



Place des solutés d'entretien en épuration extra-rénale continue au citrate en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen

Élisa Letalon

► To cite this version:

Élisa Letalon. Place des solutés d'entretien en épuration extra-rénale continue au citrate en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01494343

HAL Id: dumas-01494343

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01494343>

Submitted on 23 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIÈRE -
PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2016
Par *LETALON Elisa*

Née le 09 novembre 1988 à Saint Germain en Laye

**PLACE DES SOLUTÉS D'ENTRETIEN EN ÉPURATION
EXTRA-RÉNALE CONTINUE AU CITRATE EN
RÉANIMATION CHIRURGICALE AU CHU DE ROUEN**

Président du jury : **Pr Rémi VARIN**, *Pharmacien, PU-PH*

Membres du jury : **Pr Benoît VEBER**, *Médecin, PU-PH*

Pr Bertrand DECAUDIN, *Pharmacien, PU-PH*

Dr Philippe GOUIN, *Médecin, PH*

Dr Marc LAURENT, *Pharmacien, PH (Directeur de thèse)*

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIÈRE -
PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2016

Par *LETALON Elisa*

Née le 09 novembre 1988 à Saint Germain en Laye

PLACE DES SOLUTÉS D'ENTRETIEN EN ÉPURATION EXTRA-RÉNALE CONTINUE AU CITRATE EN RÉANIMATION CHIRURGICALE AU CHU DE ROUEN

Président du jury : **Pr Rémi VARIN**, *Pharmacien, PU-PH*

Membres du jury : **Pr Benoît VEBER**, *Médecin, PU-PH*

Pr Bertrand DECAUDIN, *Pharmacien, PU-PH*

Dr Philippe GOUIN, *Médecin, PH*

Dr Marc LAURENT, *Pharmacien, PH (Directeur de thèse)*

Remerciements

A monsieur le Professeur Rémi Varin, Président du jury,

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, pour avoir coordonné mes quatre années d'internat,
je tiens à vous exprimer ma reconnaissance*

A monsieur le docteur le Docteur Marc Laurent, Directeur de thèse,

*Merci pour ton soutien et tes précieux conseils durant ces quatre années d'internat, merci pour ta
disponibilité et ta franchise. Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail.*

A monsieur le Docteur Philippe Gouin, Membre du jury,

*Pour votre aide dans l'élaboration de ce travail, pour votre disponibilité et votre accessibilité, pour
avoir accepté de juger ce travail.*

A monsieur le Professeur Benoît Veber, Membre du jury,

Pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements

A monsieur le Professeur Bertrand Décaudin, Membre du jury,

*Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma
reconnaissance.*

A ma famille,

*A mes parents : je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous nous apportez, merci pour
votre écoute, votre soutien et vos encouragements durant ces longues années d'études (qui se
terminent enfin !). Merci d'avoir toujours cru en moi.
A mes sœurs, Solenn et Anaëlle ... et les beaux-frères*

A mes beaux-parents,

Pour votre soutien, vos encouragements et votre gentillesse.

A Nico,

*Pour me supporter au quotidien et pour être aussi patient (tout particulièrement cette année)
Pour avoir autant cru en moi cette année
Pour ton amour au quotidien, pour le bonheur que tu apportes dans ma vie
Ce n'est que le commencement...*

A mes amis,

Aux copines de fac' (Sarah, Marion et les Perrine)

A mes co-internes : Marie-Olivia, Xavier, Nini, Isabelle, Thibault, Anne So, Charlotte, Damien, Juju, Christelle ; et les plus jeunes : Camille, Marion, Mathilde, Constance, Baptiste et tous les autres)

A Clélia et Henri, merci pour vos conseils et votre soutien (Henri merci pour les stat' , Clélia merci pour la relecture)

Aux assistants : Elodie, Audrey, Marie D et tous les autres

A Olivia, merci pour les fous rires (les plus mémorables de mon internat !)

Merci à tous pour les bons moments passés durant ces 4 années d'internat qui n'auraient pas été les mêmes sans vous tous.

A mon grand-père a qui je dédie ce travail de thèse...

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 – 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>Surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale et Techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au Travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>Surnombre</i>)	HB	Néphrologie
Mr Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>Surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la reproduction
Mr Matthieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine Générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine Générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien

Table des matières

Liste des tableaux	17
Liste des figures	18
Liste des abréviations	19
INTRODUCTION.....	21
1. PRINCIPES GENERAUX SUR L'EPURATION EXTRA-RENALE EN REANIMATION	23
1.1. L'insuffisance rénale aiguë en réanimation.....	23
1.1.1. La réanimation.....	23
1.1.1.1. Définition.....	23
1.1.1.2. Les scores de gravité en réanimation.....	23
1.1.1.3. Présentation de l'unité de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen	28
1.1.2. Définition de l'insuffisance rénale aiguë.....	28
1.1.3. Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë.....	32
1.1.4. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation.....	34
1.2. L'épuration extra-rénale	35
1.2.1. Principes généraux.....	35
1.2.1.1. Les principes physico-chimiques	35
1.2.1.2. Le circuit général.....	39
1.2.1.3. Les mécanismes d'épuration extra-rénale	46
1.2.2. Comparaison dialyse intermittente et dialyse continue	48
1.3. L'anticoagulation en épuration extra-rénale.....	51
1.3.1. Généralités	51
1.3.2. Les techniques d'anticoagulation	52
1.3.2.1. L'anticoagulation systémique.....	52

1.3.2.2.	L'anticoagulation régionale.....	55
1.3.2.3.	Les alternatives à l'anticoagulation	56
1.3.3.	Focus sur l'anticoagulation au citrate	57
1.3.3.1.	Généralités.....	57
1.3.3.2.	Mécanisme d'action.....	57
1.3.3.3.	Indications	59
1.3.3.4.	Avantages de la technique	59
1.3.3.5.	Inconvénients de la technique	60
1.3.3.6.	Contre-indications	61
1.3.4.	Choix thérapeutique de l'anticoagulant.....	62
2.	ETUDE SUR LA PLACE DES SOLUTES D'ENTRETIEN EN EPURATION EXTRA-RENALE CONTINUE AU CITRATE EN REANIMATION CHIRURGICALE AU CHU DE ROUEN	63
2.1.	Introduction	63
2.2.	Matériel et méthodes	64
2.2.1.	Présentation de l'étude et inclusion des patients	64
2.2.2.	Fiche de recueil.....	65
2.2.2.1.	Les données démographiques liées au patient.....	65
2.2.2.2.	Les données liées au séjour	66
2.2.2.3.	Les données liées à la dialyse	66
2.2.2.4.	Les données sur les coûts	69
2.2.3.	Statistiques.....	70
2.3.	Résultats.....	71
2.3.1.	Description de la population et données liées au séjour.....	71
2.3.1.1.	Caractéristiques patients	71

2.3.1.2. Données liées au séjour	76
2.3.2. Description des données liées à la dialyse.....	79
2.3.2.1. La maladie rénale	79
2.3.2.2. Paramètres liés à la dialyse.....	80
2.3.2.3. Complications.....	83
2.3.2.4. Relai par une dialyse intermittente	84
2.3.3. Description des données liées au coût	85
2.4. Discussion.....	87
2.4.1. Profil patients.....	87
2.4.2. Durée de séjour et de ventilation	89
2.4.3. Durée effective de dialyse	90
2.4.4. Relai par dialyse intermittente.....	93
2.4.5. Complications.....	94
2.4.6. Coût	95
2.4.7. Limites de l'étude	97
2.4.8. Perspective de l'étude	98
3. Conclusion.....	99
ANNEXES	100
Annexe 1 : Fiche de recueil	100
Annexe 2 : Prescription de la surveillance des paramètres de dialyse	101
Annexe 3 : Dossier d'épuration extra-rénale	102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	106

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indice de Gravité Simplifié II (IGS II)	25
Tableau 2 : Pondération associée aux variables constitutives de l'IGS II	26
Tableau 3 : Classification RIFLE.....	30
Tableau 4 : Classification KDIGO	32
Tableau 5 : Composition des dialysats K ₂ [®] et K ₄ Plus [®]	45
Tableau 6 : Composition de la solution de phosphate dipotassique 17,42%	45
Tableau 7 : Composition de la solution de chlorure de potassium 10%	45
Tableau 8 : Données démographiques des groupes	72
Tableau 9 : Données démographiques des sous-groupes.....	74
Tableau 10 : Données liées au séjour des groupes	76
Tableau 11 : Données liées au séjour des sous-groupes.....	77
Tableau 12 : Diagnostic de l'atteinte rénale par groupe	79
Tableau 13 : Diagnostic de l'atteinte rénale par sous-groupe	79
Tableau 14 : Paramètres liés à la dialyse des groupes	80
Tableau 15 : Paramètres liés à la dialyse des sous-groupes	81
Tableau 16 : Paramètres liés à la dialyse chez les patients non décédés des sous-groupes	83
Tableau 17 : Répartition des complications liées à la dialyse au sein des groupes	83
Tableau 18 : Relai par dialyse intermittente pour les groupes	84
Tableau 19 : Relai par dialyse intermittente pour les sous-groupes.....	84
Tableau 20 : Estimation des coûts liés à la dialyse au sein des groupes	85
Tableau 21 : Estimation des coûts liés à la dialyse au sein des sous-groupes	86

Liste des figures

Figure 1 : Relation entre le score IGS II et la probabilité de décès hospitalier	27
Figure 2 : Diffusion à travers une membrane semi-perméable	36
Figure 3 : Convection à travers une membrane semi-perméable.....	37
Figure 4 : Mécanismes concourant à l'extraction de solutés et/ou d'eau en EER	38
Figure 5 : Circuit général en épuration extra rénale	39
Figure 6 : La fistule artério-veineuse	40
Figure 7 : Le cathéter veineux central	41
Figure 8 : Représentation d'une membrane de dialyse capillaire.....	43
Figure 9 : Le circuit d'hémodialyse	46
Figure 10 : Le circuit d'hémofiltration	47
Figure 11 : Le circuit d'hémodiafiltration	48
Figure 12 : Le citrate $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$	57
Figure 13 : Le citrate, cofacteur essentiel de la coagulation.....	58
Figure 14 : Répartition des effectifs par cohorte	71
Figure 15 : Nombre de comorbidités chez les patients des deux groupes	73
Figure 16 : Répartition des effectifs par sous-groupe	73
Figure 17 : Nombre de comorbidités chez les patients des deux sous-groupes.....	75
Figure 18 : Synthèse sur le devenir des patients par cohorte et par sous-groupe	78
Figure 19 : Relation entre le score IGS II et la durée effective de dialyse dans le sous-groupe K_2°	91
Figure 20 : Relation entre le score IGS II et la durée effective de dialyse dans le sous-groupe $\text{K}_4\text{Plus}^\circ \pm \text{K}_2^\circ$	92

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARC	Anticoagulation Régionale au Citrate
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEC	Circulation Extra Corporelle
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies X ^{ème} version
CSP	Code de la Santé Publique
CVVH	Continuous Veno-Venous HemoFiltration
CVVHD	Continuous Veno-Venous HemoDialysis
CVVHDF	Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DU	Débit Urinaire
EER	Epuration Extra-Rénale
EPO	Erythropoïétine
FiO ₂	Fraction Inspirée en Oxygène
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HDI	HémoDialyse Intermittente
HNF	Héparine Non Fractionnée
HTA	HyperTension Artérielle
IGS	Indice de Gravité Simplifié
IH	Insuffisance Hépatique
IMC	Indice de Masse Corporelle
IR	Insuffisance Rénale
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
NTA	Nécrose Tubulaire Aiguë
PaO ₂	Pression artérielle en Oxygène

PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information
RAS	Réanimation Anesthésie SAMU
RIFLE	Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease
SCr	Créatinine Sanguine
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficiences Acquis
SLEDD	Sustained Low-Efficiency Daily Dialysis
TA	Trou Anionique
TIH	Thrombopénie Induite par l'Héparine

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente dans les services de réanimation. Elle concerne 1% des patients à l'admission et survient chez 5 à 8% d'entre eux en cours d'hospitalisation. Quel que soit le moment du diagnostic, elle constitue un évènement grave dans l'évolution des malades de réanimation, puisqu'elle est associée à une mortalité importante (Chen *et al*, 2009 ; Uchino *et al*, 2005 ; Barrantes *et al*, 2008), à une augmentation de la durée d'hospitalisation et au risque d'évoluer vers une insuffisance rénale chronique (IRC) (Oeyen *et al*, 2007 ; Korkeila *et al*, 2000 ; Bagshaw, 2006 ; Delannoy *et al*, 2009). La prise en charge repose alors sur un traitement conservateur ou une épuration extra-rénale (EER) dans les formes plus sévères. Egalement appelée dialyse, l'EER permet de suppléer les fonctions du rein défaillant : épurer l'organisme de ses déchets (produits issus du métabolisme azoté, toxines, médicaments) et réguler les équilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. Deux techniques de dialyse coexistent : le mode continu et le mode intermittent. Le choix de la technique dépend principalement du patient (indication de la dialyse, comorbidités, risque hémorragique...), du système de dialyse disponible dans l'établissement et des habitudes du service de soin. Le mode continu est une technique à privilégier chez les patients hémodynamiquement instables car l'étalement sur 24 heures du retrait liquidien améliore la tolérance des séances (Rabindranath *et al*, 2007).

Des déséquilibres acido-basiques et électrolytiques peuvent néanmoins survenir en cours d'EER. Ils sont inhérents à l'épuration elle-même (Btaiche *et al*, 2008 ; Kraus, 2009). Cinquante à soixante-cinq pourcent des patients développeront des hypophosphatémies et près de 20% des hypokaliémies (Bellomo, 2009). Afin d'éviter les complications secondaires à ces perturbations, des supplémentations en électrolytes sont nécessaires et sont fonction des bilans biologiques du patient.

Certains dialysats intègrent directement dans leur composition, ces suppléments itératives en potassium et en phosphate. Nous les appellerons « soluté d'entretien ». Un nouveau dialysat appartenant à cette catégorie a récemment été référencé au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen ; il s'agit du K₄Plus[®] (laboratoire Fresenius Medical Care[®]).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la place de ce nouveau soluté d'entretien dans la prise en charge des patients de réanimation chirurgicale sous EER continue avec anticoagulation au citrate.

La première partie de ce travail expose des généralités sur l'IRA en réanimation et sur l'EER : les principes physico-chimiques de la dialyse, le descriptif du circuit extracorporel, une comparaison des modes continus et intermittents ainsi que les différentes techniques d'anticoagulation disponibles. Un focus sera fait sur l'anticoagulation au citrate. Ces généralités seront complétées par une analyse de la littérature sur le sujet.

La seconde partie présente les résultats de l'étude menée en réanimation chirurgicale chez des patients sous EER au citrate. Elle évaluera la place du K₄Plus[®] dans la prise en charge des patients dialysés ainsi que le coût représenté par l'introduction de ce nouveau dialysat.

1. PRINCIPES GENERAUX SUR L'EPURATION EXTRA-RENALE EN REANIMATION

1.1. L'insuffisance rénale aiguë en réanimation

1.1.1. La réanimation

1.1.1.1. Définition

Les soins de réanimation sont destinés, d'après le Code de la Santé Publique (CSP), à des patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aiguës mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance.

Cette activité est exercée dans les établissements de santé comprenant une ou plusieurs unités organisées à cette fin et pouvant assurer la mise en œuvre prolongée de techniques spécifiques, l'utilisation de dispositifs médicaux spécialisés ainsi qu'une permanence médicale et paramédicale à la disposition exclusive de l'unité.

1.1.1.2. Les scores de gravité en réanimation

L'évaluation de la gravité d'un patient de réanimation est estimée à partir de scores de gravité. Un score peut être utilisé, collectivement, pour décrire la population des patients hospitalisés dans un service donné (en vue de comparer des services), et, individuellement, comme outil d'aide à la décision.

La littérature abonde de scores dont les modalités d'élaboration, de validation et d'utilisation diffèrent. Ces scores sont établis à partir de paramètres cliniques et biologiques, corrélés statistiquement (Guidet et Aegerter, 2009).

Parmi les scores de gravité prédictifs de la mortalité, l'Indice de Gravité Simplifié II (IGS II), crée par Le Gall *et al*, est très utilisé (Le Gall *et al*, 1984). Il a été construit et validé sur une base de données nord-américaines et européennes incluant 13 152 patients de réanimation, originaires de 12 pays différents (soit 137 unités de réanimation au total). Le score est calculé à partir des données les plus péjoratives obtenues dans les 24 premières heures de l'hospitalisation en réanimation.

Il comporte 15 paramètres résumés dans le tableau 1 :

- Les variables physiologiques : l'âge, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la température centrale, la diurèse et le rapport entre la pression artérielle en oxygène (PaO_2) et la fraction inspirée en oxygène (FiO_2)
- Les variables biologiques : urée sanguine, globules blancs, kaliémie, natrémie, bicarbonates, bilirubine
- Le score de Glasgow : ce score est utilisé pour coter la sévérité initiale d'un traumatisme crânien. Il permet de décrire l'état du malade à un instant donné mais aussi de suivre l'évolution de son état de conscience. Il se compose de 3 paramètres : l'ouverture des yeux, la réponse verbale et la réponse motrice. Le score obtenu se situe entre 3 et 15 points (plus le score est important, plus la récupération sera bonne et la mortalité faible).
- Les maladies chroniques : syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), hémopathies malignes ou cancer métastaté
- Le type d'admission : le score distingue les chirurgies programmées, les chirurgies en urgence et les admissions médicales. L'admission chirurgicale concerne les patients opérés dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. La chirurgie est considérée comme non programmée et donc urgente si le malade est ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent. Elle est considérée comme programmée lorsque l'intervention est prévue au moins 24 heures à l'avance. Enfin, l'admission médicale concerne les patients non opérés dans la semaine qui précède ou qui suit l'admission en réanimation.

Tableau 1 : Indice de Gravité Simplifié II (IGS II)

Âge (en années) ☐ < 40 ☐ 40 à 59 ☐ 60 à 69 ☐ 70 à 74 ☐ 75 à 79 ☐ ≥ 80	Fréquence cardiaque (battements/min) ☐ < 40 ☐ 40 à 69 ☐ 70 à 119 ☐ 120 à 159 ☐ ≥ 160	Pression artérielle systolique (mmHg) ☐ < 70 ☐ 70 à 99 ☐ 100 à 199 ☐ ≥ 200	Température centrale (°C) ☐ < 39 ☐ ≥ 39	Rapport PaO₂/FIO₂ (mmHg) ☐ < 100 ☐ 100 à 199 ☐ ≥ 200
Diurèse (L/24h) ☐ < 0.5 L ☐ 0,5 à 0,999 L ☐ ≥ 1 L	Urée sanguine ☐ < 10 mmol/L ☐ 10 à 29,9 mmol/L ☐ ≥ 30 mmol/L ☐ < 0,6 g/L ☐ 0,6 à 1,79 g/L ☐ ≥ 1,8 g/L	Leucocytes ☐ < 1 000 /mm ³ ☐ 1 000 à 19 000 /mm ³ ☐ ≥ 20 000 /mm ³	Kaliémie (mmol/L) ☐ < 3 ☐ 3 à 4,9 ☐ ≥ 5	Natrémie (mmol/L) ☐ < 125 ☐ 125 à 144 ☐ ≥ 145
Bicarbonates (mmol/L) ☐ < 15 ☐ 15 à 19 ☐ ≥ 20	Bilirubine (si ictère) ☐ < 68,4 µmol/L ☐ 68,4 à 102.5 µmol/L ☐ > 102,6 µmol/L ☐ < 40 mg/L ☐ 40 à 59,9 mg/L ☐ ≥ 60 mg/L	Glasgow (points) ☐ < 6 ☐ 6 à 8 ☐ 9 à 10 ☐ 11 à 13 ☐ 14 à 15	Maladies chroniques ☐ Aucune ☐ SIDA ☐ Hémopathies malignes ☐ Cancers métastasés	Type d'admission ☐ Chirurgie programmée ☐ Médecine ☐ Chirurgie urgente

Chaque paramètre est ensuite décomposé en différents scores (tableau 2). A un score est attribué un poids relatif obtenu par une méthode de régression logistique.

Tableau 2 : Pondération associée aux variables constitutives de l'IGS II

Âge		Leucocytes	
< 40	0	< 1 000 /mm ³	12
40 à 59	7	1 000 à 19 000 /mm ³	0
60 à 69	12	≥ 20 000 /mm ³	3
70 à 74	15	Kaliémie	
75 à 79	16	< 3	3
≥ 80	18	3 à 4,9	0
Fréquence cardiaque		≥ 5	3
< 40	13	Natrémie	
40 à 69	2	< 125	5
70 à 119	0	125 à 144	0
120 à 159	4	≥ 145	1
≥ 160	7	Bicarbonates	
Pression artérielle systolique		< 15	6
< 70	13	15 à 19	3
70 à 99	5	≥ 20	0
100 à 199	0	Bilirubine	
≥ 200	2	< 68,4 µmol/L	0
Température centrale		68,4 à 102,5 µmol/L	3
< 39	0	> 102,6 µmol/L	8
≥ 39	3	Ou < 40 mg/L	0
Rapport PaO₂ / Fi O₂ (mmHg)		40 à 59,9 mg/L	3
< 100	11	≥ 60 mg/L	8
100 à 199	9	Glasgow	
≥ 200	6	< 6	26
Diurèse (L)		6 à 8	13
< 0,5	11	9 à 10	7
0,5 à 0,999	4	11 à 13	4
≥ 1	0	14 à 15	0
Urée sanguine		Maladies chroniques	
< 10 mmol/L	0	Aucune	0
10 à 29,9 mmol/L	6	SIDA	17
≥ 30 mmol/L	10	Hémopathies malignes	10
Ou < 0,6 g/L	0	Cancers métastasés	9
0,6 à 1,79 g/L	6	Type d'admission	
≥ 1,8 g/L	10	Chirurgie programmée	0
		Médecine	5
		Chirurgie urgente	8

La somme de chaque score définit l'IGS II et varie de 0 à 163. A chaque score est ensuite associée une probabilité moyenne de décès hospitalier obtenu à partir d'une équation logistique complexe.

Nous obtenons ainsi une courbe représentative de la probabilité de décès d'un patient en réanimation en fonction de chaque score IGS II (figure 1).

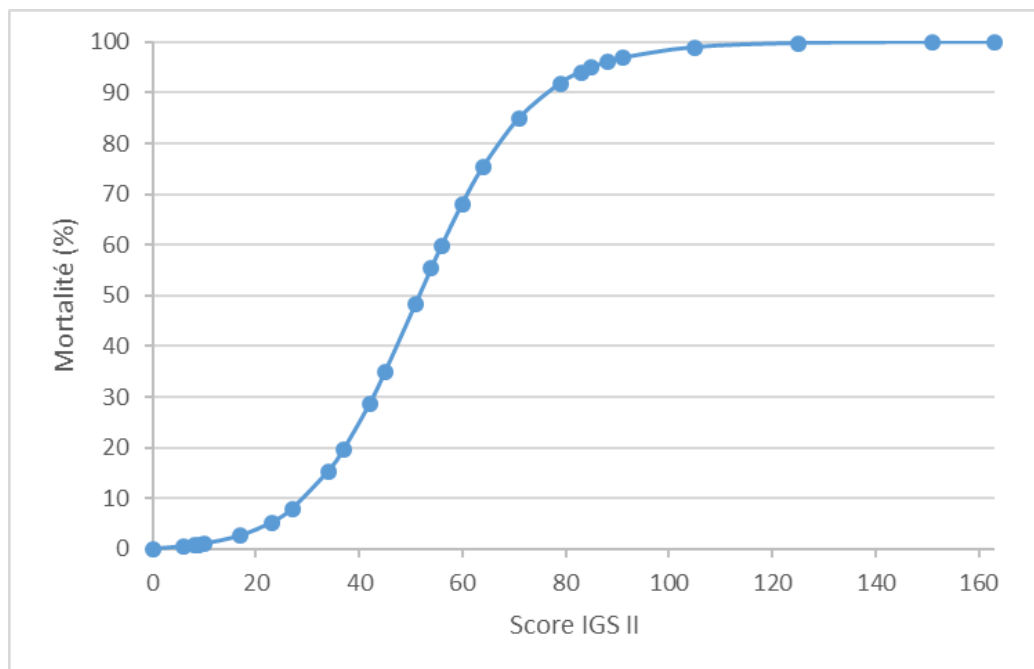


Figure 1 : Relation entre le score IGS II et la probabilité de décès hospitalier

A un score IGS II de 50 est associée une probabilité moyenne de décès hospitalier de 50%. Il apparaît que, pour les valeurs intermédiaires, une faible variation du score IGS II modifie de façon majeure la probabilité de décès.

1.1.1.3. Présentation de l'unité de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen

Le CHU de Rouen est organisé en 5 sites (le CHU Charles Nicolle et les hôpitaux de Bois-Guillaume, Boucicaut, Saint Julien et Oissel). Il présente une capacité de 2 459 lits dont 1 297 lits concernent le CHU Charles Nicolle (soit 53%). Le CHU de Rouen est organisé en 13 pôles dont 9 pôles d'activité clinique et 4 pôles d'activité médico-technique. Le pôle RAS (Réanimation, Anesthésie, SAMU) comporte 105 lits et places et comprends 4 unités de réanimation chirurgicale (dont une unité de chirurgie cardiaque, une unité neurochirurgicale, une unité de réanimation chirurgicale et une unité de réanimation pédiatrique chirurgicale).

