

Les effets délétères de l'épuration extrarénale dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë

Deleterious effects of renal replacement therapy in the treatment of acute renal failure

K. Klouche · M. Serveaux Delous · S. Machado · L. Amigues · O. Jonquet

Reçu le 5 janvier 2012 ; accepté le 21 mars 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé La nécessité d'une épuration extrarénale (EER) dans la prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë est parfois pourvoyeuse d'effets secondaires délétères qui peuvent affecter sensiblement et durablement le pronostic des patients en bénéficiant. Ces effets délétères multiples dépendent d'abord de l'état clinique du patient, ensuite de la modalité d'épuration utilisée. Dans cette revue, les principales complications liées à l'EER sont décrites en soulignant les stratégies d'épuration et les mesures thérapeutiques permettant de les prévenir ou d'en diminuer l'impact.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Épuration extrarénale · Complications · Hypotension intradialytique

Abstract The need of renal replacement therapy for the treatment of acute renal failure may cause life-threatening complications worsening the short and long term prognosis of critically ill. This review summarizes the common complications associated with renal replacement therapy and assesses the potential therapeutic interventions and dialysis strategies to avoid or minimize this risk in order to improve patient's health.

Keywords Acute kidney injury · Acute renal failure · Renal replacement therapy · Complications · Intradialytic hypotension

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère nécessitant une épuration extrarénale (EER) survient chez 2 à 7 % des

patients hospitalisés et chez 4 à 15 % de ceux admis en réanimation [1-3]. Associée le plus souvent à d'autres défaillances d'organes et/ou à un sepsis, elle se caractérise à court terme par une mortalité importante variant de 40 à 80 % [4], et à plus long terme par une morbidité conséquente [5-7]. Une surmortalité significative a en effet été observée chez les patients ayant nécessité une EER, en comparaison à ceux ne le nécessitant pas, et près de 10 à 30 % des patients survivants restent dépendants de la dialyse à leur sortie de l'hôpital [3-8].

Le recours à l'EER est un marqueur de sévérité : les patients épurés ont généralement un nombre plus élevé de comorbidités et de défaillances d'organes associées. Mais il est probablement aussi un facteur de risque de morbidité indépendant comme semblent le suggérer certaines données récentes [9]. Il y contribue, pour le moins, par le risque potentiel de complications et d'effets délétères dont les conséquences immédiates et à plus long terme sont établies pour la plupart. Ces effets délétères sont propres au patient et à sa pathologie aiguë mais également à la technique d'EER. La parfaite connaissance des diverses méthodes d'EER et du potentiel propre à chacune d'elles en matière de risques est le préalable nécessaire à un effort d'amélioration de la prise en charge et du pronostic de l'IRA [10,11]. Cette revue se propose de décrire les principales complications liées à l'EER, dont la principale est l'hypotension intradialytique ou la mauvaise tolérance hémodynamique au sens large, en précisant leur impact potentiel et les mesures thérapeutiques correspondantes.

Complications liées à l'accès vasculaire et au circuit de circulation extracorporelle

Complications liées à l'accès vasculaire

Elles sont marquées par la dysfonction, la thrombose et l'infection [12].

K. Klouche (✉) · M. Serveaux Delous · S. Machado · L. Amigues · O. Jonquet
Service de réanimation médicale, CHU Lapeyronie,
371, avenue du doyen Gaston Giraud,
F-34295 Montpellier, France
e-mail : k-klouche@chu-montpellier.fr

Complications mécaniques immédiates

L'insertion du cathéter de dialyse expose aux mêmes risques que ceux d'un cathéter veineux central : ponction artérielle, saignement, hématome, thrombose veineuse et/ou sténose de l'axe vasculaire, pneumo- ou hémithorax. Le recours à l'échoguidage permet de réduire les difficultés de pose et le risque hémorragique [13]. Le site d'insertion est soit jugulaire, soit fémoral ; le site sous clavier ne doit être utilisé qu'en dernière alternative du fait du risque important de sténose de la veine [12] compromettant la mise en place d'un abord vasculaire permanent dans le cas d'une dépendance définitive à l'EER (insuffisance rénale chronique).

Dysfonction de l'accès vasculaire

La dysfonction de l'accès vasculaire est définie par l'incapacité du cathéter à fournir un débit sanguin suffisant pour une dialyse adéquate. Elle est à l'origine d'une perte d'efficacité de la dialyse et parfois de thrombose du circuit dont la répétition peut entraîner une spoliation sanguine. Elle reflète dans la majorité des cas une sténose ou thrombose de l'accès ou de l'axe vasculaires.

La dysfonction précoce du cathéter est secondaire à un trajet aberrant, à une malposition de l'extrémité distale, à une couture ou à une striction du cathéter. La dysfonction tardive du cathéter (après plus d'une semaine) est le reflet d'une obstruction partielle ou totale de celui-ci, le plus souvent intraluminaire mais parfois externe. Pour diminuer le risque de dysfonction du cathéter, il était suggéré que le site jugulaire était préférable au fémoral [12]. Une étude randomisée récente a montré cependant que le taux de dysfonction du cathéter ne différait pas significativement entre le site fémoral ou jugulaire, bien que celui-ci tendit à croître selon le site d'insertion : jugulaire interne droit < fémoral droit ou gauche < jugulaire interne gauche [14]. Ces observations ont été confirmées très récemment par une nouvelle étude randomisée qui a démontré, en outre, une efficacité de l'EER (estimée par le taux de réduction d'urée) comparable, que le site soit fémoral ou jugulaire [15]. En hémodialyse intermittente, en cas d'utilisation de cathéter de moins de 20 cm de longueur et/ou de débit sanguin > 200 ml/min, le taux de réduction d'urée semble toutefois plus élevé si le cathéter est placé au niveau jugulaire [14]. Par contre, l'utilisation de cathéters fémoraux en silicone tunellisés améliore les performances de l'EER en réduisant leur dysfonction [16].

Une perte d'efficacité de la dialyse (sous-dialyse) peut être liée à une recirculation du sang. Elle est influencée par la distance entre les orifices d'aspiration et de réinjection (plus elle est élevée, moins le taux de recirculation est important), et par le flux sanguin au niveau de l'extrémité distale du cathéter. Il est recommandé, en conséquence, de positionner les cathéters jugulaires internes à la jonction veine cave

supérieure-oreillette droite et les fémoraux dans la veine cave inférieure.

