

# Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs : quelle technique d'épuration extra-rénale ?

## *Acute renal failure in the Intensive Care Unit : which technique of renal replacement therapy ?*

**J.-L. Vincent et M. Piagnerelli**

Service des Soins Intensifs, Hôpital Erasme, U.L.B.

### RESUME

*L'insuffisance rénale aiguë reste associée à une mortalité importante chez les patients de soins intensifs, malgré l'évolution des techniques d'épuration extra-rénale. Les techniques d'épuration extra-rénale intermittentes ou continues ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Le moment opportun pour commencer ces techniques et leurs aspects pratiques doivent encore être mieux précisés. Pour ces raisons, une discussion collégiale journalière entre réanimateurs et néphrologues est nécessaire pour choisir la meilleure technique en fonction de l'état hémodynamique, des altérations biologiques (urémie, coagulation, équilibre acide-base, altérations électrolytiques) et les répercussions organiques (état cognitif, péricardite, myopathie) du patient de soins intensifs en insuffisance rénale aiguë. Dans le futur, des nouveaux marqueurs de la dysfonction rénale pourront mieux guider le clinicien.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 (Suppl) : S 9-13*

### ABSTRACT

*Acute renal failure is still associated with a high mortality rate among intensive care patients, despite improvements in renal replacement therapies. The available intermittent and continuous renal replacement therapy techniques all have their own advantages and disadvantages. The best time to start renal replacement therapy and various other practical aspects of these techniques still need to be clarified. For these reasons, daily consultation between intensivists and nephrologists is necessary to select the best technique for the ICU patient with acute renal failure, based on the hemodynamic status, biological variables (uremia, coagulation, acid-base balance, electrolytes) and effects on other organ systems (cognitive state, pericarditis, myopathy). In the future, new markers of renal dysfunction may facilitate treatment choices.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 (Suppl) : S 9-13*

*Key words : acute renal failure, renal replacement therapy*

### INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) reste fréquente chez le malade de soins intensifs (USI) et est associée à des taux de mortalité élevés, allant de 30 % pour les IRA toxiques jusqu'à près de 90 % quand l'IRA est associée à une défaillance multi-systémique<sup>1,2</sup>.

Les études épidémiologiques récentes en Europe montrent que 25 % des malades d'USI présentent une IRA au cours de leur séjour<sup>1</sup> et que 10% nécessitent une épuration extrarénale<sup>3</sup>. Chez ces malades, l'étiologie de cette IRA est souvent différente selon qu'elle soit acquise ou non en milieu hospitalier : la majorité des IRA extra-hospitalières est secondaire à l'hypovolémie<sup>4</sup> tandis que la majorité des IRA apparues à l'hôpital sont liées à une interaction complexe entre

diminution de perfusion rénale, libération de médiateurs et administration de produits toxiques (dont les produits de contraste et certains antibiotiques)<sup>5</sup>.

Les techniques d'épuration extra-rénale ont évolué au cours du temps. Toutefois, de nombreuses questions persistent, y compris quand commencer l'épuration extra-rénale et quelle technique utiliser.

### QUAND COMMENCER L'EPURATION EXTRA-RENALE ET AVEC QUELLE INTENSITE ?

Les indications de l'épuration extra-rénale sont résumées par les voyelles (Tableau 1). Chez les patients d'USI, l'indication est au moins aussi souvent l'oligurie que l'urémie. Par ailleurs, il est difficile de

**Tableau 1 : Les indications de techniques d'épuration dans l'insuffisance rénale aiguë – la règle des voyelles.**

- Acidémie : acidose métabolique difficilement compensée par hyperventilation ou pour laquelle l'hyperventilation entraîne des effets non désirés
- Electrolytes : principalement hyperkaliémie
- Intoxication : surtout pour le méthanol et dérivés (éthylène-glycol, méthanol, alcool isopropylique), lithium et éventuellement salicylés
- Overload (fluid) : surcharge vasculaire répondant pas ou peu aux diurétiques
- Urémie : sévère avec effets secondaires : encéphalopathie, neuropathie, myopathie, péricardite

