

Nouveautés en épuration extra-rénale

T. Rimmelé, T. Girardot, L. Huriaux, M. Bonnassieux

*Service d'Anesthésie-Réanimation, Groupement hospitalier Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003
Lyon*

Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, 69003 Lyon, France

*Auteur correspondant : thomas.rimmele@chu-lyon.fr

Points essentiels

- Environ 10% des patients de réanimation bénéficient de séances d'épuration extra-rénale.
- Des études randomisées récentes ont observé des résultats contradictoires sur le timing optimal d'initiation de l'EER (précoce ou tardif).
- La reprise de diurèse semble être le critère le plus fiable pour prédire le sevrage de l'EER.
- Aucune étude comparant les différentes modalités d'épuration extra-rénale (convectif/diffusif, intermittent/continu) n'a permis de conclure à la supériorité d'une technique par rapport aux autres en termes de survie.
- Les techniques d'épuration extra-rénale continues sont à privilégier chez les patients instables sur le plan hémodynamique et chez les patients cérébrolésés.
- Il semble que l'EER continue soit associée à une meilleure récupération rénale après AKI.
- En EER continue, la dose d'épuration administrée doit être de l'ordre de 20 à 25 mL/kg/h.
- L'anticoagulation régionale au citrate est l'anticoagulation de premier choix pour l'épuration extra-rénale continue, que le patient soit à risque hémorragique ou non.
- Le cathéter de dialyse optimal est un cathéter à double lumière, en cycle-C (appelé aussi « kidney shape »), de diamètre externe compris entre 12 et 16 Fr, à extrémité distale en canon de fusil et de longueur adaptée au site d'insertion.

Conflits d'intérêts

TR : Gambro-Baxter / Fresenius Medical Care / Bellco-Medtronic (honoraires après interventions en symposium, prises en charge congrès, subventions de travaux de recherche).

TG, LH, MB : aucun conflit d'intérêts.

Introduction

La défaillance rénale aiguë, communément appelée « Acute Kidney Injury » (AKI), concerne plus d'un patient de réanimation sur deux [1]. Le degré de sévérité de l'AKI est déterminé par la classification KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), selon les niveaux de créatinémie et de diurèse [2]. Dans les cas les plus graves, une épuration extra-rénale (EER) est initiée afin de suppléer la fonction rénale. Ainsi, environ 10% des patients de réanimation bénéficient de séances d'EER au cours de leur séjour [1].

La gestion de l'EER s'est considérablement modernisée au cours de la dernière décennie en raison de progrès technologiques importants (exemple des récents moniteurs et générateurs d'EER). De grandes études cliniques ont contribué à harmoniser les pratiques, en particulier en ce qui concerne la dose d'épuration, même si de grandes disparités subsistent notamment sur les questions de délai de mise en œuvre (« timing ») et sur les modalités d'épuration.

L'objectif de cette conférence d'actualisation est de proposer une synthèse des avancées récentes dans le domaine de l'EER. Nous aborderons l'ensemble des éléments touchant à la prescription d'une EER à savoir les indications, le « timing », les différentes modalités, la dose de dialyse, l'anticoagulation et les questions liées aux cathéters de dialyse.

Indications et « timing »

En dehors des indications classiques de l'EER en réanimation, c'est-à-dire les situations où l'AKI met en jeu le pronostic vital à court terme (hyperkaliémie menaçante, acidose sévère, surcharge hydrosodée majeure, syndrome urémique majeur), l'initiation précoce ou tardive d'une

suppléance rénale extracorporelle dans le cadre d'un AKI est sujette à débat depuis de nombreuses années. Ce point a récemment donné lieu à plusieurs publications, dont les résultats paraissent contradictoires et donc difficiles à interpréter.

