

Retarder une épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale aiguë : la nuit nous appartient

Delaying Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: We Own the Night

K. Chaïbi · S.D. Barbar · J.-P. Quenot · D. Dreyfuss · S. Gaudry

Reçu le 1 novembre 2018 ; accepté le 7 décembre 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Les indications de l'épuration extrarénale (EER) dans le contexte d'insuffisance rénale aiguë en réanimation sont débattues avec une certaine passion. Il est évident que les situations qui peuvent menacer immédiatement le pronostic vital (hyperkaliémie ou acidose métabolique réfractaire et sévère ou œdème pulmonaire de surcharge chez le patient anurique) nécessitent un recours urgent à l'EER. Hormis ces situations extrêmes, des études de haut niveau de preuve ont récemment montré que retarder l'indication de l'EER n'affecte pas la survie des patients et pourrait même favoriser la récupération de la fonction rénale par comparaison à une EER trop précoce. Cette mise au point se propose de discuter les risques théoriques liés au fait de différer l'EER et s'attache à montrer qu'ils constituent plus des craintes que des réalités.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë (IRA) · Épuration extrarénale (EER) · Hyperurémie · Lésions induites par le rein artificiel

Abstract Renal replacement therapy (RRT) indication in the context of acute kidney injury (AKI) in intensive care unit is a subject of intense debate. Life-threatening conditions such

as refractory and severe metabolic acidosis, refractory and severe hyperkalemia, and severe pulmonary edema, require urgent RRT initiation. In other conditions, high quality studies have recently shown that RRT initiation strategies (early or delayed) do not influence patient survival. Nevertheless, recent data suggest that early RRT initiation could be associated with deleterious effects on renal function recovery. However, some misconceptions persist about the consequences of delaying RRT. This review proposes to discuss putative risks associated with delayed RRT and contends that they are far from constituting a real threat to patients.

Keywords Acute kidney injury (AKI) · Renal replacement therapy (RRT) · Hyperuremia · Artificial kidney-induced kidney injury (AKIKI)

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est très fréquente en réanimation (près de 50 % des patients), qu'elle soit présente dès l'admission ou qu'elle complique l'évolution. Elle est associée à une morbidité et une mortalité importante [1]. Le recours à l'épuration extrarénale (EER) dans la prise en charge de l'IRA a augmenté depuis 20 ans [2]. Les progrès conjoints de la prise en charge des patients de réanimation et des techniques d'EER (des années 1940 à nos jours) ont permis de la rendre plus efficace et moins délétère [3].

Les études sur les modalités d'EER conduites au cours des années 2000 ont permis de préciser les mérites et les inconvénients respectifs des techniques continues et intermittentes, l'importance de la dose de dialyse ou encore du choix des voies d'abord vasculaires [4–9]. Après ces clarifications, l'effort de recherche s'est porté depuis une dizaine d'années sur les critères d'initiation (et du moment de cette initiation de l'EER dans le contexte d'IRA sévère) [10]. Hormis les situations constituant une menace immédiate pour le pronostic vital (hyperkaliémie réfractaire et sévère, œdème

K. Chaïbi (✉) · S. Gaudry
Réanimation médicochirurgicale, hôpital Avicenne,
125, rue de Stalingrad, F-93000 Bobigny, France
e-mail : khalilchaibi@gmail.com

S.D. Barbar
Unité de réanimation médicale, CHU de Carémeau,
place du Professeur-Robert-Debré, F-30029 Nîmes, France

J.-P. Quenot
Inserm, UMR 1231, équipe Lipness,
université de Bourgogne-Franche-Comté,
F-21000 Dijon, France

D. Dreyfuss
Réanimation médicochirurgicale, hôpital Louis-Mourier,
178, rue des Renouillers, F-92700 Colombes, France

pulmonaire de surcharge chez le patient anurique et acidose métabolique sévère, cette dernière indication pouvant du reste être nuancée [11]), il n'existe actuellement pas de recommandations précises sur le *moment* optimal d'initiation de l'EER [12]. Cela s'explique par l'absence, jusqu'il y a peu, d'essais multicentriques randomisés de grande taille destinés à identifier les avantages et les inconvénients de débiter très précocement ou à l'inverse de retarder l'EER (AKIKI, IDEAL-ICU et STARRT-AKI) [13–15]. Le point commun fondamental de ces trois études est de comparer des *stratégies* d'initiation de l'EER (« précoce » versus « d'attente ») et non l'EER « précoce » à « tardive ». La différence est de taille, car la comparaison de stratégies permet à certains patients de n'être finalement pas épurés dans la stratégie d'attente. À l'inverse, le biais des études rétrospectives [16] était de ne pas prendre en compte cette possibilité et de ne comparer que les patients ayant eu l'EER.

