

Actualités en épuration extrarénale

Dr Olivier JOANNES-BOYAU

Service d'anesthésie-réanimation SUD, Hôpital Magellan, CHU de Bordeaux, 33000
Bordeaux, France

Auteur correspondant : Dr Olivier JOANNES-BOYAU

Email : olivier.joannes-boyau@chu-bordeaux.fr.

Conflits d'intérêts : Honoraires comme orateur ou pour consultance par BBraun et Baxter

Points Essentiels

- Quarante à 60 % des patients de réanimation présentent une insuffisance rénale aiguë (IRA), 20 % d'entre eux nécessiteront une épuration extrarénale (EER).
- L'épuration extrarénale reste la seule méthode de suppléance de la fonction rénale.
- Le moment idéal pour démarrer une EER reste débattu, avec des études aux résultats parfois contradictoires.
- Utiliser le volume de diurèse, le chiffre de créatinine ou des scores de classification utilisant ces deux paramètres pour décider de débiter l'épuration extrarénale ne semble pas pertinent.
- La dose d'échange délivrée actuellement recommandée est de 25 ml/kg/h, il persiste souvent un écart avec la dose prescrite qui doit donc être plus élevée.
- La formation et les évaluations régulières des pratiques permettent de diminuer l'écart entre dose prescrite et dose délivrée en diminuant les arrêts imprévus de traitement.
- Les programmes d'assurance-qualité avec la formation et l'évaluation des pratiques professionnelles permettent d'améliorer la sécurité et les performances de l'EER.
- La prescription des doses de médicaments et particulièrement des antibiotiques reste compliquée pendant l'EER, une adaptation des doses, une connaissance des grands principes pharmacocinétiques et un monitoring des concentrations sanguines sont primordiaux pour éviter les erreurs majeures.
- L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) est la technique de premier choix, elle permet de prolonger la durée de vie des filtres et de réduire les arrêts de traitement.
- L'ARC peut être la cause de troubles métaboliques, en premier lieu l'alcalose métabolique due à une augmentation de la différence des ions forts (principalement Na^+ et Cl^-), et parfois l'acidose métabolique due à une accumulation du citrate non métabolisé.
- L'approche de Stewart pour expliquer l'équilibre acide/base reste le moyen le plus efficace de comprendre les troubles métaboliques liés au citrate.
- Les meilleurs paramètres pour décider de l'arrêt de l'EER semblent être la diurèse spontanée, la clairance « minute » de la créatinine et l'excrétion journalière d'urée

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une défaillance fréquente en réanimation. Elle peut être isolée ou, le plus souvent, s'intégrer dans un syndrome de défaillance multiviscérale. L'incidence de l'IRA en réanimation varie grandement dans la littérature pouvant aller de 5 % à 65 % en fonction des définitions utilisées et des populations étudiées [1,2], rendant une vision épidémiologique globale très difficile. Mais les dernières études prenant en compte les classifications les plus récentes [3] font état d'une incidence bien plus élevée qu'admise communément et souvent sous-évaluée [4,5]. Le recours à une technique de suppléance rénale est également très variable en fonction des études allant de 4,2 à 23,5 % [4,5] et la mortalité demeure assez élevée, autour de 40 à 50 % à 90 jours [4,6,7]. Bien que la recherche soit très active sur le sujet et que des recommandations récentes aient été publiées [8], de nombreuses questions restent en suspens et il existe encore beaucoup de voies d'amélioration pour tenter de réduire la morbidité et la mortalité des patients nécessitant une épuration extrarénale (EER) en réanimation.

1. Quand démarrer l'épuration extrarénale ?

Le premier problème qui se pose quand il faut démarrer l'EER c'est l'accès vasculaire. Nous allons rapidement traiter ce point car maintenant les choses sont bien codifiées et il existe une revue très exhaustive sur le sujet publiée récemment [9]. En résumé, il faut privilégier les points d'insertions en jugulaire interne droit et en fémoral, qui semblent équivalents, avec une pose écho-guidée, des cathéters en canon de fusil de type « kidney shape » (soit un accès « artériel » plus large que l'accès « veineux »), en polyuréthane de préférence, de taille adaptée (16 à 20 cm en jugulaire et 24 à 30 cm en fémoral) et de diamètre suffisant (au moins 13 French). Maintenant que le problème du cathéter est réglé, la question qui demeure est : quand devons-nous démarrer l'EER ?

L'histoire commence il y a plusieurs années avec des études de cohorte et des études cas-témoins démontrant un avantage possible de l'instauration précoce de l'EER chez les patients présentant des lésions rénales aiguës [10–12]. D'autre part, un essai randomisé multicentrique a clairement démontré qu'il n'y avait aucun avantage à commencer l'EER avant