Thrombose de l'accès vasculaire

La thrombose intraluminaire est une complication fréquente des cathéters de dialyse, entraînant leur dysfonction intermittente ou permanente. La thrombose extraluminaire, résultant d'un dépôt de fibrine à l'extrémité distale du cathéter, est moins fréquente et dépend principalement de sa texture.

La thrombose de la veine canulée est une complication plus sévère, facilitée par des lésions endothéliales provoquées par le cathéter. Elle doit être recherchée systématiquement, a fortiori en cas de dysfonction du cathéter, par échographie Doppler. Son incidence varie de 20 à 70 % selon le site et l'approche diagnostique [12]. Le site d'insertion du cathéter ne semble cependant pas influencer de façon significative sur le risque de thrombose de l'accès vasculaire. En effet, dans l'étude randomisée de Parienti et al. [17] comparant le site d'insertion jugulaire et fémoral des cathéters d'EER, dans le sous-groupe des 150 patients ayant bénéficié d'une exploration ultrasonographique systématique, le taux de thrombose était de 10,5 % (8/76) et de 22,7 % (17/75) au niveau fémoral et jugulaire respectivement sans différence significative.

Infections liées à l'accès vasculaire

Les complications infectieuses liées à l'accès vasculaire sont fréquentes incluant la colonisation bactérienne, l'infection du cathéter et la bactériémie. Elles peuvent se compliquer de choc septique, d'endocardite, de thrombophlébite suppurée et de décès. La densité d'incidence de colonisation et d'infection des cathéters est estimée en réanimation à 3,8-38,9 et à 1,9-6,6/1000 jours respectivement [18,19]. Certains facteurs de risque sont connus : l'âge avancé, la dénutrition, l'immunodépression, la multiplicité et la sévérité des défaillances viscérales, la ventilation mécanique, une antibiothérapie intraveineuse. Le risque infectieux ne semble pas augmenter au cours du temps et ne justifie donc pas le changement systématique du cathéter. Mais à partir du 10^e jour d'utilisation, il a été montré récemment que celui-ci devenait significativement plus important lors d'utilisation de techniques d'EER continues par rapport aux intermittentes [19]. Alors que des études prospectives, notamment en dialyse chronique, suggéraient un risque plus élevé avec le site fémoral par rapport au jugulaire, des études en réanimation semblent prouver qu'il n'y a pas de différence entre les deux sites [18]. De nouvelles études randomisées ont prouvé qu'en cas d'utilisation du site fémoral, ce risque était comparable au site jugulaire interne chez les patients dont l'index de masse corporelle (IMC) est compris entre 24 et 29 mais plus élevé si l'IMC est > 29 kg/m² et plus bas chez le

patient maigre dont l'IMC est $< 24 \text{ kg/m}^2$ [17,20]. L'approche thérapeutique repose souvent sur l'ablation des cathéters associée à un traitement antibiotique systémique adapté. La prévention, qui doit être la règle, repose sur le respect des mesures d'hygiène strictes lors de la pose et la manipulation des cathéters. L'utilisation de verrous antibiotiques diminue de plus de 50 % le taux d'infections liées aux cathéters selon les résultats d'études contrôlées prospectives randomisées [21].

Complications liées au circuit de CEC

La déconnexion des lignes de dialyse est une complication extrêmement rare mais les complications hémorragiques qui en découlent sont redoutables.

La survenue d'une embolie gazeuse est rare depuis la mise en place de « piège à bulle » sur le circuit permettant l'arrêt immédiat de la pompe en cas de détection de bulles d'air. L'exposition du sang à la température ambiante le long du circuit et au contact du dialysat peut entraîner une hypothermie. Celle-ci peut masquer l'apparition d'une fièvre et retarder le diagnostic d'une infection sous-jacente. Il a été montré par ailleurs que l'hypothermie systémique prédisposerait à la survenue d'infections nosocomiales et aurait une valeur pronostique péjorative chez le patient de réanimation [22,23]. Le système de contrôle de température, équipant la plupart des moniteurs actuels, évite ce type d'accident. L'hypothermie peut être recherchée cependant pour son effet protecteur dans certaines situations : neuroprotection post-arrêt cardiaque, ou en cas d'ischémie-reperfusion. Elle peut être aussi recherchée pour assurer une stabilité hémodynamique perodialytique [24].

Complications liées à l'anticoagulation

Le contact du sang avec la circulation extracorporelle et avec l'hémofiltre active les voies de la coagulation favorisant ainsi la thrombose du circuit. Sa survenue et son importance sont dépendantes de facteurs liés au patient et à l'EER (modalité, type de membrane, turbulence et espace mort du circuit, interface air-sang au niveau du piège veineux). Les techniques continues induisent potentiellement plus de thromboses de circuit que les intermittentes. Dans le cadre de l'hémofiltration continue, l'utilisation d'une hémofiltration prédilutionnelle et d'un débit d'ultrafiltration inférieur au tiers du débit sanguin, voire plus ($Q_{uf}/Q_s < 20\text{--}30\%$) est fortement recommandée pour diminuer le risque de thrombose du circuit.

La prévention de la thrombose du circuit nécessite le plus souvent une anticoagulation systémique ou du circuit. Le corollaire de cette anticoagulation est la survenue éventuelle de complications hémorragiques dont la gravité est exacer-

bée chez le patient de réanimation. Plusieurs études évaluent le risque de saignement à 10–50 % des séances, 15 % mettant en jeu le pronostic vital [25].

L'anticoagulation idéale doit pouvoir prévenir la thrombose du circuit sans augmenter le risque hémorragique et sans effets systémiques secondaires. Le choix de celle-ci doit être guidé par l'appréciation du rapport bénéfice/risque et adapté à l'état clinique du patient [25].