L'unité de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen comporte 18 lits de réanimation, 4 lits de soins continus post opératoires et 1 lit de déchoquage.

L'unité reçoit principalement des patients admis :

- en période post-opératoire de chirurgie programmée lourde
- en post-opératoire de chirurgie réalisée en urgence, en présence d'une défaillance vitale
- après une prise en charge hospitalière, en présence d'une défaillance vitale

1.1.2. Définition de l'insuffisance rénale aiguë

Le rein joue essentiellement un rôle dans l'épuration du sang et dans la régulation des équilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. De par sa fonction d'épuration, il permet l'élimination des déchets de l'organisme, notamment ceux issus du métabolisme azoté tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine. C'est également une voie d'élimination pour les toxiques et pour certains médicaments. Il participe au maintien des équilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques en égalisant les entrées et les sorties d'eau, d'électrolytes (sodium, potassium, chlore...), de bicarbonates et d'acides dans l'organisme. Ceci est permis grâce à des mécanismes complexes de sécrétion et de réabsorption d'eau et d'ions le long des tubules rénaux. Enfin, le rein possède une fonction endocrine puisqu'il participe à la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO), à la fabrication de la rénine et à l'activation de la vitamine D en un métabolite actif.

L'IRA est définie par la baisse brutale et importante du débit de filtration glomérulaire (DFG). Dans les formes sévères, elle se traduit par une altération des fonctions du rein, entraînant une accumulation des produits de dégradation azotés associée à une perte des équilibres hydro-électrolytiques (hyperkaliémie, hyponatrémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, acidose métabolique...), hormonaux et osmotiques (Jacob *et al*, 2005). Cliniquement, elle peut être asymptomatique ou se manifester par une baisse ou un arrêt de l'émission urinaire (oligurie ou anurie).

Les IRA sont qualifiées de pré-rénale, rénale ou post-rénale en fonction de l'étiologie.

L'insuffisance pré-rénale (ou fonctionnelle) est liée à une hypoperfusion rénale sans lésion histologique observable. Elle est généralement liée à la prise de certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine...), à une hypovolémie vraie (déshydratation extracellulaire, hémorragie, hypotension voire état de choc) ou à une hypovolémie relative (secondaire à une insuffisance cardiaque, œdème ascitique, hypoprotidémie, hypoalbuminémie). La récupération de la fonction rénale est souvent obtenue rapidement après restauration d'une perfusion suffisante.

L'IR (ou organique ou parenchymateuse) est caractérisée par la présence de lésions anatomiques du rein qui apparaissent secondairement à une ischémie ou à une cause toxique. Il s'agit des nécroses tubulaires aiguës (NTA), des néphrites interstitielles, des glomérulonéphrites aiguës ou rapidement progressives et des néphropathies vasculaires. Les NTA représentent 80% des IR organiques. Elles sont secondaires à une ischémie (sepsis, hypovolémie, hémorragie, choc anaphylactique, choc cardiogénique), à la prise de certains toxiques et médicaments (éthylène glycol, aminoside, cisplatine) ou à une précipitation intratubulaire (hémolyse intra-vasculaire, rhabdomyolyse). Les néphropathies interstitielles sont majoritairement d'origine infectieuse (septicémie, pyélonéphrite) ou immuno-allergique. Enfin, les glomérulonéphrites aiguës et les néphropathies vasculaires ont des origines plus complexes et diverses (exemple : microangiopathie thrombotique, syndrome de Goodpasture, cryoglobulinémie...).

L'insuffisance post-rénale (ou obstructive) est provoquée par la présence d'un obstacle intratubulaire ou comprimant les voies excrétrices rénales. Les principales causes sont les lithiases urinaires et les pathologies tumorales qui compriment les uretères.

Aucun consensus n'existe vraiment pour définir l'IR en réanimation. Il existe plus de 30 classifications différentes dans la littérature mais qui sont difficilement applicables aux patients de réanimation.

Une nouvelle classification a donc récemment été décrite afin de mieux qualifier l'altération de la fonction rénale en réanimation par une définition et une gradation de sa sévérité unique et consensuelle. Il s'agit de la classification RIFLE (tableau 3). Publiée en 2004, RIFLE est l'acronyme correspondant aux 5 stades décrits d'atteinte rénale : Risk, Injury, Failure, Loss et End stage kidney disease (Bellomo *et al*, 2004). La classification est basée sur l'augmentation de la créatinémie, la baisse du DFG, la baisse de la diurèse et la durée de ces perturbations. Elle permet alors :

- de déterminer le degré d'atteinte rénale et le délai d'évolution
- d'individualiser les IRC et la nécessité de recours à l'EER.

Tableau 3 : Classification RIFLE

		Critères de filtration glomérulaire	Critères de débit urinaire (DU)
Stade R	Risk	↑ créatinine x1,5 OU DFG diminué de 25%	DU < 0,5 mL/kg/h x 6h
Stade I	Injury	↑ créatinine x2 OU DFG diminué de 50%	DU < 0,5 mL/kg/h x 12h
Stade F	Failure	↑ créatinine x3 OU DFG diminué de 75% OU créatinine sérique (SCr) > 4 mg/dL	DU < 0,3 mL/kg/h x 24h OU anurie x12h
Stade L	Loss	Persistance de l'IRA > 4 semaines	
Stade E	End stage kidney disease	Persistance de l'IRA > 3 mois = IR terminale	

Les 3 premiers stades concernent, par ordre de gravité croissante, les atteintes rénales aiguës :

- « R » correspond à un risque d'atteinte rénale
- « I » correspond à une atteinte rénale avérée
- « F » correspond à un déficit de la fonction rénale

Les 2 derniers stades décrivent des IR persistantes nécessitant une EER pendant plus de 4 semaines (stade L) et chroniques ou permanentes nécessitant le recours à l'EER pendant plus de 3 mois (stade E). Cette classification a également une valeur pronostique puisqu'elle est corrélée à la mortalité hospitalière : 15,1% pour le stade R ; 29,2% pour le stade I et 41,1% pour le stade F (Uchino *et al*, 2006).

Une classification plus récente est apparue en 2012 : la classification KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) (KDIGO, 2012 ; Vong *et al*, 2014). L'IRA est défini par :

- une augmentation de la créatinine $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ sur une période de 48 heures
- ou une augmentation de la créatinine $\geq 1,5$ fois la valeur de base sur une période de 7 jours
- ou une diminution de la diurèse de $< 0,5 \text{ mL/kg/heure}$ sur une période 6 heures.

L'atteinte rénale est classifiée en 3 stades (tableau 4) :

Tableau 4 : Classification KDIGO

Stade	Créatinine	Diurèse
1	x 1,5 à 1,9 fois la créatinémie de base ou augmentation $SCr \geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$) en 48 heures	$< 0,5 \text{ mL/kg/heure}$ en 6 à 12 heures
2	x 2,0 à 2,9 fois la créatinémie de base	$< 0,5 \text{ mL/kg/heure}$ pendant plus de 12 heures
3	x 3,0 fois la créatinémie de base ou augmentation $SCr \geq 4 \text{ mg/dL}$ ($\geq 353,6 \text{ } \mu\text{mol/L}$) Ou mise en place d'une EER Ou en pédiatrie, baisse du DFG jusqu'à $35 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	$< 0,3 \text{ mL/kg/heure}$ pendant plus de 24 heures Ou anurie pendant plus de 12 heures

1.1.3. Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë

La prise en charge des IRA associe généralement un traitement étiologique (restauration des conditions hémodynamiques, levée d'un obstacle mécanique...) à un traitement symptomatique (correction des troubles métaboliques, d'une hyperkaliémie menaçante, EER...) et de prévention des complications (infections, hémorragies digestives...). En cas de complications graves ou réfractaires à un traitement purement médical, l'instauration d'un traitement par EER est justifiée.

Il n'existe aucun consensus sur les indications imposant de débiter une EER en réanimation, mais de nombreuses études émettent des recommandations. Les critères retenus par l'une de ces études (Bellomo et Ronco, 1999) sont les suivants :

- Oligurie (volume urinaire $< 200 \text{ mL}$ dans les 12 heures précédentes) ou anurie (volume urinaire $< 50 \text{ mL}$ dans les 12 heures précédentes)
- Kaliémie $> 6,5 \text{ mmol/L}$ ou rapidement évolutive
- Acidose sévère ($\text{pH} < 7,0$)

- Urémie > 30 mmol/L
- Atteintes d'organes secondaires à une hyperurémie : encéphalopathie urémique, neuropathie ou myopathie urémique, péricardite urémique
- Dysnatrémie profonde (> 155 ou < 120 mmol/L)
- Œdème symptomatique (exemple : œdème aigu du poumon)
- Hyperthermie > 39,5°C
- Contexte d'intoxication dialysable

La présence d'un critère permet d'envisager une EER et la présence d'au moins deux critères doit faire réaliser une EER en urgence.

L'épuration devra être sevrée :

- en cas de disparition de tous les critères d'initiation de la dialyse,
- lorsque l'émission urinaire est de 1 mL/kg/h sur une période de 24 heures,
- quand un équilibre est observé entre les entrées et les sorties de fluides
- ou lorsqu'apparaissent des complications secondaires à l'EER.

La mise en œuvre précoce ou tardive de la dialyse chez des patients de réanimation influence le taux de mortalité, la durée d'hospitalisation, la durée de la dialyse et son efficacité. En effet, les études montrent une survie significativement supérieure en cas de dialyse précoce. Les critères d'initiation sont variables selon ces études :

- Urée à l'initiation < 100 mg/dL (dialyse précoce) ou > 100 mg/dL (dialyse tardive) (Carl *et al*, 2010)
- RIFLE 0 ou R (dialyse précoce) versus RIFLE I ou F (dialyse tardive) (Shiao *et al*, 2009)

L'étude de Jun *et al* rapporte également une meilleure survie en cas d'initiation précoce (Jun *et al*, 2014).

La mise en œuvre tardive prolongerait la durée de l'EER, la durée d'hospitalisation, augmenterait le risque de dépendance à la dialyse et la mortalité (Bagshaw *et al*, 2009).

1.1.4. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

L'IRA dans les services de réanimation est fréquente et en constante augmentation. Complication fréquente au cours des situations aiguës, elle constitue un évènement grave dans l'évolution des malades de réanimation. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic puisqu'elle est associée à une majoration de la mortalité estimée entre 45 et 70% (Chen *et al*, 2009 ; Uchino *et al*, 2005 ; Barrantes *et al*, 2008) ainsi qu'à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et du risque de développer une IRC (ce qui induit un recours prolongé à la dialyse avec une majoration des coûts liés à l'hospitalisation) (Oeyen *et al*, 2007 ; Korkeila *et al*, 2000 ; Bagshaw, 2006 ; Delannoy *et al*, 2009).

En réanimation, l'IRA concerne 1% des patients à l'admission et survient de façon intercurrente chez 5 à 8% des patients hospitalisés (Nash *et al*, 2002). Une étude (Mehta *et al*, 2004) rapporte que la NTA ischémique est la principale cause d'IRA en réanimation (50% dont 19% de sepsis et 20% d'hypotension). Suivent ensuite les IRA toxiques (26%) et d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique) pour 20%.

Mais, l'origine est souvent multifactorielle : sepsis, hypovolémie, médication néphrotoxique, défaillance cardiaque et chirurgie majeure sont les 5 principales étiologies retrouvées (Uchino *et al*, 2005). Il est quasiment impossible d'isoler une cause unique ce qui complexifie la prise en charge de l'IR (Liano *et al*, 1998). De plus, de nombreux autres facteurs de susceptibilité sont décrits dans la littérature : l'âge avancé, une IRC pré-existante, hypertension artérielle (HTA) avec néphropathie, les pathologies chroniques (cardiovasculaires, pulmonaires, hépatiques), le sexe féminin, le diabète, le cancer et l'anémie (Uchino *et al*, 2005 ; Case *et al*, 2013 ; KDIGO, 2012 ; Jacob et Brivet, 2005 ; Mehta *et al*, 2004). Kheterpal *et al* ont identifié 7 facteurs de risques pré-opératoires d'IRA parmi lesquels l'âge > 59 ans et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sont à risque majoritaire. Viennent ensuite la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la chirurgie en urgence, les hépatopathies, les chirurgies à haut risque et l'obésité (Kheterpal *et al*, 2007).

Parmi les patients insuffisants rénaux, 4 à 10% nécessiteront une EER (Bagshaw, 2006 ; Nisula *et al*, 2013). La nécessité de recours à une technique de suppléance rénale constitue un facteur de risque de mortalité, s'expliquant en partie par le degré de sévérité de l'IRA à ce stade (Elsevier *et al*, 2010). Par ailleurs, ces patients sont particulièrement à risque de développer une IRC (Chawla *et al*, 2011) et 13,8% d'entre eux sont toujours sous EER à la sortie d'hospitalisation (Uchino *et al*, 2005).

1.2. L'épuration extra-rénale

1.2.1. Principes généraux

L'EER est une méthode de suppléance du rein défaillant qui permet :

- de remplacer les fonctions d'épuration assumées par le rein (en particulier l'épuration des molécules issues du catabolisme azoté).
- de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique afin d'éviter les complications mettant en jeu le pronostic vital (hyperkaliémie, dysnatrémie, acidose métabolique).

Ces objectifs sont atteints grâce à la réalisation d'un échange de solutés (et éventuellement d'eau plasmatisée selon les techniques d'épuration), entre deux solutions : le sang et un liquide de dialyse appelé dialysat. Ces échanges se font au travers d'une membrane semi-perméable incluse dans un circuit extracorporel.

1.2.1.1. Les principes physico-chimiques

Les mécanismes qui régissent les échanges entre le dialysat et le sang du patient sont principalement la convection et/ou la diffusion (mais il existe d'autres mécanismes).

(a) La diffusion

La diffusion (également appelée conduction), correspond à un transfert passif et lent de solutés du sang vers le dialysat au travers d'une membrane semi-perméable de dialyse (figure 2).

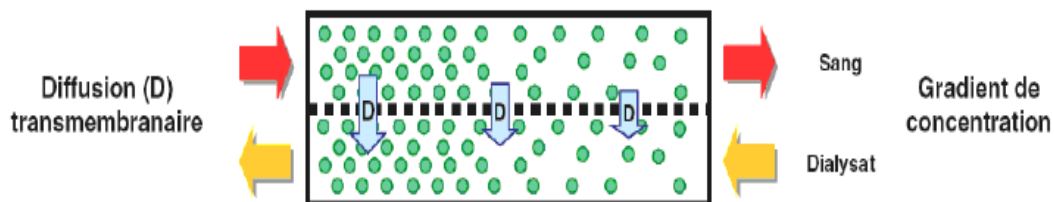


Figure 2 : Diffusion à travers une membrane semi-perméable

Des échanges s'établissent entre le sang et le dialysat pour des substances de taille inférieure à celle des pores de la membrane (molécules de petite taille). Les déchets s'accumulant ainsi dans le dialysat sont ensuite éliminés en fin de séance dans les effluents.

Les échanges entre le sang et le dialysat ne s'accompagnent pas d'un passage de solvant (c'est-à-dire d'eau plasmatique).

Les déterminants de la diffusion sont :

- le gradient de concentration du soluté de part et d'autre de la membrane : la diffusion s'effectue du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré
- le poids moléculaire : les molécules de bas poids moléculaire diffusent plus rapidement (exemple : ions, urée, créatinine)
- la résistance de la membrane : le diamètre des pores de la membrane, son épaisseur et ses propriétés physico-chimiques sont déterminants
- la liaison des solutés aux protéines plasmatiques : seul le soluté libre diffuse.

(b) La convection

La convection correspond à un transfert actif simultané de solvant et d'une fraction des solutés qu'il contient sous l'effet d'une différence de pression hydrostatique existant de part et d'autre de la membrane de dialyse (figure 3) ; une pression plus élevée dans le compartiment sanguin permet un transfert des molécules vers le dialysat.

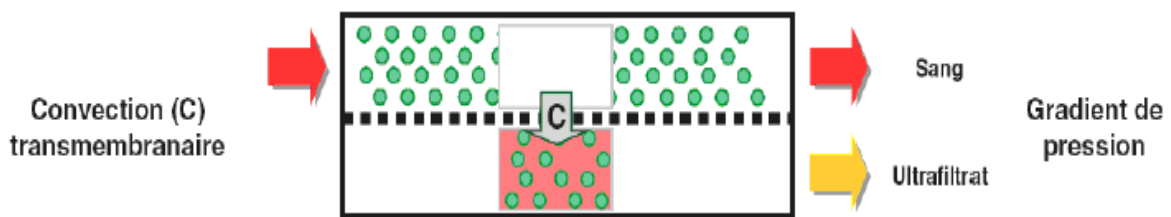


Figure 3 : Convection à travers une membrane semi-perméable

Elle permet d'épurer le sang en eau et en molécules (seules celles qui ont un poids moléculaire $< 30\,000$ Dalton traversent, soit les molécules de taille faible à moyenne). Même si elle ne permet pas l'élimination des solutés de haut poids moléculaire, la convection permet l'épuration de substances dont le gradient osmotique faible limiterait l'épuration par diffusion en raison de leur faible concentration.

L'ultrafiltration est le procédé technique qui permet de réaliser la convection à travers la membrane. Cette technique impose, pour conserver la volémie, de réinjecter au patient, un liquide de substitution équivalent au volume d'eau soustrait.

Les déterminants de la convection sont :

- le débit d'ultrafiltration : il est influencé par le débit sanguin utilisé, la perméabilité hydraulique de la membrane, de sa surface et de la pression transmembranaire.
- le coefficient de tamisage de la membrane (c'est-à-dire la perméabilité moléculaire)
- les interactions des solutés avec la membrane (charge électrique, capacité d'adsorption...).

(c) Les autres mécanismes

Deux autres mécanismes physico-chimiques existent également (figure 4) :

- L'osmose : il s'agit d'un transfert de solvant sous l'effet d'une différence de pression osmotique. Au cours de la traversée du dialyseur, la concentration en solutés du plasma augmente du fait de la perte d'eau par ultrafiltration, augmentant ainsi la pression osmotique du plasma en sortie de dialyseur. Il en résulte un appel (par osmose) d'eau et de solutés du secteur intracellulaire au secteur interstitiel et au plasma, qui restaure la volémie sanguine efficace (remplissage vasculaire) (Legrand et Journois, 2015).
- L'adsorption : ce mécanisme n'est possible qu'en présence de membranes de dialyse hydrophobes. Certaines protéines (fibrine, β 2-microglobuline, les fragments activés du complément, les cytokines telles que l'interleukine-1 et le Tumor Necrosis Factor- α) peuvent être adsorbées sur la membrane de dialyse ce qui contribue à leur extraction du sang. Ce mécanisme dépend du pH du milieu de la charge de la membrane et des solutés. Mais l'intensité de l'épuration décroît au cours de la séance à cause d'un phénomène de colmatage membranaire.

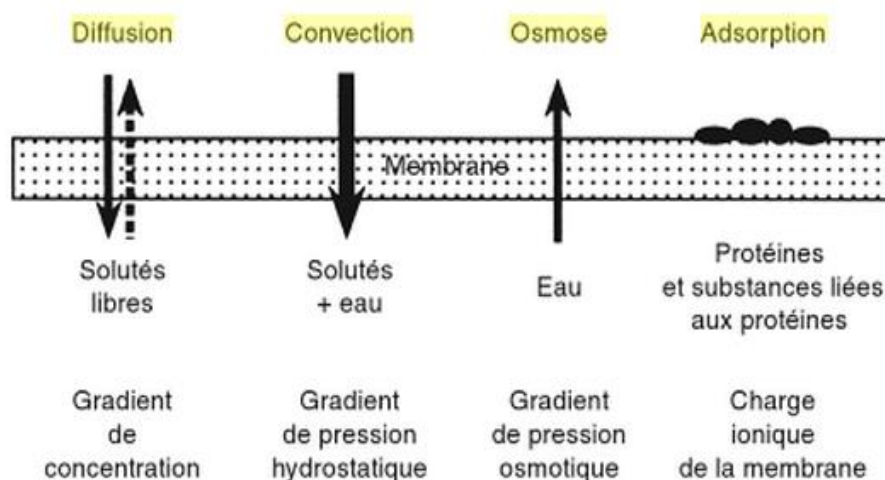


Figure 4 : Mécanismes concourant à l'extraction de solutés et/ou d'eau en EER

1.2.1.2. Le circuit général

La réalisation d'une EER impose la mise en place d'un circuit extracorporel (CEC) (figure 5). Il comprend une ligne artérielle qui achemine le sang vers le générateur de dialyse à partir de l'abord vasculaire, et une ligne veineuse qui assure le retour du sang épuré vers le patient.

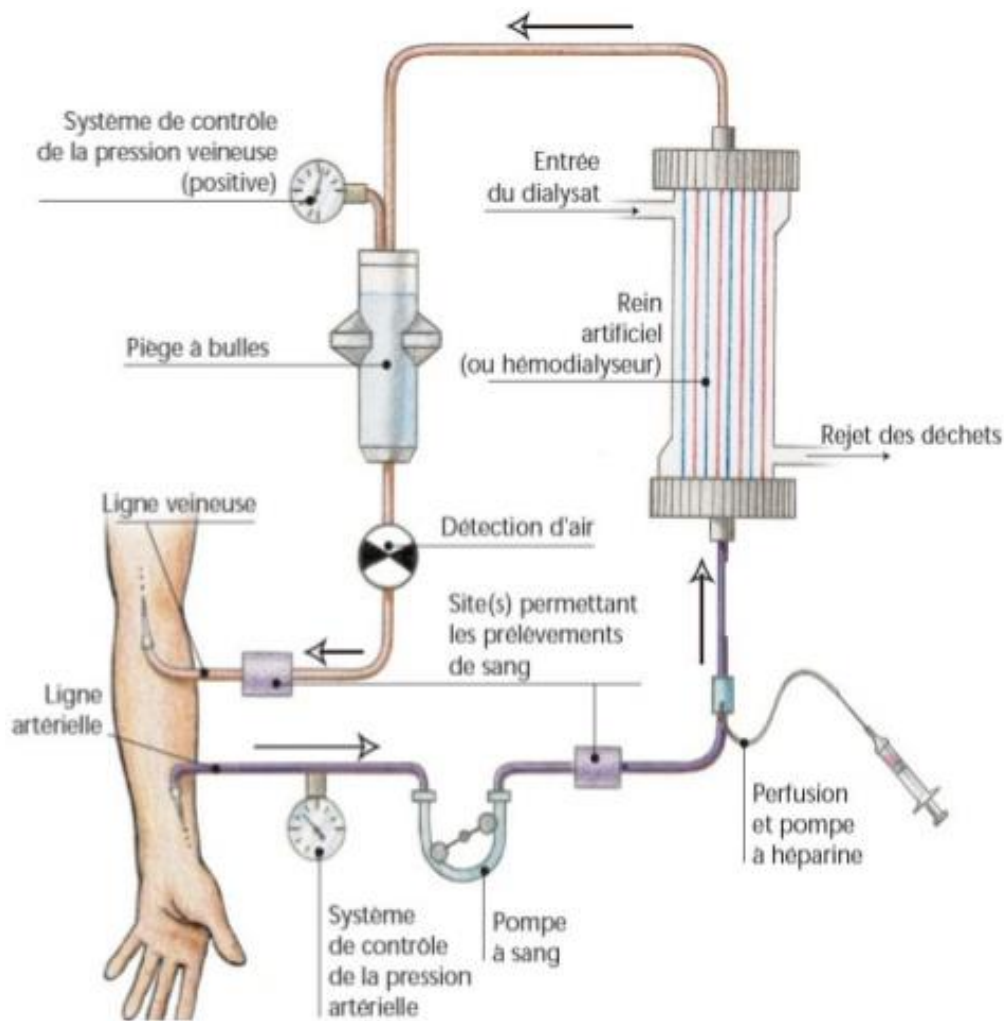


Figure 5 : Circuit général en épuration extra rénale

(a) Les voies d'abords vasculaires

L'abord veineux réalisé sur le patient doit être facilement accessible, relativement résistant pour être sollicité régulièrement et offrir un débit sanguin suffisant pour réaliser la circulation du sang dans le circuit extracorporel. Deux types d'abords existent en EER : la fistule artério-veineuse et le cathéter central.

La fistule artério-veineuse (figure 6) consiste à faire communiquer chirurgicalement une artère et une veine, généralement au niveau de l'avant-bras. Les veines sont superficielles et facilement accessibles mais leur débit est insuffisant. Les artères sont profondes et donc peu accessibles mais ont des débits élevés. La fistule artério-veineuse permet, chirurgicalement, l'anastomose entre une artère et une veine (en général au niveau radial). Cette dernière sera ainsi soumise à un débit plus élevé (300 mL/min) et va se dilater pour devenir palpable et mobilisable. De plus, la paroi de la veine artérialisée va s'épaissir progressivement permettant des ponctions répétées tout en maintenant son intégrité. L'intervention se fait sous anesthésie générale ou locale.