L'objectif de cette mise au point est de discuter les conséquences potentielles de retarder une EER dans le contexte d'IRA sévère chez les patients en défaillance multiviscérale qui ne présentent pas de critères d'EER indiscutables.

Discussion des indications classiques à débiter l'EER : indications absolues ou relatives ?

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est la complication qui peut engager le plus rapidement le pronostic vital au cours de l'IRA [17]. Il est par ailleurs admis que la survenue de signes ECG dans ce contexte (Ondes T amples, raccourcissement du QT, allongement du PR, élargissement du QRS, dysfonction sinusale, fibrillation ventriculaire et asystolie) est un facteur pronostique majeur [18]. Sa vitesse de survenue et sa gravité sont conditionnées par divers facteurs pouvant s'additionner ou s'opposer. Ainsi, par définition, l'excrétion rénale de potassium est diminuée, voire annulée au cours de l'IRA du fait de la réduction du débit de filtration glomérulaire et de la diminution de l'excrétion de potassium par les cellules principales du tubule contourné distal et du tube collecteur. Mais la vitesse de « production » de potassium est un élément tout aussi important : à l'état stable, la production journalière est de 800 mmol/j, et un arrêt même complet de la filtration glomérulaire, en l'absence de toute autre anomalie associée, ne provoquera qu'une augmentation progressive de la kaliémie, aisément dépistable et traitable. À l'inverse, en situation d'hypercatabolisme et/ou de lyse cellulaire, l'augmentation peut être très rapide, surtout si une acidose (qu'elle soit métabolique ou même respiratoire) s'y associe. Ainsi, le syndrome de lyse, la rhabdomyolyse, l'ischémie digestive (ou de membre) sont des pathologies pouvant provoquer des hyperkaliémies d'évolution rapide et sévère [19,20]. À l'in-

verse, des pertes extrarénales (digestives essentiellement) peuvent venir limiter cette augmentation, voire résulter en une hypokaliémie malgré l'effondrement de la filtration glomérulaire. Enfin, les thérapeutiques « conservatrices » de l'hyperkaliémie sont souvent très efficaces. On comprend donc qu'aucun chiffre magique ne permette de fixer le seuil critique d'initiation de l'EER qui est le traitement le plus efficace et le plus durable de ce désordre métabolique, mais qui nécessite un certain temps pour sa mise en place (pose du cathéter, montage de la machine d'EER) et ne doit donc pas faire retarder les traitements de première intention (sels de calcium en cas de complication cardiaque, insuline, bêta-2-mimétique [21]). L'initiation de l'EER dans un contexte d'hyperkaliémie consécutive à une IRA sera d'autant plus justifiée qu'il existe une forte probabilité de récurrence rapide chez un patient anurique.

L'étude AKIKI a comparé deux stratégies d'EER chez 619 patients de réanimation avec une IRA sévère [15]. Son objectif était de comparer, en termes de survie, deux stratégies d'EER en réanimation : une stratégie précoce où l'EER était débutée dès l'apparition d'une IRA sévère (KDIGO 3) et une stratégie d'attente où l'EER n'était débutée qu'en cas d'apparition d'un ou plusieurs critère(s) de gravité (hyperkaliémie sévère et réfractaire, œdème pulmonaire de surcharge sévère et réfractaire, acidose métabolique sévère et réfractaire, urée plasmatique supérieure à 40 mmol/l, durée d'oligoanurie supérieure à 72 heures). Dans cette étude, l'hyperkaliémie n'était pas une complication très fréquente, survenant avec la même fréquence dans les deux bras de l'étude (de l'ordre de 5 %) et motivant l'initiation de l'EER dans le bras tardif dans 17 % des cas. Aucun décès n'est survenu du fait de l'hyperkaliémie. Dans l'étude pilote de STARRT-AKI (protocole assez comparable à celui d'AKIKI), la kaliémie moyenne lors de l'initiation de l'EER était comparable dans les deux groupes ($4,2 \pm 0,8$ mmol/l dans le bras précoce versus $4,3 \pm 0,7$ mmol/l dans le bras d'attente), et les auteurs ne rapportaient pas d'événement indésirable en rapport avec une hyperkaliémie menaçante [13]. Enfin, dans l'étude IDEAL-ICU, publiée très récemment et dont les résultats confirment les conclusions d'AKIKI quant à l'absence de différence de mortalité en fonction de la stratégie d'initiation de l'EER, seulement 4 % des patients dans le bras attente ont présenté une hyperkaliémie (kaliémie médiane chez ces patients à 7 mmol/l) et aucun dans le bras précoce [14].