L'héparine non fractionnée (HNF) est l'anticoagulant le plus fréquemment utilisé en dialyse du fait de sa maniabilité, de la possibilité d'antagonisation (sulfate de protamine), de sa courte demi-vie plasmatique (90 minutes), de sa surveillance simple au moyen du temps de céphaline activé (TCA) et de son faible coût. Néanmoins, son utilisation expose, en plus du risque hémorragique, au risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type I et II. La TIH de type I survient chez 10 à 20 % des patients traités par héparine et est relativement bénigne. Elle se caractérise par une thrombopénie modérée ($< 100\,000/\text{mm}^3$) résultant de l'activation du récepteur de surface *platelet factor 4* (PF4) qui entraîne une dégranulation des plaquettes. Le mécanisme est non immunologique et survient précocement dès l'initiation de l'héparine. Cette anomalie se résout spontanément au bout de quatre à cinq jours malgré la continuation de l'héparine. La TIH de type II est de survenue plus tardive (quatre à dix jours ou plus), cliniquement grave, médiée par la libération d'anticorps IgG dirigés contre le complexe héparine-PF4 [26]. Son incidence en réanimation reste heureusement faible, de 0,3 à 10 %. Elle se traduit par une thrombopénie profonde avec un risque important de thromboses artérielles et/ou veineuses. La recherche d'anticorps anti-PF4 n'est pas toujours positive mais leur présence indique fortement ce mécanisme. L'héparine doit être absolument arrêtée et une autre méthode d'anticoagulation envisagée. L'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire n'est pas un bon choix car il y a plus de 90 % de réactions croisées. Le choix se réduit au danaparoiïde de sodium (Orgaran®), à l'hirudine, aux inhibiteurs de la thrombine : (argatroban, melagatran), au fondaparinux, à l'anticoagulation régionale ou à l'absence d'anticoagulation.

L'héparine de bas poids moléculaire paraît aussi efficace que l'HNF mais reste moins utilisée, du fait d'une demi-vie plus longue, du risque potentiel d'accumulation et de l'absence de traitement antagoniste efficace. Elle entraînerait cependant significativement moins de TIH. Selon une méta-analyse portant sur onze études, l'HNF et l'héparine de bas poids moléculaire sont équivalentes en termes d'efficacité, de thromboses de circuit et d'accidents hémorragiques [27]. Une étude randomisée plus récente a cependant montré que l'utilisation de l'énoxaparine à la posologie de 0,05 mg/kg/h prolongeait la durée de vie du circuit et entraînait moins de complications hémorragiques [28].

L'anticoagulation régionale, dont le but est de restreindre l'anticoagulation au circuit extracorporel sans effets systémiques, réduirait de façon significative le risque hémorragique. L'utilisation de l'HNF/protamine constitue le prototype de l'anticoagulation régionale ; mais elle est peu utilisée, du fait de réactions sévères à la protamine (hypotension, anaphylaxie, dépression cardiaque, leucopénie et thrombopénie) et de la persistance de survenue de TIH de type II [29].

L'utilisation de l'anticoagulation régionale au citrate connaît, par contre, un regain d'intérêt du fait d'une facilitation de son usage, du moins dans les techniques continues. L'administration de citrate, avant le filtre, chélate le calcium ionisé, exerçant ainsi une activité anticoagulante. Une pompe de réinjection de calcium est placée à la sortie du filtre afin de maintenir un taux circulant normal. Le citrate est partiellement épuré par le dialysat (de l'ordre de 60 % en hémodialyse conventionnelle et 20 à 40 % en mode continu). Le citrate restant réintègre la circulation systémique et sera métabolisé essentiellement au niveau du foie, relargant du calcium et des bicarbonates. Plusieurs études ont confirmé la diminution du risque hémorragique grâce à cette méthode [30-32]. Ses principales complications sont d'ordre métabolique : hypernatrémie (le citrate est administré sous forme trisodique), alcalose métabolique (la métabolisation du citrate engendre la production de trois molécules de bicarbonates), hypomagnésémie (le citrate chélate également le magnésium), hypo- ou hypercalcémie [30-32]. Enfin, en cas de dysfonction hépatique, il existe un risque d'accumulation du citrate qui se traduit par une élévation de la calcémie totale (élévation du rapport calcium total/calcium ionisé > 2,5) et une acidose métabolique, contre-indiquant cette technique en cas d'atteinte sévère [33]. Sous couvert d'une surveillance biologique rigoureuse, cette méthode semble plus efficace et plus sûre que l'anticoagulation conventionnelle et est justifiée chez les patients à haut risque hémorragique. Avec la simplification récente de sa pratique, ses indications pourraient être élargies [25,30-32].

Dans les circonstances où le risque hémorragique est élevé, il est possible de s'abstenir de toute anticoagulation en réalisant des rinçages réguliers du circuit et/ou en utilisant des membranes réputées moins thrombophiles.

Complications liées à l'épuration extrarénale

Hypotension intradialytique/perdialytique

La survenue d'épisodes hypotensifs, hypotension intra- ou perdialytique, demeure le principal effet délétère de l'EER. L'hypotension intradialytique est définie par une baisse de plus de 20 % de la pression artérielle systolique (PAS) ou moyenne (PAM), nécessitant une intervention : arrêt même momentané de l'ultrafiltration, bolus intraveineux d'un

soluté de remplissage ou augmentation des doses de vasoconstricteurs; ou par une valeur de PAM < 70 mmHg ou de PAS < 100 mmHg [34]. Son incidence est estimée à 15-30 % des séances de dialyse, indépendamment du mode [11,35].

L'hypotension intradialytique influe d'abord sur le bon déroulement des séances avec en conséquence une baisse de la dose de dialyse délivrée effective. Elle participe ensuite, pour une part probablement sous-estimée, à la morbidité de l'IRA car ces hypotensions répétées entraînent des lésions ischémiques viscérales par hypoperfusion régionale ou systémique. Elles contribuent au développement ou à la perpétuation du syndrome de défaillance multiviscérale, et au retard de recouvrement de la fonction rénale.

Ses mécanismes de survenue sont principalement liés à l'EER (Tableau 1), dominés par l'ultrafiltration, c'est-à-dire la déplétion hydrosodée perdialytique. L'importance du volume total d'ultrafiltrat et du débit d'ultrafiltration détermine en majeure partie le degré de tolérance hémodynamique. La baisse de l'osmolalité plasmatique, qui induit des transferts liquidiens du secteur vasculaire vers le secteur intracellulaire, y participe aussi. Les autres facteurs qui peuvent y contribuer sont la nature du tampon, la concentration en calcium et la température du dialysat. Ces facteurs s'intègrent à ceux qui sont inhérents au patient et aux thérapeutiques associées (Tableau 2). Les conséquences de la déplétion volémique induite par l'ultrafiltration sont contrebalancées par l'activation de systèmes physiologiques de compensation mettant en jeu la fonction cardiaque, le tonus artériel, le tonus veinoconstricteur et le débit de remplissage vasculaire par transfert liquidien (« *vascular refilling rate* ») [36]. L'entrave pathologique ou pharmacologique de l'un ou plusieurs de ces systèmes – comme une dysfonction ventriculaire gauche, une vasodilatation artérielle d'origine pharmacologique, dysautonomique ou septique, un défaut de « *vascular refilling rate* » par baisse de la pression oncotique ou par troubles de la perméabilité capillaire – altère la réponse hémodynamique à l'hypovolémie intradialytique.