L'étude monocentrique ELAIN a randomisé 231 patients de réanimation présentant un AKI et un taux plasmatique de NGAL > 150 ng/mL. L'initiation de l'EER était « précoce » (dans les 8 heures suivant l'atteinte de stade KDIGO 2) ou « tardive » (dans les 12 heures suivant l'apparition du stade KDIGO 3 ou en cas d'indication urgente) [3]. Dans ce travail, l'initiation précoce de l'EER s'accompagnait d'une réduction de 15 % de la mortalité à J90. Elle permettait également chez les survivants une récupération plus fréquente de la fonction rénale, définie par l'indépendance à l'EER à J90, ainsi que des durées d'EER et d'hospitalisation plus courtes. Cette étude présente néanmoins des limites. En effet, une large majorité des patients étaient « chirurgicaux », dont 50% en postopératoire de chirurgie cardiaque. De plus, l'index de fragilité (nombre d'événements dont la significativité statistique d'une étude dépend) était seulement à 3, ce qui signifie que les résultats auraient été non significatifs si seulement 3 patients d'un des 2 groupes avaient eu un devenir différent. Par ailleurs, il apparaît cliniquement étonnant qu'un tel bénéfice puisse être observé entre les 2 stratégies alors que la différence de timing d'initiation de l'EER était seulement de 21 heures entre les 2 groupes.

Dans l'étude AKIKI, l'EER était débutée dès l'atteinte du stade KDIGO 3 dans le groupe précoce, ou en cas de développement d'une urgence métabolique ou d'une surcharge majeure dans le groupe tardif [4]. Les pathologies observées étaient pour les deux tiers des chocs septiques. Dans le groupe tardif, l'EER était débutée en moyenne 57 heures après l'initiation de l'EER dans le groupe précoce et la moitié des patients n'ont pas eu besoin d'EER. La mortalité à J60 n'était pas différente entre les deux stratégies. Par ailleurs, on observait moins d'infections liées au cathéter dans le groupe tardif, essentiellement par diminution de l'exposition au risque. Le nombre de jours sans EER était également logiquement plus grand.

Le *design* de ces deux études est très différent. L'absence de définition consensuelle de ce qu'est une initiation « précoce » ou « tardive » est une difficulté majeure dans l'interprétation des résultats des études évaluant le timing d'initiation de l'EER pour AKI. Par ailleurs, ces études étaient conçues pour montrer une différence de mortalité de 18% en faveur du groupe précoce dans ELAIN, et de 15% en faveur de l'EER tardive pour AKIKI, avec une mortalité de 55% dans le groupe témoin [3,4]. Il doit être noté que, préalablement à la réalisation de ces études, il n'a

jamais été établi de façon pertinente, en dehors de situations extrêmes que l'éthique interdit de reproduire dans un processus expérimental, que la mortalité puisse dépendre du délai de mise en œuvre de l'EER alors qu'elle est élevée et dépendante de très nombreuses variables dans le contexte des études. L'utilisation de la mortalité comme critère de jugement, c'est à dire de façon quantitative, expose à un risque accru d'attribuer un sens aux fluctuations expérimentales.

Au total, ces deux études ne permettent pas de trancher l'épineuse question du délai idéal pour initier l'EER. Il reste à espérer que les deux autres essais randomisés en cours, IDEAL-ICU (NCT01682590) et STARRT-AKI (NCT02568722), puissent clarifier cette question, en particulier à l'aide de critères de jugements secondaires (récupération rénale, indépendance à la dialyse, qualité de vie). Enfin il est possible que d'autres facteurs, non explorés dans ces études et dépendants des caractéristiques du patient, puissent être des déterminants pertinents du délai de mise en œuvre optimal de l'EER (insuffisance rénale ou cardiaque chronique, traitements néphrotoxiques).

En ce qui concerne le sevrage de l'EER, la littérature médicale est très pauvre. La reprise de diurèse semble être l'un des critères les plus fiables pour prédire le succès du sevrage de l'EER. La diurèse minimale nécessaire retenue est classiquement d'un litre par jour sans traitement associé, ou de 2 litres avec diurétiques, bien qu'une valeur aussi faible que 8,5 mL/kg/j semble être prédictive du succès du sevrage avec une AUC de 0,86 (0,79 – 0,94) [5]. La capacité de concentration des urines est également un bon indicateur. Une créatininurie des 24 heures suivant l'arrêt de l'EER supérieure à 5,2 mmol permet de prédire le succès du sevrage de l'EER à 15 jours chez 84% des patients [6]. L'excrétion urinaire d'urée supérieure à 1,35 mmol/kg/j, 48 heures après la dernière séance d'HDI, permet également de prédire le sevrage [5]. L'inconvénient de ces derniers marqueurs réside dans leur caractère postérieur à l'arrêt de l'EER. Avant l'arrêt de l'EER, la mesure de la clairance de la créatinine sur seulement 2 heures permet également de prédire l'indépendance à l'EER à J7, une valeur seuil de 23 mL/min ayant une VPP de 89% [7].