Dans ces trois essais, les événements cardiaques tels que des arythmies ou des morts subites n'étaient pas plus fréquents chez les patients soumis à une stratégie d'attente.

On peut donc raisonnablement inférer qu'en l'absence de libération rapide et importante de potassium, qui constitue une indication à débiter l'EER sans délai, un traitement médical conservateur peut être tenté devant une hyperkaliémie modérée et bien tolérée (en particulier en l'absence de

signe d'hyperkaliémie à l'ECG et de lyse cellulaire), avant de décider de recourir à l'EER.

Acidose métabolique

L'acidose métabolique dans le cadre d'une IRA est une situation fréquente en réanimation. Sa gravité et sa persistance sont associées à une augmentation de la mortalité et de la morbidité [22]. Lorsqu'elle est profonde, elle peut en effet avoir des conséquences délétères telles qu'une baisse de la contractilité myocardique, une vasodilatation systémique ou encore une baisse de la perfusion tissulaire [23]. Sa persistance à 24 heures aggrave ces complications [24]. La correction (ou la compensation) de l'acidose métabolique peut passer par la perfusion de bicarbonate de sodium, le réglage des paramètres de ventilation mécanique (augmentation du volume minute délivré) ou encore par l'EER qui in fine agit par l'apport de bicarbonate de sodium. Dans l'essai AKIKI, un des critères d'EER dans le bras d'attente était un pH inférieur à 7,15 dans un contexte d'acidose métabolique ($\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg) ou mixte ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg sans possibilité d'augmenter la ventilation alvéolaire). Ce critère a été la cause de l'initiation de l'EER chez 21 % des patients qui ont finalement été épurés dans le bras d'attente.

Les résultats d'un essai thérapeutique récent (BICAR-ICU) sur l'utilisation des perfusions de bicarbonate de sodium (semi-molaire) chez des patients de réanimation en acidose métabolique sévère ($\text{pH} \leq 7,20$; $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mmHg ; $\text{HCO}_3^- \leq 20$ mmol/l) sont venus confirmer que l'EER dans cette indication n'est pas le traitement de première intention [11]. En effet, l'administration de bicarbonate dans la sous-population de patients ayant une IRA sévère s'accompagnait d'une réduction du recours à l'EER et d'une réduction de la mortalité.

Ainsi, on peut conclure que l'acidose métabolique profonde consécutive à une IRA n'est une indication à débiter l'EER que lorsque le traitement médical simple a échoué ou lorsque l'expansion volémique résultant de l'apport de bicarbonate de sodium ne peut pas être toléré, l'avantage de l'EER dans ce cas étant de permettre l'apport de bicarbonate de façon isovolémique, voire d'y associer une déplétion.

Surcharge hydrosodée

La surcharge hydrosodée avec retentissement sévère sur l'hématose constitue un critère communément admis (et parfaitement logique) d'EER, en particulier lorsque les diurétiques ne sont pas efficaces. De fait, il existe un lien statistique fort entre une balance hydrique positive et la mortalité des patients en réanimation [25,26].

L'étude du groupe FINNAKI fréquemment citée a retrouvé un lien statistique entre la surcharge hydrosodée au moment de l'initiation de l'EER et la mortalité à 90 jours,

sans que cela ne constitue pour autant un lien de causalité [27]. Dans l'essai AKIKI, l'œdème pulmonaire de surcharge n'était la cause d'initiation de l'EER que chez 6 % des patients inclus dans le bras d'attente.

Les patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont potentiellement ceux chez qui la surcharge peut avoir les conséquences les plus délétères [28]. Ainsi, dans l'essai FACTT, comparant une stratégie conservatrice à une stratégie libérale de « bilan de fluide », la stratégie conservatrice était associée à une durée plus courte de ventilation mécanique sans toutefois s'associer à une différence de mortalité à j60 (critère de jugement principal de l'étude) [29]. Dans ce contexte, une stratégie d'EER précoce à visée essentiellement déplétive pourrait théoriquement assurer un contrôle étroit du bilan entrée/sortie et ainsi améliorer le pronostic (vital ou durée de ventilation mécanique) de ces patients. Une analyse post hoc d'AKIKI réalisée chez 207 patients avec SDRA n'a cependant retrouvé aucune différence entre les deux stratégies d'initiation d'EER, que cela soit sur la mortalité (HR : 1,02 (IC 95 % : [0,69–1,49]) ou sur le délai d'extubation [30]. Cela peut s'expliquer par le fait que le bilan des fluides (des deux premiers jours ou des sept premiers jours après la randomisation) n'était pas différent selon le groupe de randomisation en raison notamment d'une reprise de diurèse plus rapide dans le bras d'attente. Il est également intéressant de souligner que la balance hydrique des patients inclus dans IDEAL-ICU n'était pas différente (à j2 et j7) entre les deux groupes de randomisation [14].

