

QUEL TIMING POUR DÉBUTER L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE EN RÉANIMATION ?

Matthieu Legrand MD, PhD

Département d'Anesthésie, Réanimation et Centre des brûlés, Hôpital St-Louis, APHP, Université Paris 7, Inserm U942 et Réseau INI-CRCT.
Email : matthieu.m.legrand@gmail.com

INTRODUCTION

Le développement des techniques d'épuration extra-rénale (EER) a permis de prévenir de sauver des patients avec une insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère, de complications métaboliques ou liées à la surcharge hydrosodée. Si l'intérêt de l'EER ne fait pas débat dans certain cas d'hyperkaliémie réfractaire, d'hypercalcémie ou d'œdème aiguë du poumon réfractaire au traitement médical chez un patient oligurique ou anurique, force est de constater que les indications de l'EER dans le cadre de l'IRA font débat. Plusieurs études majeures ont cependant été menées au cours de la dernière décennie et fournissent quelques éléments de réponse.

1. L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE EN RÉANIMATION

Il a été proposée que les techniques d'EER puissent avoir des effets allant au delà du simple contrôle de la balance hydrosodée ou des complications métaboliques de l'IRA, et pourraient être des techniques adjudantes au traitement standard de traitement des patients de soins critiques, notamment réponse inflammatoire aiguë. Les techniques d'EER rassemblent des techniques continues, discontinues, basées des technique convectives (i.e. hémofiltration) ou diffusives (i.e. dialyse). A ces caractéristiques des techniques d'EER, s'ajoutent l'utilisation de membranes ayant eux même des caractéristiques d'épuration différentes ainsi que des techniques d'anticoagulation variables (i.e. notamment régionales au citrate ou anticoagulation systémique ou absence d'anticoagulation). Toutes ces caractéristiques et modalités peuvent, en théorie, impacter la qualité de l'épuration, la tolérance et possiblement le pronostic.

1.1 LA QUESTION DE LA DOSE DE TRAITEMENT

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont tentés de clarifier la question de la dose de traitement de l'EER. Il n'a pas été montré de bénéfice en terme de survie

à l'utilisation systématique de hautes doses de traitement comparativement à un régime dit à faible dose dans des populations de réanimation polyvalente (e.g. débit d'ultrafiltration de 40 mL/kg/heure versus 25 mL/kg/h ou 35 mL/kg/h versus 20 mL/kg/h en hémodiafiltration) [1] [2]. L'EER à haut volume (70 mL/kg/h) n'a pas mis en évidence d'amélioration de la survie dans le choc septique ou dans l'état de choc après chirurgie cardiaque [3] [4]. Enfin, sauf à utiliser des membranes à haut point de coupure (i.e. hautement perméables), l'EER ne permet pas d'épurer de manière significative la majorité des cytokines de l'inflammation, les clairances rapportées étant faibles du fait de poids moléculaire proche ou excédant les points de coupure de la plupart des membranes utilisés avec les techniques d'EER (i.e. points de coupures inférieures ou égales à 30 KDaltons pour la plupart) [5] [6]. Ainsi, les données actuelles suggèrent que l'application d'une dose élevée de traitement d'EER, appliquée systématiquement chez les patients avec IRA en réanimation, n'impacte pas le pronostic.

1.2 LA QUESTION DU DÉLAI D'INITIATION DE L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE

L'hypothèse d'un bénéfice potentiel à une mise en place précoce d'une EER a été suggérée sur la base des résultats d'études observationnelles et souvent rétrospectives [7] [8]. Il s'agissait pour la plupart d'études anciennes, associées à des pratiques d'EER et plus généralement de réanimation ayant évoluées depuis. Le caractère précoce ou tardif n'était pas standardisé - défini souvent a posteriori sur des critères temporels (e.g. délai depuis l'admission) ou biologiques (e.g. concentration plasmatique des biomarqueurs tels que l'urée ou la créatinine plasmatique)- et les groupes tardifs pouvaient dans certaines études être considérés comme des attitudes attentistes extrêmes. Le risque de morbidité plus élevée avec l'EER précoce (et donc large) a naturellement été posé, lié à des événements indésirables des techniques d'EER.

Les résultats de plusieurs essais randomisés viennent compléter ces données. En 2009, dans un essai multicentrique incluant des patients en sepsis avec défaillance d'organe, Payen et al. ont randomisés 80 patients à une hémofiltration à faible volume (25 mL/kg/h) débutée précocement pour 96 heures ou à une prise en charge habituelle [9]. Il est à noter, que l'inclusion n'était pas guidée par la présence d'une IRA, bien que la plupart des patients en souffraient. Le protocole d'EER était particulièrement détaillé et précis afin de favoriser l'homogénéité des traitements. Le nombre et la sévérité et durée des défaillances d'organes étaient plus importants dans le groupe ayant reçu une EER. Les patients randomisés dans le groupe traité par hémofiltration ont notamment été traités par vasopresseurs de manière plus prolongée que dans le bras contrôle, avec une tendance à une mortalité plus élevée. Dans un essai contrôlé randomisé monocentrique réalisé en Inde et publié en 2013, les auteurs comparent chez 208 patients adultes l'utilisation dite « précoce » de l'EER (urée < 25 mmol/L ou créatinine plasmatique < 620 μ mol/L), en utilisant principalement la dialyse intermittente[10]. Par rapport à une stratégie « standard », où les patients débutaient l'EER avec en moyenne une urée plasmatique à 36 mmol/L et une créatinine plasmatique à 920 μ mol/L, le critère de jugement principal qui était la mortalité hospitalière et la dépendance à la dialyse n'était pas différent dans les deux groupes. Il était

observé en revanche un temps de récupération rénale plus long dans le groupe avec une utilisation « précoce » de l'EER.