Tableau 1 Mécanismes de survenue de l'hypotension intradialytique : facteurs liés au traitement d'épuration extrarénale (EER)

Facteurs dépendants de l'EER

Ultrafiltration
Volume : trop important
Débit : trop élevé
Baisse de l'osmolalité plasmatique
Teneur en Ca ⁺⁺ du dialysat
Température du dialysat
Réaction allergique (membrane du filtre)
Embolie gazeuse
Bain de dialyse acétate

Tableau 2 Mécanismes de survenue de l'hypotension intradi-lytique : facteurs liés au patient
Facteurs indépendants de l'EER
<i>Hypovolémiques</i>
Hypovolémie aiguë
Hémorragie gastroduodénale ou pertes liquidiennes (diarrhée, vomissements)
Hémorragie rétropéritonéale
<i>Cardiogéniques</i>
Dysfonction systolique/diastolique du ventricule gauche
Ischémie myocardique
Dysfonction ventriculaire droite (hypertension artérielle pulmonaire, infarctus Vd)
Tamponnade péricardique
Dysfonction valvulaire
Arythmies
<i>Vasoplégiques</i>
Sepsis
Cirrhose
Insuffisance surrénalienne
Antihypertenseurs
Dysautonomie neurovégétative
Anaphylaxie
<i>Mixtes</i>
Hypovolémie avec dysfonction ventriculaire ou vasodilatation
Dysfonction ventriculaire et vasodilatation

Les stratégies développées pour améliorer la tolérance hémodynamique de l'EER visent à minimiser la contribution de l'hypovolémie (déplétion hydrosodée par ultrafiltration), de l'altération de la fonction cardiaque et de la vasodilatation artérielle à l'hypotension intradialytique.

L'ultrafiltration, dont le but est de corriger la volémie, est une part capitale, mais parfois difficile à appréhender, de l'EER. Une déplétion hydrosodée peut entraîner une hypovolémie et une hypotension intradialytique si celle-ci est trop importante et/ou trop rapide. La fixation adéquate de l'importance du volume d'ultrafiltrat repose sur le diagnostic précis du statut hydrosodé du patient dont l'approche peut être réalisée grâce aux paramètres usuels d'appréciation de la volémie en réanimation. Celui-ci permet d'adapter aussi le débit d'ultrafiltration largement dépendant de la technique de dialyse. Les techniques continues qui font une large place au mécanisme convectif (hémofiltration/diafiltration continue veino-veineuse) sont considérées comme entraînant une meilleure tolérance hémodynamique et permettant un contrôle plus aisé de l'équilibre volémique. De fait, elles réalisent une déplétion hydrosodée progressive et continue et elles limitent les variations de l'osmolalité plasmatique. Bien qu'elles soient préconisées par certains auteurs chez

les patients en instabilité hémodynamique ou en défaillance multiviscérale, aucune étude n'a permis jusqu'à présent d'affirmer leur supériorité en termes pronostiques par rapport aux intermittentes [37,38]. L'hémodialyse intermittente semble en effet aussi bien tolérée que les techniques continues pour peu que certaines recommandations soient respectées [24]. L'hémodialyse quotidienne permet de limiter le volume d'ultrafiltrat par session, tout en assurant un contrôle volémique et métabolique optimal [39]. L'hémodialyse intermittente séquentielle, qui réalise une ultrafiltration isolée de l'hémodialyse proprement dite (séparant ainsi la déplétion hydrosodée du transfert liquidien secondaire à la clairance diffusible des solutés) améliore la tolérance hémodynamique. En cas d'inflation hydrosodée importante ou d'instabilité hémodynamique majeure, les séances intermittentes d'ultrafiltration isolée doivent être privilégiées. L'augmentation de la conductivité du dialysat avec une concentration en Na^+ du dialysat ≥ 145 mmol/l permet de pallier la baisse brutale et importante de l'osmolalité plasmatique et de prévenir l'hypotension intradialytique, ainsi que l'injection intraveineuse per dialytique de solutés hypertoniques. Enfin, le développement de techniques hybrides, dont le temps de séance est allongé jusqu'à 12 heures et les débits diminués, pourrait cumuler les avantages des techniques intermittentes et continues : une bonne épuration, une tolérance hémodynamique optimisée tout en atteignant l'objectif de déplétion volémique fixé [40,41]. Selon qu'elles combinent ou pas diffusion et convection, elles sont référencées comme *sustained low-efficiency daily dialysis* (SLEDD), *extended daily dialysis* (EDD), *sustained low-efficiency daily dialysis-filtration* (SLEDD-f).

L'appréciation et une thérapeutique appropriée d'une dysfonction cardiaque doivent être réalisées avant l'initiation du traitement. L'utilisation de dialysat bicarbonate riche en Ca^{++} (1,75 mmol/l) la prévient, voire l'améliore, l'acétate étant inotrope négatif et vasodilatateur [42]. L'optimisation du tonus vasculaire peut être réalisée grâce à la baisse de la température (35-36°C) du circuit et à l'élévation du Ca^{++} du dialysat. La baisse de la température du dialysat augmenterait les résistances artérielles systémiques par vasoconstriction cutanéoveineuse, préservant le secteur vasculaire central [43]. La correction de l'acidose améliore la réponse aux catécholamines mais une alcalinisation excessive baisse le Ca^{++} ionisé et aurait l'effet inverse.