L'étude ELAIN [31] confirme involontairement les résultats d'AKIKI et d'IDEAL-ICU. En effet, bien que les auteurs rapportent une diminution significative de mortalité à J90 avec une EER précoce (EER débutée dès le stade KDIGO 2) versus retardée (EER débutée au stade KDIGO 3), cette diminution est cependant très faible, puisque l'indice de fragilité défini par le nombre d'événements (décès à J90) dans le groupe précoce qu'il faudrait changer en non-événements (vivants à J90) afin d'obtenir une valeur de p supérieure à 0,05) est de 3 [32]. Surtout, cette différence de mortalité pourrait s'expliquer par le fait qu'ELAIN a inclus une majorité de patients de chirurgie cardiaque, dont la plupart étaient en surcharge hydrosodée avec œdème pulmonaire (approximativement 75 % d'après les critères d'inclusion avancés disponibles dans le supplément de l'étude) [32]. Ce fait est souligné dans un éditorial récent qui rappelle que la surcharge pulmonaire sévère est un critère absolu (en cas d'anurie complète) d'initiation de l'EER [33] : « *ELAIN investigated the effect of delaying dialysis in patients who really needed it... It is thus not surprising that ELAIN concluded that early start improved patient outcome* ». À l'inverse, de tels malades étaient par définition exclus d'AKIKI et d'IDEAL-ICU, car il était considéré qu'ils devaient recevoir l'EER sans être tirés au sort, comme l'indiquent toutes les

recommandations [12]. Dans ces conditions, montrer une différence de mortalité (bien que faible) en faveur d'une EER précoce n'est pas surprenant.

D'autres particularités de cette étude dans laquelle 90 % des patients au stade KDIGO 2 ont finalement atteint le stade KDIGO 3 et ont donc été épurés dans le bras tardif ont été soulignées. Ainsi, un éditorial de Liu et Palevsky note :

« It is also difficult to reconcile how such a relatively small difference in the timing of initiation of RRT—a difference of < 1 day—resulted in not only a 34% reduction in the hazard for death but also reductions in median duration of RRT of > 2 weeks and median duration of hospital stay of > 4 weeks » [34].

La synthèse de ces résultats confirme que la surcharge hydrosodée, lorsqu'elle retentit sur l'hématose et ne répond pas à l'administration de diurétiques, est une indication formelle à l'EER, aussi bien « précocement » que « tardivement ».

Hyperurémie et la durée de l'anurie

Contrairement aux opinions d'experts qui ne considèrent l'EER comme impérative qu'au-dessus de 35 mmol/l d'urée (sans pour autant que cette recommandation soit fondée sur des études cliniques probantes) et ne retiennent pas la durée de l'anurie comme indication à l'EER [35], les cliniciens dans leur vaste majorité débutent l'EER sur ces critères [36].

Dans l'étude AKIKI, ces critères ont été la raison essentielle de débuter l'EER dans la stratégie tardive (38 % pour la durée d'oligoanurie supérieure à 72 heures, 38 % pour le taux d'urée supérieur à 40 mmol/l). Ainsi, à l'initiation de l'EER l'urémie moyenne était de 19 mmol/l dans le bras précoce et de 32 mmol/l dans le bras tardif. Dans l'étude pilote de STARRT-AKI, ces taux moyens étaient respectivement de 19 et 27 mmol/l [37] et dans l'étude IDEAL-ICU de 21 et 31 mmol/l respectivement dans les deux bras [14].

Cela ne prouve néanmoins pas la validité de tels critères. En effet, des études observationnelles ont montré que des patients en IRA avec une urémie importante (médiane : 39 [27–46] mmol/l) sans indication vitale à l'EER avaient un excellent pronostic [38].

Plus d'une centaine de toxines urémiques ont été recensées, et un groupe de travail leur est consacré depuis 2003 [39]. La question de leur toxicité et du taux d'urée plasmatique à l'initiation de l'EER fait l'objet de débat depuis de nombreuses années.

Il est généralement admis que l'urée puisse être toxique à des taux élevés, mais aucun seuil fiable n'a été rapporté dans la littérature. La grande variabilité des taux d'urée à l'initiation de l'EER selon les études, comme le souligne le tableau 1, rend difficile l'établissement d'un seuil de toxicité. Il semble donc raisonnable de n'épurer que les patients dont

le taux élevé d'urée a pour conséquence des manifestations cliniques telles que l'encéphalopathie (qui est bien souvent multifactorielle), la péricardite (extrêmement rare au cours de l'IRA contrairement au contexte d'insuffisance rénale chronique terminale) ou un syndrome hémorragique [40]. Pour les autres, la pratique d'une « hyperurémie permissive » [30] pourrait devenir la règle à condition bien évidemment de prévenir le syndrome de déséquilibre osmotique par les mesures appropriées (réduction de la durée de la première séance d'EER et perfusion éventuelle d'une substance osmotiquement active) au début d'une hémodialyse intermittente, alors que le taux d'urée est très élevé.