Modalités

L'EER en réanimation est classiquement administrée selon 2 modalités distinctes : l'hémodialyse intermittente et l'EER continue. Les techniques d'épuration varient également selon le mécanisme d'échange des solutés au niveau de la membrane : diffusif ou convectif.

1. Modalité diffusive versus modalité convective

En cas de modalité convective, les échanges se font au travers d'une membrane semi-perméable selon un gradient de pression hydrostatique (**Figure 1**). Un liquide, appelé ultrafiltrat, est alors soustrait du sang du patient. L'ultrafiltrat est composé d'eau plasmatique et de molécules d'un poids moléculaire inférieur au diamètre des pores de la membrane (point de coupure de la membrane). Une grande quantité d'eau plasmatique est ainsi prélevée au patient, nécessitant un remplacement par un liquide de substitution, soit en amont du filtre (prédilution) soit en aval (post-dilution).

En cas de modalité diffusive, les échanges se font selon un gradient de concentration entre le sang du patient et un liquide appelé dialysat, circulant à contre-courant, aux caractéristiques biologiques proches de celles du plasma (Figure1). Les molécules en solution passent du sang au dialysat ou du dialysat au sang, sans transfert d'eau, du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré. Il est donc nécessaire d'associer une petite part d'ultrafiltration si l'on souhaite obtenir une perte de poids. Sa participation à la clairance est toutefois négligeable.

Le terme d'hémodialyse est employé lorsque les échanges se font par diffusion et celui d'hémofiltration lorsque les échanges se font par convection. L'hémodiafiltration associe les 2 mécanismes.

L'hémofiltration continue permet l'épuration d'une grande quantité de petites et moyennes molécules, le profil des molécules épurées étant fonction du diamètre des pores de la membrane. Les techniques diffusives (hémodialyse continue ou intermittente) permettent d'épurer efficacement les petites molécules, mais ont théoriquement un effet plus limité sur les moyennes molécules, du moins lorsque des membranes standards sont utilisées.

Très peu d'études comparant hémodialyse et hémofiltration continues en termes de bénéfices cliniques ont été publiées à ce jour. Aucune n'a retrouvé de différence significative en terme de mortalité, de récupération rénale ou de durée de séjour [8]. Une grande étude

randomisée contrôlée sur le sujet est en cours (NCT01062984). Les recommandations françaises proposent d'utiliser indifféremment les deux techniques en tenant compte de leur disponibilité et de l'expérience de l'équipe [9].

2. Modalité continue *versus* modalité intermittente

L'hémodialyse intermittente (HDI) consiste en des séances courtes (de 3 à 6 heures) pratiquées à une fréquence variable (de tous les jours à 2 fois par semaine). Par rapport à l'EER continue, l'HDI nécessite moins de travail infirmier, permet une meilleure mobilisation des patients durant l'hospitalisation, permet de traiter plus de patients avec un nombre donné d'équipements, et est réputée moins coûteuse *per se* [10]. L'épuration des déchets métaboliques accumulés se fait de manière rapide, mais la perte de poids est très rapidement limitée par l'instabilité hémodynamique qu'elle peut engendrer [11]. Enfin, l'anticoagulation du circuit n'est pas obligatoire.

L'EER continue peut être diffusive, convective, ou les deux en association. Elle est administrée au patient en continu et permet donc une épuration plus « douce », mieux étalée sur le nyctémère et donc logiquement mieux tolérée sur le plan hémodynamique [12]. En revanche, l'EER continue nécessite une anticoagulation et est considérée comme plus coûteuse en matériel et en temps infirmier. Depuis l'introduction de l'EER continue dans les années 1980, son utilisation est allée croissante au point de devenir la technique prépondérante d'EER en réanimation, en particulier dans les pays anglo-saxons. En France, l'HDI et l'EER continue sont encore toutes deux largement pratiquées, selon les habitudes de chaque centre.

Des techniques hybrides appelées *Sustained Low Efficiency Dialysis* (SLED) sont aussi proposées. Les techniques de SLED sont considérées comme des techniques intermittentes sur une durée prolongée (6 à 12 heures), autorisant des débits sang et dialysat réduits par rapport à l'HDI standard. Pour certains, ces techniques représenteraient le bon compromis entre l'EER continue et l'HDI pour la prise en charge des patients en réanimation [13,14]. En France, peu d'équipes utilisent la SLED en pratique clinique. Enfin, les techniques de dialyse péritonéale sont envisageables en réanimation, mais sont extrêmement marginales dans les pays développés. En France, elles sont essentiellement utilisées en milieu pédiatrique.