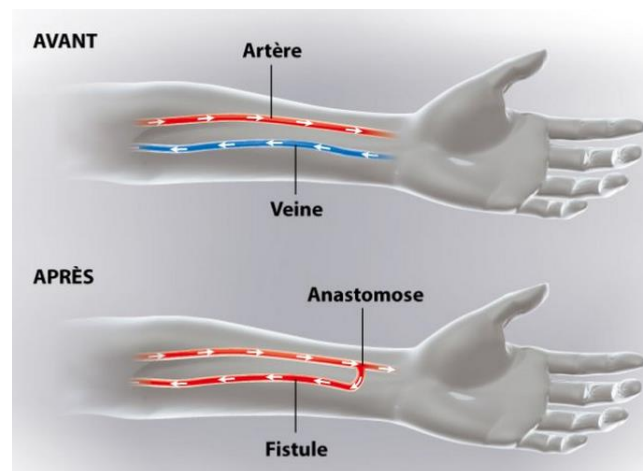


Figure 6 : La fistule artério-veineuse

La fistule est l'abord utilisé en première intention car elle offre des débits sanguins élevés, le taux de recirculation le plus bas (reflux de sang épuré vers la ligne veineuse qui diminue l'efficacité de l'épuration par dilution du sang enrichi en déchets) et la plus faible incidence

en termes de complications (hémorragie, thrombose, infection...). De plus, elle est bien tolérée par le patient, permet d'économiser son réseau veineux et peut être utilisée pendant des années si nécessaire.

Elle est cependant irréalisable dans certains cas (mauvais capital veineux, enfant de petit poids, dialyse en urgence...) et demande un délai de plusieurs mois entre la création et l'utilisation (le délai moyen est de 4 semaines pour permettre la cicatrisation de l'anastomose et la dilatation suffisante de la veine). De plus, sa mise en place impose une éducation du patient (hygiène du bras, vérification du pansement, limitation de l'exposition solaire, port de vêtements amples, limitation des chocs violents...) et des soins d'hygiène rigoureux.

En cas d'impossibilité de créer une fistule, le recours à un cathéter veineux central (figure 7) représente la meilleure alternative. Un cathéter est un tuyau en plastique souple introduit à partir d'une veine centrale facilement accessible (la jugulaire ou la fémorale en général). Il est, le plus souvent, tunnelisé afin de faire barrière à l'entrée des germes. Les cathéters sont posés sous anesthésie générale et doivent être mis en place et manipulés dans des conditions de propreté comparables à celle du bloc opératoire. Les deux principales complications rencontrées sont d'ordre infectieuses et thrombotiques. Le risque infectieux est réduit par une asepsie soignée et un contrôle visuel lors de chaque manipulation du cathéter et par un usage restreint de celui-ci à des fins de dialyse uniquement. La prévention de la thrombose entre deux séances de dialyse impose leur remplissage par une solution « verrou » anti-thrombotique.

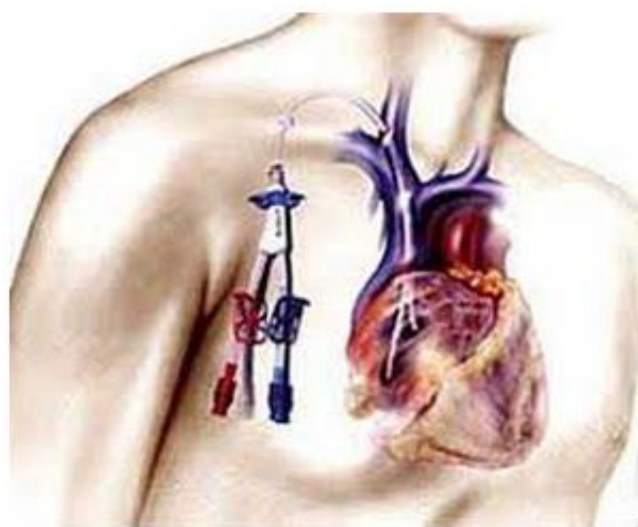


Figure 7 : Le cathéter veineux central

(b) Le circuit extracorporel

Une fois l'abord mis en place, le sang est aspiré dans le circuit extracorporel jusqu'au générateur de dialyse via une pompe à galet. La ligne artérielle véhicule le sang et comporte notamment un capteur de pression artérielle et un capteur thermique. En effet, la température joue un rôle dans la production de cytokines pro inflammatoires, lesquelles influencent la température corporelle. Une augmentation de la température du patient induit une vasodilatation avec un risque d'hypotension artérielle déjà majoré par la déplétion hydrique induite par la dialyse. Les dialysats sont ainsi plus froids pour limiter cet effet indésirable et améliorer la tolérance des séances.

Le sang arrive ensuite au niveau de la membrane de dialyse où se produisent les échanges avec le dialysat. Le sang s'enrichit en électrolytes et s'appauvrit en déchets toxiques. Il quitte alors le dialyseur pour rejoindre la ligne veineuse de retour du sang au patient tandis que le liquide effluent (dialysat enrichi en déchets) est éliminé.

La ligne veineuse comporte des systèmes sécurité de clampage de la ligne (en cas de détection de bulle d'air ou de caillots sanguins), un capteur de pression veineuse, un capteur thermique et un système de prélèvement (permettant l'administration de médicaments type érythropoïétine, vitamines, anticoagulants au patient en fin de séance).

(c) Le dialyseur

Le dialyseur, également appelé filtre, membrane de dialyse ou rein artificiel (figure 8), se compose de nombreux faisceaux de fibres capillaires creuses conditionnées dans une coque rigide. Il comporte un point d'entrée et de sortie du sang ainsi qu'un système distinct d'entrée du dialysat et un système de sortie de l'effluent. Les deux liquides circulent en sens inverse et dans deux compartiments différents : le sang circule à l'intérieur des capillaires qui baignent dans le dialysat. La surface d'échange est variable mais est généralement au maximum de l'ordre de 1 à 2 m².



Figure 8 : Représentation d'une membrane de dialyse capillaire

Il existe une grande diversité de dialyseur dont la structure et les propriétés rendent compte de leur perméabilité aux molécules et de leur biocompatibilité. Structurellement, les membranes sont d'origine cellulosique ou d'origine synthétique (polyacrylonitrile, polysulfone, polyamide, polyméthylméthacrylate).

De leur composition dépend :

- leur perméabilité aux molécules
- leur capacité d'adsorption : certaines membranes ont la propriété de permettre l'adhérence de molécules sur leur surface (il s'agit surtout de protéines de poids moléculaire élevé). Ce mécanisme participe à majorer l'épuration, mais il entraîne également un risque de colmatage membranaire perturbant les échanges ioniques.
- la biocompatibilité : les premières membranes cellulosiques présentaient l'inconvénient d'être peu biocompatibles et de provoquer ainsi une activation du système du complément doublée d'une agrégation leucocytaire et d'une leucopénie. La substitution des fonctions hydroxyles de la cellulose ainsi que l'arrivée des membranes synthétiques a permis d'améliorer la tolérance des membranes.

(d) Les dialysats

Ils ont une composition proche de celle du plasma et se composent d'électrolytes (ions sodium, potassium, calcium...) et d'un tampon (généralement le bicarbonate). La présence dans le dialysat de bicarbonate et de certains électrolytes divalents tels que le calcium et le magnésium, expose au risque de formation de précipités de carbonates. Le dialysat est ainsi acidifié afin d'éviter cette complication. En pratique, il est nécessaire d'utiliser deux types de solutés concentrés distincts pour la fabrication du dialysat : l'un se présente sous la forme de poches ou de bidons et contient les électrolytes et l'acide ; l'autre le bicarbonate qui se présente sous forme d'une poudre conditionnée en cartouche. Même si les deux solutés sont séparés géographiquement, l'acide limite les risques de précipitation lors du temps de contact bref au sein du circuit du générateur.

L'IRA entraîne généralement des modifications biochimiques telles qu'une hyperkaliémie, une hypocalcémie, une acidose, une hyperphosphatémie ou une hypermagnésémie. Toutefois, la cause de l'IRA peut modifier les désordres habituellement constatés : hyponatrémie de dilution en cas d'IR fonctionnelle, hypercalcémie dans les IR secondaires aux hémopathies (myélome multiple, lymphomes...). C'est pourquoi il existe une multitude de dialysats dont la composition quantitative et qualitative varie en fonction des besoins du patient mais également en fonction de la technique de dialyse utilisée. Des supplémentations annexes sont parfois nécessaires selon les besoins du patient. Certains dialysats peuvent les intégrer directement dans leur composition définitive ; nous les appellerons solutés d'entretien.

Les dialysats utilisés pour notre étude sont des dialysats sans calcium pour hémodialyse continue au citrate (Cf. chapitre anticoagulation). Il s'agit du dialysat « Ci-Ca Dialysate K₂[®] » (référence F00001634, laboratoire Fresenius Medical Care[®]), et du dialysat « Ci-Ca Dialysate K₄Plus[®] » (référence F00001625, laboratoire Fresenius Medical Care[®]). Ils sont conditionnés en poches de 5 litres et diffèrent par leur composition : le K₄Plus[®] contient 1,25 mmol/L de phosphate et 2 mmol/L de potassium de plus que le K₂[®] (tableau 5).

Tableau 5 : Composition des dialysats K₂[®] et K₄Plus[®]

	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ⁺⁺ (mmol/L)	Mg ⁺⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Glucose (g/L)	H ₂ PO ₄ ⁻ (mmol/L)
K ₂ [®]	133	2	0	0,75	116,5	20	1	0
K ₄ Plus [®]	133	4	0	1	117,75	20	1	1,25

Le K₂[®] étant dépourvu de potassium et de phosphate, des injections de phosphate dipotassique 17,42% (référence 9246317, laboratoire Renaudin[©]) et de chlorure de potassium 10% (référence 9269152, laboratoire Aguetant[©]) sont parfois nécessaires en cas d'hypokaliémie et d'hypophosphatémie constatées (tableau 6 et 7).

Tableau 6 : Composition de la solution de phosphate dipotassique 17,42%

	Phosphore (mmol/L)	Phosphate (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Osmolarité (mOsm/L)	pH
Phosphate dipotassique 17,42%	1 000	1 000	2 000	3 000	8 à 10

Tableau 7 : Composition de la solution de chlorure de potassium 10%

	Chlorure (mmol/mL)	Potassium (mmol/mL)
KCl 10%	1,341	1 000

1.2.1.3. Les mécanismes d'épuration extra-rénale

Selon la technique d'EER utilisée, les mécanismes impliqués dans le transport transmembranaire diffèrent.

L'hémodialyse (figure 9) est ainsi définie comme une épuration par diffusion des solutés au travers d'une membrane semi-perméable. Elle permet une épuration efficace en solutés sans retrait liquidien. Elle ne s'adresse donc pas aux patients en surcharge hydrique.

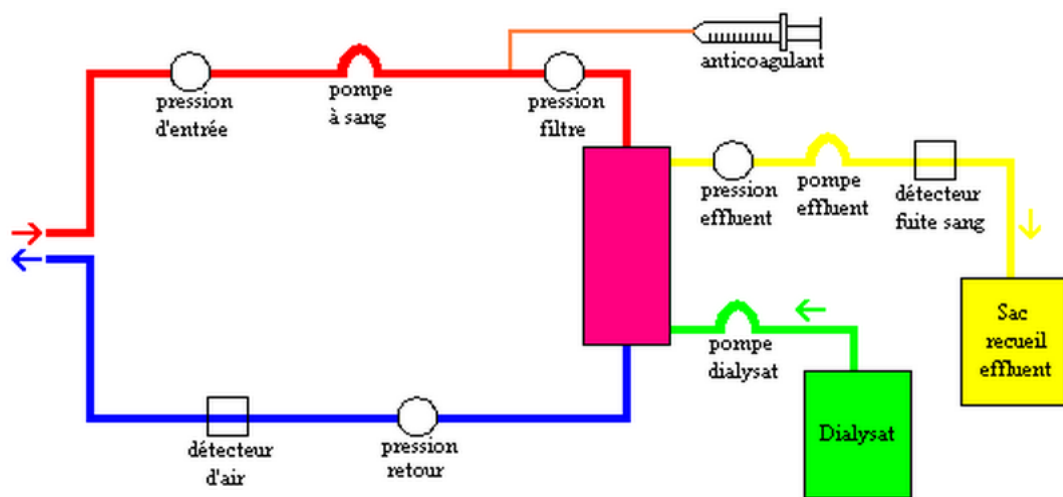


Figure 9 : Le circuit d'hémodialyse

L'hémofiltration (figure 10) fait appel au mécanisme de convection. Une dépression est appliquée sur le compartiment dialysat du filtre ce qui revient à appliquer une pression sur le compartiment sanguin (générant ainsi le gradient de pression transmembranaire).

Les pertes liquidiennes sont compensées par l'administration d'une solution stérile de substitution injectée dans le sang avant (il s'agit de la pré-dilution) ou après le dialyseur (post-dilution). La pré-dilution entraîne une dilution du sang (moindre concentration en solutés à épurer) qui diminue l'efficacité de l'épuration d'environ 20% (Brunet *et al*, 1999). Elle contribue cependant à augmenter le temps avant changement des filtres car, en diluant le sang, le risque de thrombose diminue. La post-dilution entraîne une hémococoncentration du sang dans le dialyseur majorant le risque de colmatage du filtre (Uchino *et al*, 2003). En revanche, l'efficacité d'épuration est maximale.

Les deux techniques sont utilisées mais la post-dilution est généralement privilégiée en pratique courante. La réinjection peut également être répartie en pré-dilution (1/3) et en post-dilution (2/3) ce qui semble être un bon compromis entre la qualité d'épuration et le risque de thrombose (Honore *et al*, 2008).

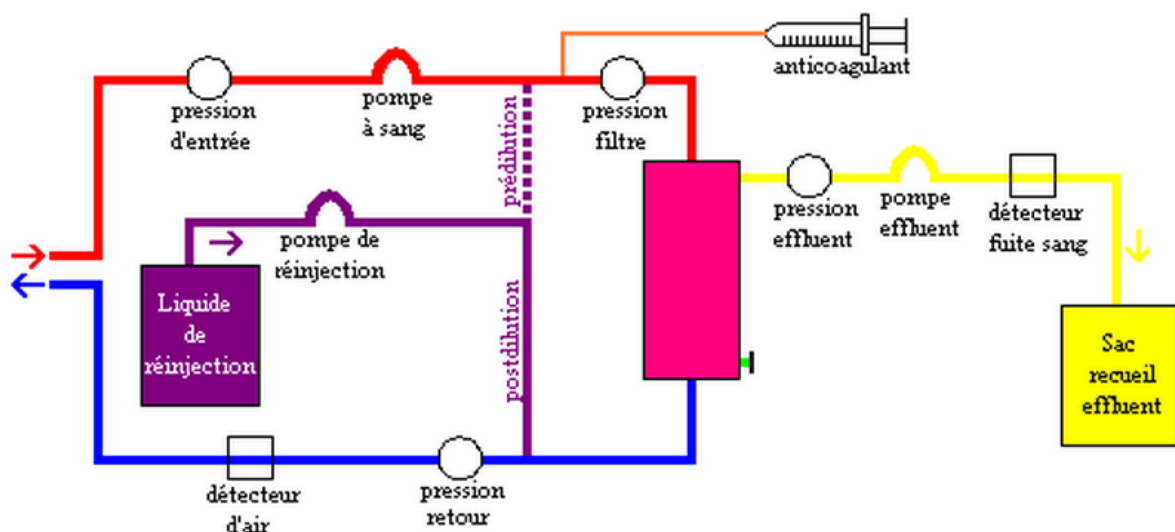


Figure 10 : Le circuit d'hémofiltration

L'hémodiafiltration (figure 11) est une combinaison de l'hémodialyse et de l'hémofiltration réalisée simultanément. Elle intervient quand le retrait de molécules de taille moyenne est insuffisant. Il est alors compensé par un retrait liquidien plus important qui permettra d'obtenir une capacité d'épuration plus importante qu'en utilisant uniquement la diffusion ou la convection.

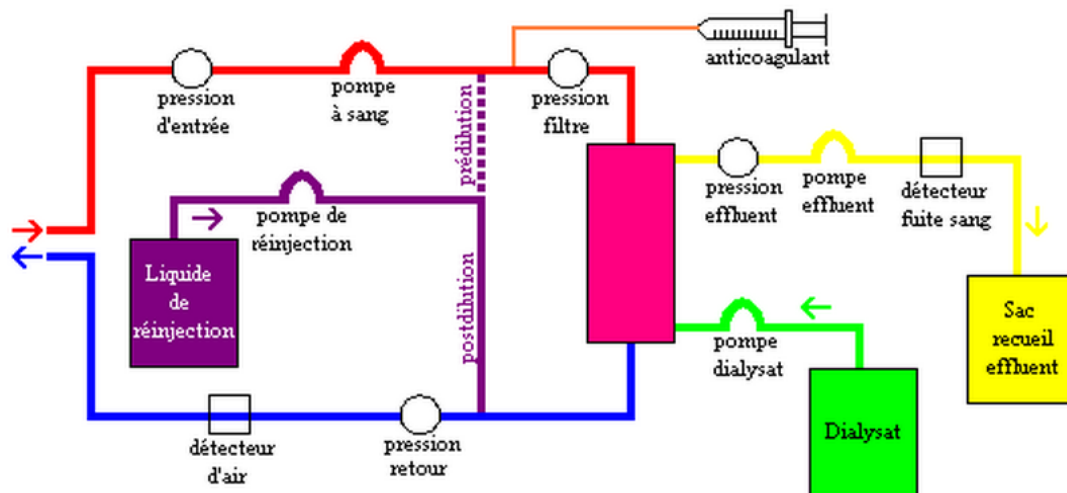


Figure 11 : Le circuit d'hémodiafiltration

1.2.2. Comparaison dialyse intermittente et dialyse continue

Les techniques d'EER sont nombreuses et se répartissent classiquement selon deux modalités : les techniques intermittentes (ou séquentielles) et les techniques continues. Si les objectifs du traitement de l'IRA sont identiques pour les deux, les indications diffèrent.

1.2.2.1. La dialyse intermittente

La dialyse intermittente est essentiellement indiquée au cours des IRA simples sans défaillance viscérale associée. Elle garde en plus des indications particulières telles que :

- La prise en charge de certaines intoxications médicamenteuse (éthylène glycol, propanol, méthanol, lithium)

- Les IRA à haut risque hémorragique avec contre-indication aux anticoagulants (sa durée brève rend plus facile la réalisation d'une épuration avec anticoagulation réduite ou sans anticoagulation dans certains cas).
- Certaines situations d'urgence survenant chez des patients hémodynamiquement stables : hyperkaliémie menaçante, acidose métabolique, hyperlactacidémie, hypercatabolisme azoté.

Les techniques intermittentes utilisent la diffusion comme principal mécanisme d'épuration. Une part de convection peut y être associée pour réaliser une perte liquidienne. Le chef de file de ces techniques est l'hémodialyse intermittente (des séances de 4 à 6 heures sont pratiquées toutes les 24 à 48 heures). L'hémodiafiltration séquentielle et l'hémodialyse quotidienne prolongée à efficacité réduite ou Sustained Low-Efficiency Daily Dialysis (SLEDD) font également partie des techniques dites intermittentes.

1.2.2.2. La dialyse continue

Les techniques d'épuration continue regroupent les EER pratiquées théoriquement 24 heures sur 24. Elles sont très utilisées pour des indications rénales et extra-rénales telles que :

- L'IRA avec instabilité hémodynamique sévère (choc cardiogénique, choc septique, syndrome de défaillance multi-viscérale)
- L'insuffisance cardiaque réfractaire aux diurétiques
- L'œdème cérébral
- L'acidose métabolique sévère
- L'encéphalopathie hépatique
- Au cours de la pancréatite nécrotico-hémorragique

Les méthodes continues disponibles sont l'hémodialyse continue veino-veineuse (ou Continuous Veno-Venous Hemodialysis CVVHD), l'hémofiltration continue veino-veineuse (ou Continuous Veno-Venous Hemofiltration CVVH) et l'hémodiafiltration continue veino-veineuse (ou Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration CVVHDF). Le choix de la

technique doit tenir compte de la disponibilité de la technique et de l'expérience médicale (aucun consensus fort) (Vong *et al*, 2014).

1.2.2.3. Comparaison des deux techniques

Différentes études ont été menées dans le but de comparer l'EER continue à l'intermittente.

Concernant les données liées à la mortalité, les études ne montrent aucune différence significative entre les 2 techniques. Les méthodologies étaient cependant critiquables (effectifs faibles, études rétrospectives, randomisation ne tenant pas compte de la gravité du patient...). Une seule étude a montré un taux de mortalité significativement supérieur chez les patients sous EER continue (Mehta *et al*, 2001). Les autres études n'ont pas montré de différence significative et portaient sur des effectifs importants avec une stratification en fonction des critères de gravités (Vinsonneau *et al*, 2006 ; Lins *et al*, 2009 ; Schefold *et al*, 2014 ; Bagshaw *et al*, 2008).

En termes de tolérance hémodynamique, la littérature montre que les techniques continues sont mieux tolérées que les techniques intermittentes. Cet avantage s'explique par le caractère progressif du contrôle volémique et métabolique (le retrait liquidien et les variations d'osmolalité sont étalés sur 24 heures, là où ils sont condensés sur 4 à 6 heures en dialyse intermittente). Les techniques continues présenteraient ainsi moins de risque d'hypotension et d'hypovolémie (Rabindranath *et al*, 2007). Les hypotensions observées en hémodialyse intermittente (HDI) sont plus fréquentes (20 à 30%) et sont responsables d'épisodes d'ischémie-reperfusion qui entretiennent ou aggravent les lésions rénales déjà observées (ce peut avoir des conséquences sur la récupération à long terme de la fonction rénale). La modification de certains paramètres permet cependant d'améliorer la tolérance. C'est le cas lors de l'utilisation d'un dialysat modérément hypotherme ou enrichi en ions sodium (Vong *et al*, 2014).

Concernant le contrôle de la balance hydro-sodée, les techniques continues présentent une meilleure gestion de celle-ci avec réduction du pourcentage de surcharge (Bouchard *et al*, 2009). En termes de contrôle métabolique et nutritionnel, l'étude d'Uchino *et al* montre qu'il est meilleur avec les techniques continues où l'adaptation de la prescription en fonction des besoins peut se faire à n'importe quel moment (Uchino *et al*, 2001). Mais étant donné la

fréquence de survenu des problèmes techniques (thrombose des circuits, mauvais débit sur cathéter...) et la fréquence des examens que le patient doit subir (imagerie, reprise chirurgicale...), l'application de la technique en continu n'est que théorique (21 heures sur 24 en pratique), ce qui peut avoir quelques répercussions sur le contrôle métabolique (Uchino *et al*, 2003). Les techniques intermittentes permettent, elles, une épuration rapide des petites molécules permettant une correction rapide des anomalies métaboliques, telles que l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique... De plus, étant donné la courte durée des séances et le débit sanguin élevé, les problèmes techniques (notamment la thrombose du filtre) sont moins fréquents.

En termes de récupération de la fonction rénale, les études sont contradictoires, ce qui ne permet pas de se prononcer sur la technique la plus efficace. Mais il semblerait que l'initiation de la dialyse sur un mode continu soit associée à une meilleure récupération rénale avec moins de risque d'évoluer vers la dialyse chronique (Ethgen *et al*, 2015 ; Schneider *et al*, 2013 ; Wald *et al*, 2014).

Enfin, le principal inconvénient des techniques continues est à la nécessité de recourir à une anticoagulation exposant le patient à un risque hémorragique. En intermittent, l'anticoagulation est limitée dans le temps, et, si le risque hémorragique est trop important, la séance peut se dérouler sans aucune anticoagulation.

1.3. L'anticoagulation en épuration extra-rénale

1.3.1. Généralités

Les techniques d'EER exposent le patient au risque de coagulation du circuit de dialyse. Les mécanismes à l'origine de la thrombose sont multiples :

- Le contact sang / matériau : le sang est exposé à des surfaces artificielles dépourvues d'endothélium et donc thrombogène par activation de la phase contact du complément.
- Les problèmes hémodynamiques (stagnation du sang dans le circuit)
- Les interférences médicamenteuses (exemple : fer)
- L'interfaces sang / air

Les conséquences d'une thrombose totale ou partielle du dialyseur sont :

- Une diminution de la dose d'épuration par diminution de la durée de traitement (la coagulation des circuits est la première cause d'arrêt de l'EER) (Legrand et Journois, 2015).
- Une augmentation des besoins transfusionnels par séquestration du sang et des facteurs de la coagulation dans le circuit de dialyse (Cutts *et al*, 2000)
- Une augmentation de la charge de soins

La mise en place d'un circuit de CEC impose donc de prévenir ce risque aux conséquences non négligeables en instaurant une anticoagulation efficace. Mais, à l'inverse, une anticoagulation excessive expose le patient à un risque hémorragique. La maîtrise des différentes techniques d'anticoagulation est indispensable pour une bonne efficacité de l'EER.

1.3.2. Les techniques d'anticoagulation

Les techniques se répartissent classiquement en deux catégories : l'anticoagulation systémique (elle concerne le circuit mais aussi le patient) et l'anticoagulation régionale (elle n'intéresse que le circuit de dialyse). Parfois, la mise en place d'une anticoagulation est une contre-indication pour le patient ; la séance d'EER est alors réalisée avec d'autres techniques mais sans recours à l'anticoagulation.

1.3.2.1. L'anticoagulation systémique

L'Héparine Non Fractionnée (HNF) reste la plus utilisée pour l'anticoagulation en EER. Son faible coût, sa bonne maîtrise par les soignants, sa courte demi-vie et la possibilité de l'antagoniser par la protamine en fait une méthode de choix. De plus, elle est métabolisée par le foie ce qui ne nécessite aucun ajustement chez le patient insuffisant rénal.

Par contre, elle expose le patient au risque de complications hémorragiques (10 à 30% des cas) et à la possibilité de survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Elle est

ainsi contre-indiquée chez les sujets ayant un risque hémorragique ou ayant déjà développé une TIH.

