



# Epuration Extra-Rénale en Réanimation

**Quelles indications ?**

**Quand débiter ?**

Dr BOUSSELMI Kamel

# Indications

- Hyperkaliémie menaçante ( $> 6.5$  mmol/l)
- Acidose métabolique ( $\text{pH} < 7.10$ )
- Surcharge hydro-sodée non contrôlée par les diurétiques
- Classiquement urée  $> 30$  mmol/l
- Créatinine ? ( $300 - 500$   $\mu\text{mol/l}$ )

# Urée, Créatinine?

	<b>RONCO et al. (Lancet 2000)</b>	<b>ATN (NEJM 2008)</b>
<b>Urée (mmol/l)</b>	<b>18</b>	<b>24</b>
<b>Créat (<math>\mu</math>mol/l)</b>	<b>310</b>	<b>330</b>

Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury ATN (NEJM 2008)

Ronco et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000 Jul 1;356(9223):26-30.

# Indications

## Aussi

- Dysnatrémie associée à une IRA ( $115 < \text{Na}^+ < 160$ )
- Hyperphosphorémie, produit  $\text{Ca}^{++} \times \text{Po}^- - > 4.6$
- Syndrome hémorragique évolutif (« thrombopathie urémique »)
- Péricardite, encéphalopathie « urémique »

# Indications de l'épuration extrarénale en dehors de l'IRA

- Surcharge hydrosodée des insuffisances cardiaques résistantes aux diurétiques
- Choc septique réfractaire, SDMV
- Urgences toxicologiques (méthanol, éthylène-glycol)
- Hyperthermie

# Dans le choc septique

- **Hypothèse sur l'indication de l'EER dans l'instabilité hémodynamique**
  - Choc réfractaire, l'IRA peut se développer
  - D'où recours à l'EER
    - Dès que la diurèse s'interrompt i.e. dans les 6 à 12 h, avant que les chiffres soient modifiés
    - Relation entre la correction rapide de l'acidose métabolique avec L'EER et la mortalité
- **Hypothèse sur l'indication d'EER pour « épurer » les médiateurs de l'inflammation**

## **Early veno-venous haemodiafiltration for sepsis-related multiple organ failure**

Bernard Page<sup>1</sup>, Antoine Vieillard-Baron<sup>1</sup>, Karim Chergui<sup>1</sup>, Olivier Peyrouset<sup>1</sup>, Anne Rabiller<sup>1</sup>, Alain Beauchet<sup>2</sup>, Philippe Aegerter<sup>2</sup> and François Jardin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Intensive Care Unit, University Hospital Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne, France

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, University Hospital Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne, France

Corresponding author: Antoine Vieillard-Baron, antoine.vieillard-baron@apr.aphp.fr

Received: 11 Jul 2005 Revisions requested: 1 Sep 2005 Revisions received: 7 Sep 2005 Accepted: 3 Oct 2005 Published: 9 Nov 2005

*Critical Care* 2005, 9:R755-R763 (DOI 10.1186/cc3886)

CVVHDF instaurée après 6–12 heures d'un support hémodynamique maximum + monitoring de l'excès des bases. 60 patients étudiés: 40 améliorent leur acidose métabolique après 12h avec une mortalité à 33%. Les autres patients = persistance acidose = mortalité de 100%.

- 
- 1. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36:296-327.
  - 2. Bellomo R, **Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis.** *Int J Artif Organs* 2005, **28:450-458.**
  - 3. Honore PM, Joannes-Boyau O: **High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research.** *Int J Artif Organs* 2004, **27:1077-1082.**
  - 4. Cornejo R, :**High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock.** *Intensive Care Med* 2006, **32:713- 722.**
  - 5. Joannes-Boyau O, : **Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock.** *Asaio J* 2004, **50:** 102-109.



Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008, 36:296-327.

- **Renal Replacement**

1. We suggest that continuous renal replacement therapies and intermittent hemodialysis are equivalent in patients with severe sepsis and acute renal failure (grade 2B).
2. We suggest the use of continuous therapies to facilitate management of fluid balance in hemodynamically unstable septic patients (grade 2D).