De nombreuses études randomisées contrôlées comparant HDI et EER continue dans le contexte de l'AKI en réanimation ont été publiées sans observer de différence de mortalité. Trois

méta-analyses ont comparé les données de ces études et n'ont pas permis de suggérer la supériorité de l'une des deux techniques concernant la mortalité, mais également la récupération rénale ou la durée de séjour [15–17]. Les résultats rapportent cependant une meilleure stabilité hémodynamique et un meilleur contrôle de la balance hydrosodée avec les techniques continues [15].

Environ 15% des patients survivant à un AKI sous EER nécessiteront la mise en place d'une technique de suppléance rénale au long cours (entrée en dialyse chronique) [18]. Pour ceux-ci, on observe une morbi-mortalité plus élevée à long terme, mais également une diminution substantielle de la qualité de vie [19]. Si l'on considère la population des patients ayant récupéré leur fonction rénale après AKI, il persiste également un surrisque de mortalité et d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique [20]. Enfin, l'absence de récupération rénale induit d'importants coûts de santé [21]. La récupération rénale apparaît ainsi comme un enjeu majeur pour les patients de réanimation présentant un AKI sévère.

De nombreux travaux observationnels rétrospectifs étudiant la récupération rénale en fonction de la modalité d'EER ont été réalisés. Parmi eux, seulement 8 présentent un ajustement sur les caractéristiques pré-morbides des patients [13,22–28]. Sur ces 8 études, 6 retrouvent un taux de récupération rénale (définie comme l'indépendance à l'EER) supérieur pour le groupe continu avec des *odds ratios* allant jusqu'à 5. Une méta-analyse incluant toutes les études prospectives et rétrospectives comparant les deux modalités avec une analyse de la récupération rénale a été réalisée par Schneider et al. en 2013 [29]. Les résultats suggèrent à nouveau un effet délétère de l'HDI sur la récupération rénale. Cependant, cet effet est largement influencé par les données rétrospectives et l'analyse des essais prospectifs seuls ne retrouve pas de différence. Néanmoins, aucune étude, prospective ou rétrospective, n'a retrouvé de différence en faveur de l'HDI en matière de récupération rénale. Récemment, dans une étude française, Truche et al. [30] ont rétrospectivement étudié l'impact de la modalité d'EER sur la mortalité et la récupération rénale chez 1360 patients. Le bénéfice des techniques continues n'était retrouvé que chez les patients qui présentaient une surcharge hydrosodée majeure à l'initiation de l'EER. Sur le plan physiopathologique, différentes hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ce potentiel effet bénéfique de l'EER continue sur la récupération rénale : effet lié à la meilleure tolérance hémodynamique ? Effet du meilleur contrôle de la balance hydrosodée ? Effet d'une épuration de médiateurs inflammatoires avec l'EER continue ?

Les recommandations internationales KDIGO proposent d'utiliser les techniques d'EER intermittentes et continues de manière complémentaire [2]. L'utilisation de l'EER continue est préférée chez les patients instables au plan hémodynamique et chez les patients cérébrolésés, à risque d'œdème cérébral. De même, les recommandations françaises de 2014 incitent à utiliser indifféremment l'EER continue ou l'HDI en fonction de la disponibilité de la technique et de l'expertise du centre, les techniques continues ou la SLED devant être préférées chez les patients cérébrolésés [9].

Dose d'épuration

À l'instar d'autres thérapeutiques tels les antibiotiques, l'épuration extra-rénale requiert une administration à la dose optimale.

En hémodialyse intermittente, la dose de dialyse est classiquement évaluée par le rapport Kt/V . Cette grandeur représente la clairance moyenne de l'urée (K en mL/min) pendant un temps donné (t en min), rapportée au volume de distribution de l'urée (V en mL), soit le ratio entre le volume épuré et le volume à épurer.

Les récentes recommandations françaises proposent que la dose de dialyse minimale délivrée soit de trois séances hebdomadaires d'au moins quatre heures, avec un débit sang supérieur à 200 mL/min et un débit dialysat supérieur à 500 mL/min, ou l'obtention d'un Kt/V hebdomadaire supérieur à 3,9, ou le maintien d'une concentration en urée plasmatique pré-dialytique de 20 à 25 mmol/L [9].