Différents protocoles existent :

- En dialyse intermittente : la posologie utilisée est de 100 UI/kg de poids corporel. Une injection en bolus de 2/3 de la dose est réalisée en début de séance dans la ligne « artérielle » en amont de la membrane. Le 1/3 restant de la dose est administré à mi-séance ou en continu à la seringue auto-pulsée dans la ligne artérielle.
- En dialyse continue, l'administration conventionnelle associe un bolus d'HNF (10 à 15 UI/kg) sur la ligne artérielle en amont de la membrane, suivie d'une dose d'entretien en continu de 10 à 15 UI/kg/heure avec un arrêt 30 minutes avant la fin de la séance.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont également largement utilisées. Plus simple d'utilisation, elles exposent le patient à un risque diminué de TIH. Par contre, leur demi-vie est plus longue, les possibilités d'antagonisation sont incomplètes (peu d'action sur l'activité anti-Xa), leur métabolisme est rénal et elles sont plus coûteuses.

Toutes les HBPM sont utilisables comme méthode d'anticoagulation de l'EER (Enoxaparine, Nadroparine, Daltéparine, Tinzaparine). L'Enoxaparine (Lovenox[®]) a été la première à obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication et reste une des plus utilisées.

En dialyse intermittente, la posologie recommandée est de 1 mg/kg toutes les 4 heures en début de séance sur la ligne artérielle en amont du filtre. En cas de risque hémorragique, la posologie est diminuée de moitié. L'activité anti-Xa souhaitée en l'absence de risque hémorragique doit être comprise entre 0,5 et 1 UI/mL et en cas de risque hémorragique, entre 0,25 et 0,5 UI/mL. La dose d'HBPM est alors ajustée en fonction de ces objectifs.

En dialyse continue, les posologies utilisées sont de 1 mg/kg toutes les 4 à 6 heures en l'absence de risque hémorragique et 0,5 mg/kg toutes les 4 à 6 heures en cas de risque hémorragique. La surveillance de l'activité anti-Xa est indispensable et doit se situer entre 0,25 et 0,5 UI/mL. Deux HBPM (Daltéparine et Tinzaparine) peuvent être administrées en continu à la seringue auto-pulsée sur la base de 10 à 15 U anti-Xa/heure après un bolus initial de 30 à 40 U anti-Xa/kg en début de séance.

Dans les situations à risque hémorragique modéré, la mini héparinisation est parfois utilisée. Cette technique utilise de faibles doses d'HNF ou d'HBPM :

- La mini héparinisation à l'HNF consiste à administrer au patient un bolus de 500 à 1 000 UI d'HNF en début de séance. La dose d'entretien est ensuite de 300 à 500 UI/heure en continu, à la seringue auto-pulsée.
- Pour les HBPM, le régime des mini-doses utilise une posologie de l'ordre de 0,5 mg/kg en début de séance. Cette dose sera répétée toutes les 4 à 6 heures en dialyse continue.

D'autres molécules sont utilisées en anticoagulation systémique et constituent de bonnes alternatives notamment en cas de TIH :

- Le Danaparoïde (Orgaran[®]) : cette molécule présente l'inconvénient d'avoir une $\frac{1}{2}$ vie longue (30 heures) responsable de complications hémorragiques. Même s'il existe 10% de réaction croisée avec les héparines, le Danaparoïde reste l'alternative en cas de TIH. En pratique, en dialyse intermittente, elle est administrée en 1 injection unique en début de séance sur la ligne artérielle en amont du filtre d'une dose de 30 à 40 UI/kg. En dialyse continue, la posologie est fonction du poids (2 500 UI en bolus si $> 55\text{kg}$; 2 000 UI si $\leq 55\text{kg}$) et est dégressive au fil de l'épuration en fonction de l'activité anti-Xa.
- La Lépirudine (Refludan[®]) : cette hirudine de synthèse est très utilisée chez les patients ayant présenté une TIH. Son utilisation est restreinte en cas d'IR avancée (risque d'accumulation) et son utilisation prolongée expose au risque de développer des anticorps anti-Lépirudine (avec diminution de l'élimination de la Lépirudine et majoration du risque hémorragique). En dialyse intermittente, la posologie utilisée est un bolus unique de 0,05 à 0,1 mg/kg. En dialyse continue, un bolus initial de 0,007 à 0,025 mg/kg est suivi d'une injection continue de 6 à 9 $\mu\text{g/kg/heure}$.
- La prostacycline PGI₂ : elle est indiquée dans les situations à haut risque hémorragique et lors des TIH. Elle s'administre à la posologie de 5 ng/kg/minute en IV continue et peut être augmentée par palier de 1 ng/kg/min toutes les 20 minutes sans dépasser

20 ng/kg/minute. Cependant, ce type d'anticoagulation est associé à des effets secondaires non négligeables (vasodilatation intense avec tachycardie réflexe responsable de chute tensionnelle incompatible avec les états hémodynamiques précaires des patients de réanimation). Enfin, la PGI2 est instable en solution, d'où une efficacité inconstante, son utilisation s'accompagne d'une durée de vie des circuits (< 24 heures) et son coût journalier reste élevé (200 €/jour).

1.3.2.2. L'anticoagulation régionale

L'anticoagulation régionale a pour objectif de dissocier l'anticoagulation du circuit d'EER de celle du patient ce qui permet de réduire les complications hémorragiques.

Deux techniques coexistent :

- L'héparinisation régionale : elle consiste à injecter de l'HNF sur la ligne artérielle en amont du filtre et à la neutraliser par du sulfate de protamine délivré dose pour dose dans la ligne de retour veineux. Cette technique est cependant quasiment abandonnée en raison du risque de survenue d'accident hémorragique tardif lié à la dissociation du complexe héparine / protamine secondaire à une demi-vie plus courte de la protamine. Ce relargage peut avoir lieu 2 à 10 heures après la fin de l'EER, prolongeant ainsi la période de risque hémorragique. De plus, la technique expose également à des réactions d'intolérance au sulfate de protamine.
- L'anticoagulation au citrate : son efficacité est à mettre en balance avec sa mise en application qui est contraignante : surveillance biologique étroite pour prévenir les effets indésirables, formation et entraînement du personnel et rédaction d'un protocole d'utilisation. Cette technique sera expliquée plus en détail dans la suite de ce travail (cf paragraphe 1.3.3.).

1.3.2.3. Les alternatives à l'anticoagulation

La dialyse sans anticoagulation consiste à prévenir la thrombose du circuit de dialyse par des rinçages fréquents éventuellement couplés à une pré-dilution du sang à l'aide de sérum physiologique pour en chasser les thrombus en formation. Elle nécessite des débits sanguins importants de l'ordre de 300 mL/min. Elle est essentiellement utilisée chez les patients à haut risque hémorragique (Schwab *et al*, 1987) et en dialyse intermittente pour de courtes séances. En dialyse intermittente, la CEC est lavée par 150 à 200 mL de sérum salé isotonique toutes les 15 à 20 minutes qui seront éliminés dans les effluents.

En dialyse continue, le sang est pré-dilué (1 à 2 L/heure) (Tan *et al*, 2000) et le rinçage se fait avec des volumes de 50 à 200 mL/heure de sérum salé isotonique.

Ces techniques sont particulièrement lourdes et nécessitent une surveillance permanente. Des études ont cependant montré leur inefficacité : la dilution (Klingel *et al*, 2004) ou le rinçage intermittent (Sagedal *et al*, 2006) ne réduisent pas l'activation de la coagulation dans le circuit (risque > 25% de thrombose prématuré du circuit pour des séances d'EER de moins de 4 heures en l'absence de déficit de la coagulation) (Glaser *et al*, 1980).

La seconde alternative consiste à utiliser des membranes fixant l'héparine ou sur lesquelles sont déjà greffées des molécules d'héparine.

Le premier phénomène appelé « priming » permet la fixation d'héparine sur la membrane du dialyseur. La membrane étant très électropositive, elle neutralise partiellement les radicaux sulfate électronégatifs de l'héparine. La fixation de l'HNF se fait lors du rinçage de la CEC avec du sérum physiologique contenant 5 000 UI d'HNF par litre (Lavaud *et al*, 2003).

L'évolution récente sur ces membranes consiste à greffer des molécules d'héparine sur la face « sang » de la membrane (3 000 UI/m²). Aucun relargage d'héparine n'a été observé durant l'amorçage ou le rinçage du dialyseur, ni pendant la séance de dialyse.

Ces membranes présentent cependant l'inconvénient de ne pas protéger le reste du circuit de dialyse qui reste exposé au risque de thrombose.

1.3.3. Focus sur l'anticoagulation au citrate

1.3.3.1. Généralités

La première description de l'utilisation d'une anticoagulation régionale par le citrate (ARC) remonte au début des années 1960 (Morita *et al*, 1961). La technique a été utilisée pour la première fois en 1983 en hémodialyse conventionnelle et en 1990 pour les techniques continues en réanimation (Mehta *et al*, 1990).

La technique a eu du mal à se développer et a longtemps été considérée comme complexe et dangereuse. Sa diffusion en pratique clinique fut largement limitée par l'absence de machines d'EER permettant une administration sécurisée. Ainsi, à la fin des années 2000, cette technique était utilisée par moins de 10% des réanimateurs (Ricci *et al*, 2006) et chez moins de 10% des patients (Uchino *et al*, 2007).

Récemment, les dernières générations de moniteurs d'EER ont suscité, grâce à la sécurisation et la simplification qu'ils permettent, un réel gain d'intérêt pour cette technique. Ces améliorations n'ont cependant pas résolu le fait que le citrate peut induire de nombreux effets indésirables d'ordres métaboliques.

1.3.3.2. Mécanisme d'action

Le citrate est un anion trivalent (figure 12). Son action anticoagulante réside dans sa capacité à chélater le calcium ionisé pour lequel il dispose de deux sites de liaisons ioniques (2 moles de citrate pour 3 moles de calcium).

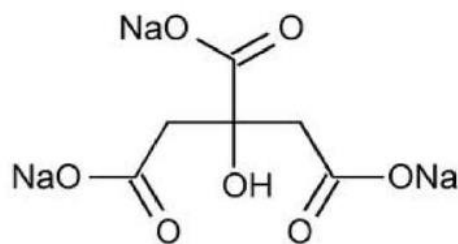


Figure 12 : Le citrate $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$

Le calcium ionisé est un élément essentiel de plusieurs processus biologiques. Il intervient notamment :

- dans la cascade de la coagulation où il permet l'activation des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X et XIII ainsi que la conversion du fibrinogène en fibrine (figure 13)
- dans l'activation et l'agrégation des plaquettes
- ainsi que dans la voie alterne du complément.

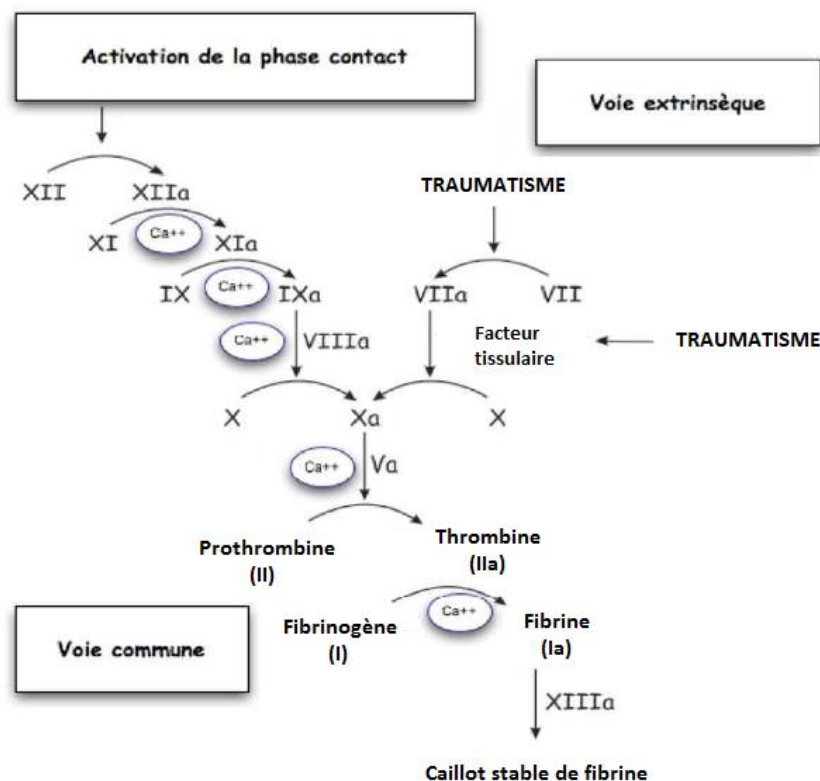
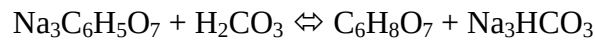


Figure 13 : Le citrate, cofacteur essentiel de la coagulation

La formation de complexes stables calcium - citrate diminue la quantité de calcium ionisé dans le circuit de dialyse, inhibant ainsi l'hémostase ainsi que les interactions entre la membrane de dialyse et les éléments sanguins.

Le citrate injecté dans le circuit est ensuite éliminé en deux temps. Premièrement, grâce à leur faible poids moléculaire, les complexes calcium - citrate sont en partie éliminés dans l'effluent au niveau de la membrane de dialyse (20 à 40% en épuration continue). Cela

implique, pour maintenir la calcémie du patient et éviter l'hypocalcémie, de restituer le calcium éliminé (il en est de même pour le magnésium qui est également chélaté par le citrate). Secondairement, le reste du citrate injecté est administré au patient et est rapidement métabolisé par le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs) au niveau du foie, des muscles et du cortex rénal sous la forme de calcium et de trois molécules de bicarbonate de sodium par molécule de citrate métabolisé :



1.3.3.3. Indications

La dialyse au citrate est réservée aux patients à haut risque hémorragique en cas de contre-indication à l'héparine, c'est-à-dire chez les patients présentant :

- Une hémorragie active en cours
- Un risque hémorragique élevé : poly-traumatisme récent avec lésions potentiellement hémorragiques, neurochirurgie récente
- Une hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel du patient : hémorragie cérébrale récente
- Une TIH

1.3.3.4. Avantages de la technique

Le principal avantage du citrate est de permettre une anticoagulation régionale efficace, sans anticoagulation du patient. Cela en fait une technique de choix pour certains patients (haut risque hémorragique, antécédents de TIH) et permet également une épargne transfusionnelle. En effet, comparativement à l'HNF et aux HBPM, le citrate permet de diminuer significativement les épisodes hémorragiques (Hofbauer *et al*, 1999 ; Kutsogiannis *et al*, 2005 ; Betjes *et al*, 2007) ainsi que le nombre de culots globulaires transfusés (Monchi *et al*, 2004 ; Betjes *et al*, 2007 ; Kalb *et al*, 2013).

Selon certaines études, le taux de mortalité ne diffère pas significativement chez les patients traités par HNF ou par citrate (Schilder *et al*, 2014 ; Hetzel *et al*, 2011). Dans une autre étude, le citrate réduirait la mortalité en comparaison à la Nadroparine (48% de mortalité à 3 mois dans le groupe citrate versus 63% dans le groupe héparine, $p = 0,03$) (Oudemans-Van-Straaten *et al*, 2010) et notamment chez les patients souffrant de sepsis, de défaillances multiviscérales ou ayant subi une chirurgie lourde (ceci laisse suggérer une interférence possible du citrate avec l'inflammation). Dans cette même étude, le citrate apparaît comme plus sécurisant à utiliser car seuls deux patients (sur 97 ayant reçu du citrate) ont interrompu la dialyse à cause d'effets indésirables survenus (contre 20 patients sur 103 sous Nadroparine, $p < 0,001$). Par ailleurs, le citrate réduirait aussi la fréquence des thrombopénies et des instabilités hémodynamiques en comparaison à de faibles doses d'héparine et de prostacycline (Balik *et al*, 2005).

L'anticoagulation au citrate permet d'augmenter significativement le temps avant changement des circuits comparativement aux HNF (Hofbauer *et al*, 1999 ; Betjes *et al*, 2007 ; Monchi *et al*, 2004 ; Kutsogiannis *et al*, 2005) et ce en limitant la formation du thrombus ou les phénomènes d'accrétion de l'hémofiltre (Hofbauer *et al*, 1999). Pour exemple, une étude a montré que la péremption du circuit (> 72 heures) était atteinte dans 59% des cas dans le groupe citrate contre 10% dans le groupe héparine (Bagshaw *et al*, 2005). Ainsi, la réduction des périodes « sans épuration » et la préservation des propriétés de la membrane pourrait permettre d'augmenter la dose effective d'épuration et de diminuer les coûts liés aux changements des circuits.

1.3.3.5. Inconvénients de la technique

Le recours à une anticoagulation au citrate impose l'utilisation d'un dialysat sans calcium pour éviter toute complexation avec le citrate. La mise en œuvre est également plus difficile : l'administration du citrate doit se faire sur la ligne artérielle tandis que la supplémentation en calcium doit se faire sur la ligne veineuse pour restaurer la calcémie du patient. L'administration de calcium doit être contrôlée afin d'éviter une hypercalcémie. L'ajustement de l'administration du citrate est basé sur le dosage de la calcémie ionisée du patient et sur le dialyseur (calcémie « machine »). Ceci est responsable d'une charge de travail plus importante pour le personnel soignant et donc d'un coût global plus important.

Une anticoagulation régionale au citrate peut provoquer des complications métaboliques multiples imposant une surveillance biologique stricte et régie par un protocole de service. La calcémie ionisée machine et systémique, l'équilibre acide-base (pH, réserve alcaline) et l'ionogramme sanguin (sodium, chlorure, magnésium et calcium) devront être surveillés quotidiennement (au minimum deux bilans par jour).

Enfin, des perturbations métaboliques peuvent apparaître. Des hypernatrémies sont possibles en cas d'utilisation de solutés concentrés de citrate trisodique. La production de trois molécules de bicarbonate par molécule de citrate métabolisée expose le patient au risque d'alcalose métabolique. Le citrate ayant un pouvoir complexant, il peut induire une hypomagnésémie ou une hypocalcémie. Enfin, en cas de métabolisme insuffisant du citrate (exemple : insuffisance hépatique (IH), cirrhose décompensée), celui-ci peut s'accumuler entraînant ainsi une acidose métabolique. Les études apparaissent tout de même rassurantes car, dans l'ensemble, si la surveillance est suffisante, les paramètres sont rétablis rapidement et sont ainsi sans conséquence pour le patient (Kalb *et al*, 2013 ; Morgera *et al*, 2009). Les complications demeurent rares mais certainement plus fréquentes que sous HNF (Betjes *et al*, 2007).

1.3.3.6. Contre-indications

L'insuffisance hépatocellulaire ou la cirrhose décompensée sont des contre-indications formelles à l'utilisation du citrate. En effet, l'absence de métabolisation du citrate par le foie conduit à son accumulation dans l'organisme générant une acidose métabolique sévère et une hypocalcémie profonde.

Il est possible d'utiliser le citrate chez les patients présentant une cirrhose non décompensée à condition de renforcer la surveillance biologique afin de déceler une accumulation plasmatique éventuelle de citrate.

Il en est de même dans les états de choc sévères avec défaut de perfusion musculaire (les muscles étant l'autre voie métabolique du citrate, le risque d'accumulation est présent) ou en cas d'hypoxémie sévère.

1.3.4. Choix thérapeutique de l'anticoagulant

En général, il convient d'utiliser préférentiellement la technique d'anticoagulation la plus simple, pratiquée couramment, ayant peu d'effets secondaires, la moins onéreuse et la plus efficace en termes d'épuration et de durée d'utilisation du dialyseur ou du filtre utilisé. La prescription d'une anticoagulation découle toujours des réponses apportées aux 3 questions suivantes :

- Durée de la dialyse : intermittente (courte) ou continue (longue) ?
- Existe-t-il un risque hémorragique chez le patient ?
- Existe-t-il une contre-indication formelle à l'utilisation de l'HNF ?

Plusieurs situations coexistent en fonction des réponses aux questions.

S'il faut réaliser une séance d'EER de durée courte et qu'il n'y pas de risque hémorragique ni de contre-indication à l'utilisation de l'HNF, cette dernière sera privilégiée.

Si la séance doit être longue, il faut choisir préférentiellement un anticoagulant à demi-vie brève, s'accumulant peu dans l'organisme, et pouvant se neutraliser dans le cas où une complication hémorragique surviendrait ou si un examen invasif doit être rapidement réalisé. Dans ce cas, l'HNF à posologie ajustée et le citrate répondent à ces critères.

Enfin, en cas de risque hémorragique non létal, le citrate sera privilégié en raison de sa supériorité démontrée. Le recours à l'HNF est possible avec des adaptations : posologies ajustées, mini-doses, fixation sur la membrane de dialyse. Les HBPM, le Danaparoïde et l'héparinisation régionale seront utilisés avec précaution.

En cas de risque hémorragique létal et dans les rares cas où l'HNF est strictement contre-indiquée (TIH active), il faut effectuer les séances d'EER sans anticoagulant (rinçages) et ce d'autant plus que la durée de la séance est courte. En cas d'épuration de longue durée, le citrate est utilisé préférentiellement au Danaparoïde et à la Lépirudine en dehors d'une IH.

Les généralités étant exposées, la seconde partie présente l'étude menée en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen, afin de déterminer la place des solutés d'entretien dans la prise en charge des patients sous EER continue avec anticoagulation au citrate.

2. ETUDE SUR LA PLACE DES SOLUTES D'ENTRETIEN EN EPURATION EXTRA-RENALE CONTINUE AU CITRATE EN REANIMATION CHIRURGICALE AU CHU DE ROUEN

2.1. Introduction

Le dialysat utilisé en EER continue au citrate en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen est le K₂[®] (laboratoire Fresenius Medical Care[®]). L'absence de phosphate dans sa composition et la présence de seulement 2 mmol de potassium imposent des supplémentations fréquentes pour ajuster la kaliémie et la phosphatémie des patients. En plus du risque infectieux lié à l'administration et du risque d'erreur d'administration, ces injections représentent une charge de travail et de surveillance importante pour le personnel médical.

De nombreuses études (Chua *et al*, 2013 ; Troyanov *et al*, 2004 ; Broman *et al*, 2011) présentent l'intérêt des poches de dialyse supplémentées en potassium et en phosphate, notamment en termes de réduction des complications liées à la dialyse (moins d'hypophosphatémie et moins d'hypokaliémie). Un nouveau dialysat de ce type, le K₄Plus[®] (laboratoire Fresenius Medical Care[®]) a été récemment référencé, en décembre 2015, au CHU de Rouen. Il possède 1,25 mmol de phosphate et 2 mmol de potassium en plus du K₂[®] tout en conservant les autres électrolytes en proportions égales (sodium, calcium, magnésium, chlorure...). Il ne remplace pas le K₂[®] mais intervient en relai de celui-ci chez des patients dont la kaliémie et la phosphatémie sont équilibrées et qui nécessitent, de par leur gravité, une poursuite de l'épuration.

Ce travail s'intéresse à la prescription du dialysat K₄Plus[®] dans les premiers mois suivants son référencement dans l'établissement. L'objectif est d'évaluer sa place dans la prise en charge des patients dialysés en continu en réanimation chirurgicale ainsi que le coût, après s'être assuré que les populations et les paramètres liés à la dialyse sont comparables.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Présentation de l'étude et inclusion des patients

Cette étude non interventionnelle, comparative et monocentrique a été conduite dans le service de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen. La période d'étude s'étend de septembre 2014 à août 2016 inclus soit 24 mois. Le dialysat à l'étude (K₄Plus[®]) ayant été introduit en décembre 2015, tous les patients dont le séjour est antérieur à cette date constituent la cohorte contrôle dite « avant » ; les patients dont le séjour est postérieur à la date, et ayant pu bénéficier du nouveau dialysat, constituent la cohorte « après ». Cette dernière se compose de 2 sous-groupes : les patients n'ayant pas bénéficié du nouveau dialysat malgré sa mise à disposition (ceux sous K₂[®]) et ceux qui en ont bénéficié (« K₄Plus[®] seul » ou « K₂[®] et K₄Plus[®] »). Le recrutement a été rétrospectif pour les patients composant la cohorte « avant » et prospectif pour les patients de la cohorte « après ».

Les patients traités par EER continue pendant la période ont été recherchés à l'aide de la base de données du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI). A chaque fin de séjour, toutes les informations figurant dans le compte-rendu de sortie du patient sont codées à l'aide d'outils :

- les diagnostics médicaux (diagnostic principal, relié et associé) sont codés à l'aide de la Classification Internationale des Maladies X^{ème} version (CIM-10),
- les actes sont codés à l'aide de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM),
- les informations médicales (âge, poids...) et non médicales (mode d'entrée et de sortie, numéro d'identification du patient...).

Le PMSI permet ensuite de classer le séjour du patient dans un Groupe Homogène de Malades (GHM) en fonction du codage. A un GHM est associé un tarif opposable appelé Groupe Homogène de Séjour (GHS) permettant le financement du séjour : à chaque GHS est annexé une borne basse et une borne haute de durée de séjour ainsi qu'un forfait journalier.

Le code JVJF005 (« Epuration extrarénale par hémodialyse, hémodiafiltration ou hémofiltration continue pour insuffisance rénale aiguë, par 24 heures ») concerne les patients sous EER continue. Une extraction à partir de ce codage a été réalisée parmi les patients de

réanimation chirurgicale du CHU de Rouen. Dans la mesure où il correspond à une dialyse pour IRA, le code ne permet pas d'ouvrir droit à un forfait supplémentaire (seuls les codes faisant référence à une dialyse pour IRC ouvrent droit à un forfait supplémentaire).