donner une valeur seuil d'urée ou de créatinine nécessitant un traitement par épuration extra-rénale. Pour illustrer la difficulté de savoir quand débiter l'épuration extra-rénale, Ricci *et al.*<sup>6</sup> ont soumis un questionnaire à 560 réanimateurs demandant de définir l'IRA et quels étaient les critères pour débiter un traitement par épuration extra-rénale. Ces auteurs reportent plus de 200 définitions d'IRA et 90 critères différents d'initiation de l'épuration extra-rénale. Les études récentes ont montré que malgré les techniques d'épuration, la mortalité reste plus élevée pour les patients en insuffisance rénale que pour les autres, toutes choses étant égales par ailleurs<sup>1,7</sup>. Dans l'étude SOAP récente, la mortalité hospitalière était de près de 40 % pour les malades en insuffisance rénale, et de 17 % pour les malades sans insuffisance rénale. Cette observation suggère que la prise en charge de l'insuffisance rénale et en particulier l'amélioration des techniques de support extracorporel, peut avoir un impact sur la survie. Si l'on considère que l'urémie entraîne des altérations importantes des fonctions organiques (altération neurologique, péricardique, myopathie..), une prise en charge précoce semble logique. Ce point reste néanmoins controversé car si certaines études ont montré que l'installation précoce de la dialyse était associée à une moindre mortalité, ces études souffraient de limitations ; il a aussi été suggéré que l'installation précoce de dialyse peut exposer aux risques de la dialyse et ralentir la récupération de la fonction rénale<sup>8</sup>. Liu et collègues ont analysé les résultats du *Program to Improve Care in Acute Renal Disease* (PICARD), une étude observationnelle, indique que l'installation de la dialyse à des niveaux plus élevés d'urée est associée à une mortalité plus élevée<sup>9</sup>. Ce type d'études ne donne pas de solution définitive, car les indications peuvent être différentes : il pourrait s'agir plus souvent de surcharge volémique et d'hyperkaliémie dans l'épuration précoce et plus d'urémie dans les épurations tardives. Une seule étude prospective de 106 malades par Bouman *et al.*<sup>10</sup> chez des patients pour la plupart chirurgicaux en IRA avec un risque faible de sepsis ne montre pas de différence sur la récupération de la fonction rénale et sur la mortalité à 28 jours, mais celle-ci était seulement de 27 %. L'utilisation « prophylactique » de l'épuration extra-rénale s'est montrée inefficace chez les polytraumatisés et les patients septiques<sup>11,12</sup>. L'utilisation de meilleurs biomarqueurs que l'urée, comme la cystatine C<sup>13</sup>, l'interleukine (IL)-18<sup>14</sup> ou la

N-acetyl-glucosaminidase<sup>15</sup> pourrait être utile à guider une étude randomisée sur cette question.

Une augmentation des fréquences et des durées des séances d'hémodialyse pourraient améliorer le devenir de ces malades d'USI. Schiffl *et al.*<sup>16</sup> ont montré dans une étude monocentrique de soins intensifs, qu'une dialyse quotidienne comparée à des séances de dialyse conventionnelle (3 x par semaine) diminuait la mortalité (26 *versus* 46 %,  $p = 0.01$ ), résultait en un meilleur contrôle de l'urémie associé à une plus rapide résolution de l'IRA ( $9 \pm 2$  vs  $16 \pm 6$  jours) et avec moins d'effets secondaires (hypotension). Cette étude a été contestée par les médecins travaillant à l'unité des soins intensifs de cet hôpital qui ne semblaient pas savoir qu'elle avait lieu....

Trois études randomisées ont étudié l'influence de la dose d'hémofiltration sur le devenir de ces malades. Ronco *et al.*<sup>17</sup> ont randomisé 425 malades traités par CVVH à 20, 35 ou 45 ml/kg/heure. La mortalité était de 59 % dans le groupe à bas débit, contre 43 et 42 % dans les autres groupes. Ces auteurs ont donc préconisé un débit de filtration de 35 ml/kg/h chez les patients d'USI. Par contre, Bouman<sup>10</sup> n'a pas trouvé de différence, dans une étude plus petite de 106 malades. Récemment, Saudan *et al.*<sup>18</sup> à Genève ont rapporté une mortalité moindre (41 vs 61 %) lorsqu'une dialyse était ajoutée à la CVVH. Plusieurs études multicentriques sont en cours sur ce sujet.