l'apparition de l'IRA chez les patients septiques, voire un effet délétère [13]. Des méta-analyses ont été effectuées pour tenter d'apporter une réponse, elles ont montré un effet bénéfique sur la mortalité et la récupération rénale chez les patients traités précocement par EER [14–16]. Cependant, les patients des études composant ces méta-analyses étaient très hétérogènes, les définitions de « tardive » et « précoce » n'étaient pas comparables et l'effet bénéfique a disparu lorsque les analyses ont été limitées aux essais randomisés. Un éclairage nouveau est survenu récemment, apporté par la publication de trois larges essais randomisés. En effet, l'étude IDEAL-ICU [17] vient d'être publiée et ses résultats sont proches de ceux de l'étude AKIKI [18], alors qu'un essai monocentrique, ELAIN [19] montre lui des résultats passablement opposés. Ainsi, nous avons maintenant trois essais randomisés, dont deux sont multicentriques, avec des résultats contrastés : les études AKIKI et IDEAL-ICU qui ne montrent pas de différence de mortalité entre les deux groupes (précoce et tardive) et l'étude ELAIN qui montre une meilleure survie lorsque la EER est amorcée tôt. Dans l'étude IDEAL-ICU, comme dans l'étude AKIKI, les patients ayant atteint le stade 3 de la classification RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage) ou KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [20] ont été randomisés pour recevoir une EER dans les heures suivantes, groupe « précoce », soit l'EER était débutée si le patient présentait une complication majeure de l'IRA (acidose, hyperkaliémie, surcharge liquidienne) ou, seulement pour l'étude IDEAL-ICU, après 48 h au stade 3 de l'IRA sans amélioration, groupe « tardif ». La mortalité des deux groupes n'était pas différente à 28, 60 ou 90 jours. Dans les critères d'évaluation secondaires, très peu de différences ont été observées, il y avait plus de troubles métaboliques et électrolytiques dans le groupe tardif, mais il y avait plus de jours sans EER, et il existait plus de complications liées au cathéter dans le groupe « précoce ». Il n'y avait pas non plus de différence entre les groupes en ce qui concerne la récupération rénale, la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital, les infections ou autres événements indésirables graves. Il est à noter que dans les groupes tardifs d'AKIKI et IDEAL-ICU, la moitié et un tiers des patients respectivement n'ont jamais eu recours à l'EER. Cependant, une analyse post-hoc dans AKIKI montre qu'un patient du groupe tardif qui nécessite finalement une EER aura un bien moins bon pronostic qu'un patient épuré dans le groupe précoce, ce qui laisse à penser que trop attendre peut être délétère chez ces patients. L'une des principales préoccupations est que ces études n'ont pas fait état d'un protocole d'amélioration hémodynamique ou de prise en charge du remplissage vasculaire, ce qui laisse ouverte la possibilité que certains patients aient pu présenter une insuffisance rénale aiguë transitoire, peut-être en raison d'hypovolémie. Quatre patients du groupe précoce d'IDEAL-ICU ont récupéré leur fonction rénale dans les 12

heures suivant la randomisation et n'ont pas reçu d'EER. De plus, un tiers des patients de l'essai IDEAL-ICU et la moitié des patients de l'essai AKIKI n'ont reçu qu'une hémodialyse intermittente, même en présence d'une instabilité hémodynamique, ce qui pourrait expliquer la difficulté à atteindre un équilibre hydrique négatif dans la première semaine suivant l'instauration de l'EER et ainsi en réduire son bénéfice [7,21]. Par contraste avec ces essais, l'essai ELAIN (Early versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Illings with Acute Kidney Injury), dans lequel des patients atteints d'insuffisance rénale aiguë de stade 2 de KDIGO ont également été randomisés en groupe précoce (démarrage de l'épuration dans les heures suivant la randomisation) et tardif (patients ayant atteint le stade 3 de KDIGO), a rapporté une mortalité significativement réduite à 90 jours chez les patients recevant une EER précoce comparativement à une EER tardive (39,3 % contre 54,7 % ; $p = 0,03$). L'instauration précoce de l'EER a entraîné un rétablissement plus rapide de la fonction rénale, une réduction significative de la durée de l'hospitalisation, mais n'a pas eu d'incidence sur la dépendance future à la dialyse ou la durée du séjour en réanimation. Les principales différences dans cette étude par rapport aux études AKIKI et IDEAL-ICU sont : qu'il s'agit d'un essai monocentrique, avec une population de patients plus homogène, mais que quasiment tous les patients ont nécessité une EER (en fait, 95 % ont été épurés) et que plus de la moitié des patients recrutés étaient des patients ayant subi une chirurgie cardiaque et présentaient une surcharge liquidienne importante, dont nous savons que l'EER est un traitement efficace. La modeste différence de temps d'initiation de l'EER (environ 1 jour) dans l'essai ELAIN entre les groupes explique difficilement l'importante différence de mortalité, qui peut être due au relativement faible effectif de l'essai et qui est illustré par la largeur de l'intervalle de confiance.

Malheureusement, ces études très bien menées ne règlent pas la question de la stratégie optimale de mise en route de l'EER chez les patients gravement malades qui développent une insuffisance rénale aiguë. IDEAL-ICU et AKIKI étaient des essais multicentriques menés dans plus d'une vingtaine d'unités françaises de réanimation, avec respectivement 3573 et 5528 patients « screenés », majoritairement médicaux, pour finalement randomiser respectivement 488 (13 %) et 620 (11 %) patients. Cela suggère des biais potentiels dans la sélection, l'inclusion et le traitement des patients. Il est intéressant de noter qu'environ le même nombre de patients étaient déjà traités par EER et donc automatiquement exclus. Ce sont ces mêmes patients qui auraient été admissibles à l'essai ELAIN, pour lequel 604 patients étaient éligibles, presque exclusivement post-chirurgicaux et traumatologiques, avec 231

patients inclus (38 %). Enfin, les modalités de l'EER différaient considérablement d'une étude à l'autre. Tous les patients de l'étude ELAIN ont subi une EER continue en hémodiafiltration veino-veineuse, alors que moins de 50 % des patients de IDEAL-ICU et de AKIKI ont reçu une EER continue. Il n'a pas été démontré que l'EER continue améliore la mortalité, mais en revanche plusieurs études semblent montrer qu'elle peut avoir un impact bénéfique sur la récupération rénale [7,21] et qu'elle est certainement plus efficace dans la prise en charge de la surcharge liquidienne, surtout chez les patients instables sur le plan hémodynamique. Cela pourrait expliquer, potentiellement, pourquoi une EER précoce peut être bénéfique pour certains patients, alors que d'autres peuvent avoir des effets délétères qui retardent la récupération rénale.