En épuration extra-rénale continue, il est admis que la dose d'épuration est représentée par le volume total d'effluent. L'augmentation de la dose d'épuration, tant étudiée dans les années 2000, n'a finalement pas montré de réel intérêt. L'étude multicentrique américaine ayant randomisé 1124 patients en AKI selon une dose de dialyse intensive (35 ml/kg/h) ou standard (20 ml/kg/h) observait une mortalité similaire dans les deux groupes avec la survenue de complications métaboliques plus nombreuses dans le groupe à dose intensive [31]. L'étude RENAL ayant randomisé 1508 patients dans un groupe de traitement intensif (40 ml/kg/h) ou standard (25 ml/kg/h) rapportait des résultats similaires [32]. Les recommandations françaises

précisent qu'il faut probablement que la dose de dialyse minimale délivrée soit de 20 à 25 mL/kg/h d'effluent, obtenus par filtration et/ou diffusion [9].

De nombreux facteurs ont un impact sur la dose d'épuration réellement administrée au patient. En effet, la dose administrée est systématiquement inférieure à la dose prescrite pour diverses raisons telles que les phénomènes de dysfonction ou de recirculation liés au cathéter ainsi que les interruptions de traitement pour changement de poches et « *nursing* » du patient, pour défaillance/coagulation du circuit ou pour transfert du patient au bloc opératoire ou à l'imagerie. Compte tenu de cet écart entre dose prescrite et dose administrée, il est conseillé de majorer légèrement la dose de dialyse prescrite afin d'obtenir une dose administrée conforme aux recommandations. L'importance de la majoration doit tenir compte du type de patient et de l'organisation des soins au sein de l'unité de réanimation (réactivité de l'équipe paramédicale). Une meilleure solution est évidemment de préférer les méthodes et les réglages susceptibles d'être mis en œuvre pour de longues périodes sans observer de défaillance. Les méthodes employant un faible débit sanguin, une anticoagulation sûre et celles qui sont bien maîtrisées par l'ensemble du personnel de la réanimation sont donc à favoriser.

Anticoagulation

Concernant l'anticoagulation des circuits d'EER continue, l'anticoagulation régionale au citrate est aujourd'hui recommandée en première intention, quel que soit le type de patients concernés (patient à risque hémorragique ou non) [2]. Des études randomisées ont récemment définitivement confirmé que l'anticoagulation régionale au citrate permettait d'obtenir une augmentation importante de la durée de vie des hémofiltres et une diminution des complications hémorragiques liées à l'anticoagulation [33,34]. Cette augmentation de la durée de vie des hémofiltres a logiquement pour bénéfices immédiats non seulement une meilleure stabilité de l'EER au cours du temps et donc une optimisation de la dose d'épuration administrée, mais aussi une meilleure stabilité pharmacodynamique des médicaments administrés.

Néanmoins, le citrate présente un risque de complications métaboliques, celles-ci pouvant survenir en cas de surdosage en citrate (trop de citrate administré à un patient dont le métabolisme du citrate est non altéré) ou bien en cas d'accumulation en citrate (métabolisme du

citrate altéré). Ces complications métaboliques sont les suivantes : hypo/hypercalcémie, acidose/alcalose métabolique, hypernatrémie, hypomagnésémie. L'insuffisance hépatique sévère, les états de choc et de défaillance multiviscérale ainsi que les situations cliniques où il existe une dysfonction mitochondriale (exemple de l'intoxication à la metformine) sont classiquement retenus comme des contre-indications au citrate. Le degré de contre-indication (absolu ou relatif) dépendra de plusieurs paramètres tels que l'expertise de l'équipe de réanimation avec cet anticoagulant et la quantité de citrate administrée (celle-ci étant notamment fonction du débit sang puisque la pompe à citrate est asservie à la pompe à sang sur les moniteurs d'EER continue). Plusieurs publications ont ainsi rapporté que l'anticoagulation au citrate était en fait possible en cas d'insuffisance hépatique lorsque la modalité d'EER utilisée était l'hémodialyse continue (diminution du débit sang possible et majoration aisée de l'épuration des complexes calcium-citrate dans le dialysat par diffusion si nécessaire) [35,36]. Dans cette situation, l'équipe doit évidemment être bien aguerrie au citrate et la surveillance doit être extrêmement rigoureuse.