#### COMMENT AMELIORER L'HEMODIALYSE ?

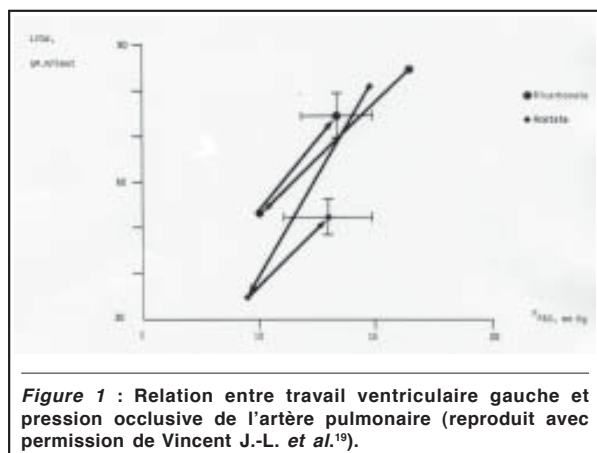
Il y a de nombreuses années, la question était aussi de savoir si la dialyse au bicarbonate est associée à une meilleure stabilité que la dialyse à l'acétate. Des études suggéraient que l'acétate pouvait avoir des effets sur le tonus vasculaire et d'autres qu'il pouvait avoir des effets déprimant le myocarde. Avec le Professeur Vanherweghem, en utilisant la relation entre le travail ventriculaire gauche et la pression de remplissage du ventricule gauche, estimée par la pression occlusive de l'artère pulmonaire (PAPO), nous avons montré que la dialyse à l'acétate était associée à une altération de fonction myocardique<sup>19</sup> (Figure 1).

La dialyse a aussi évolué par le développement de membranes plus biocompatibles.

#### COMMENT AMELIORER L'HEMOFILTRATION ?

Les techniques d'hémofiltration continue ont été introduites en 1977 par Kramer *et al.*, qui ont rapporté leur expérience d'hémofiltration artério-veineuse (CAVH) chez 12 malades<sup>20</sup>. Proposée initialement pour sa simplicité, elle a évolué vers des techniques plus complexes utilisant pompes et systèmes d'alarme.

Le débit d'hémofiltration reste un élément de controverse. Comme indiqué plus haut, un plus haut débit permet d'augmenter la dose du traitement. Dans



le sepsis, on pourrait aussi éliminer une série de médiateurs qui peuvent contribuer aux altérations hémodynamiques observées chez les patients. Sur le plan expérimental, l'application d'un haut débit permet sans doute d'éliminer davantage de molécules. Avec le Docteur Rogiers, nous avons montré que l'utilisation de hauts débits d'hémodilution au cours du choc septique expérimental améliorait la fonction cardiaque<sup>21</sup>. Sur le plan clinique, certaines études ont suggéré qu'une hémodilution avec un débit supérieur à 35 ml/kg/heure pouvait avoir des effets hémodynamiques favorables (avec diminution des besoins en vasopresseurs) et une tendance à la diminution de mortalité<sup>22-25</sup>. Néanmoins, l'utilisation de hauts débits pourrait avoir des effets secondaires non désirés, car l'élimination n'est pas très sélective : des médiateurs que l'on peut considérer comme « plus utiles » seraient éliminés en même temps que les « plus néfastes », l'élimination d'oligo-éléments, d'antibiotiques, etc. si bien que d'autres études multicentriques, randomisées, réalisées sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires.