Le seul critère d'inclusion est l'initiation d'une EER au citrate (les patients sous EER continue à l'héparine sont exclus). Si le patient séjourne plusieurs fois dans la même unité de réanimation chirurgicale, il y aura autant d'inclusions que de séjours.

2.2.2. Fiche de recueil

La fiche de recueil de données se compose de 3 grandes parties (annexe 1) :

- Les données démographiques liées au patient
- Les données liées au séjour
- Les données liées à la dialyse

Les informations liées aux coûts sont déduites de certaines informations recueillies.

2.2.2.1. Les données démographiques liées au patient

L'identification du patient (nom, prénom, date de naissance, sexe, poids et taille à l'admission, date si décès), le score IGS II, le motif d'hospitalisation et les comorbidités sont relevés. L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé à partir de la taille et du poids du patient ($IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$).

Les motifs d'hospitalisation sont divisés en trois catégories : admission en chirurgie programmée, en chirurgie urgente ou médecine.

Les comorbidités sont catégorisées de la façon suivante : tabagisme, alcoolisme, BPCO, HTA, antécédents de cancer, comorbidités cardiaques, diabète (de type 1 ou de type 2), AOMI, obésité, dyslipidémie et comorbidités rénales préexistantes. Le nombre de comorbidités par patient est ainsi obtenu.

La plupart des informations sont recueillies à partir du compte-rendu de sortie du patient extrait du logiciel informatique CDP2[®]. Le détail du score IGS II figure dans le dossier patient. Il permet notamment d'identifier le type d'admission qui est un des critères de calcul du score. L'IMC calculé témoigne de l'obésité (un IMC > 30 est utilisé comme valeur seuil).

2.2.2.2. Les données liées au séjour

Elles comprennent l'unité d'hospitalisation, le numéro de séjour du patient, la date d'entrée et de sortie du service de réanimation chirurgicale et la date de début et de fin de mise sous ventilation mécanique. Ces données figurent dans le compte-rendu de sortie du patient. En l'absence d'informations, elles ont été recherchées dans le cahier des observations médicales journalières.

La date de fin de séjour correspond à la date de transfert du patient dans une autre unité ou à la date de décès.

Quant au calcul de la durée de ventilation mécanique, si le patient arrive en réanimation déjà intubé, la date d'entrée en réanimation chirurgicale est retenue comme date d'initiation. De la même façon, la date de transfert ou de décès du patient est retenue comme date d'extubation en l'absence de données. En cas de ré-intubation du patient durant le séjour, la durée totale correspond à la somme des périodes d'intubation.

2.2.2.3. Les données liées à la dialyse

Ces données concernent la maladie rénale et les informations relatives à la séance d'épuration.

La maladie rénale est classifiée en :

- nécrose tubulaire aiguë,
- insuffisance rénale aiguë sur terrain d'insuffisance rénale chronique
- insuffisance rénale chronique terminale.

Il s'agit des trois principales causes d'insuffisance rénale dans le service de réanimation chirurgicale.

Les données liées à la dialyse sont séparées en 3 temps :

- à l'initiation de la dialyse
- en cours de dialyse
- et en fin de dialyse.

Au moment de débiter la dialyse, la date de début de dialyse permet de déduire le délai d'initiation de la dialyse par rapport à l'admission du patient. Les paramètres biologiques et de réglages du générateur de dialyse sont également relevés. La biologie du patient est extraite du logiciel CDP2[®] et comprend le pH, la kaliémie (mmol/L), la natrémie (mmol/L), la phosphorémie (mmol/L) et la réserve alcaline. Les normes utilisées sont celles du CHU : 7,35 à 7,45 pour le pH, 3,6 à 4,6 mmol/L pour la kaliémie, 135 à 145 mmol/L pour la natrémie, 0,87 à 1,50 mmol/L pour la phosphorémie et 22 à 30 pour la réserve alcaline. Les valeurs biologiques retenues sont celles précédents l'initiation de la dialyse. En l'absence de données pour certains paramètres, la valeur la plus récente dans les 24 heures précédant la dialyse est utilisée. L'absence de données au-delà de 24 heures est comptabilisée comme donnée manquante. Les valeurs concernant le réglage initial du générateur de dialyse sont également relevées notamment le débit du dialysat à l'initiation (mL/heure) et le débit sanguin (mL/minute). Ces paramètres sont notés sur les fiches de prescription journalière des paramètres de dialyse (annexe 2) et sont fonction du poids du patient (annexe 3).

Concernant les données en cours de dialyse, le volume (en litre) de dialysat utilisé (K₂[®] pour la cohorte « avant » ; K₄Plus[®] ± K₂[®] pour la cohorte « après ») est calculé en tenant compte des modifications du débit du dialysat prescrit et des interruptions de séance (passage au bloc opératoire pour chirurgie, problème technique, alarmes...). Ces périodes sans dialyse sont quantifiées et qualifiées de « down-time ». Elles permettent d'en déduire le temps effectif de dialyse. Les volumes de dialysat sont arrondis aux 20 litres supérieurs. En effet, les dialysats étudiés sont conditionnés en poche de 5 litres et sont posés 4 par 4. Ils sont non réutilisables dès que les poches sont percutees (le coût est alors identique qu'elles soient consommées entièrement ou partiellement).

Dès que le dialysat K₂[®] est prescrit, une supplémentation en potassium et en phosphate est possible. Les volumes (en millilitres) de phosphate dipotassique 17.42% et de chlorure de

potassium 10% sont calculés en tenant compte des modifications de prescription. Comme pour les dialysats, les volumes sont arrondis aux 10 millilitres supérieurs (multiple du conditionnement).

Les différentes complications liées à la dialyse (dyscalcémies, hypernatrémie, alcalose métabolique, dyskaliémie, dysphosphorémie et accumulation de citrate) sont également relevées. Les valeurs seuils retenues sont celles utilisées au CHU de Rouen :

- Hypocalcémie : calcémie ionisée < 1,10 mmol/L
- Hypercalcémie : calcémie ionisée > 1,20 mmol/L
- Hypernatrémie : natrémie > 146 mmol/L
- Alcalose métabolique : réserve alcaline > 30 (la réserve alcaline est proportionnelle à la quantité de bicarbonates présente dans l'échantillon sanguin).
- Hypokaliémie : kaliémie < 3,6 mmol/L
- Hyperkaliémie : kaliémie > 4,6 mmol/L
- Hypophosphorémie : phosphorémie < 0,87 mmol/L
- Hyperphosphorémie : phosphorémie > 1,50 mmol/L
- Accumulation de citrate : elle sera suspectée en présence :
 - D'une acidose métabolique à trou anionique (TA) augmenté. Le TA est calculé de la façon suivante : $TA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Il sera considéré comme augmenté à partir d'une valeur seuil de 12.
 - D'une augmentation du calcium total > 3 mmol/L
 - D'une augmentation du ratio calcium total / calcium ionisé > 2,5

Le nombre de valeurs biologiques en dehors des bornes pendant la période de dialyse (down-time compris) est comptabilisé à l'aide du logiciel informatique CDP2[®]. La cotation a été arrondie à une complication par jour que le patient ai fait un ou plusieurs épisodes dans la journée. Nous obtenons ainsi un nombre de complications exprimé en jour qui sera rapporté à la durée totale de dialyse pour obtenir le nombre de complication par jour de dialyse.

En fin de dialyse, sont relevés la date de fin de dialyse, le nombre de circuits consommés (et donc la durée moyenne d'un circuit par rapport au temps effectif de dialyse) et la mise en place éventuelle d'un relai par dialyse intermittente en sortie de réanimation.

La durée totale de la dialyse correspond :

- soit à la durée de mise sous K₂[®] pour les patients de la cohorte « avant »
- soit à la somme des durées de mise sous K₄Plus[®] et/ou K₂[®] pour les patients de la cohorte « après ».

La durée effective de dialyse s'obtient en retirant la durée des down-time de la durée totale de dialyse. Le nombre de circuit consommés figure sur les fiches de suivi quotidien des paramètres de dialyse. Le changement de circuit y est écrit de façon manuscrite ou signifié par la présence d'une étiquette de traçabilité. Enfin, la nécessité de relai par une dialyse intermittente est précisée dans le compte-rendu de sortie du patient. Le nombre de séances et la date de fin de dialyse intermittente sont parfois précisés. Sinon, l'information est obtenue via le logiciel CDP2[®] ou dans le dossier médical du patient (en se reportant aux prescriptions de dialyse intermittente).

2.2.2.4. Les données sur les coûts

La comparaison des coûts entre les deux cohortes intègre les coûts des dialysats (K₂[®] et/ou K₄Plus[®]) et ceux des solutions électrolytiques de supplémentation (phosphate dipotassique et chlorure de potassium) rapportés à la durée effective de dialyse. Un coût journalier est ainsi obtenu.

Concernant le reste du matériel (kit multifiltrate, poches de citrate de sodium 4%, poche de recueil, adaptateur quadruple, poches de chlorure de sodium...), il est commun (qualitativement et quantitativement) quel que soit le dialysat utilisé. Ce dernier n'influe pas non plus sur la fréquence de renouvellement du matériel. De plus, dans la mesure où le coût calculé est journalier, le matériel annexe n'influe pas sur le différentiel de coût ; il n'est pas comptabilisé.

Les prix utilisés sont ceux retenus au CHU de Rouen, toutes taxes comprises (TTC) :

- 14,28 € pour une poche de dialysat K₂[®] (5L) (référence F00001634, laboratoire Fresenius Medical Care[®])
- 15,60 € pour une poche de dialysat K₄Plus[®] (5L) (référence F00001625, laboratoire Fresenius Medical Care[®])
- 1,63 € pour une ampoule de phosphate dipotassique 17.42% (10mL) (référence 9246317, laboratoire Renaudin[®])
- 0,08 € pour une ampoule de chlorure de potassium 10% (10mL) (référence 9269152, laboratoire Aguetant[®])

Le coût par patient s'obtient en multipliant le prix TTC (€) par le volume consommé (dialysat ou solution électrolytique). Celui-ci est rapporté à la durée effective de dialyse pour obtenir un coût journalier.

2.2.3. Statistiques

Les statistiques descriptives sont faites à partir du logiciel Excel 2013 et du logiciel R[®] (R Foundation for Statistical Computing). Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (n) et en pourcentage. Elles sont comparées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher lorsque les conditions du Chi-2 ne sont pas respectées (à savoir quand au moins un des effectifs est inférieur ou égal à 5). Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec précision des valeurs extrêmes [minimum ; maximum]. Un test de Mann-Whitney est réalisé pour les comparer.

Pour chacun des tests, une valeur de p strictement inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

2.3. Résultats

Entre le 1^{er} septembre 2014 et le 31 août 2016, 107 patients sont pris en charge en réanimation chirurgicale avec instauration d'une EER continue au citrate (dont 3 patients qui ont séjourné deux fois dans la même unité).

Les résultats sont présentés en deux temps :

- une analyse comparative entre les patients de chaque cohorte
- suivie d'une analyse de sous-groupes pour les patients de la cohorte « après » : un sous-groupe pour les patients n'ayant bénéficié que du K₂[®] ; un sous-groupe pour les patients ayant au moins bénéficié du K₄Plus[®] ($\pm$ K₂[®]).

2.3.1. Description de la population et données liées au séjour

2.3.1.1. Caractéristiques patients

Les effectifs obtenus par cohortes sont présentés en figure 14 :

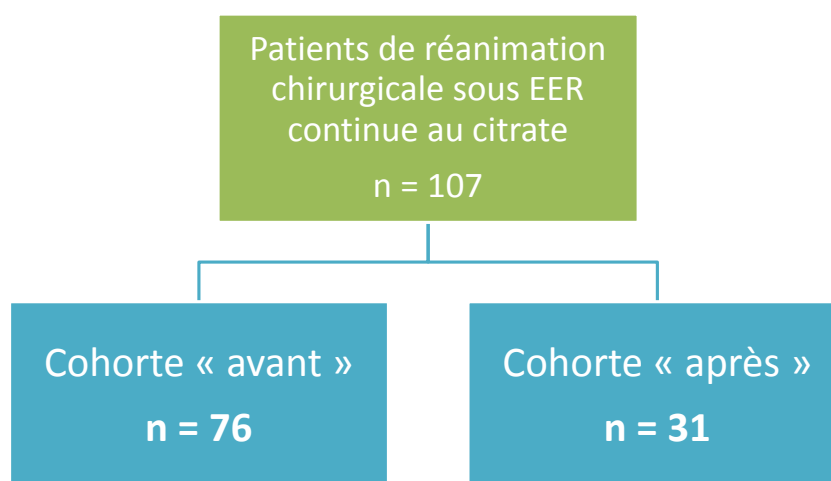


Figure 14 : Répartition des effectifs par cohorte

Les données démographiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 8 (celles des sous-groupes sont exposées dans le tableau 9).

Tableau 8 : Données démographiques des groupes

	Cohorte « avant »	Cohorte « après »	p
Effectif (n)	76	31	
Sexe (n)			0,20
- Hommes	52 (68%)	25 (81%)	
- Femmes	24 (32%)	6 (19%)	
Âge médian (années)	68 [20 - 89]	66 [23 - 86]	0,89
IMC médian	28 [17 - 48]	28 [18 - 51]	0,66
Comorbidités (n)			
- Tabagisme	30 (39%)	13 (42%)	0,81
- Ethylisme	9 (12%)	4 (13%)	0,88
- BPCO	4 (5%)	4 (13%)	0,17
- HTA	47 (62%)	23 (74%)	0,22
- Antécédents cancer	12 (16%)	7 (23%)	0,40
- Cardiaques	26 (34%)	8 (26%)	0,40
- Diabète type 1	5 (7%)	0 (0%)	0,14
- Diabète type 2	16 (21%)	8 (26%)	0,59
- AOMI	9 (12%)	5 (16%)	0,55
- Obésité	32 (42%)	11 (35%)	0,53
- Dyslipidémie	28 (37%)	15 (48%)	0,27
- Rénales	13 (17%)	8 (26%)	0,30
Nombre médian de comorbidités / patient	3 [0 - 8]	3 [0 - 7]	0,23
IGS II médian	59 [25 - 100]	55 [27 - 147]	0,17

Il y a plus de deux fois plus de patients inclus dans la cohorte « avant » (figure 14). Les deux groupes sont composés majoritairement d'hommes avec des ratios hommes/femmes respectifs de 2,2 et 4,2. L'âge médian est de 68 ans dans la cohorte « avant » et de 66 ans dans la cohorte « après ». L'IMC médian est de 28 dans les deux cohortes. L'IGS II médian est équivalent entre les deux populations (environ 57).

Les comorbidités les plus représentées sont le tabagisme, l'HTA, l'obésité et les dyslipidémies.

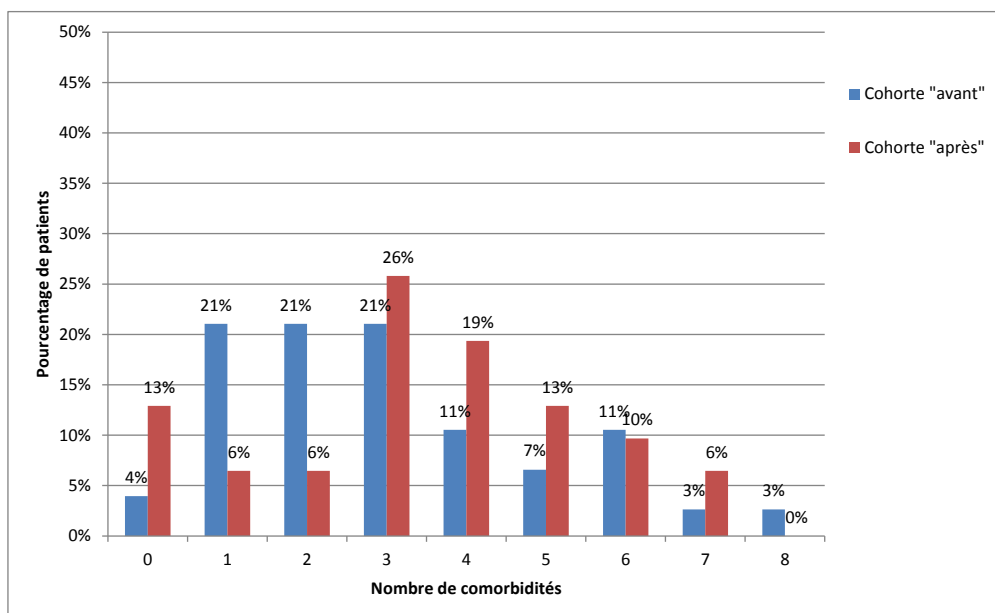


Figure 15 : Nombre de comorbidités chez les patients des deux groupes

La répartition du nombre de comorbidités par patient est représentée en figure 15. Les patients de la cohorte « avant » présentent majoritairement 1, 2 ou 3 comorbidités à l'admission. Ceux de la cohorte « après » en présentent 3 ou 4 généralement.

Les effectifs dans chaque sous-groupe sont présentés ci-dessous (figure 16) :

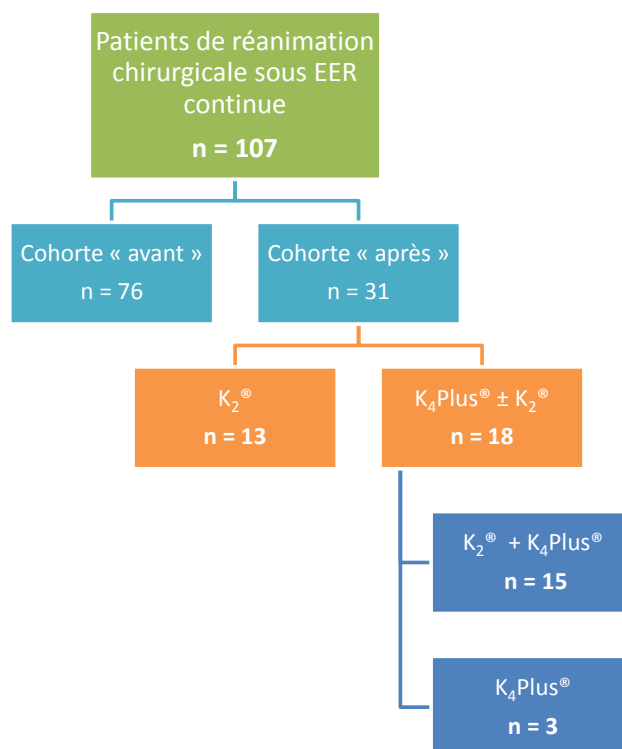


Figure 16 : Répartition des effectifs par sous-groupe

Tableau 9 : Données démographiques des sous-groupes

	K₂[®]	K₄Plus[®] ± K₂[®]	p
Effectif (n)	13	18	
Sexe (n)			0,68
- Hommes	10 (77%)	15 (83%)	
- Femmes	3 (23%)	3 (17%)	
Âge médian (années)	65 [23 - 74]	68 [54 - 86]	0,21
IMC médian	29 [18 - 44]	27 [19 - 51]	0,45
Comorbidités, (n)			0,01
- Tabagisme	9 (69%)	4 (22%)	1
- Ethylisme	2 (15%)	2 (11%)	1
- BPCO	2 (15%)	2 (11%)	1
- HTA	10 (77%)	13 (72%)	1
- Antécédents cancer	2 (15%)	5 (28%)	0,67
- Cardiaques	3 (23%)	5 (28%)	1
- Diabète type 1	0 (0%)	0 (0%)	1
- Diabète type 2	1 (8%)	7 (39%)	0,09
- AOMI	4 (31%)	1 (6%)	0,13
- Obésité	3 (23%)	8 (44%)	0,28
- Dyslipidémie	6 (46%)	9 (50%)	0,83
- Rénales	2 (15%)	6 (33%)	0,41
Nombre médian de comorbidités / patient	3 [0 - 7]	4 [0 - 7]	0,65
IGS II médian	58 [33 - 80]	43 [27 - 147]	0,37

Le tableau 9 montre que les sous-groupes sont composés majoritairement d'hommes. L'âge médian est de 65 ans dans le sous-groupe K₂[®] contre 68 ans pour le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®]. De la même façon, les IMC médian sont respectivement de 29 et 27. Concernant les comorbidités, les deux sous-groupes diffèrent pour l'une d'entre elles : il y a plus de patients tabagiques dans le sous-groupe K₂[®].

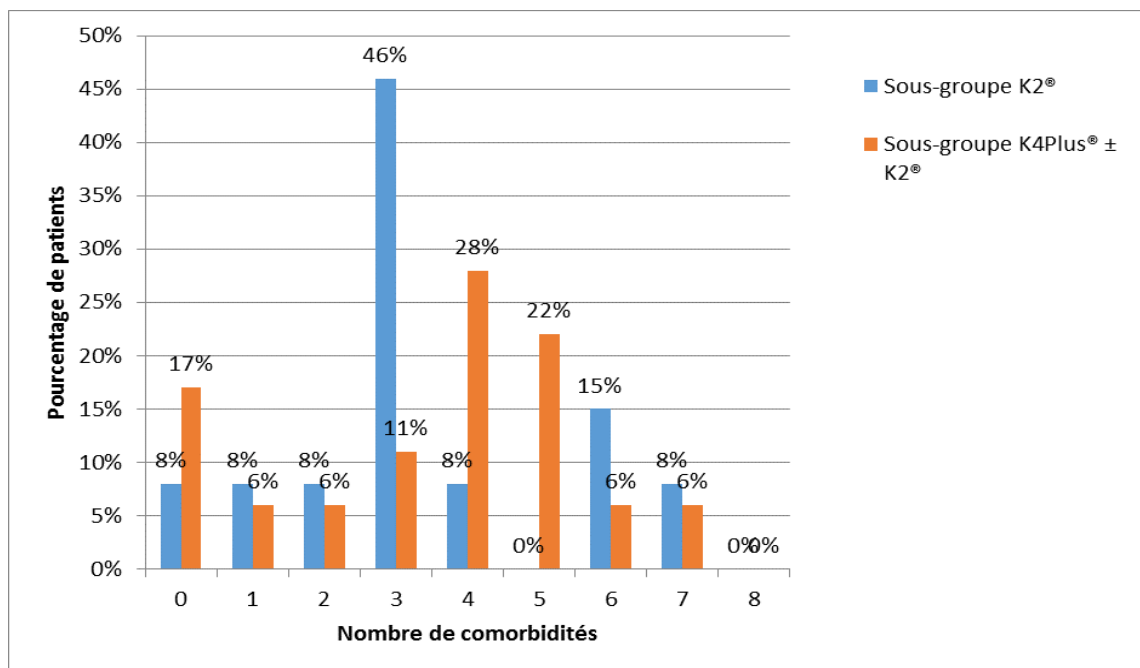


Figure 17 : Nombre de comorbidités chez les patients des deux sous-groupes

La répartition du nombre de comorbidités par patient est représentée en figure 17. Les patients du sous-groupe K₂[®] présentent en majorité, 3 comorbidités à l'admission contre 4 dans l'autre sous-groupe.

2.3.1.2. Données liées au séjour

Les données liées au séjour sont rapportées dans les tableaux 10 et 11 ci-dessous :

Tableau 10 : Données liées au séjour des groupes

	Cohorte « avant » (n = 76)	Cohorte « après » (n = 31)	p
Motif d'hospitalisation (n)			
- Chirurgie programmée	7 (9%)	3 (10%)	1
- Chirurgie urgente	46 (61%)	19 (61%)	0,94
- Médecine	23 (30%)	9 (29%)	0,90
Durée médiane de ventilation (jours)	12 [0 - 67]	9 [0 - 62]	0,59
Durée médiane de séjour (jours)	16 [1 - 74]	15 [1 - 62]	0,46
Décès en réanimation chirurgicale (n)	33 (43%)	13 (42%)	0,89
IGS II médian des patients décédés	63 [34 - 100]	59 [27 - 80]	0,50
Nbre médian de comorbidités chez les patients décédés	3 [0 - 8]	4 [0 - 6]	0,43
Délai médian de survenue du décès après admission (jours)	9 [0 - 56]	3 [0 - 62]	0,37

L'admission pour chirurgie urgente est la plus fréquente. La durée médiane de ventilation est de 12 jours pour les patients de la cohorte « avant » contre 9 jours pour les autres patients. Les durées médianes de séjour sont respectivement de 16 jours et de 15 jours. Le pourcentage de décès parmi les patients inclus est d'environ 42% pour les deux cohortes. L'IGS II médian des patients décédés se situe à 60 et le nombre médian de comorbidités relevés à l'admission est de 3 ou 4. Le délai médian de survenu du décès est de 9 jours pour la cohorte « avant » et de 3 jours pour ceux de la cohorte « après ».