Pour l'hémodialyse intermittente, l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire sont à privilégier chez les patients nécessitant une anticoagulation du circuit d'EER.

Cathéters de dialyse

En réanimation, l'abord vasculaire est obtenu par la mise en place d'un cathéter de dialyse dont les propriétés intrinsèques et le choix du site d'insertion ont un impact direct, souvent sous-estimé, sur la qualité et la sécurité de la séance d'EER.

D'après la loi de Poiseuille, le débit sanguin possible à l'intérieur d'un cathéter est fonction exponentielle de son diamètre et inversement fonction de sa longueur. Le diamètre externe est idéalement compris entre 12 et 16 Fr, soit entre 4 et 5,3 mm. La longueur du cathéter est choisie en fonction du site d'insertion du cathéter (Tableau 1). La forme des lumières la plus adéquate est la forme en cycle-C ou « *kidney shape* » et l'extrémité distale du cathéter recommandée est l'extrémité dite « en canon de fusil » [37].

La distance entre l'orifice proximal (entrée du sang) et l'orifice distal (sortie du sang) conditionne pour partie le phénomène de recirculation sanguine au niveau de l'extrémité du cathéter. Celle-ci doit être d'un minimum de 2 à 3 cm. Le phénomène de recirculation est également observé en cas d'"inversion des voies" par l'équipe soignante. Cette technique est fortement déconseillée, car elle est à l'origine non seulement d'une diminution majeure de l'efficacité de l'épuration, mais aussi d'une potentielle embolie pulmonaire iatrogène si le problème initial de pression est lié à la formation d'un caillot au sein de la lumière d'entrée.

Le choix du site d'insertion des cathéters d'EER est bien précisé par les recommandations internationales KDIGO. L'objectif est de positionner l'extrémité distale du cathéter en territoire central, au sein d'une zone où le débit sanguin est maximal. En territoire cave supérieur, il s'agit de la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite. Le site de ponction privilégié est la veine jugulaire interne droite, le cathéter étant peu courbé (peu de zones de turbulences) et plus court (moins de résistances) qu'à gauche. L'abord sous-clavier est à éviter, car il augmenterait le risque de sténose sous-clavière cicatricielle dont la survenue rend difficile, voire impossible, l'éventuelle confection ultérieure d'une fistule artério-veineuse [38]. En territoire cave inférieur, le cathéter doit être suffisamment long (> 24 cm) pour atteindre la veine cave inférieure, zone à haut débit.

Tableau 1 : Site d'insertion préférentiel d'un cathéter de dialyse

Ordre de choix	Site d'insertion	Longueur du cathéter
1	Veine jugulaire interne droite	15 cm
2	Veines fémorales droite et gauche	25 cm
3	Veine jugulaire interne gauche	20 cm
4	Veine sous-clavière côté dominant	Si droite : 15 cm
5	Veine sous-clavière côté non dominant	Si gauche : 20 cm

La mise en place d'un cathéter de dialyse doit être échoguidée. Après la pose, pour le territoire cave supérieur, une radiographie thoracique contrôle le bon positionnement de

l'extrémité distale du cathéter et dépiste une éventuelle complication précoce. Cette radiographie thoracique doit être effectuée avant le début de la séance d'EER.

Indications non rénales

1. Sepsis

Les techniques de purification sanguine extracorporelle peuvent être proposées dans la prise en charge des AKI liés à un sepsis [39]. En effet, la réponse de l'hôte en cas de sepsis, parfois inadaptée, pourrait être modulée par ces techniques extracorporelles, *via* une action sur les médiateurs provenant de l'hôte ou du pathogène incriminé. En 2017, il faut considérer cette indication comme étant en cours d'investigation scientifique. Les experts de la *Surviving Sepsis Campaign 2016* n'ont d'ailleurs pas pu élaborer de recommandation concernant cette stratégie thérapeutique, tant la littérature est controversée dans ce domaine [40].

