



HAL
open science

Utilisation du phocytan® dans l'épuration extrarénale avec anticoagulation régionale par du citrate au cours de insuffisance rénale aiguë

Pauline Crnkovic

► **To cite this version:**

Pauline Crnkovic. Utilisation du phocytan® dans l'épuration extrarénale avec anticoagulation régionale par du citrate au cours de insuffisance rénale aiguë. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01716369

HAL Id: dumas-01716369

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01716369v1>

Submitted on 23 Feb 2018

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 PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**UTILISATION DU PHOCYTAN® DANS
L'EPURATION EXTRARENALE AVEC
ANTICOAGULATION REGIONALE PAR DU
CITRATE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE
AIGUE**

Pauline CRNKOVIC

Soutenue publiquement le huit décembre deux mille seize

JURY

Présidente : Isabelle SIX, MCU-PH, UFR Pharmacie UPJV

Membre : Elie ZOGHEIB, PH, CHU Amiens-Picardie

Membre : Sébastien FOURNIER, Docteur en pharmacie

Directeur : Romuald MENTAVERRI, MCU-PH, UFR Pharmacie UPJV

Thèse numéro 3153

Résumé

Les services de réanimation au C.H.U. Amiens-Picardie ont recours de façon habituelle et depuis plusieurs années à l'hémofiltration sous anticoagulation régionale au citrate. Cette méthode d'hémofiltration est utilisée chez 40% des patients en IRA pris en charge dans ces services. La supplémentation en phosphate lors de l'épuration extrarénale dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë est indispensable pour ne pas engager le pronostic vital du patient suite à la survenue d'une hypophosphatémie. L'observation de dépôts blanchâtres dans les tubulures des circuits de plusieurs patients de réanimation nous a amené à questionner le rôle du Phocytan® ajouté au dialysat ainsi que celui du chlorure de calcium réinjecté en post-filtre lors d'une anticoagulation régionale par du citrate. Sur la base d'un travail essentiellement bibliographique, ce travail de thèse vise à proposer des hypothèses concernant l'apparition et la constitution de ces dépôts afin d'en limiter leur développement et surtout leurs éventuelles conséquences cliniques.

Mots-clés : insuffisance rénale aiguë, épuration extrarénale, hypophosphatémie, Phocytan®, précipitation phosphocalcique

Title and abstract

USE OF PHOCYTAN® IN RENAL REPLACEMENT THERAPY WITH REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION IN ACUTE KIDNEY INJURY

At Amiens-Picardie university hospital, ICU practitioners have used regional citrate anticoagulation (RCA) in patients needing hemofiltration for several years. This treatment is used in 40% of acute kidney injury patients in the ICU. Phosphate supplementation during renal replacement therapy is essential to prevent life-threatening hypophosphatemia. We observed white deposits in RRT circuits and questioned the role of Phocytan® (glucose-1-phosphate) when added to the dialysate and calcium chloride injected to replenish calcium stores after RCA. Mostly based on bibliography, this thesis aims at suggesting hypothesis regarding the forming of the deposits. Clarifying these questions is of major importance to prevent the deposits from forming and causing potential clinical consequences.

Keywords : Acute kidney injury, renal replacement therapy, hypophosphatemia, Phocytan®, phosphate calcium precipitation

Remerciements

Cette thèse porte mon nom mais sa réalisation a été rendue possible grâce à différentes et nombreuses formes de contribution et de soutien.

Madame Six, merci de nous faire l'honneur de votre présence en tant que présidente de ce jury. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté cette requête. Vous avez accompagné mon parcours à la fac de vos enseignements de qualité et piquant la curiosité de vos étudiants et je suis très contente qu'il se termine avec votre présence ici.

Monsieur Mentaverri, merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse et de l'avoir dirigé au milieu de vos nombreux autres travaux. Merci pour vos remarques pratiques et pertinentes, pour le temps que vous avez consacré à la mise en place puis l'encadrement de ce projet. Pour vos cours et TP très logiques que j'ai beaucoup apprécié, merci ! Merci également d'avoir pris ma défense quand ça a été nécessaire pendant la réalisation de ce travail et de m'avoir encouragée.

Monsieur Zogheib, je vous remercie d'avoir accepté de travailler sur ce sujet de thèse qui, je l'espère, apportera des éléments de compréhension dans notre enquête sur ces fameux précipités non identifiés. Merci d'avoir pris le temps de relire ce document afin de mettre en commun nos approches médicale et pharmaceutique et de nous honorer de votre présence dans le jury de cette thèse.

Monsieur Fournier, je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour le temps que vous avez consacré à ma formation pharmaceutique et qui majoritairement façonné mon approche de la profession. Merci pour votre confiance renouvelée régulièrement dans le cadre de la pharmacie.