Tableau 11 : Données liées au séjour des sous-groupes

	K₂[®] (n = 13)	K₄Plus[®] ± K₂[®] (n = 18)	p
Motif d'hospitalisation (n)			
- Chirurgie programmée	0 (0%)	3 (17%)	0,24
- Chirurgie urgente	10 (77%)	9 (50%)	0,16
- Médecine	3 (23%)	6 (33%)	0,70
Durée médiane de ventilation (jours)	3 [1 - 17]	18 [0 - 62]	0,002
Durée médiane de séjour (jours)	3 [1 - 22]	22 [3 - 62]	< 0,001
Décès en réanimation chirurgicale (n)	7 (54%)	6 (33%)	0,25
IGS II médian des patients décédés	59 [50 - 80]	51 [27 - 71]	0,23
Nbre médian de comorbidités chez les patients décédés	3 [2 - 6]	4 [0 - 5]	0,88
Délai médian de survenue du décès après admission (jours)	2 [0 - 3]	22 [3 - 62]	0,004

L'analyse de sous-groupe montre également une admission pour chirurgie urgente dans la majorité des cas. Les durées de ventilation et de séjour sont de 3 jours pour les patients du sous-groupe K₂[®] contre respectivement 18 jours et 22 jours pour les patients de l'autre sous-groupe. 54% des patients inclus dans le sous-groupe K₂[®] sont décédés. L'IGS II médian de ces patients est de 59 et ils présentaient 3 comorbidités à l'admission. 33% des patients inclus dans le sous-groupe K₄Plus[®] sont décédés. Leur IGS II médian est de 51 avec 4 comorbidités à l'admission. Le délai médian de survenue du décès est de 48 heures dans le sous-groupe K₂[®] contre 22 jours pour les patients de l'autre sous-groupe.

La figure 18 ci-dessous synthétise les informations sur le devenir de chaque patient inclus (décès ou transfert dans un service).

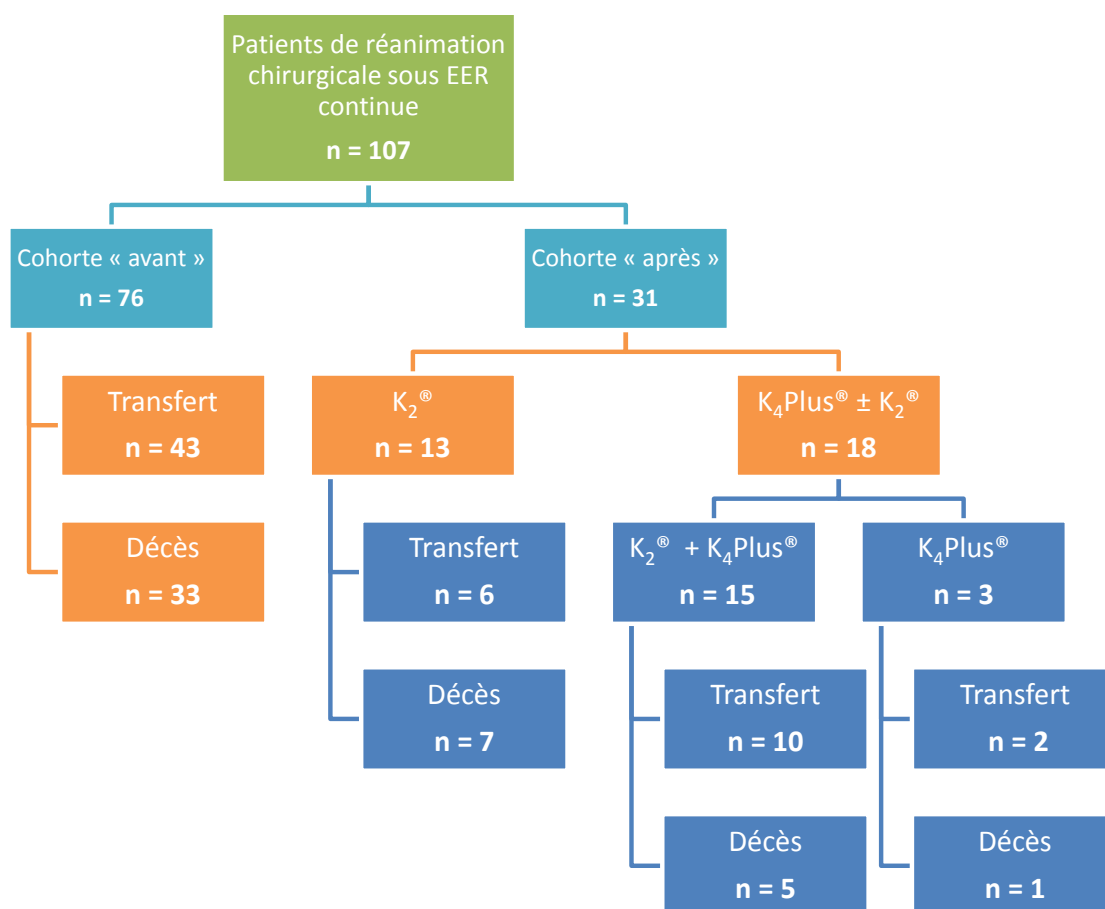


Figure 18 : Synthèse sur le devenir des patients par cohorte et par sous-groupe

2.3.2. Description des données liées à la dialyse

2.3.2.1. La maladie rénale

Les données concernant le diagnostic de l'atteinte rénale figurent ci-dessous (tableau 12 et 13).

Tableau 12 : Diagnostic de l'atteinte rénale par groupe

	Cohorte « avant » (n = 76)	Cohorte « après » (n = 31)	p
Diagnostic de l'atteinte rénale (n)			
- NTA	66 (87%)	28 (90%)	0,62
- IRA sur IRC	8 (11%)	2 (6%)	0,72
- IRC terminale	2 (3%)	1 (3%)	1

Tableau 13 : Diagnostic de l'atteinte rénale par sous-groupe

	K₂[®] (n = 13)	K₄Plus[®] ± K₂[®] (n = 18)	p
Diagnostic de l'atteinte rénale (n)			
- NTA	12 (92%)	16 (89%)	1
- IRA sur IRC	0 (0%)	2 (11%)	0,50
- IRC terminale	1 (8%)	0 (0%)	0,42

La NTA est la principale cause d'IR retrouvée chez les patients inclus. Des résultats non différents sont retrouvés pour l'analyse de groupes et de sous-groupes.

2.3.2.2. Paramètres liés à la dialyse

Ces paramètres figurent dans les Tableau 14 et 15 ci-dessous :

Tableau 14 : Paramètres liés à la dialyse des groupes

	Cohorte « avant » (n = 76)	Cohorte « après » (n = 31)	p
Durée médiane totale de dialyse (jours)	6 [2h - 40]	5 [2h - 48]	0,88
Durée médiane effective de dialyse (jours)	6 [2h - 37]	4 [3h - 45]	0,54
Délai médian d'initiation de la dialyse (jours)	2 [0 - 31]	2 [2h - 21]	0,65
Débit médian en dialysat (mL/h)	3 000 [2 000 – 3 200]	2 600 [2 000 – 3 200]	0,31
Débit sanguin médian (mL/min)	150 [50 - 160]	130 [100 - 160]	0,42
Valeur biologique médiane à l'admission			
- pH	7,34 [6,95 - 7,54]	7,32 [7,04 - 7,48]	0,76
- Kaliémie	4,7 [3,0 - 7,4]	5,0 [3,2 - 6,9]	0,09
- Natrémie	139 [127 - 151]	141 [130 - 154]	0,54
- Phosphorémie	1,58 [0,56 - 3,89]	1,57 [0,80 - 4,69]	0,69*
- Réserve alcaline	18 [5 - 27]	15 [8 - 37]	0,01
Volume médian de dialysat consommé par heure de dialyse effective			
- K ₂ [®] (L/h)	3,10 [1,90 - 10,00]	2,07 [0,00 - 8,93]	< 0,001
- K ₄ Plus [®] (L/h)	—	0,97 [0,00 - 3,49]	
Volume médian de soluté de supplémentation consommé par heure de dialyse effective			
- KCl 10% (mL/h)	0,14 [0,00 - 1,93]	0,00 [0,00 - 1,35]	< 0,001
- Phosphate dipotassique 17,42% (mL/h)	2,74 [0,00 - 5,00]	1,02 [0,00 - 8,04]	
Nb médian de circuits consommés par heure effective de dialyse	0,24 [0,11 - 12,00]	0,33 [0,10 - 8,00]	0,96
Durée médiane d'un circuit (jours)	4 [2h - 9]	3 [3h - 8]	0,75

* L'analyse statistique a été effectuée sur des effectifs de 29 patients pour la cohorte « après » et 72 patients pour la cohorte « avant » (données manquantes).

Tableau 15 : Paramètres liés à la dialyse des sous-groupes

	K₂[®] (n = 13)	K₄Plus[®] ± K₂[®] (n = 18)	P
Durée médiane totale de dialyse (jours)	1 [3h - 21]	10 [2 - 48]	< 0,001
Durée médiane effective de dialyse (jours)	1 [3h - 21]	9 [2 - 45]	< 0,001
Délai médian d'initiation de la dialyse (jours)	2 [1 - 4]	3 [2h - 21]	0,20
Débit médian en dialysat (mL/h)	2 600 [2 000 – 3 200]	2 600 [2 000 – 3 200]	0,62
Débit sanguin médian (mL/min)	130 [100 - 160]	130 [100 - 160]	0,59
Valeur biologique médiane à l'admission			
- pH	7,32 [7,04 - 7,48]	7,32 [7,09 - 7,46]	0,89
- Kaliémie	5,5 [4,2 - 6,9]	4,7 [3,2 - 6,3]	0,03
- Natrémie	140 [133 - 145]	141 [130 - 154]	1
- Phosphorémie	1,47 [1,04 - 4,69]	1,66 [0,80 - 2,22]	0,87
- Réserve alcaline	15 [8 - 23]	17 [9 - 37]	0,22
Volume médian de dialysat consommé par heure de dialyse effective			
- K ₂ [®] (L/h)	3,16 [2,21 - 8,93]	0,93 [0,00 - 3,08]	< 0,001
- K ₄ Plus [®] (L/h)	–	2,23 [0,07 - 12,31]	
Volume médian de soluté de supplémentation consommé par heure de dialyse effective			
- KCl 10% (mL/h)	0,00 [0,00 - 1,35]	0,00 [0,00 - 2,61]	0,66
- Phosphate dipotassique 17,42% (mL/h)	2,21 [0,79 - 8,04]	0,55 [0,00 - 0,55]	< 0,001
Nb médian de circuits consommés par heure effective de dialyse	0,86 [0,14 - 8,00]	0,21 [0,13 - 0,59]	0,004
Durée médiane d'un circuit (jours)	1 [3h - 7]	5 [2 - 8]	0,004
Délai de mise sous K ₄ Plus [®] (jours)	–	5 [0 - 47j]	
Nb de patients ayant présentés au moins un échec au K ₄ Plus [®]	–	9 (50%)	
Dont nb d'échec		2 [1 - 5]	

* L'analyse statistique a été effectuée sur des effectifs de 11 patients pour la cohorte « K₂[®] »

Les deux groupes ne diffèrent pas concernant les durées médianes totales et effectives de dialyse similaires. La mise en place d'une EER se fait à J2 suivant l'admission. Les débits médians en dialysat et sanguin sont comparables entre les patients de chaque cohorte. Les valeurs biologiques (pH, potassium, sodium et phosphore) précédant l'initiation de la dialyse ne diffèrent pas entre les deux cohortes. Par contre la valeur de la réserve alcaline est plus faible dans la cohorte « après ». Le volume médian en dialysat $K_2^{\text{®}}$ par heure effective de dialyse est cependant plus élevé dans la cohorte « avant » de même que les volumes consommés en solutions électrolytiques. Enfin, le nombre médian de circuits consommés et leur durée de vie ne diffèrent pas entre les deux cohortes.

L'analyse de sous-groupe montre des durées totales et effectives de dialyse significativement plus élevées dans le sous-groupe $K_4\text{Plus}^{\text{®}} \pm K_2^{\text{®}}$. Le délai d'initiation de la dialyse ainsi que les débits en dialysat et sanguin sont identiques dans les deux cohortes. Concernant les valeurs biologiques avant l'initiation de la dialyse, seule la kaliémie diffère ; elle est plus élevée dans le sous-groupe $K_2^{\text{®}}$. Le volume consommé en dialysat $K_2^{\text{®}}$ par heure effective de dialyse est significativement plus faible dans le sous-groupe $K_4\text{Plus}^{\text{®}} \pm K_2^{\text{®}}$ ($p < 0,001$). Il en est de même pour les volumes consommés en phosphate dipotassique. Cependant, les consommations en chlorure de potassium ne diffèrent pas entre les sous-groupes. Le nombre de circuits consommés est plus faible dans le sous-groupe $K_4\text{Plus}^{\text{®}} \pm K_2^{\text{®}}$ ($p = 0,004$) et le délai avant changement est également significativement supérieur ($p = 0,004$).

Parmi les patients ayant bénéficié du $K_4\text{Plus}^{\text{®}}$, le délai médian de son initiation est de 5 heures. Neuf patients sur 18 ont eu au moins un échec au $K_4\text{Plus}^{\text{®}}$. Le nombre médian d'échecs s'élève à 2 par patient parmi ceux ayant eu au moins un échec.

Les durées effectives et totales de dialyse étant considérablement raccourcie en cas de décès précoce, l'analyse de ces paramètres après exclusion des patients décédés est présentée dans le tableau 16.

Tableau 16 : Paramètres liés à la dialyse chez les patients non décédés des sous-groupes

	K₂[®] (n = 6)	K₄Plus[®] ± K₂[®] (n = 12)	P
Durée médiane totale de dialyse (jours)	2 [1 - 6]	9 [2 - 42]	0,02
Durée médiane effective de dialyse (jours)	2 [1 - 6]	7 [2 - 32]	0,03
Temps médian d'un circuit (jours)	2 [1 - 6]	5 [2 - 8]	0,12

L'analyse des durées totales et effective de dialyse parmi les patients non décédés (tableau 16) ne montre pas de différence avec les résultats précédemment obtenus : les durées de dialyses sont significativement plus longues dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®]. Cependant, le délai avant changement d'un circuit n'est pas différent entre les deux sous-groupes (p = 0,12).

2.3.2.3. Complications

La répartition de chacune des complications est résumée dans le tableau 17 ci-dessous :

Tableau 17 : Répartition des complications liées à la dialyse au sein des groupes

	Cohorte « avant » (n = 76)	Cohorte « après » (n = 31)	p
Nb médian de complications par jour de dialyse effective			
Hypocalcémie	0,39 [0,00 - 12,00]	0,42 [0,00 - 8,00]	0,58
Hypercalcémie	0,00 [0,00 - 1,37]	0,00 [0,00 - 1,33]	0,49
Hypernatrémie	0,07 [0,00 - 12,00]	0,18 [0,00 - 8,00]	0,33
Alcalose métabolique	0,00 [0,00 - 0,44]	0,00 [0,00 - 0,59]	0,14
Hypokaliémie	0,19 [0,00 - 2,18]	0,05 [0,00 - 1,37]	0,11
Hyperkaliémie	0,13 [0,00 - 12,00]	0,32 [0,00 - 8,00]	0,11
Hyperphosphorémie	0,06 [0,00 - 12,00]	0,13 [0,00 - 3,56]	0,59
Hypophosphorémie	0,06 [0,00 - 0,75]	0,00 [0,00 - 0,38]	0,01
Accumulation de citrate	0,00 [0,00 - 0,70]	0,00 [0,00 - 0,00]	0,37

Les deux groupes ne sont pas différents concernant les complications sous dialyse. Il y a cependant plus d'hypophosphatémie dans la cohorte « avant » ($p = 0,01$) par jour effectif de dialyse.

2.3.2.4. Relai par une dialyse intermittente

Les patients décédés ont été retirés des effectifs précédents afin de calculer la proportion de patients ayant bénéficié d'un relai par dialyse intermittente. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 18 et 19 ci-dessous à partir des effectifs précisés en figure 18.

Tableau 18 : Relai par dialyse intermittente pour les groupes

	Cohorte « avant » (n = 43)	Cohorte « après » (n = 18)	p
Relai par dialyse intermittente (n)	16 (37%)	12 (67%)	0,04

Parmi les patients transférés en sortie de réanimation, la proportion de patients sous dialyse intermittente est significativement plus importante dans la cohorte « après » ($p = 0,04$).

Tableau 19 : Relai par dialyse intermittente pour les sous-groupes

	K₂[®] (n = 6)	K₄Plus[®] ± K₂[®] (n = 12)	p
Relai par dialyse intermittente (n)	1 (17%)	9 (75%)	0,04

Il y a significativement plus de relai par dialyse intermittente dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] ($p = 0,04$) en sortie de réanimation chirurgicale.

2.3.3. Description des données liées au coût

Les coûts journaliers calculés figurent dans les tableaux 20 et 21.

Tableau 20 : Estimation des coûts liés à la dialyse au sein des groupes

Coût médian / jour de dialyse effective (€ TTC)	Cohorte « avant » (n = 76)	Cohorte « après » (n = 31)	p
Dialysat K ₂ [®]	213 [130 - 685]	142 [0 - 612]	< 0,001
Dialysat K ₄ Plus [®]	–	73 [0 - 261]	
Phosphate dipotassique	11 [0 - 20]	4 [0 - 32]	< 0,001
Chlorure de potassium	0,03 [0,00 - 0,35]	0,00 [0,00 - 0,24]	< 0,001
Total	224 [136 - 705]	222 [157 - 644]	0,57

Le coût en dialysat K₂[®] est plus faible dans la cohorte « après » ce qui est logique étant donné que certains patients de la cohorte « après » n'ont pas ou temporairement bénéficié du K₂[®]. Les coûts en phosphate dipotassique et en chlorure de potassium sont également plus faibles chez les patients de la cohorte « après », le K₄Plus[®] ne nécessitant pas de supplémentation électrolytiques. Cependant le coût total est identique dans les deux cohortes (p = 0,83) ; il s'élève à environ 220 € par jour de dialyse.

Tableau 21 : Estimation des coûts liés à la dialyse au sein des sous-groupes

Coût / jour de dialyse effective (€ TTC)	K₂[®] (n = 13)	K₄Plus[®] ± K₂[®] (n = 18)	p
Dialysat K ₂ [®]	216 [151 - 612]	64 [0 - 211]	< 0,001
Dialysat K ₄ Plus [®]	–	167 [6 - 922]	
Phosphate dipotassique	9 [3 - 53]	2 [0 - 10]	< 0,001
Chlorure de potassium	0,00 [0,00 - 0,25]	0,00 [0,00 - 0,07]	0,66
Total	221 [160 - 665]	224 [157 - 1 004]	0,66

Les coûts par jour de dialyse effective sont plus importants dans le sous-groupe K₂[®] concernant le dialysat K₂[®] (p < 0,001) et le phosphate dipotassique (p < 0,001). Les coûts en chlorure de potassium ainsi le coût total ne diffèrent pas entre les deux sous-groupes.

2.4. Discussion

2.4.1. Profil patients

72% des patients inclus dans l'étude sont de sexe masculin. Les études montrent également que les hommes sont majoritaires dans les services de réanimation (Garland *et al*, 2013). L'âge médian des patients se situe aux environs de 67 ans ce qui est conforme aux chiffres publiés dans l'étude (64 ans). Aucune différence n'est retrouvée entre les patients concernant les comorbidités. Cependant, la proportion de patients tabagiques est plus importante dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®]. De la même façon, le nombre médian de comorbidités par patient n'est pas différent entre les patients. L'IMC médian est de 28 et la proportion de patients obèses n'est pas différente entre les groupes. Le score IGS II médian est de 59 pour les patients de la cohorte « avant » ce qui correspond à une mortalité moyenne estimée à 68% Il est de 55 pour les patients de la cohorte « après » avec un risque associé de décès de 59%. L'ensemble de ces résultats montrent que les groupes et les sous-groupes sont homogènes et donc comparables.

Les patients sont admis en réanimation chirurgicale pour un motif de chirurgie urgente dans plus de 50% des cas. La maladie rénale ayant motivée l'initiation d'une EER continue est majoritairement représentée par la NTA. Elle représente environ 90% des atteintes rénales chez les patients de notre étude (tableau 12 et 13) ce qui corrobore les résultats trouvés dans la littérature (Mehta *et al*, 2004). L'épuration est débutée dans les 48 heures suivant l'admission du patient en réanimation pour les patients des deux cohortes. Les débits médians en dialysat et sanguin à l'initiation de la dialyse ne sont pas significativement différents entre les cohortes « avant » et « après ».

Les valeurs biologiques à l'initiation ne sont pas non plus significativement différentes à l'exception de la réserve alcaline. Le pH médian à l'initiation est légèrement inférieur à la normale (7,35 à 7,45) ce qui témoigne d'une légère acidose ; la kaliémie est supérieure à la normale (3,5 à 4,5) avec une légère tendance à l'hyperkaliémie chez les patients de la cohorte « après » (p = 0,09) ; la natrémie est dans les bornes physiologiques pour les patients de chaque cohorte (135 à 145) ; la phosphorémie est supérieure à la normale (0,87 à 1,50). Seule la réserve alcaline diffère significativement entre les cohortes. Elle est plus basse dans la cohorte « après » mais reste inférieure à la normale pour les deux cohortes (22 à 30).

L'analyse de sous-groupe ne montre plus de différence significative entre les patients concernant la réserve alcaline mais la kaliémie apparaît significativement supérieure ($p = 0,03$) chez les patients du sous-groupe $K_2^{\text{®}}$ (5,5 mmol/L versus 4,7 mmol/L). Le constat suivant est réalisé : les patients initiant une EER sont en situation d'acidose, d'hyperkaliémie, d'hyperphosphorémie et avec une réserve alcaline faible. Ces indications sont, en partie, celles énoncées par Bellomo et Ronco (1999) mais à des seuils beaucoup plus faibles.

En pratique médicale, parmi toutes les indications relevées par Bellomo et Ronco, les 2 critères utilisés majoritairement pour débiter en urgence une EER sont l'oligurie et une kaliémie rapidement évolutive. D'autres critères, comme les atteintes d'organes secondaires à une hyperurémie ou les hyperthermies ne sont jamais retrouvés. L'apparition d'un œdème symptomatique est un critère utilisé préférentiellement en réanimation médicale. Une intoxication par la Metformine, l'Aspirine et le Lithium sont des indications rares mais existantes en réanimation chirurgicale.

Par ailleurs, les indications et les seuils associés d'initiation d'une EER diffèrent selon les études. Il ne s'agit en majorité que de recommandations. Une étude très récente (Gaudry *et al*, 2016) préconisait d'initier une EER au stade 3 de la classification KDIGO (tableau 4) sur un critère parmi les suivants : oligo-anurie > 72 heures, urée > 40 mmol/L, hyperkaliémie > 6 mmol/L, acidose métabolique sévère ($\text{pH} < 7,15$) ou OAP.

Enfin, la mortalité hospitalière des patients de l'étude est estimée à 40% ce qui est conforme aux estimations retrouvées dans la littérature (Uchino *et al*, 2005).

Les points divergents entre les deux cohortes seront détaillés ci-dessous.

2.4.2. Durée de séjour et de ventilation

Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux cohortes concernant la durée de séjour et de ventilation. Cependant, l'analyse de sous-groupe affine ce résultat. La durée médiane de séjour observée dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] est de 22 jours et est significativement plus longue ($p < 0,001$) que celle observée dans le sous-groupe K₂[®] (3 jours). Les mêmes tendances sont observées concernant les durées de ventilation (18 jours versus 3 jours, $p < 0,001$).

Comme le précise le tableau 11, ceci s'explique par la mortalité des patients. Les sous-groupes diffèrent par le délai de survenue du décès en réanimation : les patients du sous-groupe K₂[®] décèdent significativement plus rapidement (dans les 48 heures) que ceux du sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] (22 jours). Par ailleurs, même si aucune différence significative concernant la proportion de décès dans chaque sous-groupes ($p = 0,25$) n'est mise en évidence, les patients du sous-groupe K₂[®] présentent une proportion plus importante de décès (54%) que les ceux du sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] (33%). Ceci n'est cependant qu'une tendance qui s'explique par l'analyse de l'IGS II médian et du nombre médian de comorbidités chez les patients décédés. Aucune différence significative n'est mise en évidence concernant le nombre médian de comorbidités à l'admission, mais l'IGS II tend à être plus élevé dans le sous-groupe K₂[®] (IGS II = 59 avec une mortalité moyenne associée de 66%) que dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] (IGS II = 51 avec une mortalité moyenne associée de 50%) ($p = 0,23$).

Tous ces éléments expliquent les durées de séjour plus importantes chez les patients ayant bénéficié du K₄Plus[®].

Les durées de ventilation sont influencées par les durées de séjour. Le délai de survenue du décès explique également pourquoi les durées de ventilation sont plus courtes chez les patients du sous-groupe K₂[®].

2.4.3. Durée effective de dialyse

Les durées totales et effectives de dialyse ne sont pas significativement différentes entre les cohortes « avant » ($p = 0,88$) et « après » ($p = 0,54$). L'analyse de sous-groupe indique qu'elles sont significativement plus importantes dans le sous-groupe $K_4\text{Plus}^{\text{®}} \pm K_2^{\text{®}}$ ($p < 0,001$) comme le montre les tableaux 14 et 15. Le délai de survenue du décès ne permet pas d'expliquer cette différence car des résultats similaires ($p = 0,02$ et $0,03$) sont obtenus en réalisant l'analyse en excluant les patients décédés (tableau 16).

Cette différence peut s'expliquer par la gravité des patients. En effet, les figures 19 et 20 montrent que la durée effective de dialyse est corrélée à la gravité du patient qui est elle-même corrélée au score IGS II. Globalement, les courbes montrent la tendance suivante : le score IGS II évolue de la même façon que la durée effective de dialyse.

Les valeurs apparaissant en jaune sont celles des patients décédés. La ligne horizontale verte est un indicateur seuil correspondant à un score IGS II de 50 à partir duquel, la mortalité moyenne estimée est de 50% (figure 1).