Enfin, l'enseignement majeur de ces essais est que l'idée que l'on puisse choisir de commencer ou non l'EER en se basant uniquement sur des classifications basées sur le débit urinaire et la créatinine semble irréaliste. Ces études montrent qu'une initiation précoce peut être bénéfique pour certains patients (choc cardiogénique, post-chirurgie cardiaque, surcharge liquidienne) lorsque d'autres n'auront jamais besoin d'une EER et récupéreront spontanément. Pour le clinicien qui décide de traiter un patient en particulier, il est important de noter qu'aucune étude, observationnelle ou randomisée, ne démontre un avantage de survie en retardant le début de l'EER, au mieux il n'existe aucune différence. L'importance d'une stratégie individualisée, fondée non seulement sur le stade de l'insuffisance rénale aiguë, mais aussi sur sa rapidité de progression, les comorbidités, la cause de l'IRA, la présence d'un choc et de nombreuses autres variables est essentielle à souligner. Par conséquent, une approche simpliste du choix du moment du démarrage de l'EER en ne se basant que sur le stade de l'IRA donnée par une classification ne tenant compte que du niveau de créatinine et de la diurèse ne semble pas idéale ; il vaut mieux préférer l'utilisation d'un jugement clinique, basé sur un faisceau de données permettant de définir le patient pour lequel une mise en route précoce peut être bénéfique, et celui pour lequel une position attentiste est préférable, comme l'algorithme proposé dans l'article de Bagshaw et al. [22]

2. La dose d'échange et l'optimisation de la technique

Le volume d'échange optimal en EER continue a été longtemps débattu, Ronco et al. avaient dans un premier temps montré l'intérêt de l'augmentation des volumes d'échanges avec une diminution nette de la mortalité quand il passait de 20 à 35 ml/kg/h (59 % versus 43 %) [23]. Cependant, deux études publiées dans le New England Journal of Medicine, multicentriques et randomisées, regroupant des collectifs très importants de plus de 1000

malades, ne montrent aucun bénéfice à augmenter la dose d'hémofiltration, contredisant l'étude de Ronco [24,25]. La dose aujourd'hui admise est donc de 25 ml/kg/h délivrée, ce qui implique tout de même de prescrire une dose légèrement supérieure (de 30 à 35 ml/kg/h) pour atteindre cet objectif [26]. Cependant, les nouvelles machines d'EER qui arrivent sur le marché permettent, de par leurs améliorations technologiques, de diminuer l'écart entre dose prescrite et dose délivrée par des mécanismes de rattrapage automatique des temps de traitement perdus et/ou par une gestion plus intelligente des alarmes et des arrêts de pompe [27–29]. De plus, la formation des équipes médicales et paramédicales, le suivi régulier des performances et des pratiques, permet encore de réduire les arrêts imprévisibles de traitement et donc de rapprocher la dose délivrée de celle prescrite [30]. En effet, en raison de son impact bénéfique sur le devenir des patients, sur l'efficacité (temps d'arrêt plus court, durée de vie du filtre plus longue) et sur la sécurité de l'EER (réduction des complications hémorragiques et des transfusions), la mise en œuvre d'une telle éducation et formation spécialisée est maintenant recommandée et régulièrement démontrée [31–34]. Cependant, la création de programmes de formation formels cohérents est un défi complexe et de longue haleine qui reste insuffisamment développé. Chaque équipe doit développer son propre programme en tenant compte de la main-d'œuvre locale, du type de patients et du choix médical des techniques. Tous les programmes doivent toutefois tenir compte des objectifs mutuels et exiger une collaboration et une coopération étroites des médecins et des infirmier(e)s. La première étape consiste à former une équipe spéciale d'EER, c'est-à-dire des « super-utilisateurs » composés de médecins et d'infirmier(e)s ayant une connaissance et une compétence optimales de la technique [31,34]. Le rôle de cette équipe de référence est essentiel pour rédiger et mettre à jour les protocoles et les listes de contrôle, ainsi que pour assurer l'enseignement à tout le personnel. L'éducation nécessite d'abord un enseignement visant à optimiser les connaissances des opérateurs. Des méthodes d'apprentissage variables peuvent être associées et faciliter l'enseignement : cours théoriques et didactiques, apprentissage en ligne, démonstrations et sessions pratiques. Le développement récent de la simulation haute fidélité est une formation très pratique qui confronte les acteurs à des scénarios quotidiens. En effet, des études récentes ont rapporté que les séances de simulation, en association avec des cours théoriques, permettent l'augmentation de la durée de vie des filtres, la réduction des interruptions imprévues de l'EER et le besoin de recourir à une aide extérieure, et par conséquent d'améliorer la qualité des soins et la satisfaction des paramédicaux [35,36] ainsi que la survie des patients [32].

Enfin, l'hémofiltration à haut volume chez le patient septique ou inflammatoire, qui avait fait naître pas mal d'espoir, s'est finalement avérée elle aussi peu efficace pour réduire la mortalité, comme l'a montrée en premier l'essai IVOIRE en 2013. Première étude multicentrique sur le sujet, ayant inclus 140 malades en choc septique et randomisés en deux groupes, volume standard à 35 ml/kg/h versus haut volume à 70 ml/kg/h, elle n'a montré aucune différence entre les groupes, que ce soit sur la mortalité ou sur les objectifs secondaires [37]. Plusieurs essais ont ensuite corroboré ces résultats, l'essai HEROICS d'abord, qui étudiait les patients inflammatoires en post-chirurgie cardiaque, randomisés également entre volume d'échange standard et haut volume, et qui là encore ne montrait aucun avantage à faire du haut volume [38], puis l'étude sur l'hémofiltration à haut volume en cascade, qui permettait de s'affranchir des inconvénients du haut volume en terme d'épuration des petites molécules (vitamines, oligo-éléments, médicaments) en associant un filtre à large pore capable d'épurer des molécules de tailles moyennes et un filtre avec des pores plus petits, qui permettaient de récupérer les petites molécules et de les redonner au patient, mais aucun bénéfice n'a été retrouvé en faveur de cette technique non plus [39]. Au final, l'épuration à haut volume n'est donc pas recommandée en dehors du champ de la recherche clinique.

