

LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE RÉNALE DANS LE SEPSIS

Didier Payen

Département d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Hôpital Lariboisière AP-HP, Université Paris 7 Denis Diderot, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris.
E-Mail : dpayen1234@aol.com

INTRODUCTION

Les méthodes d'assistance rénale en réanimation sont au nombre de 2 grandes catégories, chacune ayant des variations selon les machines utilisées et les habitudes des services : l'hémodialyse et l'hémofiltration continue. On conçoit tout de suite que l'une soit discontinue et l'autre continue, un aspect qui a longtemps été débattu en termes de tolérance. Le fait d'« épurer » le sang a rapidement débordé le strict contexte de l'assistance rénale, puisque l'élimination de certains facteurs du sang pourrait aider à contrôler les processus inflammatoires, reconnus responsables des défaillances d'organe à distance du foyer infectieux. Cette revue s'attache à revoir l'ensemble des principes physiques, des méthodes utilisées, et leur développement dans le cadre du sepsis grave.

1. LES PRINCIPES PHYSIQUES

Trois grands principes physiques dominent les mécanismes d'épuration à partir de la circulation extra-corporelle, amenant du sang au contact de membranes. Le premier est la diffusion, qui obéit au gradient de concentration des petites molécules de part et d'autre d'une membrane franchissable par ces molécules. Le second est la convection, qui obéit aux lois du gradient de pression de part et d'autre d'une membrane semi-perméable. Le liquide ainsi ultra-filtré emporte avec lui les petites molécules dissoutes, assurant par ce biais une clairance de ces molécules. Le troisième est l'adsorption, qui obéit aux propriétés adsorbantes de la membrane pour certaines molécules, en fonction de leur charge, de leur nature et de celle de la membrane. Théoriquement ces 3 principes physiques sont censés éliminer différemment en clairance et en nature les éléments ciblés par ces techniques et contenus dans le sang, En fait, l'association des 3 mécanismes existe de façon variable selon les techniques utilisées. Ainsi l'hémodiafiltration associe la convection et la diffusion, certaines membranes d'hémofiltration sont capables d'avoir des propriétés adsorbantes pour certains composés tout en assurant l'hémofiltration.

2. LE CHOIX DE LA MÉTHODE D'ASSISTANCE RÉNALE

Beaucoup de raisons au moins théoriques et pour certaines pratiques militaient en faveur de l'utilisation de l'hémofiltration continue. La première, pragmatique, tenait au fait que les services dépourvus d'autorisation et d'équipement pour la dialyse conventionnelle devaient assurer l'assistance rénale de leurs patients. L'hémofiltration a ainsi permis d'assurer cette thérapie dans beaucoup de centres. La seconde plus médicale tenait en la réputation de « douceur » d'épuration et de meilleure tolérance hémodynamique, en particulier chez les patients instables au plan circulatoire. La seule étude randomisée qui rend compte de cette évaluation est négative [1]. En effet sur 360 patients de réanimation nécessitant une méthode d'assistance rénale du fait d'une insuffisance rénale aiguë, les auteurs ont comparé la CVVH ($29 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) à la dialyse intermittente [1]. Si l'on évalue les effets secondaires, force est de constater dans cette étude que l'hémodialyse intermittente n'induisait pas plus d'hypotension que la CVVH, alors qu'elle engendrait davantage d'hypothermie. Si l'on regarde les différences de mortalité, aucune différence n'était observée entre les 2 méthodes. De même, le délai de récupération de la fonction rénale était identique. En 2009, une autre étude confirmait ces données sur 316 patients [2].