Je remercie également Madame Guéant qui m'a introduite au monde de l'officine et formée à la pratique au comptoir en m'accueillant dans son officine tout au long des stages réalisés pendant les études.

Merci à Laurent d'avoir pris du temps pour disséquer les échantillons. Merci aussi pour les petites blagues et les coups de main pendant les TP !

Yves, Laurence, Bénédicte, Gaudeline, Sylvie et Pauline, merci pour votre bonne humeur et vos qualités complémentaires qui rendent le travail avec vous toujours agréable et motivant !

Cécilia, Amélie, Anne-Sophie, Stéphanie, Andréa, Adeline, vous avez rendu ces années de fac bien plus pétillantes qu'elles n'auraient pu l'être ! Merci pour votre humour, votre gentillesse, votre

énergie et votre sérieux qui ont fait du travail ensemble de très bons souvenirs et les moments de fête d'encore meilleurs ! J'espère que l'on pourra profiter de la présence les unes des autres encore le plus longtemps possible, au milieu des petites familles qui s'agrandissent.

Victoria, je te remercie de croire aussi fort en moi. Ce sentiment donne un élan impressionnant et j'espère contribuer également à ton envie d'avancer quand tu en as besoin. Merci d'être là aujourd'hui et depuis toutes ces années.

Papa, Maman, merci pour votre présence, votre gentillesse et votre amour qui sont la base du cocoon qui me permet d'avancer à mon rythme dans la vie. Merci de nous avoir transmis l'envie d'apprendre et la curiosité nécessaires pour profiter des merveilles qui font notre monde. Merci pour votre soutien et vos multiples attentions pendant la réalisation de ce travail qui l'ont rendu beaucoup plus agréable qu'elle n'aurait pu l'être. Maman, merci de m'avoir motivée et de m'avoir poussée à aller plus loin. Papa, merci pour ta bienveillance qui rend les choses plus douces quand on est autour de toi.

Ma Julie, merci pour ton aide et ton soutien sous toutes ses formes. Ton accueil m'a permis d'avancer à grandes enjambées dans ce travail. Ce fut un très grand plaisir d'être en ta compagnie en parallèle des longues journées à la bibliothèque. Merci d'avoir veillé sur moi juste comme j'en avais besoin. Merci énormément d'avoir pris le temps de relire le document malgré le langage technique qui n'a guère à voir avec les ressources humaines ! J'imagine qu'Emile Zola a grandement contribué à l'acquisition de ta capacité à détecter les fautes de français et à savoir tourner joliment les mots.

Rémi, pour ton immense soutien, ta foi incroyable et ton amour sans limite, des millions de fois Merci ! Je n'aime pas dire « toujours » mais je te serais sincèrement éternellement reconnaissante pour ton aide dans la réalisation de ce mémoire. Ce travail nous aura éloignés temporairement mais m'aura appris la valeur des instants magiques que nous vivons et aura confirmé que plus il y en aura, plus je serais heureuse. J'ai très hâte de construire et découvrir la suite de nos aventures !

« Il n'y a pas de hasard, il n'y a que des rendez-vous. »

Paul Eluard

Table des matières

Résumé.....	2
Introduction.....	9
1. Revue bibliographique.....	11
1.1. Structure et rôles physiologiques du rein	11
1.1.1. Anatomie et vascularisation.....	11
1.1.2. Filtration glomérulaire.....	12
1.1.3. Fonctions métaboliques et endocrines du rein.....	13
1.2. Equilibres du calcium et du phosphate	15
1.2.1 Structures chimiques.....	15
1.2.2 Actions physiologiques.....	15
1.2.3 Régulation des métabolismes calcique et phosphatique.....	16
2. Insuffisance rénale aiguë en réanimation	18
2.1. Définition.....	18
2.2. Epidémiologie.....	20
2.3. Etiologies, mise en place et diagnostic.....	20
2.4. Conséquences.....	23
2.5. Troubles du métabolisme phosphatique dans l'insuffisance rénale aiguë.....	24
2.6. Prévention	27
3. Epuration extrarénale (EER)	28
3.1. Principe.....	30
3.2. Différences et indications des techniques d'épuration extrarénale.....	30
3.2.1. Hémodialyse	32
3.2.2. Hémofiltration	33
3.2.3. Hémodiafiltration	33
3.3. Machines, doses d'épuration et composition du dialysat.....	35
3.3.1. Moniteur de circulation sanguine et d'échange	35
3.3.2. Abord vasculaire.....	36
3.3.3. Module d'échange.....	37
3.3.4. Circulation extracorporelle.....	37
3.3.5. Dose d'épuration et dialysance ionique.....	38
3.3.6. Composition du dialysat	38
3.3.7. Nature du liquide de substitution	39