C'est pour tenter de combler ces lacunes dans la connaissance des conséquences putatives de l'urémie que l'étude AKIKI 2 (recrutement débuté en juin 2018) va randomiser deux stratégies d'EER des patients ayant un taux d'urée supérieur à 40 mmol/l. Dans l'une (standard), l'épuration est immédiatement débutée (comme dans le bras « tardif » d'AKIKI), tandis que dans l'autre (retardée) elle ne l'est que si l'urée atteint un taux de 50 mmol/l. La durée de l'anurie ne constitue pas un critère de début d'EER.

Indications hypothétiques

Récupération de la fonction rénale

La réversibilité de l'IRA en fonction de la stratégie d'EER est un élément débattu depuis de nombreuses années [41]. Les recommandations KDIGO incluent la récupération de la fonction rénale parmi les objectifs prioritaires du traitement de l'IRA par EER [12]. L'absence de définition consensuelle de cette récupération constitue une difficulté notable. Plusieurs critères ont été proposés : sevrage de l'EER, récupération d'une diurèse au-delà d'un certain seuil (avec ou sans diurétiques), baisse spontanée de la créatinine, augmentation de la clairance de la créatinine (dont la mesure est complexe en réanimation).

Dans l'étude AKIKI, la récupération rénale (définie par une diurèse spontanée de plus d'un litre par jour ou avec diurétiques de plus de deux litres par jours) survenait significativement plus rapidement avec la stratégie d'attente. De plus, l'analyse post hoc d'AKIKI [30] a montré que la diurèse cumulée des deux premiers jours après randomisation était significativement plus faible du fait de l'EER immédiate dans la stratégie précoce chez les patients en SDRA (1 179 versus 2 288 ml ; $p = 0,018$) et en choc septique (994 versus 1 881 ml ; $p = 0,001$). Cette différence persistait après exclusion des patients ayant reçu des diurétiques et était associée de façon indépendante à la récupération de la fonction rénale.

On peut raisonnablement supposer que l'initiation précoce de l'EER ait retardé la récupération rénale. L'initiation

Tableau 1 Taux moyen d'urée à l'initiation de l'EER dans les principales études sur le moment de l'initiation de l'EER			
Étude	Schéma de l'étude	Taux moyens d'urée à l'initiation de l'EER (mmol/l) selon délai	
		Précoce	Tardif
Teschal et al. (1960)	Cohorte historique		71,4 ^a
Parsons et al. (1961)	Cohorte historique	43–54	71,4
Fischer et al. (1966)	Cohorte historique	54,2	82,5
Kleinknecht et al. (1972)	Cohorte historique	33,2	58,6
Gettings et al. (1999)	Cohorte rétrospective	15,2 ± 4,6	33,7 ± 10,1
Bouman et al. (2002)	Randomisée	16,3 (13,7–20,6)	37,4 (22,0–41,4)
Elahi et al. (2004)	Cohorte rétrospective	23,9 ± 12,4	26,8 ± 21,7
Liu et al. (2006)	Cohorte prospective	17	41
Wu et al. (2007)	Cohorte rétrospective	16,5 ± 7,2	42,4 ± 11,8
Shiao et al. (2009)	Cohorte rétrospective	24,6 ± 14	29,2 ± 14
Gaudry et al. (2009)	Cohorte rétrospective		39 (27–46)
Jamale et al. (2013)	Randomisée	25,6 ± 7,7	36 ± 11,6
Wald et al. (2015)	Randomisée	19,3 ± 9,3	26,9 ± 11,3
Zarbock et al. (2016)	Randomisée	13,7 ± 5,5	17 ± 7,7
Gaudry et al. (2016)	Randomisée	19	32
Barbar et al. (2018)	Randomisée	21,14 ± 9,6	31,0 ± 12,5

^a Seuil pris pour initiation de l'EER dans la série de 15 patients

de l'EER, en l'absence de risque métabolique vital, même si l'IRA est considérée comme sévère selon la classification KDIGO, peut constituer un facteur supplémentaire d'agression rénale (majoration de l'instabilité hémodynamique initiale, interaction entre le sang et la membrane du dialyseur, etc.) chez ces patients en défaillance multiviscérale. Cette hypothèse d'un effet négatif de l'EER sur la fonction rénale n'est pas sans rappeler l'effet potentiellement délétère de la ventilation mécanique invasive sur la fonction pulmonaire des patients en SDRA (*ventilator-induced lung injury* [VILI]) [42]. L'initiation d'une EER, non motivée par un critère d'urgence vitale, chez un patient encore instable sur le plan hémodynamique pourrait induire des lésions rénales (*artificial kidney induced kidney injury*) [30].