# Inflammation et Epuration Extra rénale...

- **Hypothèse: Epuration des cytokines ?**

**Mais**

- **Seule une petite partie de ces molécules sont éliminées**
- **Elimination des molécules pro mais aussi anti-inflammatoires**

De Vriese AS, Vanholder R, Pascual M, et al. Can inflammatory mediators be removed efficiently by continuous renal replacement techniques. *Intensive Care Med* 1999; 25:903–910

Silvester W. Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:38–43

De Vriese AS, Colardyn F, Philippe J, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:846–853



## Y a t-il des indications à l'épuration extrarénale en toxicologie ?

### **La technique d'épuration doit**

- Augmenter l'élimination du toxique
- Raccourcir la durée d'évolution ou la gravité de l'intoxication
- Corriger les troubles métaboliques liés à la dégradation du toxique



# Indications certaines

- **Methanol**
- **Ethylène glycol**
- **Lithium**

	Poids moléculaire Da	Vol. distribution l/kg	Liaison protéine	Clairance hémodialyse ml/min	Clairance rénale ml/min	½ vie plasmatique apparente/spontanée en heures	Facteurs d'indication à l'hémodialyse	Traitement antidotique ou autre traitement
Méthanol	32	0,7	-	95 à 280	1 à 31	2,2 à 3,8/8 à 20	Troubles visuels ou coma Acidose métabolique : pH < 7,25, Bicar. < 15 mmol/l, Trou anio > 30 mmol/l Méthanolémie > 0,5 g/l Formates sanguins > 200 mg/l	Éthanol ou 4-méthypyrazole

	Poids moléculaire Da	Vol. distribution l/kg	Liaison protéine	Clairance hémodialyse ml/min	Clairance rénale ml/min	½ vie plasmatique apparente/spontanée en heures	Facteurs d'indication à l'hémodialyse	Traitement antidotique ou autre traitement
Méthanol	32	0,7	-	95 à 280	1 à 31	2,2 à 3,8/8 à 20	Troubles visuels ou coma Acidose métabolique : pH < 7,25, Bicar. < 15 mmol/l, Trou anio > 30 mmol/l Méthanolémie > 0,5 g/l Formates sanguins > 200 mg/l	Éthanol ou 4-méthylpyrazole
Éthylène glycol	62	0,7	-	145 à 210	17 à 39	2,5 à 3,4/7 à 20	Acidose métabolique : pH < 7,25, bicar. < 15 mmol, Trou anio > 30 mmol/l Insuffisance rénale Concent. plasmatique d'éthylène glycol > 1 g/l	Éthanol ou 4-méthylpyrazole

	Poids moléculaire Da	Vol. distribution l/kg	Liaison protéine	Clairance hémodialyse ml/min	Clairance rénale ml/min	½ vie plasmatique apparente/spontanée en heures	Facteurs d'indication à l'hémodialyse	Traitement antidotique ou autre traitement
Méthanol	32	0,7	-	95 à 280	1 à 31	2,2 à 3,8/8 à 20	Troubles visuels ou coma Acidose métabolique : pH < 7,25, Bicar. < 15 mmol/l, Trou anio > 30 mmol/l Méthanolémie > 0,5 g/l Formates sanguins > 200 mg/l	Éthanol ou 4-méthylpyrazole
Éthylène glycol	62	0,7	-	145 à 210	17 à 39	2,5 à 3,4/7 à 20	Acidose métabolique : pH < 7,25, bicar. < 15 mmol, Trou anio > 30 mmol/l Insuffisance rénale Concent. plasmatique d'éthylène glycol > 1 g/l	Éthanol ou 4-méthylpyrazole
Lithium	6,94	0,8 à 1,2	-	80 à 120	15 à 20	3 à 6/12 à 25	- Lithémie > 4 mmol/l ou lithémie > 2,5 mmol/l ou comprise entre 2 et 4 mmol/l avec symptômes neurologiques ou cardiovasculaire sévères - si lithémie extrapolée > 1 mmol/l à la 30 <sup>e</sup> h ou > 0,6 mmol/l à la 36 <sup>e</sup> h - si lithémie continue d'augmenter - Insuffisance rénale - Lithémie élevée + symptômes (coma, convulsions, détresse respiratoire)	

# Indications possibles

- Acide acétylsalicylique
- Autres alcools et glycols
- Acide 2-4 dichlorophénoxy