3. La gestion des médicaments pendant l'EER

Nous savons comment adapter le dosage des médicaments en fonction de la clairance de la créatinine et de l'estimation du débit de filtration glomérulaire chez le patient insuffisant rénal [40]. En revanche, la situation se complique lorsque le patient est en réanimation avec des défaillances d'organes [41], et plus encore lorsqu'une épuration extrarénale (EER) est débutée [42,43]. Il faut donc bien connaître les techniques d'EER et les médicaments afin de gérer au mieux les prescriptions chez ces patients, pour qui le sous-dosage reste le risque majeur. L'épuration des médicaments va être dépendante de trois grandes familles de facteurs que nous allons détailler précisément : les facteurs liés à la technique d'EER utilisée, ceux liés aux propriétés de ces médicaments, et enfin ceux liés au patient lui-même.

Les techniques d'épuration continues sont de plus en plus utilisées en réanimation, mais les études sur la pharmacodynamique des médicaments restent limitées et ont été majoritairement faites en hémodialyse intermittente. Il semble cependant plus simple de prédire l'épuration d'un médicament sur vingt-quatre heures puisque son élimination sera constante au cours du traitement par EER [44]. De nombreux articles donnant des recommandations de prescription

des antibiotiques existent, en se basant sur les formules de calcul d'élimination du médicament par l'EER [45]. Mais une étude montre bien que l'utilisation de ces formules a un intérêt limité, car dans la réalité les variations interindividuelles sont telles que les concentrations sanguines du médicament sont souvent assez éloignées de celles attendues par les calculs théoriques [46].

Il faut également tenir compte de la méthode choisie, diffusion ou convection pour définir la stratégie de prescription. En effet, elles n'auront pas la même efficacité d'épuration sur le médicament, tout en sachant, comme nous le verrons, que bien d'autres paramètres entrent en ligne de compte [47]. L'hémodialyse, qui utilise le principe de diffusion, a un pouvoir d'épuration plus important sur les petites molécules et sur les molécules ayant une concentration élevée dans le sang (le principe étant un échange par gradient de concentration de part et d'autre de la membrane), alors que les molécules de taille moyenne (environ 10 000 Daltons) sont moins bien éliminées. L'hémofiltration, quant à elle, qui utilise le principe de convection (différence de gradient de pression de part et d'autre de la membrane) est plus efficace dans l'épuration des molécules de taille moyenne et est moins affectée par la concentration du médicament dans le sang. Ces différences sont malgré tout tempérées par deux autres principes : la taille des pores de la membrane, qui tend à être de plus en plus large, notamment en dialyse, permettant ainsi l'épuration de molécules de plus en plus grosses, et le poids moléculaire des médicaments, majoritairement faible (de l'ordre de quelques centaines voire milliers de Daltons), qui leur permet donc de passer assez facilement au travers des filtres.

Il existe plusieurs caractéristiques physico-chimiques des médicaments qui vont entrer en ligne de compte pour permettre d'estimer leur potentiel d'élimination par l'EER [48]. La plus importante est leur liaison protéique ; en effet, un médicament fortement lié aux protéines sera épuré beaucoup plus difficilement qu'un autre ayant une forme libre très importante. Dans ce cas, le taux d'albumine du patient aura un rôle non négligeable, notamment pour les médicaments très liés aux protéines, qui seront donc plus épurés chez un patient avec une hypoalbuminémie. La deuxième caractéristique est leur caractère hydro- ou lipophile qui va influencer leur volume de distribution (Vd). En effet, plus un médicament va être lipophile, plus son volume de distribution va augmenter (de part sa dilution dans les compartiments lipidiques), et plus son épuration sera donc difficile, puisque le modèle passe de deux à trois compartiments. Il est communément admis qu'au-delà d'un Vd supérieur à 11 kg, il n'est pas

nécessaire d'adapter les doses, même dans le cas d'un médicament à élimination rénale prédominante (cas notamment des fluoroquinolones). Il reste ensuite le poids moléculaire dont nous avons déjà parlé précédemment. Toutes ces caractéristiques réunies vont définir le « sieving coefficient » (SC) du médicament, c'est à dire son potentiel d'élimination par l'EER. Un « sieving coefficient » à 1 équivaudra à une possibilité d'élimination totale du médicament par la machine, au contraire un SC à 0 correspondra à une impossibilité d'éliminer le médicament [44,48,49].

Enfin, il faut tenir compte de l'élimination du médicament par d'autres voies, telles qu'enzymatiques, ce qui va influencer la clairance totale de celui-ci. En tenant compte du fait qu'un médicament qui a normalement une élimination hépatique prédominante ou exclusive aura dans le cas d'un traitement par EER également une épuration par la machine, ce que ne faisait pas le rein. Il faudra donc calculer la clairance totale de l'antibiotique en prenant en compte tous ces paramètres (SC, fixation protéique...) et en additionnant les différentes clairances (hépatique, rénale résiduelle...) [48].

Maintenant que les différents termes de l'équation sont posés, nous voyons bien que le nombre de paramètres à prendre en compte pour prescrire correctement les médicaments est important, et donc la prise en charge plus compliquée que prévu. Nous allons donc simplifier afin de pouvoir donner des conseils de prescription simples et clairs (fig 1).