Le monitoring per dialytique doit répertorier et prévenir les épisodes hypotensifs. Il comprend, outre le monitoring routinier du patient de réanimation, certains éléments de surveillance propres à l'EER. La mesure continue de la saturation veineuse en oxygène (S_{vO_2}) centrale ou périphérique pourrait guider le débit d'ultrafiltration ou titrer les drogues vaso-actives pour améliorer la perfusion tissulaire durant le traitement [44]. La mesure continue du volume sanguin relatif (VSR) dont la baisse serait corrélée au volume

d'ultrafiltration pourrait prédire la survenue d'hypotensions perdialectiques [45]. La variation du VSR est le résultat d'un équilibre entre l'ultrafiltration et la capacité de recombpartimentalisation sanguine (*vascular refilling rate*). Les moniteurs en ligne du VSR mesurent en continu la concentration d'hémoglobine ou de protéines plasmatiques pour estimer les variations relatives du volume sanguin dépendantes de l'ultrafiltration. Le débit d'ultrafiltration pourrait être ainsi titré pour éviter des variations trop rapides ou trop importantes. Ses applications dans l'IRA sont, à ce jour, peu nombreuses, et parfois contradictoires [45,46]. La valeur seuil de VSR au-delà de laquelle apparaît l'hypotension est en effet difficile à établir sachant que celle-ci est le plus souvent multifactorielle et variable en inter- et intraindividuel. Des systèmes d'asservissement du débit d'ultrafiltration et de teneur en Na^+ du dialysat à la tension artérielle ou au VSR, développés en hémodialyse chronique, pourraient un jour trouver leur application dans l'IRA.

Hypoxémie/hypoxie

Lors d'une séance d'hémodialyse, une hypoxémie survient dont la sévérité culmine dans les 30 à 60 premières minutes avec une baisse de la PO_2 de 5 à 35 mmHg. Celle-ci se corrige une à deux heures après la fin de la séance. Elle peut devenir préjudiciable chez le patient ventilé ou dont le système cardiorespiratoire est altéré. Il semblerait qu'elle soit liée à l'interaction du sang avec la membrane du filtre ou avec le dialysat. Celle-ci entraîne une activation du complément laquelle induit une leucostase dans le lit vasculaire pulmonaire et en conséquence un trouble du rapport ventilation/perfusion avec hypoxémie. Ce phénomène peut être diminué, sans être totalement aboli, par l'utilisation de membranes hautement compatibles comme le polyacrylonitrile ou le polysulfone [47]. L'utilisation de dialysat à l'acétate favoriserait l'hypoxémie alors que le bicarbonate semble la prévenir. Une teneur en bicarbonates > 37 meq/l expose cependant à l'alcalose métabolique entraînant hypoventilation, vasodilatation et hypoxémie [48]. L'hypoxémie pourrait être liée aussi à l'augmentation de la consommation d' O_2 et de lipolyse induites par l'hémodialyse. Il est conseillé d'utiliser une membrane biocompatible, un bain bicarbonate dont la teneur n'excède pas 37 meq/l, et d'augmenter la fraction inspirée d'oxygène pendant la séance.

Ischémie myocardique et troubles du rythme cardiaque

Plusieurs études ont objectivé le développement d'une ischémie myocardique à bas bruit lors des séances d'EER, dont la répétition pourrait aboutir à une dysfonction ventriculaire persistante malgré la restauration d'une hémodynamique et d'une volémie correctes [49]. La survenue fréquente de troubles du rythme cardiaque pendant l'EER est liée aux varia-

tions osmotiques, hydro-électrolytiques et acido-basiques (hypokaliémie / magnésémie / phosphorémie et alcalose métabolique), et à l'hypovolémie induite par l'ultrafiltration. Le maintien d'une teneur en K^+ du dialysat à plus de 3 meq/l et une maîtrise de l'ultrafiltration sont alors indiqués.

Désordres hydro-électrolytiques et acidobasiques

Le syndrome de déséquilibre

Cet accident rare résulte d'une baisse importante, en un temps relativement court, de l'osmolalité plasmatique après des échanges diffusifs efficaces (hémodialyse). Ce risque est aggravé chez l'enfant, le sujet âgé et les patients ayant une atteinte neurologique ou hépatique. Le tableau clinique associe des troubles confusionnels pouvant aller jusqu'au coma, des crises convulsives focales ou généralisées et des signes d'hypertension intracrânienne. La tomodynamométrie cérébrale peut objectiver un œdème cérébral de sévérité variable. L'hypertension intracrânienne serait liée à un transfert liquidien vers le secteur cellulaire (intracérébral) du fait de la baisse perdialectique rapide de l'urée plasmatique. Elle peut être aggravée par la persistance d'une acidose intracérébrale paradoxale malgré la correction perdialectique de l'acidose sanguine du fait de la faible diffusibilité des bicarbonates à travers la membrane hémato-encéphalique (celle du CO_2 étant élevée).

Cet accident ne doit pas être méconnu à l'initiation du traitement, notamment chez les patients dont l'urée plasmatique prédialectique est élevée. Seules les techniques intermittentes sont susceptibles de le faciliter. Pour l'éviter, les premières séances doivent être peu efficaces (réduire débits sanguin et dialysat, performances du filtre et durée) et réalisées avec une teneur en Na^+ du dialysat > 150 meq/l ou avec une injection perdialectique de solutés hypertoniques.

Désordres hydro-électrolytiques et acidobasiques

La survenue de désordres hydro-électrolytiques et acidobasiques est dépendante de la technique, intermittente ou continue, et du mécanisme principal d'échange, diffusif (hémodialyse) ou convectif (hémofiltration).

En cas d'hémodialyse ou d'hémofiltration intermittente, la survenue de ces désordres est liée à la composition du dialysat qu'il convient de vérifier avant toute séance de dialyse. Le dosage sanguin des électrolytes et la mesure des gaz du sang doivent être réalisés pendant la séance (surtout en cas de troubles du rythme perdialectiques) et en fin de séance. L'hypokaliémie, trouble le plus souvent rencontré, peut être prévenue grâce à l'augmentation de la concentration du K^+ du dialysat ou par la perfusion perdialectique continue de K^+ pendant la séance. L'hypophosphatémie,

l'hypomagnésémie surviennent plus rarement et doivent être traitées par supplémentation intraveineuse.