L'hémodilution nécessite généralement une anticoagulation continue, qui augmente évidemment les risques de saignement. Les techniques d'anticoagulation ont toutefois évolué. Chez le malade à risque de saignement, on peut combiner l'héparine perfusée en amont du filtre et la protamine à la même dose que l'héparine en aval du filtre. Toutefois, les effets secondaires à la fois de héparine et de la protamine peuvent poser problème : activation plaquettaire, activation des médiateurs inflammatoires, hypotension systémique et hypertension pulmonaire.

L'anticoagulation au citrate est devenue plus populaire pour anticoaguler le filtre sans effet systémiques, mais il faut en comprendre les principes : l'effet anticoagulant est dû à la chélation du calcium par le citrate, co-facteur de plusieurs facteurs de l'hémostase. Une concentration en calcium ionisé en dessous de 0.35 mMol/l est nécessaire pour empêcher la coagulation. Le complexe citrate-calcium est métabolisé surtout au niveau du foie, entraînant la libération de bicarbonate et de sodium, et évidemment

de calcium. Les complications métaboliques de ce type d'anticoagulation incluent l'alcalose métabolique (dû à la formation de bicarbonate), éventuellement l'acidose métabolique en cas de défaillance hépatique (le citrate se transformant rapidement en acide citrique), l'hyponatrémie et bien sûr l'hypo- ou l'hypercalcémie. Il faut donc contrôler régulièrement les gaz du sang, la natrémie et la calcémie. Il faut aussi adapter les doses de citrate au débit de sang et de CVVH. Le citrate est généralement administré séparément. On peut évidemment l'ajouter à la solution de remplacement administrée par pré-dilution, mais il est plus difficile d'ajuster les doses au débit sanguin dans le circuit. Le citrate s'accumule en cas d'insuffisance hépatique (y compris lors de la diminution du débit sanguin hépatique). Il faut aussi garder à l'esprit que la prévention des thrombophlébites n'est évidemment pas assurée.

En cas de thrombocytopenie induite par l'héparine (HIT), on peut aussi considérer une anticoagulation par danaparoïde<sup>26</sup>.

L'administration de protéine C activée chez les malades en sepsis sévère réalise une anticoagulation généralement suffisante.

#### QUELLE TECHNIQUE CHOISIR ?

Les études comparant l'hémodialyse à l'hémodilution n'ont pas été concluantes.

Les observations du groupe PICARD suggèrent une mortalité plus grande avec l'hémodilution qu'avec l'hémodialyse, mais les patients traités par hémodilution étaient plus sévèrement malades<sup>27</sup>. L'étude française HEMODIAF<sup>28</sup> n'a pas montré de différence de survie (33 % CVVH vs 32 % hémodialyse), mais elle a révélé une diminution constante de la mortalité au cours du temps dans le groupe dialysé, peut-être en raison d'une augmentation de la dose de dialyse au cours de l'étude. Ceci souligne la difficulté de réaliser ces études, en raison des multiples variables (durée, débits, type d'anticoagulation, maintien de température, caractéristiques des membranes, etc.). Nous avons observé chez l'animal que des modifications de température pouvaient aussi considérablement influencer l'évolution des animaux septiques<sup>29</sup>.

Même si les études n'ont pas pu montrer de différence en termes de survie, la préférence va souvent vers les techniques d'hémodilution à l'USI. Toutefois, il faut laisser une place aux deux formes. En effet, l'hémodilution est mieux tolérée chez les malades en instabilité hémodynamique, avec MOF, oedème cérébral tandis que l'hémodialyse est préférable chez les malades plus stables, qui peuvent être mobilisés, et qui auront peut-être besoin d'hémodialyse au long cours.

Les techniques d'hémodialyse peuvent être pratiquées sur des périodes de temps plus longues. Il s'agit en particulier de *Slow Low Efficient Dialysis*

(SLED) qui peut s'étendre sur 6 ou 8, voire 12 heures. Cette technique permet de combiner les avantages théoriques de l'hémodialyse intermittente itérative et de l'hémofiltration. Elle permet aussi d'améliorer le confort du malade et de diminuer les besoins en anticoagulants. Typiquement, on utilise des bas débits de pompe (200 ml/min) associés à de faibles vitesses de dialysat (100 à 300 ml/min pendant 6 à 12 heures chaque jour. Ces débits lents améliorent la tolérance au retrait de large volume comme pour la CVVH<sup>90</sup>.