En premier lieu, il sera recommandé d'utiliser préférentiellement une technique continue dans la phase aiguë du sepsis et de l'IRA afin de faciliter le schéma de prescription des médicaments, et notamment des antibiotiques. Pour les médicaments à demi-vie courte ou temps dépendant, il sera prescrit un bolus au démarrage de l'hémofiltration à la dose au moins égale à celle donnée à un patient sans IRA, puis on débutera immédiatement si possible la perfusion continue pour les médicaments où cela est possible, à une dose standard voire plus élevée en fonction du volume d'échange prescrit ou, sinon, il faudra raccourcir les intervalles d'administration entre deux doses. Par exemple, il faudrait abandonner l'utilisation de l'imipenem chez le patient traité par hémofiltration, car son épuration est bien trop importante, et sa faible stabilité interdit la perfusion continue, ce qui rend son utilisation extrêmement périlleuse tant sur les risques de sous-dosage que de surdosage, notamment de son excipient la cilastatine (risque de convulsions majeur) [50]. Il sera donc préféré le méropénem, moins épuré et surtout beaucoup plus stable, donc pouvant être donné en perfusion continue [51,52]. La majorité des recommandations dans les livres et dans la littérature ont malheureusement

été basés sur d'anciennes études réalisées en dialyse intermittente et chez des patients insuffisants rénaux chroniques. Elles ne peuvent donc pas être appliquées en réanimation chez un patient en IRA [40]. De même, nous avons vu que toutes les formules de calcul de dose et les calculs de clairance de la créatinine doivent être abandonnés. Globalement, on pourra augmenter les doses des médicaments de 20 à 30 % par rapport aux doses habituelles pour ceux ayant un intervalle thérapeutique large et des risques de surdosage faibles. Il faudra d'autant plus augmenter la dose que les médicaments sont hydrophiles, peu portés par les protéines et de petit poids moléculaire. Pour les médicaments avec un intervalle thérapeutique étroit, les doses devront être augmentées de façon plus limitée et des dosages des concentrations sanguines seront nécessaires. La dose des médicaments ayant un métabolisme et une élimination hépatique prédominants voire exclusifs devra être augmentée, car la clairance de l'hémodiffusion se rajoute à la clairance hépatique (augmentant ainsi la clairance totale).

4. L'anticoagulation

Les circuits d'épuration extrarénale nécessitent l'emploi d'anticoagulant afin d'éviter la formation de thrombus au contact des biomatériaux qui constituent la machine d'hémodiffusion [53]. Les besoins en anticoagulant varient sensiblement en fonction de la méthode d'épuration choisie. Les méthodes convectives sont souvent utilisées en réanimation sur des malades septiques ou présentant un syndrome inflammatoire, deux états qui favorisent l'activation de la cascade de la coagulation. Il faut également prendre en compte dans le choix de la méthode d'anticoagulation les risques hémorragiques, en faisant un état précis de la balance bénéfique/risque pour chaque thérapeutique. En effet, les patients traumatisés crâniens ou chirurgicaux, principalement en neurochirurgie ou en chirurgie hépatique, sont à haut risque et peuvent rarement bénéficier d'adjonction d'anticoagulants. C'est pour toutes ces raisons que plusieurs alternatives ont été offertes aux cliniciens, grâce à des techniques considérées plus antithrombotiques qu'anticoagulantes. Depuis quelques années, l'anticoagulation régionale au citrate (ARC) tend à se développer, notamment grâce à l'avènement de machines spécifiquement adaptées avec un haut niveau de sécurité. Elle est même devenue la technique d'anticoagulation recommandée en première intention dans les dernières conférences de consensus et référentiels [54,55].

En effet, le citrate dispose de nombreux atouts, il permet une anticoagulation régionale de la machine sans interférer avec les capacités de coagulation du malade, son efficacité est redoutable et il accroît la durée de vie des filtres en maintenant leur perméabilité dans le temps [56, 57]. En revanche, le citrate présente des interactions avec le métabolisme du patient qu'il faut bien appréhender, notamment par une bonne connaissance de l'équilibre acide-base (la théorie de Stewart particulièrement [58]) et de la gestion des électrolytes [59]. La technique est simple au premier abord : du citrate de sodium est injecté à l'entrée du circuit (le plus près possible de l'arrivée du sang sur la voie « artérielle » de la machine) qui va former un complexe citrate-calcium et bloquer la cascade de la coagulation dans tout le circuit à partir du moment où le calcium ionisé sera inférieur à 0,45 mmol/l [60]. Une supplémentation en calcium sera effectuée ensuite au plus près du retour du sang au patient, sur la ligne « veineuse », afin de remplacer le calcium qui aura été éliminé dans l'effluent sous la forme de complexe citrate-calcium (de 40 à 60 % du total en fonction de la technique et des réglages). Les complexes citrate-calcium restant dans le circuit retourneront au patient et seront métabolisés par le foie et les muscles principalement, par le biais du cycle de Krebs notamment, avec production de calcium ionisé et de $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Les machines d'épuration extrarénale modernes adaptées à l'anticoagulation régionale au citrate permettent une utilisation de la technique avec un maximum de sécurité à partir du moment où elles possèdent des pompes dédiées pour le citrate et le calcium, asservies à la pompe à sang, avec des programmations de concentration en mmol/l pour le citrate et en mmol/l pour le calcium ou en pourcentage de compensation [61]. Ces pompes tiennent compte du débit de substitution et/ou de dialysat programmé ainsi que du débit sang afin d'adapter leur débit pour maintenir la concentration programmée de calcium ou de citrate constante. Il faut cependant bien connaître les risques de l'ARC, en appréhendant ses conséquences métaboliques. Il s'agit en premier lieu des hypocalcémies, par erreur sur la préparation ou la programmation du calcium, ou par utilisation de gluconate de calcium sur des machines programmées pour recevoir du chlorure de calcium (le gluconate de calcium contient 2 à 3 fois moins de calcium pour un même volume que le chlorure de calcium, et cette concentration varie en fonction des fabricants). L'alcalose métabolique est une autre complication classique, due principalement à un apport trop important de citrate de sodium, entraînant une hypernatrémie ou une hypochlorémie en fonction du soluté utilisé. En effet, il existe différents solutés de citrate de sodium, avec des compositions ioniques variables, allant du soluté de citrate concentré à 4 % contenant 408 mmol/l de sodium, au soluté de citrate dilué contenant 140 mmol/l de sodium mais seulement 86 mmol/l de chlore. Ainsi, l'apport trop important de ces solutés