En cas de méthodes continues, les perturbations électrolytiques surviennent plus rarement depuis la standardisation des solutés de remplacement mais restent possibles, imposant un monitoring biologique régulier. Tous les troubles électrolytiques peuvent se rencontrer mais principalement l'hypokaliémie et l'hypophosphorémie. Dans les deux études multicentriques, ATN et RENAL trials [35,50], une hypokaliémie survenait chez 4 à 24 % des patients. Elle peut être prévenue grâce à l'utilisation de solutés de substitution dont la concentration en K^+ varie entre 3,5 et 4 meq/l. L'hypophosphorémie est encore plus fréquente, survenant chez 10 à 65 % des patients [35,50,51]. Des solutés enrichis en phosphore permettent de maintenir une phosphorémie normale durant un traitement continu [52].

Plus rare, l'alcalose métabolique parfois associée à une alcalémie résulte d'une surcorrection d'une acidose métabolique avec un risque de baisse du calcium ionisé et de vasodilatation artérielle [48].

EER et clairance des drogues

La pharmacocinétique des drogues est dépendante de leur biodisponibilité, de leur liaison aux protéines, de leur volume de distribution et de leur élimination hépatique ou rénale. Leur administration est complexe chez le patient de réanimation du fait de la variation du taux de protéines plasmatiques, de la fluctuation du volume de distribution et du caractère dynamique, donc difficilement quantifiable, de la fonction rénale. La prescription médicamenteuse doit alors tenir compte des caractéristiques individuelles du patient, des facteurs liés au médicament mais surtout de la fonction rénale résiduelle et de l'EER éventuelle. Une prescription hasardeuse expose d'une part au sous-dosage, dont les conséquences peuvent être dramatiques, comme dans le cas des antibiotiques, d'autre part au surdosage avec une amplification des effets secondaires.

Les méthodes d'EER contribuent à éliminer les drogues dans des proportions différentes selon le type de technique utilisée, les caractéristiques de la membrane (surface, taille des pores, coefficient de perméabilité, type de membrane) et la dose d'EER délivrée. En termes stricts de perméabilité, les thérapies diffusives comme l'hémodialyse et les techniques convectives comme l'hémodiafiltration éliminent de façon équivalente les petites molécules ; les techniques convectives sont cependant largement supérieures pour l'élimination des molécules de haut poids moléculaire [53]. Les membranes dites à haut flux ont une perméabilité beaucoup plus grande aux moyennes molécules, quelle que soit la modalité d'EER mais elles ne sont pas, pour l'heure, utilisées en réanimation. Les filtres en polyacrylonitrile ont une capacité adsorptive plus élevée bien qu'il soit difficile de la quantifier

avec précision. Enfin, le paramètre principal à considérer est le volume effluent, a fortiori en cas de hauts volumes d'échange. L'estimation, grâce à des formules consacrées (Tableau 3), de la clairance liée à la dialyse permettrait de mieux ajuster la posologie des drogues administrées.

Le profil pharmacodynamique des drogues doit aussi être pris en compte. La prescription des antibiotiques doit être adaptée à leur profil concentration-dépendant (aminosides, colistine, lipopeptides, fluoroquinolones) ou temps-dépendant (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, glycopeptides, oxazolidinones) [53]. L'efficacité thérapeutique est corrélée au ratio pic de concentration / concentration minimale inhibitrice (CMI) en cas de profil concentration-dépendant et au ratio temps d'exposition / CMI si temps-dépendant, ou mieux le rapport aire sous la courbe / CMI quel que soit le type.

En pratique, la dose initiale est adaptée aux caractéristiques du patient (poids, volume de distribution), de l'EER (modalité et mécanisme, volume effluent, clairance, dose de dialyse) et aux caractéristiques pharmacocinétiques/dynamiques de la drogue. Les doses suivantes sont adaptées de façon régulière selon les dosages plasmatiques de la drogue. Plusieurs revues récentes peuvent aider le lecteur dans la prescription des principales drogues utilisées en réanimation [54].

Bioincompatibilité, activation immunologique et réactions allergiques

Bioincompatibilité

L'interaction du sang avec la membrane du dialyseur induit une activation des protéines du complément, des cellules endothéliales, des polynucléaires, des plaquettes et des monocytes aboutissant à la libération de médiateurs inflammatoires, de stress oxydatif et de cytokines : bioincompatibilité. La bioincompatibilité du dialyseur est dépendante, non

Tableau 3 Formules d'estimation de la clairance (Cl) des modalités continues d'épuration extrarénale (EER)

Mode d'EER	Calcul de la clairance
HFCVV (post-dilutionnelle)	$Cl_{HFCVV_{post}} = Q_{uf} \times CS$
HFCVV (prédilutionnelle)	$Cl_{HFCVV_{pré}} = Q_{uf} \times CS \times \frac{Q_s}{(Q_s + Q_i)}$
HDCVV	$Cl_{HDCVV} = Q_d \times C_d$
HDFCVV	$Cl_{HDFCVV} = (Q_{uf} + Q_d) \times C_d$

HFCVV : hémofiltration continue vénoveineuse ; HDCVV : hémodialyse continue vénoveineuse ; HDFCVV : hémodiafiltration continue vénoveineuse ; Q_{uf} : débit d'ultrafiltration ; Q_d : débit de dialysat ; Q_i : débit d'infusat ; Q_s : débit sanguin ; CS : coefficient de séparation ; C_d : coefficient de dialysance

seulement du type ou de la composition de la membrane du filtre mais aussi de la pureté de l'eau et des solutés de dialyse, du type de stérilisation utilisée et de l'anticoagulation notamment avec l'HNF.

Les effets de la bioincompatibilité dépendent de l'état clinique et du statut septico-inflammatoire du patient. Une hypoxémie, une hypotension artérielle, un risque surélevé d'infections nosocomiales, un accroissement du catabolisme azoté et musculaire, une aggravation des défaillances multi-viscérales sont certaines des complications potentielles.

Très tôt, vers le milieu des années 1990, il a été montré que l'utilisation de membranes synthétiques biocompatibles (polyméthylméthacrylate PMMA, AN69, polysulfones) par comparaison aux membranes cellulose en cuprophane diminuait la mortalité et améliorait le recouvrement de la fonction rénale dans l'IRA [55]. Bien que des études ultérieures et des méta-analyses [56] aient failli à démontrer une supériorité de l'utilisation des membranes synthétiques, celles-ci sont actuellement utilisées majoritairement et peuvent être recommandées.