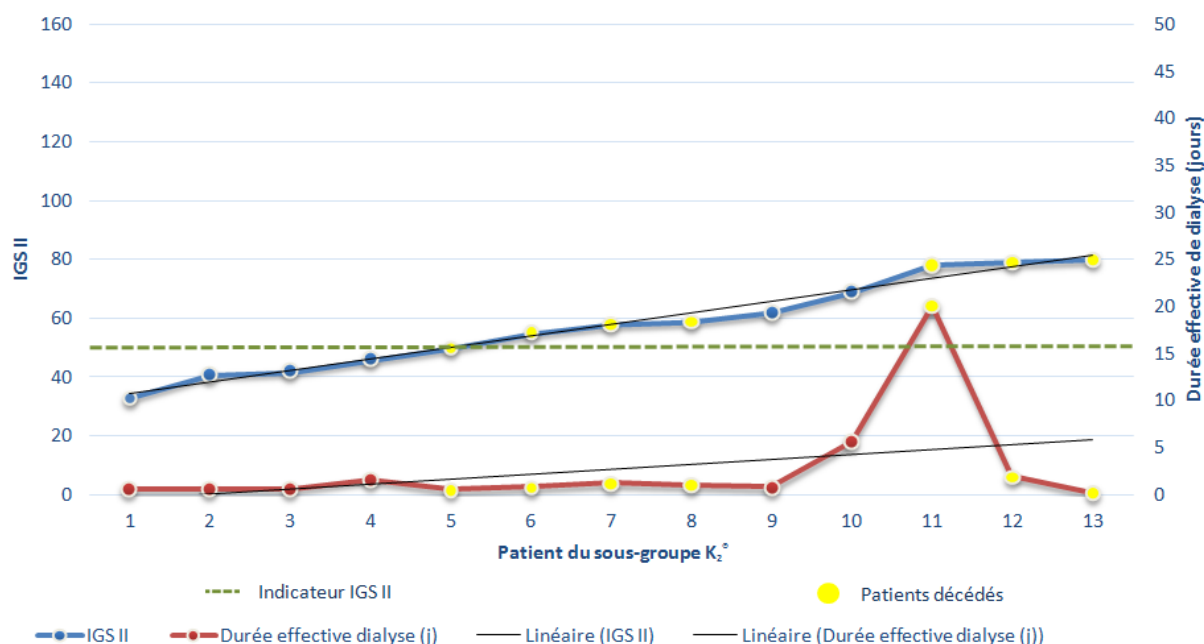


Figure 19 : Relation entre le score IGS II et la durée effective de dialyse dans le sous-groupe $K_2^{\text{®}}$

Les courbes de tendance évoluent de la même façon ce qui montre une corrélation entre la gravité du patient estimée par le score IGS II et les durées effectives de dialyse.

Les courbes (figure 19) montrent deux populations de patients au sein du sous-groupe $K_2^{\text{®}}$.

Soit la gravité est modérée ($IGS\ II < 50$) ce qui semble corrélé à une durée effective de dialyse courte (patient n°1, 2, 3 et 4) pour laquelle le relai par $K_4Plus^{\text{®}}$ n'est pas nécessaire. Soit, la gravité des patients était importante ($IGS\ II > 50$) provoquant le décès du patient (patient n° 5, 6, 7, 8, 11, 12 et 13). La dialyse interrompue par le décès n'a pas permis de relai par le $K_4Plus^{\text{®}}$. Les patients n° 9 et 10 présentent un score $IGS\ II > 50$, ne sont pas décédés et n'ont pas bénéficié du $K_4Plus^{\text{®}}$. Ceci est à mettre en lien avec la durée courte de dialyse (< 5 jours) qui n'imposait pas de relai.

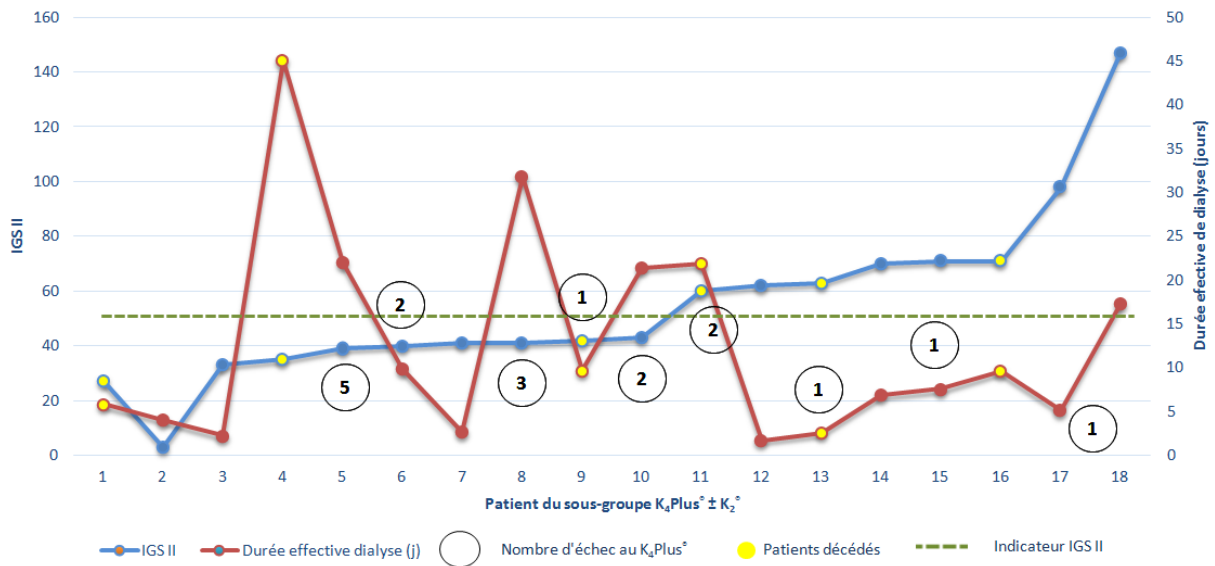


Figure 20 : Relation entre le score IGS II et la durée effective de dialyse dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®]

La figure 20 montre des durées effectives de dialyse plus longues dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] (13 patients sur 18 ont été plus de 5 jours sous EER continue). La majorité des patients présentent un score IGS II à l'admission plus élevé que le score 50 retenu comme indicateur ce qui montre une gravité plus importante de ces patients en comparaison au sous-groupe K₂[®]. Cela explique les durées effectives de dialyse plus longues qui rendent possible l'utilisation du K₄Plus[®]. La durée de la dialyse permet aux patients de s'équilibrer progressivement du point de vue de la kaliémie et de la phosphatémie. Le relai par K₄Plus[®] intervient à ce moment, en entretien.

Les patients n°1, 7 et 12 sont ceux n'ayant bénéficié que du K₄Plus[®] (sans K₂[®]). Malgré leur différent score IGS II, ces patients ont tous une durée effective de dialyse courte. Ces patients présentent un équilibre kaliémique et phosphatémique à l'initiation de la dialyse permettant une initiation au K₄Plus[®].

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux obtenus concernant le nombre médian de circuits consommés et le délai médian d'un circuit avant changement. 0,86 circuit est consommé par heure effective de dialyse dans le sous-groupe K₂[®] contre 0,21 dans l'autre sous-groupe (p = 0,004) ce qui correspond à des durées médianes avant changement de 1 jour versus 5 jours (p = 0,004). L'interruption précoce de la dialyse dans le sous-groupe K₂[®] du

fait de l'état clinique satisfaisant du patient ou du décès explique que la durée avant changement du circuit soit raccourcie en apparence.

Parmi les patients sous K₄Plus[®], la moitié ont eu au moins un échec avec passage au K₂[®]. En médiane, 2 échecs sont constatés. Ils peuvent s'expliquer par des facteurs perturbant la kaliémie et la phosphatémie du patient telles que :

- la gravité du patient évaluée par le nombre de comorbidités à l'admission et le score IGS II
- ou par la survenue des complications sous dialyse

L'IGS II médian obtenu parmi les patients ayant eu au moins un échec est de 43. Il est de 41 pour les patients n'ayant eu aucun échec au K₄Plus[®]. Il ne diffère pas significativement entre les deux sous-groupes ($p = 0,49$). Les mêmes résultats sont obtenus avec les nombres médians de comorbidités à l'admission qui sont de 4 versus 3 ($p = 0,39$) et avec le nombre médian de complications pendant la dialyse ($p = 0,44$). Les échecs sont majoritairement retrouvés chez les patients ayant une durée longue de dialyse. Les patients présentant une durée plus courte de dialyse présente en général, 1 ou 2 échecs sous K₄Plus[®] ce qui montre une corrélation logique entre la durée de dialyse et la fréquence de survenue des échecs. Ces derniers ne semblent s'expliquer que par des fluctuations ponctuelles de la kaliémie et de la phosphatémie qui imposent un relai par K₂[®] avec des supplémentations en électrolytes.

2.4.4. Relai par dialyse intermittente

Parmi les patients de la cohorte « avant », 37% bénéficient d'un relai par dialyse intermittente en sortie de réanimation contre 67% des patients dans la cohorte « après ». Ces résultats sont à mettre en lien avec l'explication ci-dessus (paragraphe 2.3.6.). Les patients du sous-groupe K₂[®] se caractérisent par des durées effectives de dialyse relativement courte ce qui est associées à un état clinique du patient jugé satisfaisant qui n'implique aucun relai par K₄Plus[®] et donc par dialyse intermittente en sortie de réanimation chirurgicale. A l'inverse, les patients du sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] présentent des durées effectives de dialyse longues associées à la gravité de leur état. La durée des dialyses permet le relai par K₄Plus[®] (lorsque l'équilibre phosphatémique et kaliémique est obtenu) et le relai par dialyse intermittente ensuite.

2.4.5. Complications

L'analyse des complications biologiques pendant la dialyse continue ne montre aucune différence significative entre les deux cohortes à l'exception des hypophosphatémies. Les patients de la cohorte « après » font significativement moins d'épisodes d'hypophosphatémies que les patients de la cohorte « avant » ($p = 0,01$) (cf. tableau 17). Ces résultats coïncident avec ceux retrouvés dans les études bibliographiques existantes où le Phoxilium® (laboratoire Gambro®) (contenant 1,20 mmol de phosphate) est testé en comparaison à l'Hémosol-B0® (laboratoire Gambro®) (qui ne contient pas de phosphate) (Chua *et al*, 2013 ; Troyanov *et al*, 2004 ; Broman *et al*, 2011). Ces études montrent que le recours aux dialysats enrichis permet d'éviter totalement les supplémentations en phosphate. De plus, leur utilisation est associée à une moins grande variabilité de la phosphatémie ce qui limite les fluctuations du phosphate sanguin induites par les supplémentations électrolytiques. Cette stabilité relative doit permettre d'améliorer la tolérance au dialysat et d'espacer les bilans biologiques ce qui simplifie la surveillance des patients.

Par ailleurs, les hypophosphatémies sont des marqueurs pronostiques défavorables sur la mortalité chez des patients graves en réanimation (Zazzo *et al*, 1995). Elles sont, de plus, associées à des complications physiologiques telles que des troubles neurologiques centraux (agitation, convulsions, coma), des troubles neurologiques périphériques (troubles sensitifs, troubles de la déglutition, insuffisance respiratoire aiguë...), des troubles musculaires (myalgies, rhabdomyolyse, difficultés de sevrage ventilatoire), des troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, arythmies) et des troubles hématologiques (hémolyse, thrombopénies, ...). En limitant leurs incidences de survenue, le dialysat a également un impact sur la qualité et la durée de séjour des patients.

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux cohortes concernant la fréquence de survenue des hypokaliémies. Le K₄Plus® contient 2 mmol de potassium de plus que le K₂®. Une fréquence d'hypokaliémie plus élevée dans la cohorte « avant » aurait pu être mise en évidence. Mais le fait que les sous-groupes ne soient pas comparables en termes de durée effective de dialyse rend l'analyse des complications impossible pour les sous-groupes.

Le tableau 15 ne montre pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant les supplémentations en chlorure de potassium ($p = 0,66$) ce qui pourrait signifier

qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant l'incidence de survenue des hypokaliémies. Mais ceci est à interpréter avec précaution car les volumes de chlorure de potassium consommés et rapportés à la journée de dialyse sont, en valeur médiane, proche de 0. Cela, rapporté aux petits effectifs de chaque sous-groupe, pourrait modifier l'hypothèse initiale. Logiquement, les résultats étendus sur une cohorte plus grande, montreront une consommation en chlorure de potassium moins importante dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®], la supplémentation en potassium n'étant pas requise sous K₄Plus[®].

Le tableau 17 montre tout de même une tendance plus importante aux hypokaliémies dans la cohorte « avant » (p = 0,11). Cette tendance serait à confirmer sur des effectifs plus grands qui permettraient certainement une analyse plus fine en sous-groupes. De plus, certains patients du sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] ne bénéficiant que du K₄Plus[®], il serait intéressant d'obtenir un effectif plus important (actuellement n = 3 dans l'étude) afin d'évaluer le réel impact du K₄Plus[®] seul sur la réduction des hypokaliémies (sans que le résultat soit « faussé » par la mise concomitante sous K₂[®]).

2.4.6. Coût

Aucun surcoût n'est mis en évidence suite à l'introduction du dialysat K₄Plus[®]. L'analyse de groupes et de sous-groupes montre que le coût médian par jour de dialyse effective (en € TTC) est significativement supérieur dans la cohorte « avant » concernant le dialysat K₂[®] et les solutés de supplémentation (p < 0,001). Le coût médian total n'est cependant pas différent entre les deux cohortes (p = 0,83) ce qui montre que, malgré le coût plus important du K₄Plus[®] (15,60 € TTC) en comparaison à celui des suppléments en électrolytes (1,63 € TTC/ampoule de phosphate dipotassique et 0,08 €/ampoule de chlorure de potassium), un équilibre est obtenu ne générant, au final, aucun surcoût.

Ces résultats sont confirmés par l'analyse de sous-groupe qui précise cependant que les coûts médians en chlorure de potassium ne sont pas différents entre les sous-groupes (p = 0,71). Celui-ci devrait théoriquement être inférieur dans le sous-groupe K₄Plus[®] ± K₂[®] étant donné que le recours au K₄Plus[®] ne nécessite aucune supplémentation en phosphate ou en potassium.

Ceci peut s'expliquer, dans un premier temps, en supposant qu'il n'existe certainement pas de différence entre les sous-groupes concernant l'incidence des hypokaliémies. L'analyse de sous-groupes concernant les complications n'étant pas réalisable, l'étude sera poursuivie afin d'obtenir des effectifs plus importants. Ainsi, les durées de dialyse entre les sous-groupes pourraient être comparables ce qui permettrait de rendre comparables les sous-groupes concernant la survenue des complications.

Dans un second temps, ceci peut également s'expliquer, comme évoqué au paragraphe 2.3.8., par les volumes en chlorure de potassium qui sont proches de zéro lorsqu'ils sont rapportés à la journée de dialyse. En plus des effectifs faibles, les résultats pourraient être différents sur une cohorte plus importante.

Par ailleurs, le dialysat enrichi, en supprimant les administrations en solutions électrolytiques, permet alors de diminuer les risques liés à ces injections notamment le risque infectieux et d'erreurs d'administration. Ces derniers étant susceptibles d'entraîner des complications, ils peuvent être responsables d'un allongement de la durée de séjour avec majoration des coûts liés à l'hospitalisation.

Le dialysat permet également une réduction de la charge de travail du personnel para-médical. L'ajout d'électrolytes sous K₂[®] est réévalué régulièrement en fonction des bilans biologiques et est soumise à prescription médicale. L'administration est quant à elle un acte infirmier. La suppression des prescriptions et administrations d'électrolytes sous K₄Plus[®] représente un gain de temps pour le personnel médical qu'il pourrait être intéressant de quantifier. Le temps lié à la préparation est plus long que l'acte de prescription (lecture de la prescription, calcul de la dose à administrer, préparation et administration de la dose prescrite). Ce gain de temps serait essentiellement infirmier et permettrait un redéploiement de leur temps de travail vers d'autres soins. Il ne représente, par contre, aucun gain financier : le coût en personnel médical est dans tous les cas inclus dans le tarif du GHS.

Enfin, le laboratoire Fresenius Medical Care[®] avec les études existantes, montrent l'intérêt des dialysats enrichis sur la réduction des hypophosphatémies et sur la stabilité de la phosphatémie. Ceci contribue à réduire les complications liées aux hypophosphatémies (comme les difficultés au sevrage respiratoire), permet de simplifier le monitoring et

d'améliorer la sécurité d'emploi. Tous ces éléments sont également susceptibles de générer un surcoût.

2.4.7. Limites de l'étude

L'étude menée est rétrospective pour la cohorte « avant » ce qui implique des difficultés connues lors du recueil de données avec un risque d'imprécisions des résultats (erreur de retranscription, données manquantes...).

Les patients constitutifs de la cohorte « avant » ont été inclus de septembre 2014 à novembre 2015 ce qui s'apparente à une cohorte contrôle dite « historique ». Une randomisation entre les patients présents pendant la même période en réanimation chirurgicale aurait été préférable. Elle permet notamment de rendre les groupes parfaitement comparables et de limiter les biais (évolution du recrutement dans le service de soins, amélioration de la prise en charge des patients...). Par contre, la randomisation rend l'étude difficile et compliquée à réaliser surtout dans un service de réanimation.

Les patients de la cohorte « après » ont été inclus dès la mise à disposition du dialysat K₄Plus[®]. Or il est conseillé, sur ce type d'étude, de réaliser une période de wash-out pour permettre l'apprentissage des équipes médicales à la prescription de ce nouveau dialysat. Le monitoring d'une séance d'EER continue sous K₄Plus[®] ainsi que la surveillance était cependant protocolisée (annexe 3). Ceci a pu conduire à des sur-prescriptions ou à des sous-prescriptions de K₄Plus[®] chez les patients de la cohorte « après » surtout dans un CHU où une proportion importante des prescripteurs sont des internes.

Cette cohorte était également hétérogène concernant le dialysat prescrit : K₄Plus[®] seul, K₂[®] + K₄Plus[®], K₂[®] seul. Ceci constitue un biais potentiel dans l'analyse des résultats car la prescription de K₂[®] en plus du K₄Plus[®] pourrait influencer un certain nombre de paramètres tels que : la survenue de complications, la durée de la dialyse, la durée de séjour, le relai par dialyse intermittente...

De plus, les volumes prescrits en chlorure de potassium et en phosphate dipotassique sont ajoutés directement dans les poches de dialysat. Lorsque la prescription est réévaluée avec modification des volumes prescrits, les poches sont parfois jetées et remplacées par de nouvelles afin d'ajouter les nouveaux volumes prescrits en électrolytes. Ce changement de

poches précocement n'étant pas noté sur les fiches de suivi, il constitue un biais dans l'interprétation des résultats où les volumes en dialysat et en électrolytes (et donc les coûts associés) ont été certainement sous-estimés.

Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique expliquant en partie le faible nombre de patients. La poursuite de l'étude 1 an après la mise à disposition du K₄Plus[®] permettra d'augmenter l'effectif de la cohorte « après ». Par ailleurs, le codage dans le PMSI étant décalé d'un mois, nous n'avons certainement pas inclus tous les patients d'août 2016 ce qui diminue encore les effectifs. De ce fait, les résultats sont à interpréter avec réserve et sont à valider sur une cohorte plus grande. Il est impossible de généraliser les résultats qui ne présentent qu'une tendance sur les effets attendus de ce nouveau dialysat.

2.4.8. Perspective de l'étude

L'étude devra être poursuivie afin d'augmenter l'effectif de la cohorte « après ». Ceci permettra d'évaluer l'impact de l'effectif sur les résultats obtenus et de renforcer la robustesse de l'étude. De plus, la prescription de K₄Plus[®] presque 1 an après sa mise à disposition dans l'établissement, permettra peut-être de mettre en évidence des modifications de prescription liées à l'apprentissage médical en comparaison avec les premiers patients inclus dans la cohorte « après ».

Cette étude pourrait donner suite à d'autres travaux notamment concernant l'évaluation des dialysats enrichis sur la qualité de vie, la mortalité et la durée de séjour des patients en réanimation chirurgicale.

3. Conclusion

L'étude réalisée a permis d'évaluer la place du dialysat K₄Plus[®] dans la prise en charge des patients sous EER continue au citrate dans un service de réanimation chirurgicale, dans les 9 mois suivant sa mise en place dans l'établissement.

En conformité avec la bibliographie existante, les résultats montrent une réduction de l'incidence de survenue des hypophosphatémies en comparaison au dialysat K₂[®]. D'après les études et le laboratoire Fresenius Medical Care[®], un meilleur équilibre phosphatémiq est obtenu grâce aux dialysats enrichis (il y a moins de fluctuations) ce qui simplifie la surveillance, limite fortement les complications liées aux hypophosphatémies et améliore la tolérance et la sécurité d'emploi du dialysat. Aucune réduction des épisodes d'hypokaliémie n'a cependant pu être mise en évidence à partir des résultats obtenus.

Parallèlement, son utilisation ne génère aucun surcoût et apparaît plus avantageuse. En supprimant les supplémentations électrolytiques, le K₄Plus[®] permet un redéploiement du temps soignant (et particulièrement infirmier) vers d'autres activités de soins et limite les erreurs d'administration inhérentes aux injections.

Ce dialysat apparaît comme particulièrement intéressant chez les patients dont la gravité de l'état induit un recours prolongé à l'EER. L'équilibre phosphatémiq et kaliémique est obtenu progressivement sous K₂[®] et permet alors un relai par K₄Plus[®] en entretien avec éventuellement un relai par dialyse intermittente en sortie de réanimation.

Cette étude sera approfondie sur une cohorte plus importante afin de renforcer la robustesse des résultats.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil

Fiche de recueil

① Données patient

NOM:	_____
Date de naissance:	___/___/___
N° de séjour	_____
UF	☐ 6282 ☐ 6283

Motif d'hospitalisation:

- ☐ Chirurgie réglée
☐ Chirurgie en urgence
☐ Médicale

Poids à l'entrée: Taille:cm

Prénom:	_____
Sexe:	H / F
Score IGS II	_____

Comorbidités:

- ☐ Tabagisme ☐ Cardiaque (précisez:)
☐ Alcoolisme ☐ Diabète ☐ type 1 ☐ type 2
☐ BPCO ☐ Artériopathie périphérique
☐ HTA ☐ Obésité
☐ Abcd cancer ☐ Dyslipodémie
☐ Rénales (précisez:)

Autre:

② Données liées au séjour

Date d'entrée: ___/___/___ Date de sortie ___/___/___
Début ventilation: ___/___/___ Fin ventilation ___/___/___
Date de décès: ___/___/___

③ Données liées à la dialyse

Diagnostic de l'atteinte rénale

- ☐ Nécrose tubulaire aiguë (état de choc, sd défaillance multiviscérale...)
☐ IRA sur IRC
☐ IRC terminale
☐ Autre:

• A l'initiation de la dialyse

Date: ___/___/___

Biologie:

pH	
K	 mmol/L
Na	 mmol/L
Phosphore	 mmol/L
RA (bicarbonate)	 mmol/L

Réglages initiaux:

Débit dialysat	 mL/h
Débit sang	 mL/min

• Pendant la dialyse

		Période 1	Période 2	Période 3	Période 4
		___/___/___ su ___/___/___	___/___/___ su ___/___/___	___/___/___ su ___/___/___	___/___/___ su ___/___/___
		☐	☐	☐	☐
K2	Débit dialysat (mL/h)				
	Volume K2 (L)				
	Volume phosphate dipotassique (mL)				
	Volume chlorure de potassium (mL)				
	Et notables	Hypocalcémie : ...	Hypocalcémie : ...	Hypocalcémie : ...	Hypocalcémie : ...
		Hypercalcémie : ...	Hypercalcémie : ...	Hypercalcémie : ...	Hypercalcémie : ...
		Hypernatrémie : ...	Hypernatrémie : ...	Hypernatrémie : ...	Hypernatrémie : ...
		Alcalose métabolique : ...	Alcalose métabolique : ...	Alcalose métabolique : ...	Alcalose métabolique : ...
		Hypokaliémie : ...	Hypokaliémie : ...	Hypokaliémie : ...	Hypokaliémie : ...
		Hyperkaliémie : ...	Hyperkaliémie : ...	Hyperkaliémie : ...	Hyperkaliémie : ...
		Accumulation de citrate : ...	Accumulation de citrate : ...	Accumulation de citrate : ...	Accumulation de citrate : ...
		Hypophosphorémie : ...	Hypophosphorémie : ...	Hypophosphorémie : ...	Hypophosphorémie : ...
		Hyperphosphorémie : ...	Hyperphosphorémie : ...	Hyperphosphorémie : ...	Hyperphosphorémie : ...
K4Plus		☐	☐	☐	☐
	Débit dialysat (mL/h)				
	Volume K4 (L)				
	Et notables	Hypocalcémie : ...	Hypocalcémie : ...	Hypocalcémie : ...	Hypocalcémie : ...
		Hypercalcémie : ...	Hypercalcémie : ...	Hypercalcémie : ...	Hypercalcémie : ...
		Hypernatrémie : ...	Hypernatrémie : ...	Hypernatrémie : ...	Hypernatrémie : ...
		Alcalose métabolique : ...	Alcalose métabolique : ...	Alcalose métabolique : ...	Alcalose métabolique : ...
		Hypokaliémie : ...	Hypokaliémie : ...	Hypokaliémie : ...	Hypokaliémie : ...
		Hyperkaliémie : ...	Hyperkaliémie : ...	Hyperkaliémie : ...	Hyperkaliémie : ...
		Accumulation de citrate : ...	Accumulation de citrate : ...	Accumulation de citrate : ...	Accumulation de citrate : ...
		Hypophosphorémie : ...	Hypophosphorémie : ...	Hypophosphorémie : ...	Hypophosphorémie : ...
		Hyperphosphorémie : ...	Hyperphosphorémie : ...	Hyperphosphorémie : ...	Hyperphosphorémie : ...