« déséquilibrés » sur le plan ionique peut amener à l'alcalose par accroissement de la différence des ions forts (augmentation de la strong ion difference (SID) selon Stewart) par l'apport trop important de sodium avec les solutés concentrés hypernatrémiques d'un côté ou par les solutés dilués hypochlorémiques de l'autre [59]. Enfin, le risque le plus important reste celui d'une acidose métabolique, conséquence d'une accumulation de citrate chez des patients incapables de le métaboliser (en particulier une insuffisance hépatique, un choc grave avec hypoxie tissulaire ou une dysfonction du cycle de Krebs). Ce risque reste cependant limité lorsque la technique est bien connue, mais surviendra chez 1 à 3 % des patients, même dans les équipes entraînées, et c'est pourquoi il est important de le connaître pour pouvoir agir en conséquence lorsque cela arrive [62]. Il faut évidemment apprendre à en reconnaître les signes, l'accumulation de citrate se présentera d'abord par des hypocalcémies ionisées (associées à des hypotensions) malgré l'augmentation répétée de la compensation de calcium (le calcium lié au citrate n'est plus libéré quand il retourne au patient puisque non métabolisé), il y aura ensuite un rapport calcium total/calcium ionisé qui va augmenter régulièrement pour passer au-dessus de 2,5 pour finir par une acidose métabolique avec SID abaissé et trou anionique augmenté par accumulation de citrate qui est un anion. Il est donc important de bien connaître ces étapes pour reconnaître le syndrome d'accumulation le plus rapidement possible, afin d'arrêter l'anticoagulation régionale au citrate tout en poursuivant l'EER, afin de continuer à éliminer les complexes non métabolisés [59,62]. Il faut aussi savoir identifier les patients les plus à risques de syndrome d'accumulation de citrate, qui semblent être ceux avec un facteur V inférieur à 26 % ou une lactatémie supérieure à 3,4 mmol/l [62].

En cas de contre-indication au citrate (insuffisance hépato-cellulaire, choc majeur avec hyperlactatémie, équipe non formée...), l'héparine reste une alternative, à condition de l'utiliser de manière optimale. Il faut ainsi limiter la dose d'héparine, généralement 5 à 10 UI/kg/h, pour viser un Temps de Céphaline Activée (TCA) entre 1 et 1,3 fois le témoin, en privilégiant une seringue avec une concentration à 50 UI/ml et en contrôlant le taux d'antithrombine du patient, co-facteur indispensable de l'héparine, qui doit être supérieur à 60 % [63].

5. Quand et comment stopper l'EER

Le débat sur le meilleur moment pour démarrer l'EER est vif comme vous l'avez vu, mais il n'est pas plus aisé de savoir quand arrêter. Il n'existe malheureusement aucun critère

simple qui permette de prédire une reprise de fonction rénale suffisante chez un patient afin de le sevrer de la machine [64], pas plus que de biomarqueurs suffisamment sensibles et spécifiques [65,66]. Plusieurs pistes ont été étudiées, mais aucune ne semble totalement pertinente et facilement reproductible. Il existe surtout très peu d'études sur la question et les résultats de ces études n'apportent pas de réponses définitives. Quelques critères cependant sortent du lot et semblent être intéressants à investiguer. La diurèse d'abord, critère de prime abord évident, a été le plus étudié. Cependant, la diurèse reste un critère difficile à apprécier car souvent une perte liquidienne a été programmée sur la machine les jours précédents, voire est toujours en cours, et a un impact sur la volémie du patient ainsi que sur le volume de la diurèse. Il semble que la diurèse spontanée soit plus sensible et plus spécifique que la diurèse forcée par diurétique pour prédire le succès du sevrage de l'EER [67]. En revanche, la diurèse reste un mauvais reflet de la fonction d'épuration du rein. Il a été étudié également le volume total d'urée excrété par jour avec un niveau de prédiction qui semble valable (aire sous la courbe (AUC) à 0,96) et surtout bien meilleur que le taux d'urée simple ou la diurèse [68]. Enfin, le calcul de la clairance « minute » sur les urines des deux dernières heures est un critère intéressant avec une AUC de 0,82. Quelques paramètres se distinguent, mais les études restent très limitées avec des collectifs de patients très faibles. Il faudrait également, une fois passée la phase aiguë, remplacer l'EER continue par des techniques intermittentes, qui permettent de mieux apprécier la reprise de diurèse, si la perte patient reste faible ou nulle, et d'étudier plus facilement la fonction excrétrice du rein, sans oublier la plus grande facilité à mobiliser le patient lorsqu'il n'est plus branché à la machine d'EER.

Conclusion

La recherche en EER est de plus en plus active ces dernières années, mais les questions restent multiples et peu de réponses définitives existent. Au final, le meilleur moment pour débiter reste débattu, même si les dernières études nous montrent que les critères habituels ne sont sans doute pas les bons et qu'il faut plutôt utiliser un faisceau d'arguments, et que certains patients peuvent récupérer sans jamais avoir eu besoin d'EER. Le débat de la dose est tranché en faveur de 25 ml/kg/h délivrée. La prescription de médicaments pendant l'EER reste un sujet épineux et de nombreuses études seront encore nécessaires pour nous aider à éviter les erreurs. L'anticoagulation régionale au citrate est la méthode de choix pour anticoaguler les circuits d'EER, mais une bonne connaissance de la

technique et de ses complications métaboliques potentielles sont indispensables à son utilisation optimale et sécurisée. Enfin, le moment idéal pour stopper l'EER est encore flou et là encore des études sont attendues, même si quelques critères ressortent comme l'excrétion journalière d'urée.