Trois études de large effectif plus récentes ont tenté de répondre à la question du délai d'initiation de l'EER chez les patients de réanimation. En mai 2016, les résultats de l'essai ELAIN sont publiés [11]. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé monocentrique qui comparait l'impact d'une initiation de l'EER continue lors d'une IRA au stade Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2 associée à un dosage du NGAL plasmatique > 150 ng/mL à une initiation au stade KDIGO 3 (ou indication absolue) (Tableau 1 et 2) en post-opératoire de chirurgie cardio-thoracique. Les auteurs observaient une moindre mortalité 90 jours après l'inclusion chez les patients dans le groupe avec initiation dite « précoce » par rapport au groupe tardif. Il est à noter que 91 % des patients inclus dans le groupe tardif reçoivent une EER dans cette étude, la question évaluée était donc bien le délai d'initiation et non l'indication de l'EER, l'indication étant posée systématiquement dès le grade 3 atteint et l'EER considérée comme une thérapie adjuvante et non seulement comme un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale. Les auteurs ont apporté une plus faible concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le groupe initiation précoce (interleukines 6 et 8) 24 heures après la randomisation. Ils rapportent également une association statistique entre concentration de cytokines plasmatiques et mortalité. Bien que l'association entre le niveau circulant des cytokines et mortalité ne soit pas surprenante, l'observation d'une diminution de l'IL-6 et de l'IL-8 après hémodiafiltration continue soulève certaines questions. Une hémodiafiltration à faible volume a été appliquée dans cette étude, avec une dose médiane d'effluent de $26,6 \pm 4,7$ ml/kg/h. Or, le poids moléculaire de l'IL-6 est de 21 kDa, donc proche du point de coupures de la plupart des membranes utilisées comme mentionné plus haut. Malheureusement, les caractéristiques des membranes utilisées n'ont pas été précisées dans l'étude ELAIN. Le risque est donc possible que les résultats observés soient liées à une erreur de type 1 [12].

En juillet 2016, Gaudry et al. ont rapporté les résultats de l'étude AKIKI qui comparait une stratégie d'initiation « libérale » au stade KDIGO 3 par rapport à une stratégie d'initiation plus « restrictive » basée sur la présence de complications métaboliques de l'IRA ou une surcharge hydrosodée résistante au traitement médical (Tableau 1 et 2) [13]. La question était ici donc plus l'indication que le délai d'initiation de l'EER. La modalité d'EER la plus utilisée était l'hémodialyse intermittente. L'incidence du critère de jugement principal (survie à 60 jours) n'était pas différente entre les groupes. Cependant, 49% des patients randomisés dans la stratégie « restrictive » n'ont pas reçu d'EER. Les auteurs ont rapporté aussi moins d'événements indésirables liés à l'EER dans le groupe « restrictif », et notamment moins d'infections de cathéters. Si l'étude AKIKI suggère qu'une stratégie restrictive n'est pas associée à un plus mauvais pronostic, plusieurs éléments sont à considérer. Tout d'abord il s'agissait d'un essai de supériorité et pas de non-infériorité. La puissance a pu être insuffisante pour mettre en évidence cette différence. Une mortalité plus élevée était observée dans le groupe « restrictif » qui in fine recevaient une EER.

Si la causalité ne peut absolument pas être avancée dans cette observation, celle-ci pose la question d'un potentiel danger d'un retard à l'initiation de l'EER dans un sous-groupe de patient n'ayant pu être identifié à l'inclusion. Il faut enfin souligner que les patients présentant des indications considérées comme urgentes d'EER (urée > 40 mmol/L ; Kaliémie > 6 mmol/L, acidose métabolique sévère pH < 7,15, œdème aigue du poumon) n'étaient pas inclus.

Enfin, en 2019 ont été publiés les résultats de l'étude IDEAL-ICU (Initiation of Dialysis Early Versus Delayed in Intensive Care Unit)[14]. Des patients avec sepsis et IRA ont été randomisés entre une stratégie dite « précoce » et une « tardive » (Tableau 2). L'essai fut interrompu à la seconde analyse intermédiaire après inclusion de 488 patients, pour futilité. Les auteurs n'observaient pas de différence de mortalité entre les 2 groupes.

EN PRATIQUE

Les référentiels d'experts et recommandations disponibles n'ont pas encore pris en compte les résultats des essais randomisés sus-cités, publiés récemment. Deux études en cours de recrutement STARRT-AKI (Standard vs Accelerated Initiation of RRT in Acute Kidney Injury) (NCT02568722) et AKIKI 2 (incluant une urée > 40 mmol/L et une durée d'oligurie > 72 heures dans les critères d'indication de l'EER, NCT03396757) apporteront des informations supplémentaires.