# Indications inutiles ou non prouvées

- Paraquat
- Métaux
- Cardiotropes



# Quand débiter ?

# Quand débiter ?

- **Pas d'indication à l' EER prophylactique**

*Bauer M, Marzi I, Ziegenfuss T, et al. Prophylactic hemofiltration in severely traumatized patients: effects on posttraumatic organ dysfunction syndrome. Intensive Care Med 2001; 27:376–383*

*Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. Crit Care Med 2002; 30:100–106*

## UNE EER PRECOCE EST-ELLE BENEFIQUE?

- IRA est une pathologie fréquente en réanimation, la 1<sup>ère</sup> cause étant le choc septique (dysfonctions multiples d'organes)
- **Objectif:**  
traiter le plutôt, permet un meilleur contrôle de l'urémie , pour éviter les désordres métaboliques et atténuer les effets néfastes de l'IRA

# UNE EER PRECOCE EST-ELLE BENEFIQUE?

- Des études ont démontrées que l'IRA est un facteur de risque de mortalité indépendant

Levy EM. The effect of acute renal failure on mortality: a cohorte analysis. JAMA 1996.

16248 inpatients undergoing radiocontrast procedures between 1987 and 1989, we identified 183 index subjects who developed contrast media-associated renal failure

The mortality rate in subjects **without renal failure was 7%**, compared with **34% in the corresponding index subjects with renal failure** (odds ratio, 6.5;P<.001).

# UNE EER PRECOCE EST-ELLE BENEFIQUE?

- Des études ont démontrées que l'IRA est un facteur de risque de mortalité indépendant

Levy EM. The effect of acute renal failure on mortality: a cohorte analysis. JAMA 1996.

Bates DW. Correlates of acute renal failue in patients receiving parenteral amphotericin B. Kidney international 2001.

## UNE EER PRECOCE EST-ELLE BENEFIQUE?

- Des études ont démontrées que l'IRA est un facteur de risque de mortalité indépendant

Levy EM. The effect of acute renal failure on mortality: a cohorte analysis. JAMA 1996.

Bates DW. Correlates of acute renal failue in patients receiving parenteral amphotericin B. Kidney international 2001.

Chertow GM. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Nephrology 2005.

°	Année	EER	Design	Nb	Indication EER		Survie %	
					Early	Late	Early	Late
<b>Gettings et al</b>	1999	CRRT	Retro.	100	<b><i>urée &lt; 21.5 mmol/l</i></b>	<b><i>urée &gt; 21.5 mmol/l</i></b>	39	20
<b>Demirkilic et al</b>	2004	CRRT	Retro.	61	$\Delta < 100\text{ml}/8\text{h}$	Créat > 5 mg/dl	77	45
<b>Elahi et al</b>	2004	CRRT	Retro.	64	$\Delta < 100\text{ml}/8\text{h}$	BUN > 4 mg/dl	78	57
<b>Piccinni et al</b>	2006	CCRT	Retro.	80	IRA < 12 h	Classic indication	55	28
<b>Liu et al</b>	2006	CCRT/ IHD	Observati onal	243	BUN < 76 mg/dl	BUN > 76 mg/dl	65	59

Gettings LG. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late. Intensive care medicine 1999.

Etude rétrospective; 100 traumatisés crâniens

**Précoce: urée < 21.5 mmol/l**

**Tardif: urée > 21.5 mmol/l**

	Tous	Précoces	Tardifs	p
Durée de séjour hospitalier	50.3	46.5	53.0	0.459
Jours d'EER	19.2 (16.5)	17.7 (15.1)	20.2 (17.5)	0.448
Récupération de la fonction rénale chez les survivants	96.4%	100	91.60	0.248
<b>Survie</b>	<b>28.0</b>	<b>39.0</b>	<b>20.30</b>	<b>0.041</b>

- Pas de différence dans les causes de mortalité

## Demirkilic. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. J Card Surg 2004 °

- Étude rétrospective; 61 patients ; De mars 1992 à septembre 2001
- Postopératoire de chirurgie cardiaque
- continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF)
- **Groupe 1:tardif**
  - 27 patients traités avant juin 1996,
  - CVVHDF si créatininémie > 5 mg/dl ou K+> 5.5 molEq/l malgré traitement médical, indépendamment de la diurèse
  - Initiation traitement **2.6+/- 1.7 jours** après la chirurgie
- **Groupe 2: précoce**
  - 34 patients traités après juin 1996
  - CVVHDF dès que **diurèse <100 ml/8 h** malgré l'administration de furosémide
  - Initiation **0.9 +/-0.3 jour s** après la chirurgie
- **Résultats:**
  - Diminution de la **mortalité en réanimation** dans le groupe précoce **17.6% vs 48.1%**,  
 $p = 0.05$
  - Diminution de la **mortalité hospitalière** 23.5% vs 55.5%, $p = 0.05$
  - Diminution de la **durée de la ventilation mécanique**
  - Diminution de la **durée de séjour hospitalier**

