontré de bénéfice sur celle de cristalloïdes et son coût est plus élevé.¹⁴ Dans la néphropathie au produit de contraste survenant chez les patients connus pour une IRC, seule l'hydratation précédant l'injection de produit de contraste, soit avec du NaCl isotonique, hypotonique ou du bicarbonate intraveineux, a démontré une réelle efficacité. Le rôle des antioxydants, comme l'acétylcystéine, est toujours sujet à controverse.¹⁵

Les diurétiques de l'anse, le mannitol et la dopamine ont été testés dans la prévention et dans le traitement de la NTA établie. Les diurétiques de l'anse, administrés lorsque le volume circulant est adéquat, permettent souvent de déclencher une diurèse. Chez le rat, ils diminuent la consommation rénale d'oxygène, le feedback tubulo-glomérulaire, et favorisent l'élimination des cylindres intratubulaires. Toutefois, leur utilisation chez l'homme n'a pas été associée à une diminution de la mortalité ni à une accélération de la récupération de la fonction rénale.¹⁶ Ils se sont également avérés inutiles dans la prévention de la néphropathie au produit de contraste. La dopamine à doses «rénales» (1-3 µg/kg/min) a souvent été employée avec les diurétiques. Favorisant la vasodilatation rénale, elle permettrait d'augmenter le flux sanguin rénal, la diurèse et la natriurèse. Toutefois, elle n'est efficace ni dans la prévention ni dans le traitement de l'IRA chez l'homme, puisqu'elle ne réduit pas la mortalité et n'accélère pas la récupération de la fonction rénale.¹⁷

Le fenoldopam (agoniste dopaminergique), l'érythropoïétine, le peptide natriurétique atrial, l'urodilatine et les antagonistes de l'endothéline ont démontré des résultats préliminaires prometteurs dans le traitement de l'IRA, mais ces effets restent encore à confirmer dans le cadre de grandes études cliniques.

Après la levée rapide d'une obstruction des voies urinaires et la correction de la volémie, si l'étiologie est respectivement post- ou prérénale, le traitement de l'insuffisance rénale aiguë établie reste donc pour l'instant basé sur l'adaptation des apports liquidiens à l'état volémique et à la diurèse, un suivi de l'état nutritionnel, le maintien de tensions artérielles adéquates pour la perfusion rénale (tension artérielle moyenne > 65 mmHg) et le traitement de la pathologie aiguë déclenchante. L'instauration d'un traitement dialytique peut être nécessaire en cas de complications métaboliques (acidose, hyperkaliémie, urémie) ou de surcharge volémique ne répondant pas aux diurétiques.

pronostic de l'insuffisance rénale aiguë

La mortalité intrahospitalière augmente de deux à seize fois selon la sévérité de l'atteinte rénale, indépendamment d'autres facteurs.^{3,18} Elle peut atteindre 20 à 50% et le pronostic est particulièrement mauvais pour les patients nécessitant un traitement rénal substitutif. L'augmentation des doses d'épuration extrarénale a néanmoins permis de diminuer sensiblement la mortalité de l'IRA aux soins intensifs, qui a baissé de 60 à 40% dans deux études récentes randomisées contrôlées.^{19,20}

La mortalité à plus long terme reste également importante, même si elle tend à diminuer légèrement ces dernières années, et semble conditionnée par l'âge et la présence de comorbidités.^{4,21}

L'âge, la présence d'un sepsis, la défaillance neurologique, hépatique ou hématologique ainsi que la

nécessité de dialyse semblent être associés à un mauvais pronostic pour certains, alors que d'autres associent plutôt l'oligurie, la nécessité de vasopresseurs ou de respirateur.

Si le patient survit au séjour hospitalier, le pronostic fonctionnel semble bon : la majorité récupère leur fonction rénale de base. Néanmoins, le risque de développer une insuffisance rénale chronique terminale après un épisode d'IRA sévère oscille entre 10 et 16% et est un facteur prédictif déterminant dans la mortalité du patient à plus long terme.^{22,23}

conclusion

L'insuffisance rénale aiguë est un problème fréquent en ambulatoire et en milieu hospitalier. La prévention est fondamentale et elle passe tout d'abord par l'identification des patients à risque d'un développement d'une dysfonction rénale, l'éviction des néphrotoxiques et la correction de l'état volémique des patients. Le traitement d'une IRA établie est long et complexe alors que des moyens de prévention simples et peu coûteux ont montré leur efficacité.

Bibliographie : 1 Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. 1941. J Am Soc Nephrol 1998;9: 322-32. 2 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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 2004;8:R204-12. 3 Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 2006;34: 1913-7. 4 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network : Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31. 5 Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. Kidney Int 2007; 72:208-12. 6 Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2002;39:930-6. 7 Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1143-50. 8 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients : A multinational multicenter study. JAMA 2005;294:813-8. 9 ** Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet 2005;365:417-30. 10 * Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. Kidney Int 2002;62:1539-49. 11 Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. Contrib Nephrol 2007;156:203-12. 12 Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-22. 13 Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 2005; 365:1231-8. 14 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350:2247-56. 15 Poletti PA, Saudan P, Platon A, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT : Use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. AJR Am J Roentgenol 2007;189:687-92. 16 Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ 2006;333:420. 17 Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. 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 2000;356:2139-43. 18 Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:3365-70. 19 Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : A prospective randomised trial. Lancet 2000;356:26-30. 20 Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. Kidney Int 2006;70:1312-7. 21 Liano F, Felipe C, Tenorio MT, et al. Long-term outcome of acute tubular necrosis : A contribution to its natural history. Kidney Int 2007;71:679-86. 22 Bhandari S, Turney JH. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. QJM 1996;89: 415-21. 23 Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. Am J Kidney Dis 2002;40:275-9. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

www.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :

www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=33001