Références

- [1] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–8. doi:10.1001/jama.294.7.813.
- [2] Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837–43; quiz 1852. doi:10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A.
- [3] Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:848–54. doi:10.2215/CJN.09530913.
- [4] Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411–23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7.
- [5] Peters E, Antonelli M, Wittebole X, Nanchal R, François B, Sakr Y, et al. A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from The Intensive Care Over Nations audit. *Crit Care* 2018;22:188. doi:10.1186/s13054-018-2112-z.
- [6] De Corte W, Dhondt A, Vanholder R, De Waele J, Decruyenaere J, Sergoyne V, et al. Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: a prospective cohort study. *Crit Care* 2016;20:256. doi:10.1186/s13054-016-1409-z.
- [7] Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, Schmidt A, Bénard S, Cancalon C, et al.

Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med* 2018;46:e102–10. doi:10.1097/CCM.0000000000002796.

[8] Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Ducheyron D, Gaillot T, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intensive Care* 2015;5:58. doi:10.1186/s13613-015-0093-5.

[9] Huriaux L, Costille P, Quintard H, Journois D, Kellum JA, Rimmelé T. Haemodialysis catheters in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:313–9. doi:10.1016/j.accpm.2016.10.003.

[10] Shiao C-C, Wu V-C, Li W-Y, Lin Y-F, Hu F-C, Young G-H, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* 2009;13:R171. doi:10.1186/cc8147.

[11] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009;24:129–40. doi:10.1016/j.jcrc.2007.12.017.

[12] Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:80–6. doi:10.1007/s00134-005-2815-x.

[13] Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E, 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;37:803–10. doi:10.1097/CCM.0b013e3181962316.

[14] Wierstra BT, Kadri S, Alomar S, Burbano X, Barrisford GW, Kao RLC. The impact of “early” versus “late” initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis. *Crit Care* 2016;20:122. doi:10.1186/s13054-016-1291-8.

[15] Besen BAMP, Romano TG, Mendes PV, Gallo CA, Zampieri FG, Nassar AP, et al. Early Versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients:

Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* 2017;885066617710914.
doi:10.1177/0885066617710914.

[16] Yang X-M, Tu G-W, Zheng J-L, Shen B, Ma G-G, Hao G-W, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* 2017;18:264. doi:10.1186/s12882-017-0667-6.

[17] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018;379:1431–42. doi:10.1056/NEJMoa1803213.

[18] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375:122–33. doi:10.1056/NEJMoa1603017.

[19] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2190–9. doi:10.1001/jama.2016.5828.

[20] Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35:151–65. doi:10.1016/j.accpm.2016.03.004.

[21] Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:987–97. doi:10.1007/s00134-013-2864-5.

[22] Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RN, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Critical Care* 2009;13:317. doi:10.1186/cc8037.

[23] Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni 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. doi:10.1016/S0140-6736(00)02430-2.

[24] Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.

[25] Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–38.

[26] Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R57.

[27] Schlöpfer P, Durovray J-D, Plouhinec V, Chiappa C, Bellomo R, Schneider A. A First Evaluation of OMNI®, A New Device for Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 2017;43:11–7. doi:10.1159/000451053.

[28] Bell M, Broman M, Joannes-Boyau O, Ronco C. Comparison of the Accuracy of the Novel PrisMax Continuous Renal Replacement Therapy System to the Classic Prismaflex System. *Blood Purif* 2018:1–5. doi:10.1159/000494764.

[29] Broman M, Bell M, Joannes-Boyau O, Ronco C. The Novel PrisMax Continuous Renal Replacement Therapy System in a Multinational, Multicentre Pilot Setting. *Blood Purif* 2018;46:220–7. doi:10.1159/000489213.

[30] Joannes-Boyau O, Velly L, Ichai C. Optimizing continuous renal replacement therapy in the ICU: a team strategy. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:476–82. doi:10.1097/MCC.0000000000000564.

[31] Graham P, Lischer E. Nursing issues in renal replacement therapy: organization, manpower assessment, competency evaluation and quality improvement processes. *Semin Dial* 2011;24:183–7. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00835.x.

[32] Oh HJ, Lee MJ, Kim CH, Kim DY, Lee HS, Park JT, et al. The benefit of specialized team approaches in patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy: propensity score matched analysis. *Crit Care* 2014;18:454. doi:10.1186/s13054-014-0454-8.

[33] Page M, Rimmelé T, Prothet J, Christin F, Crozon J, Ber C-E. [Impact of a program

designed to improve continuous renal replacement therapy stability]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:626–30. doi:10.1016/j.annfar.2014.10.008.

[34] Przybyl H, Evans J, Haley L, Bisek J, Beck E. Training and Maintaining: Developing a Successful and Dynamic Continuous Renal Replacement Therapy Program. *AACN Adv Crit Care* 2017;28:41–50. doi:10.4037/aacnacc2017122.

[35] Mencía S, López M, López-Herce J, Ferrero L, Rodríguez-Núñez A. Simulating continuous renal replacement therapy: usefulness of a new simulator device. *J Artif Organs* 2014;17:114–7. doi:10.1007/s10047-013-0743-z.

[36] Lemarie P, Husser Vidal S, Gergaud S, Verger X, Rineau E, Berton J, et al. High-Fidelity Simulation Nurse Training Reduces Unplanned Interruption of Continuous Renal Replacement Therapy Sessions in Critically Ill Patients: The SimHeR Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2018. doi:10.1213/ANE.0000000000003581.