Dans l'état actuel des connaissances, il semble licite de ne pas proposer d'initier l'EER sur les seules classifications KDIGO ou RIFLE, et donc sur des seuls chiffres de créatinine ou de durée d'oligurie. La prise en compte des critères d'indication de l'EER en urgence (cf plus haut), du terrain (i.e. âge, insuffisance rénale chronique connue, médicaments néphrotoxiques), du contrôle de la balance hydrosodée, des désordres hydro électrolytique et des données de pharmacodynamie/cinétique des médicaments constituent autant d'éléments à prendre en compte dans l'indication de l'initiation d'une EER [15] [16].

Tableau I

Classification Kdigo (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) (1)

Stade	Créatinine plasmatique	Débit urinaire
1	1,5 à 1,9 fois le taux de base OU Augmentation ≥ 26,5 µmol/L	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 h
2	2,0 à 2,9 fois le taux de base	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h
3	3,0 fois le taux de base OU Créatinine plasmatique ≥ 353,6 µmol/L OU Début d'un traitement d'épuration extra-rénale OU Chez les patients < 18 ans, baisse du DFG < 35 mL/min/1,73m².	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 h OU Anurie pendant ≥ 12 h

Tableau II

Tableau comparatif des études AKIKI, ELAIN et IDEAL-ICU. KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome ; RIFLE, Risk Injury Failure Loss and End-Stage Renal Disease.

	AKIKI	ELAIN	IDEAL-ICU
Nombre de sujets randomisés	620	231	488
Critère d'initiation de l'EER dans le groupe précoce	KDIGO stade 3	KDIGO stade 2	Within 12 hours Failure stage of RIFLE classification
Critère d'initiation de l'EER dans le groupe tardif	• Urée > 40 mmol/L • Potassium > 6 mmol/L • Acidose métabolique avec pH < 7,15 avec $\text{PCO}_2 < 35$ mmHg ou acidose mixte sans possibilité d'augmenter la ventilation alvéolaire • Surcharge hydro-sodée avec retentissement pulmonaire malgré diurétiques (hypoxémie nécessitant plus de 5 L/min ou $\text{FiO}_2 > 50\%$) • Oligo-anurie d'une durée supérieure à 72 heures	• KDIGO stade 3 • Urée > 35,6 mmol/L • Potassium > 6 mmol/L et/ou anomalies ECG • Magnésium > 4 mmol/L • Oligo-anurie (< 200 ml/12 h) • « organ œdema » resistant to diuretics	Within 48 hours Failure stage of RIFLE classification in absence of recovery or if emergency criteria • Potassium > 6,5 mmol/L avec modifications ECG • Acidose métabolique pH < 7,15 avec déficit en base > 5 mmol/L ou $\text{HCO}_3^- \leq 18$ mmol/L. • OAP résistant aux diurétiques
Pourcentage de patients recevant une EER dans le groupe « tardif » ou restrictif	51 %	91 %	62 %
Type d'étude	Essai randomisé multicentrique	Essai randomisé monocentrique	Essai randomisé multicentrique
Population concernée	• Patients adultes • En réanimation • Sous ventilation mécanique et/ou catécholamine • IRA supposée d'origine ischémique ou toxique supposée • KDIGO stade 3.	• Patients adultes • En réanimation • Sepsis sévère et/ou catécholamine et/ou surcharge hydrosodée réfractaire et/ou SOFA ≥ 2 • IRA KDIGO stade 2 • NGAL plasmatique > 150 ng/mL	• Patients adultes • En réanimation • Choc septique depuis moins de 48 heures
Critère de jugement principal	Survie à 60 jours	Mortalité à 90 jours	Mortalité à 90 jours

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627–38.
- [2] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of re-nal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7–20.
- [3] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, 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.
- [4] Combes A, Bréchet N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, et al. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1179–90.
- [5] Quenot J-P, Binquet C, Vinsonneau C, Barbar S-D, Vinault S, Deckert V, et al. Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2015;41:2111–20.

- [6] Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15:205.
- [7] Wierstra BT, Kadri S, Alomar S, Burbano X, Barrisford GW, Kao RLC. The impact of “early” versus “late” initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:122.
- [8] Leite TT, Macedo E, Pereira SM, Bandeira SRC, Pontes PHS, Garcia AS, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17:R62.
- [9] Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E, et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:803–10.
- [10] Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, Pradeep KJ, Keskar V, Jawale S, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2013;62:1116–21.
- [11] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, 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.
- [12] Legrand M. Should we apply “early” initiation of renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury? *J Thorac Dis*. 2016;8:E1271–3.
- [13] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122–33.
- [14] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431–42.
- [15] Chertow GM, Winkelmayer WC. Early to Dialyze: Healthy and Wise? *JAMA*. 2016;315:2171–2.
- [16] Prowle JR, Davenport A. Does early-start renal replacement therapy improve outcomes for patients with acute kidney injury? *Kidney Int*. 2015;88:670–3.