Accumulation de cytokines pro-inflammatoires

L'hypothèse que l'hémofiltration permette une restauration de l'« homéostasie inflammatoire », soutenue par des données chez l'animal [43,44], a conduit à l'évaluation de son intérêt chez les patients présentant des états septiques graves.

Un grand nombre de médiateurs sont impliqués dans la réponse inflammatoire, tels que les cytokines, les chémokines, les kinines, le complément, les leucotriènes et les thromboxanes [45]. L'idée de « purifier » le sang (qui rappelle la « théorie des mauvaises humeurs » du *corpus hippocratique*) [46] à l'aide de techniques extracorporelles résulte en partie de l'échec des tentatives de modulation de la

réponse inflammatoire par l'injection d'anticorps dirigés contre certaines cytokines [47–49].

L'étude ayant eu le plus fort retentissement dans ce contexte est probablement celle de Payen et al. [50]. Au-delà de la précocité, l'hémofiltration était appliquée de manière préemptive chez des patients en sepsis sévère ou en choc septique (selon la définition des sociétés savantes américaines de l'époque) et indépendamment de la fonction rénale. Malgré une étude arrêtée précocement pour difficulté de recrutement, l'intervention (hémofiltration précoce) était associée à une aggravation significative du score SOFA (*log-rank test* : $X^2 = 8,73$; $p < 0,01$) ainsi qu'à une durée de perfusion de catécholamines et de ventilation mécanique plus longue. Sur un plan plus fondamental, dans ce travail, l'hémofiltration n'a eu aucun impact significatif sur le taux de cytokines plasmatiques circulantes.

Par la suite, deux études françaises ont évalué des volumes élevés d'hémofiltration dans le même objectif d'épurer les médiateurs pro- et anti-inflammatoires à la phase précoce du choc septique [51,52]. Ces techniques n'ont permis de réduire ni la mortalité ni l'exposition aux catécholamines.

Problème de la gestion de la concentration d'antibiotiques

Les recommandations pour le choix des antibiotiques sont bien codifiées en fonction de la source de l'infection

[53–57]. Cependant, l'efficacité de ces antibiotiques n'est pas systématiquement assurée chez tous les patients, notamment du fait de concentrations sériques très variables pour une même dose perfusée. Les situations rencontrées en réanimation (augmentation du volume de distribution, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, hypoalbuminémie) favorisent cette variabilité. Ainsi, la prédiction des concentrations sériques et tissulaires des antibiotiques est incertaine, et cela aboutit à deux risques (en particulier pour les bêta-lactamines) : un risque de toxicité (surdosage) et un risque d'inefficacité (sous-dosage).

L'IRA, expose à un risque de surdosage en antibiotiques en raison de la diminution de leur élimination rénale. De ce fait, une adaptation de la dose est souvent recommandée. À l'inverse, l'EER peut potentiellement conduire à un risque de sous-dosage si l'antibiotique est épuré par la dialyse. Cette situation influe sur la posologie recommandée ainsi que sur le moment de l'injection (le plus souvent après l'EER pour les bêta-lactamines). Les recommandations d'adaptation des doses en fonction de la situation (IRA \pm EER) restent empiriques, issues principalement de données pharmacocinétiques obtenues chez des sujets sains et des patients avec insuffisance rénale chronique [58].

Une étude ancillaire d'AKIKI est en cours d'analyse afin de comparer chez les patients ayant reçu des bêta-lactamines, la concentration résiduelle de ces antibiotiques selon les stratégies d'EER.

Conclusion

La prise en charge des patients de réanimation a été marquée depuis plusieurs années par la réduction des thérapeutiques potentiellement délétères (« *Less is more* » [59]). Les exemples sont nombreux dans différents domaines : moins de sédations [60], moins de ventilation [42], moins d'antibiotiques [61], moins de transfusions [62]. Il est très possible que ces patients nécessitent également moins d'EER.

Les études AKIKI et IDEAL-ICU sont à ce jour les plus grandes études multicentriques randomisées sur le sujet. Dans ces conditions, on peut raisonnablement supposer que l'étude internationale STARRT-AKI qui se propose d'inclure plus de 2 800 malades confirmera également les résultats des deux précédentes études.