Elahi MM. Early hemofiltration improves survival in postcardiotomy patients with acute renal failure. European Journal of Cardiothorac Surgery 2004 °

- Étude rétrospective
- 64 patients consécutifs de janvier 2002 à janvier 2003
- Postopératoire d'une chirurgie cardiaque EER par CVVHDF.
- Groupe 1: tardif
  - 28 patients
  - EER créatininémie > 28 mg/l (247, 52µmol/l) ou K+ > 6molEq/l malgré traitement médical, indépendamment de la diurèse
  - Délais 2,6 +/- 2,2 j
- Groupe 2: précoce
  - 36 patients patients
  - EER si **diurèse < 100 ml/ 8 h** malgré traitement par furosemide
  - Délais 0,8 +/- 0,2 j
- **Survie** 78% dans groupe 2 vs 57% dans groupe 1.
- **Mortalité hospitalière** 43% groupe 1 vs 22% dans le groupe 2, p<0,05.

Piccinni P. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. Intensive care medicine 2006.\*

- Étude rétrospective; 80 patients inclus sur 8ans
- Étude de l'impact de l'**hémofiltration isovolémique précoce (EIHf)** (45 mL/kg/ hr) chez les patients anuriques en choc septique
- sur le seul critère d'IRA **clinique = une oligurie pendant 12h**, indépendamment du taux de créatininémie et de la clairance
- Groupe 1:
  - 40 patients avec sepsis et oligurie, débuté dans les 12 h après l'admission
- Groupe 2:
  - 40 patients contrôles dans un registre historique , EER débuté selon les indications conventionnelles.
- **Augmentation significative de la survie à 28jours, 55% vs 27,5%,  $p < 0,05$**

**Seabra VF. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. American Journal kidney disease 2008.**

- **23 études** ( 5 essais randomisés + 1 étude prospective + 16 cohortes rétrospectives + 1 étude avec 1 groupe )
- Dans le groupe de **cohorte**:
  - EER précoce dans IRA
  - Réduction **significative** de la mortalité de 28%
  - RR, 0,72: IC 95%, 0,64 à 0,82;p< 0,001
- Dans les **analyses en sous-groupes** de l'ensemble de la méta-analyse:
  - EER précoce dans IRA
  - Tendence à moins de mortalité

American Thoracic Society Documents

An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of  
**Acute Renal Failure in the ICU Patient**

**An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine**

Laurent Brochard, Fekri Abroug, Matthew Brenner, Alain F. Broccard, Robert L. Danner, Miquel Ferrer, Franco Laghi, Sheldon Magder, Laurent Papazian, Paolo Pelosi, Kees H. Polderman on behalf of the ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure

- **Timing**

In patients who are critically ill with AKF we suggest initiating RRT **before the development of extreme metabolic derangements or other life-threatening events.** Remarks: Clinical scoring systems and biomarkers are needed that identify patients who are likely to benefit from early RRT.



**Sean M Bagshaw<sup>1</sup>** . A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Critical Care* 2009

Summary of selected factors potentially influencing the decision to **initiate renal replacement therapy in critically ill patients**