Le panel de techniques est large avec l'hémofiltration à haut débit, l'hémofiltration en cascade, l'hémoperfusion (polymyxine B ou divinylbenzène), les échanges plasmatiques, ou encore la filtration et adsorption plasmatique couplée (CPFA). Même si elles présentent de nombreuses limites, des études cliniques multicentriques randomisées contrôlées ont récemment rapporté des résultats négatifs [41–43]. Les constructeurs ont par ailleurs beaucoup travaillé l'optimisation des membranes (homogénéité, augmentation du point de coupure, éléments adsorbants ajoutés sur la surface d'échange), autorisant aujourd'hui une épuration plus « sélective » de molécules d'intérêt.

2. Intoxications

Certaines molécules responsables d'intoxications peuvent être éliminées par EER. Une molécule est d'autant plus « dialysable » que son poids moléculaire est faible (comparativement au point de coupure de la membrane), que sa fixation à l'albumine est faible (ou que l'effet toxique est lié à la part non liée de la substance), que son volume de distribution est faible, et que son hydrosolubilité est importante [44]. De plus, l'intérêt de l'EER sera d'autant plus marqué que la clairance rénale endogène (élimination naturelle par l'organisme) de cette molécule est faible [44]. L'HDI permet souvent une élimination du toxique plus rapide que les techniques continues, mais expose, du fait de son caractère non continu, au risque d'effet rebond à l'arrêt de l'EER, par

phénomène de redistribution depuis les tissus. Les techniques continues ont en outre l'avantage d'être plus facilement réalisables chez des patients à l'hémodynamique instable. L'hémoperfusion peut être utile dans certaines indications (en particulier lorsque le toxique est fortement lié aux protéines circulantes), mais sa faible disponibilité en France en limite l'usage. Un schéma thérapeutique associant une HDI initiale pour favoriser une élimination rapide du produit, suivie d'une EER continue pour éviter l'effet rebond, est logiquement proposée par certains auteurs [44].

La place de l'EER dans les intoxications reste souvent discutée, notamment du fait d'un niveau de preuve globalement assez faible dans la littérature. Un panel d'experts constituant le groupe EXTRIP (EXtracorporeal TReatment In Poisoning) a publié de nombreux articles et recommandations, regroupés par toxique sur son site internet (<http://www.extrip-workgroup.org>). Certaines intoxications méritent néanmoins d'être mentionnées. L'intoxication à l'éthylène glycol ou au méthanol peut relever de l'EER dans les cas les plus sévères. Il faut cependant préciser que les deux antidotes habituels de cette intoxication, l'éthanol et le fomépizole, sont également dialysables [44]. L'HDI a également une place importante dans les intoxications sévères aux salicylés [45] et dans les intoxications aiguës sévères au lithium, au valproate ou à la metformine [44]. Enfin, l'EER peut permettre de traiter un surdosage en dabigatran, même si l'arrivée récente de l'idarucizumab sur le marché rendra probablement cette indication obsolète [44]. Les autres anticoagulants oraux directs ne sont en revanche pas accessibles à l'élimination par EER.

3. Autres

Certains AKI survenant dans des contextes particuliers peuvent justifier d'une prise en charge spécifique en EER. Dans la néphropathie à cylindres myéломateux, l'hémodialyse avec membrane à haut point de coupure permet de diminuer la concentration des chaînes légères libres et ainsi limiter leur précipitation intra-tubulaire [46]. Les résultats des études MYRE (NCT01208818) et EuLITE (NCT00700531) apporteront des données complémentaires dans cette indication particulière. Les formes sévères du syndrome de lyse tumorale, principalement rencontré dans les hémopathies malignes, mais également dans certains cancers solides, et pouvant survenir spontanément ou suite à une chimio ou radiothérapie, peuvent nécessiter une épuration [47]. Enfin, certaines anomalies innées du métabolisme (oxaloses, leucinose ou

« maladie du sirop d'érable », déficit en carbamoyl-phosphate synthase I et autres causes d'hyperammoniémie) peuvent nécessiter le recours à l'EER, notamment lors des phases d'aggravation aiguë des désordres métaboliques [48]. Ces maladies sont surtout rencontrées en pédiatrie mais l'augmentation de l'espérance de vie de ces patients peut amener l'anesthésiste-réanimateur à les prendre en charge à l'âge adulte [47].