Réactions allergiques

Le taux de réactions anaphylactiques a considérablement diminué grâce au développement de nouvelles membranes hautement biocompatibles [57]. Des réactions anaphylactiques rares ont été décrites avec l'utilisation de membranes en polyacrylonitrile chargées négativement liées à l'activation de kallikréine et la génération de bradykinines et d'anaphylatoxines du complément C3a et C5a, notamment avec l'association à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [57]. Les membranes en polyacrylonitrile ont été modifiées en réduisant les charges négatives, diminuant ainsi l'activation du système inflammatoire. De telles réactions ont été décrites cependant aussi avec les membranes en polysulfone.

Complications liées aux défaillances d'organes associées

L'EER supplée à la défaillance rénale mais interfère dans le même temps avec les autres défaillances d'organes. Les effets aggravant une atteinte cardiaque ou respiratoire préalable ont été décrits plus haut, nous soulignons ici ceux aggravant une atteinte hépatique ou neurologique.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique sévère, caractérisée par une vasodilatation artérielle, est un état propice à la survenue d'hypotensions intradialytiques favorisant l'ischémie cérébrale. Celle-ci, associée à la baisse de l'osmolalité plasmatique,

faciliterait la survenue de variations de la pression intracrânienne et aggrave le risque potentiel d'œdème cérébral [58]. Les techniques continues ou hybrides seraient de ce fait préférables aux techniques intermittentes [58].

L'insuffisance hépatique sévère avec défaillance rénale se caractérise aussi par des troubles acidobasiques complexes : une acidose métabolique, une alcalose respiratoire par hyperventilation d'origine centrale et un défaut de métabolisme du lactate. Le bain bicarbonate doit être privilégié sachant que le risque d'acidose est accru en cas d'utilisation de bain acétate ou lactate [58].

Malgré le fait que l'insuffisance hépatique entraîne un défaut de synthèse d'une variété de facteurs procoagulants, les facteurs anticoagulants sont aussi abaissés. Elle induit finalement un état inflammatoire procoagulant imposant une anticoagulation du circuit dont les effets secondaires seraient plus prononcés. Plusieurs options peuvent être envisagées : pas d'anticoagulation, héparine en sachant qu'il existe un degré de résistance du fait de la réduction de prothrombine, ou prostanoïdes. L'anticoagulation au citrate est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère mais elle peut être utilisée dans les formes moins sévères au prix d'une surveillance rigoureuse [59].

Atteinte neurologique

Une pression de perfusion et une oxygénation cérébrales adéquates, le maintien d'une pression intracrânienne normale sans élévation intempestive sont les éléments cardinaux de la prise en charge d'un patient présentant une atteinte neurologique aiguë. La survenue d'hypotensions, de variations brutales osmotiques et/ou acidobasiques per-dialytiques est rapidement délétère, elle retarde l'amélioration de l'état neurologique, voire l'aggrave, justifiant la préférence aux techniques continues [60]. L'hémodialyse intermittente peut être néanmoins utilisée, moyennant l'assurance d'une stabilité hémodynamique et de variations osmotiques réduites, ou mieux, être remplacée par les thérapies hybrides.

Conséquences nutritionnelles

Les techniques d'EER contribuent à la dénutrition du patient de réanimation par l'entretien et l'aggravation de l'hypercatabolisme protidique du fait des phénomènes de bioincompatibilité et de la perte de macro- et micronutriments par convection, diffusion, et à moindre degré, adsorption [61]. Ainsi, la perte d'acides aminés est évaluée à 6,8-12,5 g/jour lors de séance d'EER continue [62] et à 8 ± 2 g par séance intermittente de SLEDD [62,63]. Le bénéfice d'une supplémentation en acides aminés en termes de mortalité n'est pas démontré, mais il paraît indispensable d'assurer un apport

qualitatif et quantitatif optimal. La mise en évidence d'une perte de vitamines et d'oligoéléments suggère aussi la nécessité d'une supplémentation [61,62].

Effets de l'EER sur la survie et le recouvrement de la fonction rénale

La survie hospitalière de l'IRA est fortement diminuée lorsque celle-ci nécessite le recours à la dialyse, aussi bien en secteur d'hospitalisation (60 vs 70 %, $p < 0,001$) qu'en secteur de réanimation (20 vs 47 %, $p < 0,001$) [1-3,9]. Le rôle propre de l'EER dans cette surmortalité est difficile à établir mais il est probablement significatif. L'étude observationnelle multicentrique de 1303 patients de réanimation présentant une IRA, a en effet montré que la nécessité d'une EER élevait significativement la mortalité, et ceci même après ajustement à la sévérité et autres facteurs confondants [9]. Ces données doivent être néanmoins interprétées avec beaucoup de prudence du fait d'un défaut d'homogénéisation des patients, du délai d'initiation, des indications et des pratiques de l'EER. La modalité d'EER, continue ou intermittente, n'influe pas sur le pronostic mais des études cliniques randomisées ont démontré une amélioration de la survie suite à l'augmentation de la dose de dialyse [39,64]. La publication récente des études testant l'effet de l'intensification de la dialyse sur la mortalité ont cependant entamé cet enthousiasme [35,50]. L'intensification de l'EER s'accompagnait d'une mortalité similaire au traitement conventionnel, avec une durée de séjour plus prolongée [35]. Le bénéfice espéré a été probablement contrecarré par la multiplication des effets secondaires. Il semble probablement plus approprié d'atteindre, selon le patient et le stade évolutif, la dose de dialyse adéquate ; dose au-delà de laquelle il est inutile, voire délétère, d'intensifier le traitement.

La survie à long terme est, elle aussi, influencée par l'EER : le risque de mortalité à long terme est multiplié par trois en cas d'IRA dialysée [4-7]. Moins de la moitié de 226/425 patients sortis de l'hôpital après une IRA dialysée survit à cinq ans [65]. En outre, plus de 10 % des survivants restent dépendants de la dialyse et 19-30 % insuffisants rénaux chroniques [7,65]. La capacité de récupération rénale est dépendante de l'âge, des comorbidités, de l'existence d'une IR préexistante et de l'EER [66,67]. Des biopsies rénales réalisées chez des patients en IRA hémodialysés ont permis d'objectiver des lésions ischémiques récentes plusieurs semaines après le choc initial, suggérant un effet direct de l'EER [67]. Cet effet serait lié à la baisse de perfusion rénale secondaire aux variations hémodynamiques systémiques ou régionales induites par l'EER et par l'activation du système inflammatoire cellulo-humoral résultant de la bioincompatibilité [55]. La meilleure stabilité hémodyna-

mique attribuée aux techniques continues permettrait un recouvrement de la fonction rénale dans un délai plus court et de meilleure qualité [68]. Ces données doivent être cependant nuancées par le fait que d'autres études ne trouvent pas de différence entre continues et intermittentes [69] et par le fait que les techniques intermittentes optimisées et hybrides n'ont pas été étudiées de ce point de vue.