3. L'HÉMOFILTRATION POUR TRAITER LE SEPSIS

Le rationnel pour penser que l'hémofiltration puisse changer le profil inflammatoire du sepsis repose sur des données expérimentales. En effet le plasma contient les facteurs « toxiques » au cours du sepsis. Les cellules immunes humaines mises en présence du plasma septique présentaient les mêmes anomalies que les cellules septiques en termes de dysfonctionnement mitochondrial [3]. L'article classique de Gomez et al. [4] montre une anomalie de la fonction cardiaque après injection de LPS, qui est très réduite quand les animaux étaient traités par hémofiltration. Le muscle papillaire de rat sain incubé dans le plasma des animaux traité par LPS présentait une anomalie de contraction, laquelle était prévenue quand l'hémofiltration était faite. Dès lors, enlever ou réduire les médiateurs de l'inflammation dans le plasma par hémofiltration devenait logique. L'efficacité de cette hypothèse dépend de la taille des pores de filtration, de la taille de la charge des molécules, et de la production versus l'élimination de ces molécules. Différentes propriétés des membranes ont été mises à profit. Par exemple, la membrane AN 69 possède des propriétés absorbantes pour l'endotoxine très intéressante, limitant de ce fait les conséquences d'une endotoxémie. De telles propriétés peuvent être utilisées par des systèmes immuno-adsorbants. La difficulté n'est pas tant le type de membrane que le but poursuivi, ne connaissant pas la production totale par le corps entier ni le type de molécules à garder ou à éliminer. De nombreuses études non contrôlées ou non randomisées ont été publiées, montrant le bénéfice de l'hémofiltration lorsqu'elle utilise le « haut débit » dans le sepsis [5-8]. En particulier l'étude d'Honoré et al. [9] suggérait un bénéfice chez les patients atteints d'un choc septique « réfractaire » répondeurs au très haut débit d'hémofiltration. La survie improbable de ces patients suggérait une action bénéfique de cette technique. Beaucoup d'autres études, utilisant des hauts débits variables ont aussi suggéré un bénéfice sur la correction du choc, sans pour autant démontrer un bénéfice sur la mortalité.

L'aspect dose d'hémofiltration est devenu rapidement une question à résoudre, singulièrement après l'étude publiée dans le « Lancet » par Ronco et al. [10]. Après ce travail démontrant un bénéfice sur la mortalité chez des patients nécessitant une assistance rénale entre 25 ml.kg⁻¹.h⁻¹ versus 35 ml.kg⁻¹.h⁻¹, sans ajout de bénéfice quand on augmentait à 45 ml.kg⁻¹.h⁻¹. Les études qui ont suivi celles-ci n'ont pas confirmé ce bénéfice sur la mortalité en augmentant les doses d'hémofiltration [11, 12].

Récemment, a été publiée la seule étude multicentrique randomisée chez les patients en sepsis sévère, hémofiltrés 96 heures dans le but de diminuer les défaillances d'organes, qu'il y ait ou non insuffisance rénale [13]. Non content de ne pas réduire le nombre et la gravité des défaillances d'organe, l'application d'une hémofiltration à la dose de 25 ml.kg⁻¹.h⁻¹ empêchait l'amélioration observée dans le groupe conventionnel. On notait une durée plus longue de l'assistance cardio-vasculaire, respiratoire et rénale et une mortalité équivalente mais plus précoce.

CONCLUSION

Ces données amènent à reposer la question de l'intérêt de l'hémofiltration à visée inflammatoire, alors que son efficacité comme technique suppléante de la fonction rénale n'est pas discutée. D'autres pistes sont donc envisagées avec des membranes adsorbantes plus spécifiques, comme les membranes « coated » par la polymyxine B. Une étude récente dans le JAMA rapporte un bénéfice en termes de défaillance cardiovasculaire et de façon plus surprenante de survie de l'utilisation de cette membrane, appliquée à des patients en choc septique d'origine abdominale [14]. A la réserve d'une validation par d'autres essais multicentriques, cette piste semble raisonnable à tester.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-385.
- [2] Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. 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* 2009;24:512-518.
- [3] Belikova I, Lukaszewicz AC, Faivre V, et al. Oxygen consumption of human peripheral blood mononuclear cells in severe human sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:2702-2708.
- [4] Gomez A, Wang R, Unruh H, et al. hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* 1990;73:671-685.
- [5] Heering P, Grabensee B, Brause M. Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:128-134.
- [6] Joannidis M: Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial* 2009;22:160-164.
- [7] Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005;9:R294-302.
- [8] Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med* 2009;35:371-380.
- [9] Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:3581-3587.

- [10] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
- [11] Bonventre JV. Dialysis in acute kidney injury--more is not better. *N Engl J Med* 2008;359:82-84.
- [12] Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al.: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
- [13] Payen D, Mateo J, Cavillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803-810.
- [14] Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *Jama* 2009;301:2445-2452.