[37] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535–46. doi:10.1007/s00134-013-2967-z.

[38] Combes A, Bréchet N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, et al. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1179–90. doi:10.1164/rccm.201503-0516OC.

[39] Quenot J-P, Binquet C, Vinsonneau C, Barbar S-D, Vinault S, Deckert V, et al. Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015;41:2111–20. doi:10.1007/s00134-015-4056-y.

[40] Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, Kane-Gill SL, Kellum JA, Koyner J, et al. Drug management in acute kidney disease - Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:396–403. doi:10.1111/bcp.13449.

[41] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498–509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2.

[42] Goldstein SL, Nolin TD. Lack of drug dosing guidelines for critically ill patients

receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:159–61. doi:10.1038/clpt.2014.102.

[43] Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:219–27. doi:10.1053/j.ackd.2017.05.004.

[44] Roberts JA, Lefrant J-Y, Lipman J. What's new in pharmacokinetics of antimicrobials in AKI and RRT? *Intensive Care Med* 2017;43:904–6. doi:10.1007/s00134-017-4789-x.

[45] Churchwell MD. Use of an in vitro model of renal replacement therapy systems to estimate extracorporeal drug removal. *J Clin Pharmacol* 2012;52:35S-44S. doi:10.1177/0091270011415979.

[46] Bouman CSC, van Kan HJM, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006;32:2013–9. doi:10.1007/s00134-006-0397-x.

[47] Roger C, Cotta MO, Muller L, Wallis SC, Lipman J, Lefrant J-Y, et al. Impact of renal replacement modalities on the clearance of piperacillin-tazobactam administered via continuous infusion in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:227–31. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.03.018.

[48] Zamoner W, de Freitas FM, Garms DSS, de Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect* 2016;4:e00280. doi:10.1002/prp2.280.

[49] Susla GM. The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:562–5. doi:10.1038/clpt.2009.152.

[50] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535–46. doi:10.1007/s00134-013-2967-z.

[51] Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, Vaquer S, Castro P, Rodríguez AH, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements.

Antimicrob Agents Chemother 2015;59:5520–8. doi:10.1128/AAC.00712-15.

[52] Braune S, König C, Roberts JA, Nierhaus A, Steinmetz O, Baehr M, et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. Crit Care 2018;22:25. doi:10.1186/s13054-018-1940-1.

[53] Joannes-Boyau O, Dewitte A, Ouattara A. [Multimodal approach to enhance filter lifespan: Are all actions equal?]. Ann Fr Anesth Reanim 2014;33:619–20. doi:10.1016/j.annfar.2014.10.017.

[54] KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. . Kidney Int Suppl;17 2012:1–138.

[55] Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Ducheyron D, Gaillot T, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care : Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). Ann Intensive Care 2015;5:58. doi:10.1186/s13613-015-0093-5.

[56] Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, Buhr H, Lo S, Bellomo R. A Randomized Controlled Trial of Regional Citrate Versus Regional Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults. Crit Care Med 2015;43:1622–9. doi:10.1097/CCM.0000000000001004.

[57] Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Crit Care 2016;20:144. doi:10.1186/s13054-016-1299-0.

[58] Kishen R, Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Waele E, De Regt J, et al. Facing acid-base disorders in the third millennium - the Stewart approach revisited. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014;7:209–17. doi:10.2147/IJNRD.S62126.

[59] Schneider AG, Journois D, Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? Crit Care 2017;21:281. doi:10.1186/s13054-017-1880-1.

- [60] Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, Spannagl M, Schiffel H. Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation. *Nephron* 2001;89:233–6. doi:10.1159/000046075.
- [61] Ricci D, Panicali L, Facchini MG, Mancini E. Citrate Anticoagulation during Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol* 2017;190:19–30. doi:10.1159/000468833.
- [62] Tan J-N, Haroon SWP, Mukhopadhyay A, Lau T, Murali TM, Phua J, et al. Hyperlactatemia Predicts Citrate Intolerance With Regional Citrate Anticoagulation During Continuous Renal Replacement Therapy. *J Intensive Care Med* 2017;885066617701068. doi:10.1177/0885066617701068.
- [63] Lafargue M, Joannes-Boyau O, Honore PM, Gauche B, Grand H, Fleureau C, et al. Acquired deficit of antithrombin and role of supplementation in septic patients during continuous veno-venous hemofiltration. *Asaio J* 2008;54:124–8.
- [64] Wu V-C, Ko W-J, Chang H-W, Chen Y-W, Lin Y-F, Shiao C-C, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008;34:101–8. doi:10.1007/s00134-007-0813-x.
- [65] Yang T, Sun S, Zhao Y, Liu Q, Han M, Lin L, et al. Biomarkers upon discontinuation of renal replacement therapy predict 60-day survival and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury. *Hemodial Int* 2018;22:56–65. doi:10.1111/hdi.12532.
- [66] Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. A Prospective Observational Study on the Predictive Value of Serum Cystatin C for Successful Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:872–81. doi:10.1159/000490335.
- [67] Raurich JM, Llompарт-Pou JA, Novo MA, Talavera C, Ferreruela M, Ayestarán I. Successful weaning from continuous renal replacement therapy. Associated risk factors. *J Crit Care* 2018;45:144–8. doi:10.1016/j.jcrc.2018.02.009.
- [68] Aniort J, Ait Hssain A, Pereira B, Coupez E, Pioche PA, Leroy C, et al. Daily urinary urea excretion to guide intermittent hemodialysis weaning in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:43. doi:10.1186/s13054-016-1225-5.

Figure 1

Paramètres influençant l'épuration des médicaments par l'épuration extrarénale et conseils d'adaptation