• Fin de dialyse

. Nbre de circuits consommés: Volume total K2 (L) : Volume phosphate dipotassique (mL) :
. Durée de la dialyse: j Volume total K4Plus (L) : Volume chlorure de potassium (mL) :

Annexe 2 : Prescription de la surveillance des paramètres de dialyse

Fresenius CITRATE

Prescription et Surveillance

Date	Etiquette	Tolérance, incidents éventuels :												N° Feuille		
Prescriptions	Horaire															
	Prescripteur															
	Débit Sang (ml/min)															
	Débit Dialysat (ml/h)															
	Déplétion (ml/h)															
	Ratio Citrate/Sang (mmol/l)															
	Ratio Calcium/Filtration (mmol/l)															
	Dialysat K2	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Phosphate DiK (ml/poche)															
	Kcl 10 % (ml/poche)															
Surveillance biologique	G 30% (ml/poche)															
	Dialysat K4 plus	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Ca ionisé patient															
	Ca ionisé machine															
	Ca total															
	Ratio Ca total/Ca patient															
	Bicarbonates															
Surveillance pressions	Pression artérielle															
	Pression veineuse															
	P.T.M															
	Pression Pré-filtre															



Pôle Réanimation Anesthésie Samu
Unité de Réanimation Chirurgicale

Fresenius CITRATE

Etiquette

Dossier d'épuration extra-rénale

Contre-indication de la technique :

Insuffisance hépatocellulaire grave : risque d'accumulation de citrate

Complications de la technique :

- ***Dyscalcémies***
- ***Hypernatrémie***
- ***Alcalose métabolique***
- ***Accumulation de citrate***

Matériel à prévoir :

- 1 kit multiFiltrate Ci-Ca
- 4 poches de dialysat Ci-Ca Dialysate de 5000mL
Choix du soluté à définir AVANT le montage avec l'équipe médicale
- 1 adaptateur quadruple
- 1 poche Citrate de sodium 4% (1500mL)
- 1 poche de recueil de 10L
- 1 poche de calcium (12 ampoules CaCl_2 10% dans 500 mL de NaCl 0,9%
soit une solution finale de 12 g de CaCl_2 dans 620 mL.
- 1 poche 2000ml de NaCl 09% avec connexion Luer (sans héparine)

En cas de rhabdomyolyse : on peut utiliser le Kit multiFiltrate Ci-Ca CVVHD EMIC 2. Les réglages sont identiques.

Modalités de prélèvement des calcium ionisés

Calcium ionisé patient et calcium total patient

- Au mieux sur **KTA** (ou ponction veineuse),
- A défaut sur le site de prélèvement **rouge** (ligne artérielle) du circuit sang.

Calcium ionisé machine

Sur le site de prélèvement **bleu** (ligne veineuse) du circuit sang.

- NB :
- Calcium ionisé : seringue à gaz du sang, bon "GAZ DU SANG"
 - Calcium total : tube hépariné vert, bon "IBCore 24h/24"

Avant le branchement, vérifier la calcémie ionisée SYSTEMATIQUEMENT

En cas d'hypocalcémie < 1,05 mmol/l, normaliser la calcémie ionisée avec une perfusion d'1 à 2 g de CaCl_2 en IVL et reconstrôler la calcémie ionisée.

Prescriptions initiales

<i>Proposition de réglages initiaux – CVVHD Ci Ca</i>				
Poids	Débit Sang	Débit Dialysat	Ratio Citrate/sang	Ratio Calcium/filtration
50-59 kg	100 ml/min	2000 ml/h	4,0 mmol/l	1,7 mmol/l
60-69 kg	110 ml/min	2200 ml/h	4,0 mmol/l	1,7 mmol/l
70-79 kg	130 ml/min	2600 ml/h	4,0 mmol/l	1,7 mmol/l
80-89 kg	150 ml/min	3000 ml/h	4,0 mmol/l	1,7 mmol/l
> 90 kg	160 ml/min	3200 ml/h	4,0 mmol/l	1,7 mmol/l

Dans tous les cas, le ratio "débit dialysat : débit sang" doit être de 20 : 1 au démarrage du traitement.

Choix du Soluté : Ci-Ca Dialysate K2 ou le Ci-Ca Dialysate K4 Plus

Ci-Ca Dialysate K2

Permet de faire varier la teneur en potassium du bain en fonction de l'abaque suivante:

<i>Supplémentation du bain de dialyse en potassium et phosphore</i>			
Teneur en potassium du dialysat (mmol/l)	Teneur en phosphore du dialysat (mmol/l)	Apport en phosphate di potassique 17,42%	Apport en KCl 10%
2*	0*	0 ml*	0 ml
3*	0,5*	2,5 ml*	0 ml
4	1	5 ml	0 ml
4,3	1	5 ml	1 ml
4,6	1	5 ml	2 ml

* : Risque d'hypophosphorémie. Supplémenter si nécessaire en Phocytan par voie parentérale

Les concentrations en potassium et en phosphore du bain de dialyse correspondent aux concentrations plasmatiques cibles. Si la dose d'échange est faible, la concentration cible en potassium peut être difficilement obtenue, notamment en cas d'hyperkaliémie. Dans ce cas, on peut :

- diminuer la concentration cible en potassium du bain (avec un risque d'hypophosphorémie)
- augmenter le débit de dialysat.

Supplémentation en Glucose :

En cas d'hypoglycémie sous EER : G30% : 20 mL par poche de 5L

Ci-Ca Dialysate K4 Plus

A utiliser une quand la kaliémie et la phosphorémie sont normales ou normalisées

<i>Composition du Ci-Ca Dialysate K4 Plus</i>			
K+ mmol/L	Mg++ mmol/L	Phosphore mmol/L	Glucose g/L
4	1	1,25	1

Surveillance biologique :

24 premières heures :

H1 : Ca i circuit et patient

H 6 et H12 : Ca i circuit et patient, RA, Na, K

H 24 : Ca i circuit et patient, Ca total, RA, Na, K, P, Mg

Au delà de J1 : 1 à 2 bilans par jour : En l'absence de modification importante des réglages

- Bilan de 18h : Ca i circuit et patient, RA, Na, K

- Bilan de 7h : Ca i circuit et patient, Ca total, RA, Na, K, P, Mg

Cas particuliers : Rapprocher les bilans biologiques :

En cas de **dyscalcémie** ($< 0,95$ ou $> 1,45$)

En cas de **calcémie circuit** $> 0,45$ ou $< 0,15$

En cas d'**alcalose métabolique**

En cas d'**insuffisance hépatocellulaire et/ou d'accumulation de citrate**

Adaptation des paramètres de traitement

Citrate et calcium

Ca ionisé circuit (mmol/L)	Ajustement de la dose de citrate	Ca ionisé systémique (mmol/L)	Ajustement de la dose de Ca
$< 0,15$	Réduction de 0,3 mmol/L et Bilan à H1	$> 0,94$	Augmentation de 0,6 mmol/L et Bilan à H1
0,15 - 0,19	Réduction de 0,2 mmol/L	0,95 - 1,04	Augmentation de 0,4 mmol/L
0,20 - 0,24	Réduction de 0,1 mmol/L	1,05 - 1,11	Augmentation de 0,2 mmol/L
0,25 - 0,34	Pas de changement	1,12 - 1,20	Pas de changement
0,35 - 0,40	Augmentation de 0,1 mmol/L	1,21 - 1,30	Réduction de 0,2 mmol/L
0,41 - 0,45	Augmentation de 0,2 mmol/L	1,31 - 1,45	Réduction de 0,4 mmol/L
$> 0,45$	Augmentation de 0,3 mmol/L et Bilan à H1	$> 1,45$	Réduction de 0,6 mmol/L et Bilan à H1

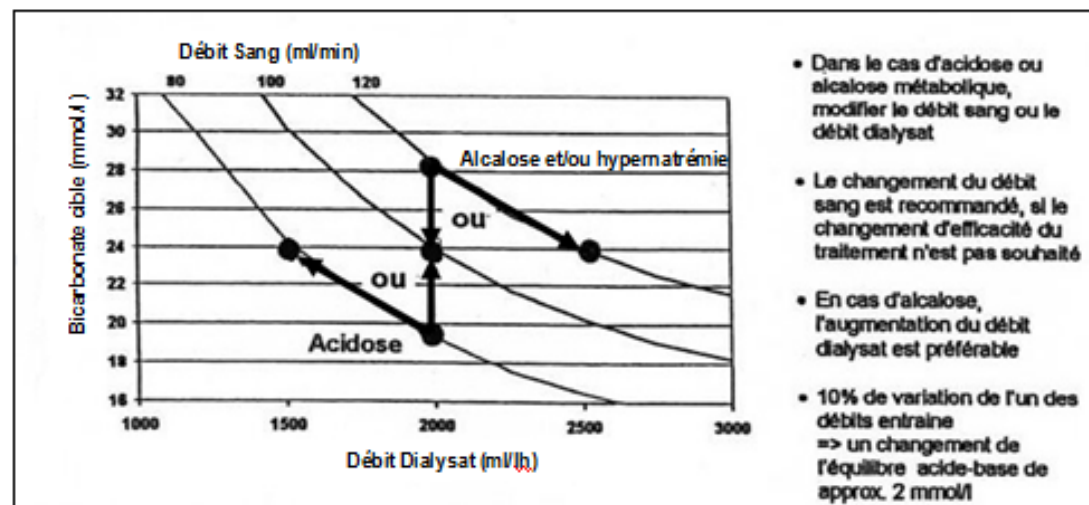
Attention, le débit de la poche Ca ne peut pas dépasser 100ml/h : la dose délivrée de Ca peut être inférieure au ratio prescrit.

Ex: pour un débit sg à 150 et dialysat à 3000, le ratio Ca maximal ne peut dépasser 2,6mmol/l

Ajuster les débits pour un calcium ionisé circuit entre 0,4 et 0,5mmol/L en cas :

- d'alcalose métabolique grave ($pH > 7,50$)
- d'hépatopathie compensée,
- de ratio Ca total / Ca ionisé > 3 .

Equilibre acide/base et Accumulation de citrate



Alcalose métabolique :

Mécanisme : augmentation de la RA secondaire au citrate de sodium réinjecté au patient en quantité trop importante. Elle est en général associée à une hypernatrémie.

Solution : diminuer les apports de citrate

- par une augmentation du dialysat (+++)
- par une diminution du débit sang

Accumulation de citrate

Mécanisme : accumulation de citrate par défaut de métabolisme du citrate en bicarbonate (insuffisance hépatocellulaire), responsable :

- d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté
- d'une augmentation du calcium total > 3 mmol/l
- d'une augmentation du ratio Ca total / Ca ionisé > 2,5

Solution : diminuer les apports de citrate

- 1 - en augmentant la calcémie ionisée du circuit à 0,4 ou 0,5 mmol/l
- 2 - en diminuant le débit sang

Perfusion du patient sous EER au citrate

La perfusion quotidienne du patient doit comporter :

- 3 g de MgSO₄, du fait que le citrate chélate aussi le magnésium plasmatique.
- 2 flacons de NUTRYELT et 2 flacons de CERNEVIT

En dehors d'une hypophosphorémie, elle ne doit pas comporter de PHOCYTAN.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bagshaw S.M. (2006). Epidemiology of renal recovery after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 12(6), 544-50.

Bagshaw S.M., Berthiaume L.R., Delaney A., Bellomo R. (2008). Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury : a meta-analysis. *Crit Care Med*, 36(2), 610-7.

Bagshaw S.M., Laupland K.B., Boiteau P.J., Godinez-Luna T. (2005). Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy ? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care*, 20(2), 155-61.

Bagshaw S.M., Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., Morgera S., Schetz M. *et al* (2009). Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Crit Care*, 24(1), 129-40.

Btaiche I.F., Mohammad R.A., Alaniz C., Mueller B.A. (2008). Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*, 28(5), 600-13.

Balik M., Waldauf P., Plasil P., Pacht J. (2005). Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration. An observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif*, 23(4), 325-9.

Barrantes F., Tian J., Vazquez R., Amoatend-Adjepong Y., Manthous C.A. (2008). Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit care med*, 36(5), 1397-403.

Bell M., Granath F., Schön S., Ekblom A., Martling C.R (2007). Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intens Care Med*, 33(5), 773-80.

Bellomo R. (2009). Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Eng J Med*, 361, 1627-38.

Bellomo R., Ronco C. (1999). Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intens Care Med*, 25, 781-9

Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8(4), R204-12.

- Betjes M.G., Van Oosterom D., Van Agteren M., Van de Wetering J. (2007). Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk of bleeding : similar h mofiltr  survival but significantly less bleeding. *J Nephrol*, 20(5), 602-8.
- Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., Himmerlfarb J., Ikizler T.A., Paganini E.P. *et al* (2009). Fluid accumulation survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*, 76(4), 422-7.
- Broman M., Carlsson O., Friberg H., Wieslander A., Godaly G. (2011). Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(1), 39-45.
- Brunet S., Leblanc M., Geadah D., Parent D., Courteau S., Cardinal J. (1999). Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney*, 34(3), 486-92.
- Case J., Khan S., Khalid R., Khan A. (2013). Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care units. *Crit Care Res Pract*, 479730.
- Carl D.E., Grossman C., Behnke M., Sessler C.N., Gehr T.W. (2010). Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. *Hemodial Int*, 14(1), 11-7.
- Chawla L.S., Amdur R.L., Amodeo S., Kimmel P.L., Palant C.E. (2011). The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*, 79(12), 1361-9.
- Chen Y.C., Jenq C.C., Tian Y.C., Chang M.Y., Lin C.Y., Chang C.C. *et al*. (2009). Rifle classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shocks*, 31(2), 139-45.
- Chua H.R., Schneider A.G., Baldwin I., Collins A., Ho L., Bellomo R. (2013). Phoxilium vs Hemosol-B0 for continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *J Crit Care*, 28(5), 884.e7-14.
- Cutts M.W., Thomas A.N., Kishen R. (2000). Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration : the importance of filter life. *Intens Care Med*, 26(11), 1694-7.
- Delannoy B., Floccard B., Thioll  re F., Kaaki M., Badet M., Rosselli S. *et al* (2009). Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU : a multicentre prospective study. *Intens Care Med*, 35(11), 1907-15.
- Elseviers M.M., Lins R.L., Van de Niepen P., Hoste E., Malbrain M.L., Damas P. *et al* (2010). Renal replacement therapy is an independant risk factor for martolity in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*, 14(6), R221.
- Ethgen O., Shneider A.G., Bagshaw S.M., Bellomo R., Kellum J.A. (2015). Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant*, 30(1), 54-61.

Garland A., Olafson K., D Ramsey C., Yogendran M., Fransoo R. (2013). Epidemiology of critically ill patients in intensive care units : a population-based observational study. *Crit Care*, 17 (5), R212.

Gaudry S., Hajage D., Schortgen F., Martin-Lefevre L., Pons B., Boulet E. *et al* (2016). Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J*, 375(2), 122-33.

Glaser P., Guesde R., Rouby J.J., Eurin B. (1980). Haemodialysis without heparin is possible. *Lancet*, 2, 579-80.

Guidet B., Aegerter P. (2009). Indices de gravité et applications en réanimation. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 13, 6-18.

Hetzel G.R., Schmitz M., Wissing H., Ries W., Schott G., Heering P.J. *et al* (2011). Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration : a prospective randomized multicenter trial. *Nephrol Dial Transplant*, 26(1), 232-9.

Hofbauer R., Moser D., Frass M., Oberbauer R., Kaye A.D., Wagner O. *et al* (1999). Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int*, 56(4), 1578-83.

Honore P., Joannes-Boyau O., Collin V., Boer W., Gressens B., Janvier G. (2008). Gestion pratique de l'épuration extrarénale continue au quotidien. *Réanimation*, 17(5), 472–7.

Jacob F.M., Brivet F.G. (2005). Epidemiology and prognosis of critically ill patients with acute renal failure. *Reanimation*, 14, 472-82.

Jun M., Bellomo R., Cass A., Gallagher M., Lo S., Lee J. *et al* (2014). Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. *Crit Care Med*, 42(8), 1756-65.

Kalb R., Kram R., Morgera S., Slowinski T., Kindgen-Milles D. (2013). Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *Ther Apher Dial*, 17(2), 202-12.

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (2012). Disponible sur : http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf. Consulté le 21 juin 2015.

Kheterpal S., Tremper K.K., Englesbe M.J., O'Reilly M., Shanks A.M. *et al* (2007). Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*, 107(6), 892-902.

Klingel R., Shaefer M., Schwarting A., Himmelsbach F., Altes U., Uhlenbush-Korwer I. *et al* (2004). Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant*, 19(1), 164-70.

- Korkeila M., Ruokonen E., Takala J. (2000). Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intens Care Med*, 26(12), 1824-31.
- Kraus M.A. (2009). Selection of dialysate and replacement fluids and management of electrolyte and acide-base disturbance. *Semin Dial*, 22(2), 137-40.
- Kutsogiannis D.J., Gibney R.T., Stollery D., Gao J. (2005). Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int*, 67(6), 2361-7.
- Le Gall J.R., Loirat P., Alperovitch A., Glaser P., Granthil C., Mathieu D. *et al* (1984). A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*, 12(11), 975-7.
- Legrand M., Journois D. *Epuration extra-rénale en réanimation*. Arnette, 2015.
- Nash K., Hafeez A., Hou S. (2002). Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney*, 39(5), 930-6.
- Lavaud S., Canivet E., Wuillai A., Maheut H., Randoux C., Bonnet J.M., *et al* (2003). Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane. *Nephrol Dial Transplant*, 18(10), 2097-104.
- Liano F., Junco E., Pascual J., Madero R., Verde E. (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.*, 53, S16-24.
- Lins R.L., Elseviers M.M., Van der Niepen P., Hoste E., Malbrain M.L., Damas P. *et al* (2006). 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(2), 512-8.
- Mehta R.L., McDonald B.R., Aguilar M.M., Ward D.M. (1990). Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int*, 38(5), 976-81.
- Mehta R.L., McDonald B., Gabbai F.B., Pahl M., Pascual M.T., Farkas A. *et al* (2001). A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*, 60(3), 1154-63.
- Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., Savage B.R., Himmelfarb J., Ikizler T.A. *et al* (2004). Program to improve care in acute renal disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit : the PICARD experience. *Kidney Int*, 66(4), 1613-21.
- Monchi M., Berghmans D., Ledoux D., Canivet J.L., Dubois B., Damas P. (2004). Citrate versus Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : a prospective randomized study. *Intens Care Med*, 30(2), 260-5.

Morgera S., Schneider M., Slowinski T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Peters H. *et al* (2009). A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acide-base status. *Crit Care Med*, 37(6), 2018-24.

Morita Y., Johnson R.W., Dorn R.E., Hall D.S. (1961). Regional anticoagulation during hemodiafiltration using citrate. *Am J Med Sci*, 242, 32-43

Nisula S., Kaukonen K.M., Vaara S.T., Korhonen A.M., Poukkanen M., Karlsson M. *et al* (2013). Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units : the FINNAKI study. *Intens Care Med*, 39(3), 420-8.

Oeyen S., Vandijck D., Benoit D., Decruyenaere J., Annemans L., Hoste E. *et al* (2007). Long-term outcome after acute kidney injury in critically-ill patients. *Acta Clin Belg*, (2), 337-40.

Oudemans-van Straten H.M., Bosman R.J., Koopmans M., Van Der Voort P.H., Wester J.P., Van Der Spoel J.I. (2009). Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*, 37(2), 545-52.

Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M., Muirhead N. (2007). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(3).

Ricci Z., Ronco C., D'Amico G., De Felice F., Rossi S., Bolgan I. *et al* (2006). Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients : an international survey. *Nephrol Dial Transplant*, 21(3), 690-6.

Sagedal S., Hartmann A., Osnes K., Bjornsen S., Torremocha J., Fauchald P. *et al* (2006). Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant*, 21(2), 444-9.

Shefold J.C., Von Haehling S., Pschowski R., Bender T., Berckmann C., Briegel S. *et al* (2014). The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT) : a prospective randomized controlled trial. *Crit Care Long Engl*, 18(1), R11.

Shiao C.C., Wu V.C., Li W.Y., Lin Y.F., Hu F.C., Young G.H. *et al* (2009). Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care*, 13(5), R171.

Schilder L., Nurmohamed S.A., Bosch F.H., Purmer I.M., Den Boer S.S., Kleppe C.G. *et al* (2014). Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury : a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care*, 18(4), 472.

Schneider A.G., Bellomo R., Bagshaw S.M., Glassford N.J., Lo S., Jun M. *et al* (2013). Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med*, 39(6), 987-97.

Schwab S.J., Onorato J.J., Sharar L.R., Dennis P. (1987). Hemodialysis without anticoagulation. One-year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding. *Am J Med*, 83(3), 405-10.

Tan H.K., Baldwin I., Bellomo R. (2000). Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high risk patients. *Intens Care Med*, 26(11), 1652-7.

Trojanov S., Geadah D., Ghannoum M., Cardinal J., Leblanc M. (2004). Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy. *Intens Care Med*, 30(8), 1662-5.

Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. (2006). An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 34(7), 1913-7.

Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., Morgera S., Schetz M., Tan I. *et al* (2007). Continuous renal replacement therapy : a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intens Care Med*, 33(9), 1563-70.

Uchino S., Bellomo R., Ronco C. (2001). Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU : impact on electrolyte and acid-base balance. *Intens Care Med*, 27(6), 1037-43.

Uchino S., Fealy N., Baldwin I., Morimatsu H., Bellomo R. (2003). Continuous is not continuous : the incidence and impact of circuit “down-time” on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intens Care Med*, 29(4), 575-8.

Uchino S., Fealy N., Baldwin I., Morimatsu H., Bellomo R. (2003). Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration : impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract*, 94(4), 94-8.

Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., Doig G.S., Morimatsu H., Morgera S., *et al*. (2005). Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *Jama*, 294(7), 813-8.

Vinsonneau C., Camus C., Combes A., Costa de Beauregard M.A., Klouche K., Boulain T. *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 Lond Engl*, 368, 379-85.

Vong L.V., Osman D., Vinsonneau C., D'experts G. (2014). Epuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR), du groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Réanimation*, 23(6), 714-37.

Wald R., Shariff S. Z., Adhikari N.K.J., Bagshaw S.M., Burns K.E.A., Friedrich J.O. *et al* (2014). The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes

among critically ill adults with acute kidney injury : a retrospective cohort study. *Crit Care Med*, 42(4), 868-77.

Zazzo J.F, Troché G., Ruel P., Maintenant J. (1995). High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients : efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intens Care Med*, 21(10), 826-31.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Place des solutés d'entretien en épuration extra-rénale continue au citrate en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 113 p.

RESUME

Les hypophosphatémies et les hypokaliémies sont fréquentes chez les patients en épuration extra-rénale continue en réanimation (terrain du patient et/ou secondaire à l'épuration). Des supplémentations en électrolytes sont parfois nécessaires en fonction de la biologie du patient. Certains dialysats peuvent intégrer directement dans leur composition une quantité fixe de potassium et de phosphate ; ce sont les solutés d'entretien. L'un d'entre eux a récemment été référencé au CHU de Rouen (décembre 2015) ; il s'agit du K₄Plus® (laboratoire Fresenius Medical Care®)

L'objectif de l'étude est d'évaluer sa place dans la prise en charge du patient dialysé en continu en réanimation chirurgicale ainsi que son coût. Deux cohortes sont constituées ; la cohorte « avant » (n = 76) pour les patients dont le séjour est antérieur à décembre 2015 et la cohorte « après » (n = 31) constituée des patients ayant pu bénéficier du K₄Plus®. Cette dernière sera subdivisée en deux sous-groupes en fonction du/des dialysat(s) administré(s) : K₂® (n= 13) et K₄Plus® ± K₂® (n = 18).

L'étude a montré que les deux populations étaient homogènes et comparables concernant les données démographiques, la maladie rénale, le motif d'admission. Les durées de séjour plus longues dans la cohorte « après » s'expliquent par les délais de survenue du décès. Les durées de dialyse sont plus longues chez les patients sous K₄Plus®. Moins d'épisodes d'hypophosphatémies ont été mis en évidence chez les patients de la cohorte « après ». Les coûts totaux journaliers en dialysats et en solutions électrolytiques ne sont pas différents entre les cohortes.

L'étude montre une réduction significative des épisodes d'hypophosphatémies chez les patients sous K₄Plus®. Aucun surcoût n'a été mis en évidence. Il présente un intérêt particulier chez les patients dont la gravité induit un recours prolongé à la dialyse. Il est alors introduit en entretien lorsque l'équilibre kaliémique et phosphatémique est obtenu.

MOTS CLES : Epuration extra-rénale – Réanimation – Soluté d'entretien – Dialysat – Potassium – Phosphate

JURY

Président :	Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH
Membres :	Pr Benoît Veber, Médecin, PU-PH
	Pr Bertrand Décaudin, Pharmacien, PU-PH
	Dr Philippe Guin, Médecin, PH
	Dr Marc Laurent, Pharmacien, PH (Directeur de thèse)

DATE DE SOUTENANCE : 17 octobre 2016