Conclusion

Les progrès récents dans le domaine de l'EER en réanimation pour AKI sont dominés par l'avènement de l'anticoagulation régionale au citrate, permettant d'augmenter la durée de vie des hémofiltres et de diminuer les complications hémorragiques en lien avec l'anticoagulation des circuits d'EER. Cette anticoagulation au citrate très efficace permet ainsi de gagner en « stabilité » d'épuration dans le temps et en optimisation de la dose réellement administrée. Cette dose d'épuration administrée doit se situer dans une fourchette de 20 à 25 mL/kg/h en EER continue. La dose prescrite doit donc être légèrement supérieure, de l'ordre de 30 mL/kg/h par exemple, à adapter selon la typologie du patient et la réactivité de l'équipe.

Concernant la modalité, la littérature médicale ne permet pas de clairement privilégier une technique plutôt qu'une autre, sauf chez le patient très instable sur le plan hémodynamique ou chez le patient cérébrolésé chez qui l'EER continue semble plus raisonnable. Le délai d'initiation de l'EER (précoce versus tardif) reste controversé en 2017, mais des travaux sont en cours pour clarifier ce point.

Références

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015 ; 41 : 1411–23.
2. KDIGO Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012 ; Suppl 2 : 1-138.
3. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 ; 315 : 2190–9.

4. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 122–33.
5. Aniot J, Ait Hssain A, Pereira B, et al. Daily urinary urea excretion to guide intermittent hemodialysis weaning in critically ill patients. *Crit Care* 2016 ; 20 : 43.
6. Viallet N, Brunot V, Kuster N, et al. Daily urinary creatinine predicts the weaning of renal replacement therapy in ICU acute kidney injury patients. *Ann Intensive Care* 2016 ; 6 : 71.
7. Fröhlich S, Donnelly A, Solymos O, et al. Use of 2-hour creatinine clearance to guide cessation of continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2012 ; 27 : 744.e1-5.
8. Wald R, Friedrich JO, Bagshaw SM, et al. Optimal Mode of clearance in critically ill patients with Acute Kidney Injury (OMAKI)--a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis: a Canadian Critical Care Trials Group project. *Crit Care* 2012 ; 16 : R205.
9. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intensive Care* 2015 ; 5 : 58.
10. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care* 2010 ; 14 : R46.
11. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 1000–7.
12. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2505–14.
13. Sun Z, Ye H, Shen X, et al. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014 ; 18 : R70.
14. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 :342–9.
15. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal

replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 610–7.

16. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008 ; 299 : 793–805.

17. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 3 : CD003773.

18. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014 ; 10 : 193–207.

19. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1824–31.

20. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009 ; 302 : 1179–85.

21. Ethgen O, Schneider AG, Bagshaw SM, et al. Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 54–61.

22. Bell M, SWING, Granath F, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 773–80.

23. Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, et al. Evaluation of “Loss” and “End stage renal disease” after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 2087–95.

24. Jacka MJ, Ivancinova X, Gibney RTN. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2005 ; 52 : 327–32.

25. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007 ; 30 : 281–92.

26. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 868–77.

27. Lin Y-F, Ko W-J, Chu T-S, et al. The 90-day mortality and the subsequent renal recovery

in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg* 2009 ; 198 : 325–32.

28. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 30–8.

29. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 987–97.

30. Truche A-S, Darmon M, Bailly S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 1408–17.

31. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7–20.

32. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1627–38.

33. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A Randomized Controlled Trial of Regional Citrate Versus Regional Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2015 ; 43 : 1622–9.

34. Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015 ; 19 : 91.

35. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015 ; 19 : 349.

36. Khadzhyonov D, Schelter C, Lieker I, et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care* 2014 ; 29 : 265–71.

37. Huriaux L, Costille P, Quintard H, et al. Haemodialysis catheters in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016 ; Nov 29

38. Parienti J-J, Thirion M, Mégarbane B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 : 2413–22.
39. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011 ; 15 : 205.
40. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304–77.
41. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 1535–46.
42. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014 ; 4 : e003536.
43. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015 ; 41 : 975–84.
44. Mirrakhimov AE, Barbaryan A, Gray A, et al. The Role of Renal Replacement Therapy in the Management of Pharmacologic Poisonings. *Int J Nephrol* 2016 ; 2016 : 3047329.
45. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 2015 ; 66 : 165–81.
46. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4976–84.
47. Fleming GM, Walters S, Goldstein SL, et al. Nonrenal indications for continuous renal replacement therapy: A report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; 13 : e299-304.
48. Falk MC, Knight JF, Roy LP, et al. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 330–3.

Figure 1.- : Echanges transmembranaires au cours d'une épuration extra-rénale..