Un nouveau champ de recherche sur la question de la régénération tubulaire et des interactions que peut avoir l'EER avec ce processus (*artificial kidney-induced kidney injury*) est en train de s'ouvrir.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA, (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41: 1411–1423
2. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu C, (2013) Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol JASN* 24: 37–42
3. Kidambi PR, Jang D, Idrobo JC, Boutilier MSH, Wang L, Kong J, Karnik R, (2017) Nanoporous Atomically Thin Graphene Membranes for Desalting and Dialysis Applications. *Adv Mater*. doi: 10.1002/adma.201700277
4. Guérin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L, (2002) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28: 1411–1418
5. Truche A-S, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Misset B, Azoulay E, Schwebel C, Bouadma L, Kallel H, Adrie C, Dumenil AS, Argaud L, Marcotte G, Jamali S, Zaoui P, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Sonnevill R, Souweine B, Timsit JF; OUTCOMEREA Study Group, (2016) Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* 42: 1408–1417
6. Ricci Z, Ronco C, (2008) Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit Care Med* 36: S229–237
7. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, Fliser D, Kielstein JT, (2009) The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2179–2186
8. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S, (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361: 1627–1638
9. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RMH, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P, (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359: 7–20
10. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, Prowle J, Darmon M, Bonventre JV, Forni L, Bagshaw SM, Schetz M, (2017) The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med* 43: 1198–1209
11. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, Pottecher J, Demoule A, Ferrandière M, Asehnoune K, Dellamonica J, Velly L, Abback PS, Jong A de, Brunot V, Belafia F, Roquilly A, Chanques G, Muller L, Constantin JM, Bertet H, Klouche K, Molinari N, Jung B, Jaber S, Jong A de, Belafia F, Chanques G, Monnin M, Delay JM, Cissé M, Geniez M, Conseil M, Souche B, Paugam C, Abback PS, Futier E, Constantin JM, Lefrant JY, Muller L, Lasocki S, Lescot T, Pottecher J, Noll E, Demoule A, Morawiec E, Ferrandière M, Asehnoune K, Roquilly A, Dellamonica J, Robert A, Velly L, Triglia T, Brunot V, Molinari N, Mechat M, Arnal JM, Durand-Gasselin J, Demoly D, Hraiech S, Papazian L,

- Gilles V, Rimmelé T, Riu B, Cougot P, Fourcade O, Seguin P, Charbit J, Capdevila X, Leone M, Zieleskiewicz L, Ichai C, Orban JC, Darmon M, Azoulay E, Lemiale V, Zafrani L, Debbat K, Mimoz O, Guérin C, Kipnis E, (2018) Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 392: 31–40
12. Khwaja A, (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 120: c179–184
 13. Smith OM, Wald R, Adhikari NKJ, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM, Canadian Critical Care Trials Group, (2013) Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14: 320
 14. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie J, Eraldi JP, Rigaud JP, Levy B, Siami S, Louis G, Bouadma L, Constantin JM, Mercier E, Klouche K, du Cheyron D, Piton G, Annane D, Jaber S, van der Linden T, Blasco G, Mira JP, Schwebel C, Chimot L, Guiot P, Nay MA, Meziani F, Helms J, Roger C, Louart B, Trusson R, Dargent A, Binquet C, Quenot JP, (2018) Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 379: 1431–1442
 15. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretnagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D; AKIKI Study Group, (2016) Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375: 122–133
 16. Palevsky PM, (2008) Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med* 36: S224
 17. Montford JR, Linas S, (2017) How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol JASN* 28: 3155–3165
 18. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, Lim CS, (2012) Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care Lond Engl* 16: R225
 19. Darmon M, Malak S, Guichard I, Schlemmer B, (2008) Acute tumor lysis syndrome: a comprehensive review. *Rev Bras Ter Intensiva* 20: 278–285
 20. Bosch X, Poch E, Grau JM, (2009) Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 361: 62–72
 21. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL, (2016) Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int* 89: 546–554
 22. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED, (2001) Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27: 74–83
 23. Kraut JA, Madias NE, (2014) Lactic acidosis. *N Engl J Med* 371: 2309–2319
 24. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, Chanques G, Corne P, Jonquet O, Muller L, Lefrant JY, Guervilly C, Papazian L, Allaouchiche B, Jaber S, AzuRea Group, (2011) Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care Lond Engl* 15: R238
 25. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators, (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care Lond Engl* 12: R74
 26. Acheampong A, Vincent JL, (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1
 27. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, Parviainen I, Pettilä V, (2012) Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 16: R197
 28. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL, (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564–2575
 29. Wiedemann HP, (2008) A perspective on the fluids and catheters treatment trial (FACTT). fluid restriction is superior in acute lung injury and ARDS. *Cleve Clin J Med* 75: 42–48
 30. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretnagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D, (2018) Timing of renal support and outcome of septic shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. doi: 10.1164/rccm.201706-1255OC
 31. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, Boanta A, Gerß J, Meersch M, (2016) Effect of early versus delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 315: 2190–2199
 32. Ridgeon EE, Young PJ, Bellomo R, Mucchetti M, Lembo R, Landoni G, (2016) The Fragility Index in multicenter randomized controlled critical care trials. *Crit Care Med* 44: 1278–1284
 33. Lameire N, Vanmassenhove J, (2018) Timing of dialysis in sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. doi: 10.1164/rccm.201801-0129ED
 34. Liu KD, Palevsky PM, (2016) RRT in AKI: start early or wait? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 11: 1867–1871
 35. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, Mehta RL, Ronco C, (2008) Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 876–880
 36. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D, (2013) Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 39: 101–108
 37. Wald R, Adhikari NKJ, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, Thorpe K, McIntyre L, Lamontagne F, Soth M, Herridge M, Lapinsky S, Clark E, Garg AX, Hiremath S, Klein D, Mazer CD, Richardson RMA, Wilcox ME, Friedrich JO, Burns KEA, Bagshaw SM, Canadian Critical Care Trials Group, (2015) Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int* 88: 897–904
 38. Gaudry S, Ricard JD, Leclaire C, Rafat C, Messika J, Bedet A, Regard L, Hajage D, Dreyfuss D, (2014) Acute kidney injury in critical care: experience of a conservative strategy. *J Crit Care* 29: 1022–1027
 39. Vanholder R, Abou-Deif O, Argiles A, Baurmeister U, Beige J, Brouckaert P, Brunet P, Cohen G, De Deyn PP, Drüeke TB, Fliser D, Glorieux G, Herget-Rosenthal S, Hörl WH, Jankowski J, Jörres A, Massy ZA, Mischak H, Perna AF, Rodriguez-Portillo JM, Spasovski G, Stegmayr BG, Stenvinkel P, Thornalley PJ, Wanner C, Wiecek A, (2009) The role of EUTox in uremic toxin research. *Semin Dial* 22: 323–328
 40. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ, (2007) Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 138–153
 41. Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, McCracken BH, (1961) Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure.

- Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet Lond Engl* 1: 129–134
42. Dreyfuss D, Saumon G, (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 294–323
 43. Staubach KH, Rau HG, Kooistra A, Schardey HM, Hohlbach G, Schilberg FW, (1989) Can hemofiltration increase survival time in acute endotoxemia—a porcine shock model. *Prog Clin Biol Res* 308: 821–826
 44. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, Goudable J, Etienne J, Chassard D, Bricca G, Allaouchiche B, (2009) High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant* 24: 421–427
 45. Standiford TJ, Strieter RM, Lukacs NW, Kunkel SL, (1995) Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia. Cooperative effects of macrophage inflammatory protein-2 and tumor necrosis factor. *J Immunol Baltim Md* 1950 155: 2222–2229
 46. Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G, (2003) On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1467–1471
 47. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger RP, Teng NN, (1991) Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 324: 429–436
 48. Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, Scannon PJ, Collins D, Kruse JA, Graham DR, Dedhia HV, Homann S, MacIntyre N, (2000) E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. *E5 Study Investigators. JAMA* 283: 1723–1730
 49. Arndt P, Abraham E, (2001) Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Intensive Care Med* 27: S104–S115
 50. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaut E, Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège national de réanimation et de médecine d'urgence des hôpitaux extra-universitaires, (2009) Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37: 803–810
 51. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, Dewitte A, Flamens C, Pujol W, Grandoulier AS, Fleureau C, Jacobs R, Broux C, Floch H, Branchard O, Franck S, Rozé H, Collin V, Boer W, Calderon J, Gauche B, Spapen HD, Janvier G, Ouattara A, (2013) High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 39: 1535–1546
 52. Quenot JP, Binquet C, Vinsonneau C, Barbar SD, Vinault S, Deckert V, Lemaire S, Hassain AA, Bruyère R, Souweine B, Lagrost L, Adrie C, (2015) Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients. *Intensive Care Med* 41: 2111–2120
 53. Levy MM, Evans LE, Rhodes A, (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0
 54. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America, (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 388–416
 55. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society, (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2: S27–72
 56. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ, (2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 1267–1284
 57. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG, (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50: 133–164
 58. Roberts JA, Lipman J, (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37: 840–851; quiz 859
 59. Kox M, Pickkers P, (2013) “Less is more” in critically ill patients: not too intensive. *JAMA Intern Med* 173: 1369–1372
 60. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB, (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342: 1471–1477
 61. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group, (2003) Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290: 2588–2598
 62. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Åneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JRM, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A, (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371: 1381–1391