Conclusion

L'IRA est une pathologie commune en réanimation dont le pronostic à court et long termes est sévère. L'EER reste la pierre angulaire de sa prise en charge mais son recours aggrave fortement ce pronostic. La connaissance et la maîtrise des effets délétères induits par cette thérapeutique permettraient, du moins en partie, de minimiser le risque d'aggravation de la morbidité des patients de réanimation.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–8
2. Nash K, Hafeez A, Hou S (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39:930–6
3. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051–8
4. Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2007) Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 11:R68
5. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al (2009) Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 53: 961–73
6. Lafrance JP, Miller DR (2010) Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 21:345–52
7. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302:1179–85
8. Liano F, Junco E, Pascual J, et al (1998) The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 66:S16–24
9. Elseviers MM, Lins RL, Van Der Niepen P, et al (2010) Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 14: R221
10. Klouche K, Béraud JJ (1998) Risks and hazards of intermittent renal replacement therapy. Claudio Ronco and Rinaldo Bellomo (eds), *Critical care Nephrology*: 1441-1456, Kluwer Academic Publishers

11. Finkel KW, Podoll AS (2009) Complications of continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 22:155–9
12. Schetz M (2007) Vascular access for HD and CRRT. *Contrib Nephrol* 156:275–86
13. Prabhu MV, Juneja D, Gopal PB, et al (2010) Ultrasound-guided femoral dialysis access placement: a single-center randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:235–9
14. Parienti JJ, Mégarbane B, Fischer MO, et al (2010) Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med* 38:1118–25
15. Dugué AE, Levesque SP, Fischer MO, et al (2012) Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:70–7
16. Klouche K, Amigues L, Deleuze S, et al (2007) Complications, effects on dialysis dose, and survival of tunneled femoral dialysis catheters in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 49:99–108
17. Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B, et al (2008) Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:2413–22
18. Souweine B, Liotier J, Heng AE, et al (2006) Catheter colonization in acute renal failure patients: comparison of central venous and dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 47:879–87
19. Parienti JJ, Dugué AE, Daurel C, et al (2010) Continuous renal replacement therapy may increase the risk of catheter infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1489–96
20. Gowardman JR, Robertson IK, Parkes S, et al (2008) Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. *Intensive Care Med* 34:1038–45
21. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, et al (2008) A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 51:233–41
22. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, et al (2012) Severe hypothermia increases the risk for intensive care-unit acquired infection. *Clin Infect Dis* [Epub ahead of print]
23. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, et al (2012) Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness. *Crit Care Med* 40:145–51
24. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al (2000) Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 162:197–202
25. Tolwani AJ, Wille KM (2009) Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 22:141–5
26. Davenport A (2009) Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: pathogenesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 54:361–74
27. Lim W, Cook DJ, Crowther MA (2004) Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 15:3192–206
28. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, et al (2007) Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 33:1571–9
29. van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, et al (2005) Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 23:175–80
30. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al (2011) Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 26:232–9
31. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al (2009) Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 37:545–52
32. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al (2004) Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30:260–5
33. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, et al (2006) Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 44:962–6
34. K/DOQI Workgroup (2005) K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45:S1–153
35. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359:7–20
36. Daugirdas JT (2001) Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 38:S11–7
37. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368:379–85
38. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al (2009) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 24:512–8
39. Schiffel H, Lang SM, Fischer R (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305–10
40. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY (2000) Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 36:294–300
41. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, et al (2001) Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 60:777–85
42. Van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM (1998) Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 32:125–31
43. Selby NM, McIntyre CW (2006) A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 21:1883–98
44. Cordtz J, Olde B, Solem K, Ladefoged SD (2008) Central venous oxygen saturation and thoracic admittance during dialysis: new approaches to hemodynamic monitoring. *Hemodial Int* 12:369–77
45. Donauer J, Kölblin D, Bek M, et al (2000) Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kidney Dis* 36:115–23
46. Du Cheyron D, Lucidarme O, Terzi N, Charbonneau P (2010) Blood volume- and blood temperature-controlled hemodialysis in critically ill patients: a 6-month, case-matched, open-label study. *Blood Purif* 29:245–51
47. De Backer WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, et al (1983) Hypoxemia during hemodialysis: effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 23:738–43
48. Rocktaschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al (2003) Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. *Int J Artif Organs* 26:19–25
49. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW (2009) Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1925–31

50. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361:1627–38
51. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, et al (2011) Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 26:3508–14
52. Broman M, Carlsson O, Friberg H, et al (2011) Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:39–45
53. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M (2007) Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 46:997–1038
54. Eyler RF, Mueller BA (2011) Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 7:226–35
55. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA (1994) Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331:1338–42
56. Alonso A, Lau J, Jaber BL (2008) Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD005283
57. Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM, Stevens WJ (2006) Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy* 61:211–20
58. Davenport A (2009) Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 22:169–72
59. Morath C, Miftari N, Dikow R, et al (2008) Sodium citrate anticoagulation during sustained low efficiency dialysis (SLED) in patients with acute renal failure and severely impaired liver function. *Nephrol Dial Transplant* 23:421–2
60. Davenport A (2001) Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis* 37:457–66
61. Klouche K, Béraud JJ (1998) Nutritional requirements in critically ill patients treated with intermittent renal replacement therapy. Claudio Ronco and Rinaldo Bellomo (eds), *Critical care Nephrology: 1473-1489*, Kluwer Academic Publishers
62. Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA (2008) Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 28:600–13
63. Gil HW, Yang JO, Lee EY, et al (2007) The effect of dialysis membrane flux on amino acid loss in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 22:598–603
64. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356:26–30
65. Schiff H, Fischer R (2008) Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 23:2235–41
66. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al (2009) Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 20:223–8
67. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD (1979) The morphology of “acute tubular necrosis” in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine* 58:362–76
68. Jacka MJ, Ivancinova X, Gibney RT (2005) Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. *Can J Anaesth* 52:327–32
69. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004) A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 44:1000–7