## Factors

### Patient-specific

Kidney function/reserve

Co-morbid disease and physiologic reserve

Primary diagnosis: severity of illness and trajectory

Acute kidney injury: severity and trend

### Clinician-specific

Goals of therapy

Relative indications and clinician threshold for initiation

Local practice patterns

Prescribing service

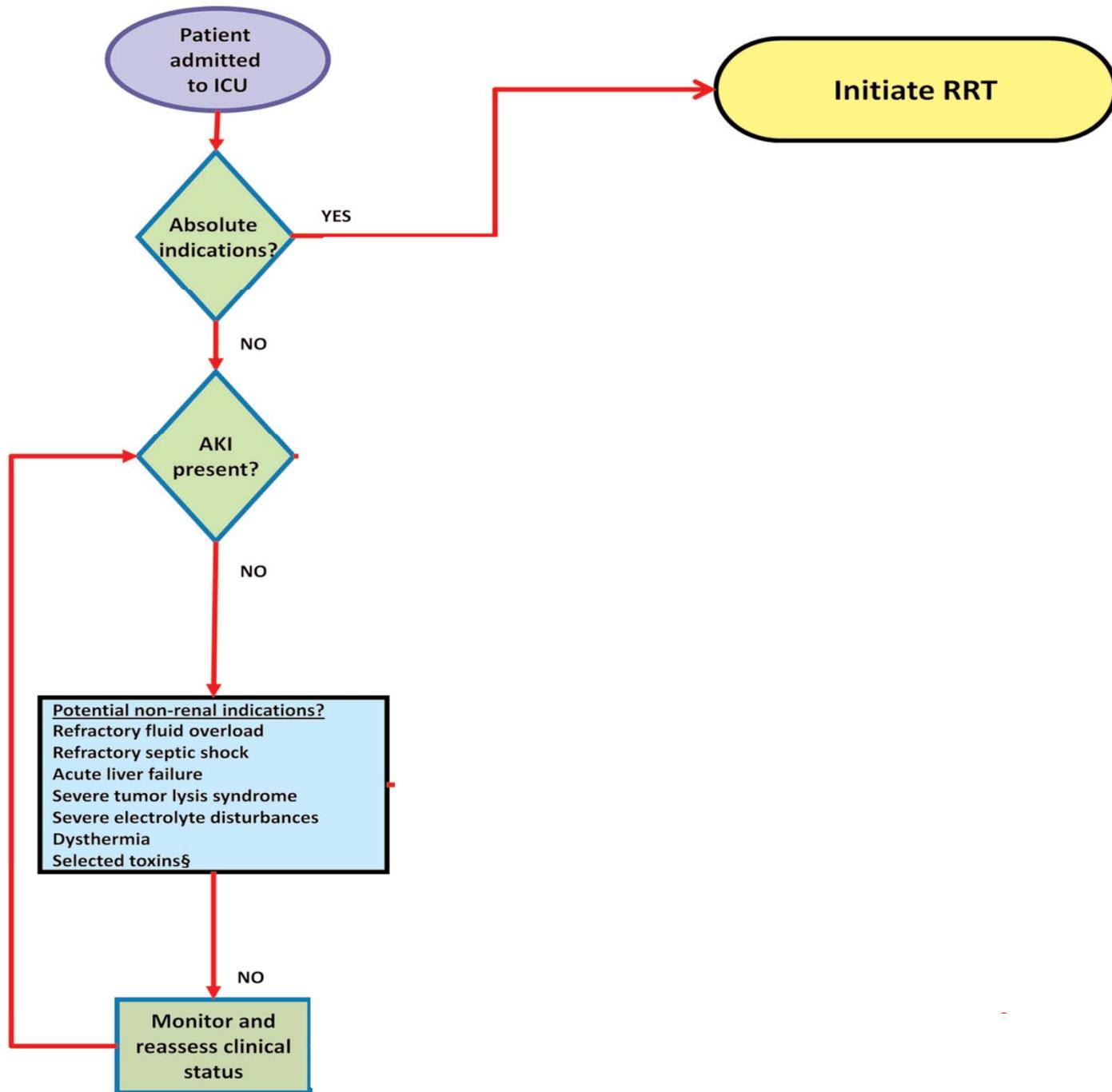
### Organizational

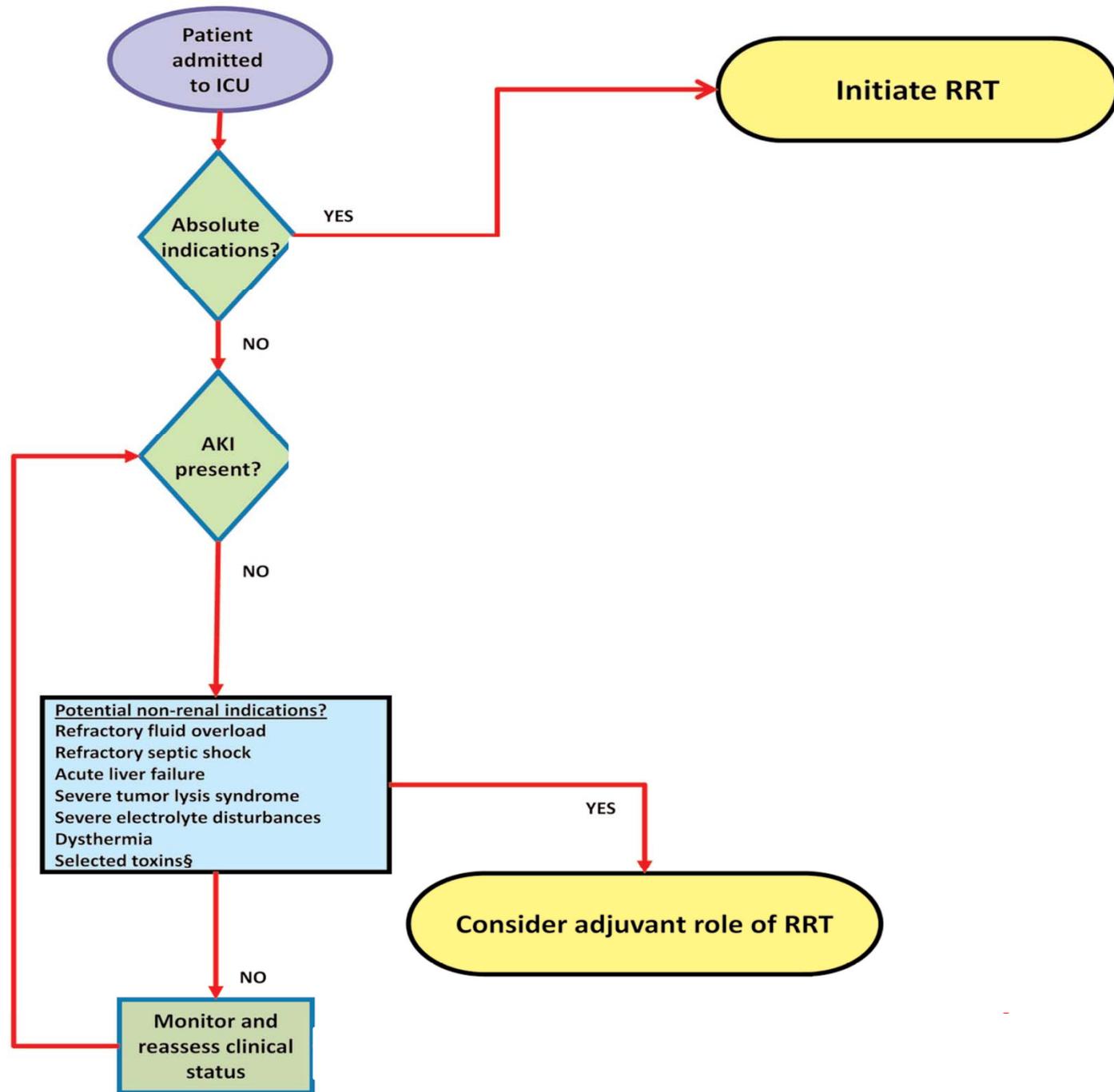
Country/institution

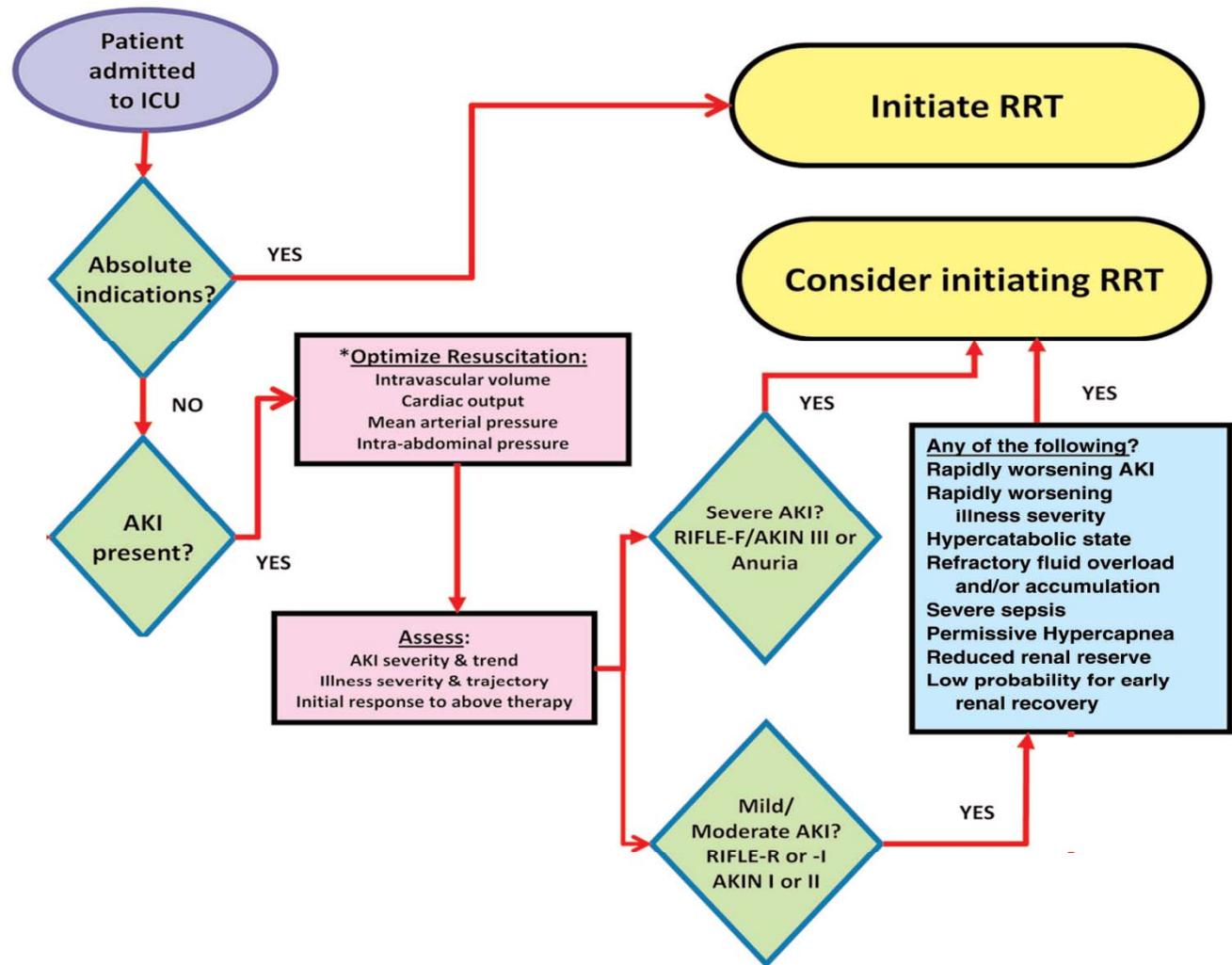
ICU type

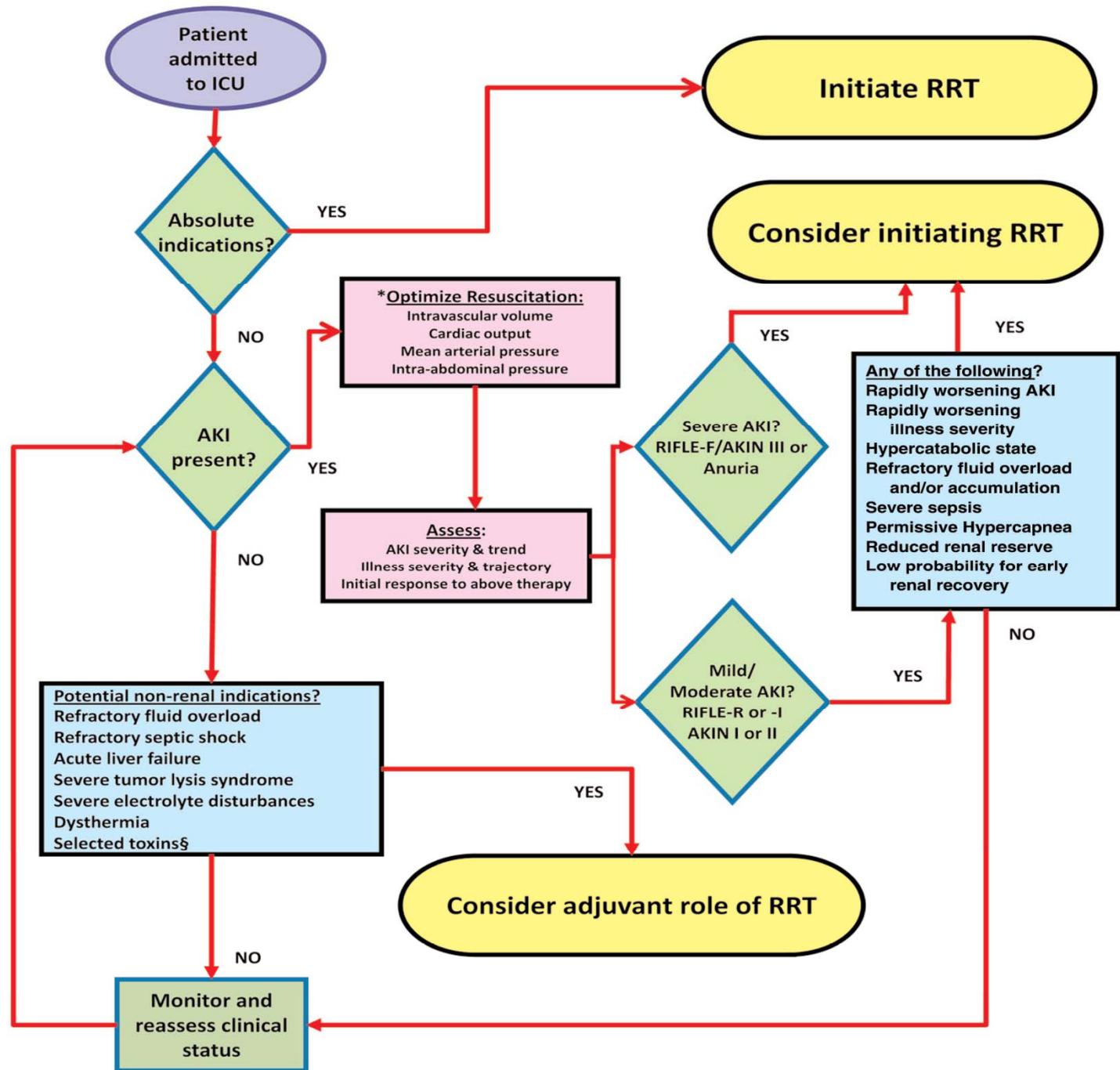