D'autre part, il a été suggéré que l'addition de la dialyse à l'hémofiltration pouvait améliorer la survie de patients en insuffisance rénale aiguë, mais - comme indiqué plus haut -, ces effets sont probablement dus à l'intensité de l'épuration<sup>18</sup>.

Le choix de la technique la plus appropriée dépend donc du patient considéré. Chaque technique a ses avantages et ses inconvénients (Tableau 2). Les décisions relatives à l'épuration extracorporelle doivent être prises en concertation entre le spécialiste en soins intensifs et le néphrologue.

**Tableau 2 : Les avantages et inconvénients de l'hémodialyse et de l'hémofiltration.**

| HEMODIALYSE                          | HEMOFILTRATION                         |
|--------------------------------------|--|
| <b>Avantages</b>                     |  |
| - Efficacité                         | - Tolérance hémodynamique              |
|                                      | - Contrôle aisé de la volémie          |
|                                      | - Contrôle de l'acidose métabolique    |
|                                      | - Elimination de médiateurs (?)        |
| <b>Inconvénients</b>                 |  |
| - Instabilité hémodynamique          | - Anticoagulation permanente           |
| - Syndrome de déséquilibre           | - Immobilisation                       |
| - Adaptation de doses de médicaments | - Accès vasculaire permanent           |
|                                      | - Exposition prolongée à la membrane   |
|                                      | - Risque d'hypothermie                 |
|                                      | - Elimination constante de médicaments |

## BIBLIOGRAPHIE

- de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM *et al.* : Acute renal failure in the ICU : risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 915-21
- John S, Eckardt KU : Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 2007 ; 132 : 1379-88
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL *et al.* : Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 344-53
- Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R : Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 191-8
- Nash K, Hafeez A, Hou S : Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 930-6
- Ricci Z, Ronco C, D'amico G *et al.* : Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 690-6

- 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
- Conger JD : Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure ? *Semin Dial* 1990 ; 3 : 146-7
- Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E *et al.* : Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 915-9
- Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J : Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2205-11
- Bauer M, Marzi I, Ziegenfuss T, Riegel W : Prophylactic hemofiltration in severely traumatized patients : effects on post-traumatic organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 376-83
- Cole L, Bellomo R, Hart G *et al.* : A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 100-6
- Royakkers AA, van Suijlen JD, Hofstra LS *et al.* : Serum cystatin C-A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for or with acute renal failure? *Curr Med Chem* 2007 ; 14 : 2314-7
- Mehta RL : Urine IL-18 levels as a predictor of acute kidney injury in intensive care patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 252-3
- Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB : Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006 ; 26 : 245-53
- Schiff H, Lang SM, Fischer R : Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 305-10
- 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
- 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
- Vincent JL, Vanherweghem JL, Degaute JP, Berré J, Dufaye P, Kahn RJ : Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 1982 ; 22 : 653-7
- Kramer A, Wigger W, Rieger J : Arteriovenous haemofiltration; a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977 ; 55 : 1121-2
- Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincent JL : Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1848-55
- Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P : High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 978-86
- Honore PM, Jamez J, Wauthier M *et al.* : Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 3581-7
- Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P *et al.* : Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005 ; 9 : R294-R302

25. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF : Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 814-21
26. de Pont AC, Hofstra JJ, Pik DR, Meijers JC, Schultz MJ : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danaparoid during continuous venovenous hemofiltration: a pilot study. *Crit Care* 2007 ; 11 : R102
27. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E *et al.* : Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3132-8
28. Vinsonneau C, Camus C, Combes A *et al.* : Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 379-85
29. Rogiers P, Sun Q, Dimopoulos G *et al.* : Blood warming during hemofiltration can improve hemodynamics and outcome in ovine septic shock. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 1216-22
30. 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

**Correspondance :**

J.-L. VINCENT  
Service des Soins Intensifs  
Hôpital Erasme  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : jlvincen@ulb.ac.be