Machine and nursing availability

Health costs









# CONCLUSION

- Il n'existe pas de critères bien définis d'initiation de l'EER

# CONCLUSION

- Il n'existe pas de critères bien définis d'initiation de l'EER
- En présence d'une défaillance rénale d'aggravation progressive associée à un SDMV, il ne semble pas licite de retarder le recours à l'EER quel que soit le taux d'urée

# CONCLUSION

- Il n'existe pas de critères bien définis d'initiation de l'EER
- En présence d'une défaillance rénale d'aggravation progressive associée à un SDMV, il ne semble pas licite de retarder le recours à l'EER quel que soit le taux d'urée
- Intérêt probable d'utiliser des critères objectifs pour l'initiation de l'EER (RIFLE), à valider..

# CONCLUSION

- Il n'existe pas de critères bien définis d'initiation de l'EER
- En présence d'une défaillance rénale d'aggravation progressive associée à un SDMV, il ne semble pas licite de retarder le recours à l'EER quel que soit le taux d'urée
- Intérêt probable d'utiliser des critères objectifs pour l'initiation de l'EER (RIFLE), à valider..
- Nécessité de disposer d'étude randomisées

Bellomo R. ARF: the second international consensus conference of acute dialysis quality initiative group. Critical care 2004.\*

	Filtration glomérulaire	Diurèse
Risk	↑ 1,5 x taux de créatinine ↓ clairance créat > 25%	<0,5ml/kg/h pendant 6h
Injury	↑ 2x taux de créatinine ↓ clairance créat >50%	< 0,5ml/kg/h pendant 12h
Failure	↑ 3 x taux de créatinine ↓ clairance créat > 75% taux créatine >4mg/dl (355µmol/l)	< 0,3 ml/kg/h pendant 24h Ou Anurie pendant 12 h
Sustained loss	Perte complète de la fonction rénale > 4 sem.	
End-stage kidney disease	IR terminale > 3mois	

- CRITERES RIFLE