3.4.	Effets indésirables et surveillance	39
3.4.1.	Tolérance hémodynamique.....	39
3.4.2.	Electrolytes	40
3.4.3.	Autres paramètres biologiques et cliniques.....	40
3.4.4.	Circuit	41
3.5.	Anticoagulation régionale avec du citrate	43
3.5.1.	Principe actif.....	44
3.5.2.	Indications	45
3.5.3.	Effets indésirables	45
3.5.4.	Contre-indications et précautions d'emploi.....	46
3.5.5.	Surveillance	47
4.	Phocytan® : glucose-1-phosphate	49
4.1.	Principe actif.....	49
4.2.	Indications	51
4.3.	Posologies et modes d'administration	51
4.4.	Contre-indications	56
4.5.	Interaction	56
4.6.	Effets indésirables	61
4.6.1.	Effets indésirables liés au glucose-1-phosphate	61
4.6.2.	Effets systémiques liés à la précipitation phosphocalcique	62
4.6.3.	Effets indésirables liés à la précipitation au contact des dispositifs médicaux.....	63
5.	Valorisation du travail de thèse.....	66
5.1.	Observation clinique	66
5.2.	Origine des dépôts observés	68
5.2.1.	Rôles du calcium et du phosphate	68
5.2.2.	Rôle du circuit.....	68
5.2.3.	Rôle de la situation clinique	69
5.3.	Approche pharmaceutique d'une problématique de réanimation.....	72
5.4.	Le pharmacien au sein d'une équipe de soins	73
	Conclusion	76
	Bibliographie.....	78
	Annexes	87

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CVVH : Hémodiltration veino-veineuse continue

CVVHD : Hémodialyse veino-veineuse continue

CVVHDF : Hémodiafiltration veino-veineuse continue

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EER : Epuration extrarénale

EPO : Erythropoïétine

FDA : Food and Drug Administration

FF : Fraction de filtration

FGF-23 : Facteur de croissance fibroblastique
23

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HD : Hémodialyse

HDF : Hémodiafiltration

HDI : Hémodialyse intermittente

HF : Hémodiltration

HNF : Héparine non fractionnée

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IV : Intraveineuse

MDRD : Modification du milieu dans la maladie rénale

NaCl : Chlorure de sodium

NTA : Nécrose tubulaire aiguë

PM : Poids moléculaire

PTH : Hormone parathyroïdienne

PTM : Pression transmembranaire

PVC : Polychlorure de vinyle

Q_D : Débit de dialysat

Q_S : Débit sanguin

Q_{UF} : Débit d'ultrafiltrat

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

DIF : Différence en ions forts

SLED : Dialyse durable à faible efficacité

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TCD : Tubule contourné distal

TCP : Tubule contourné proximal

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë est une pathologie fréquemment rencontrée chez les patients de réanimation. Cette perte de fonctionnalité du rein est majoritairement due à une diminution de la perfusion rénale à l'origine d'une ischémie puis d'une nécrose tubulaire aiguë. Sa survenue est liée à des comorbidités dont font partie le choc septique et les suites de chirurgie lourde. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est associée à une augmentation de la durée et du coût de l'hospitalisation des patients concernés par rapport aux patients sans altération de la fonction rénale. La perte de la fonctionnalité du rein a des nombreuses répercussions de par les rôles-clés que celui-ci exerce au sein l'organisme. Ainsi, la diminution de la filtration rénale entraîne une rétention hydrique à l'origine d'un déséquilibre hémodynamique et un déséquilibre de la balance acido-basique. Enfin, l'altération de la fonction endocrine du rein est à l'origine de troubles de l'hémostase et du métabolisme phosphocalcique.

Dès lors, la prise en charge de l'IRA est indispensable pour améliorer le pronostic du patient et augmenter ses chances de récupérer une fonction rénale normale sans laquelle la dépendance à l'épuration extrarénale deviendrait permanente. Le traitement de l'insuffisance rénale aiguë reste complexe et est souvent associé à la mise en place d'une épuration extrarénale (EER) continue permettant de prévenir une évolution éventuelle de cette insuffisance rénale vers un état de chronicité. Comme les traitements médicamenteux, l'EER présente des effets indésirables qu'il faut veiller à prendre en charge rapidement. Ainsi, l'hypophosphatémie est une complication qui survient fréquemment chez les patients en IRA sous EER. Elle peut avoir de graves conséquences du fait de la faiblesse musculaire qu'elle induit (dont une faiblesse du myocarde et du diaphragme). Elle entraîne aussi hypoxie, arythmie et troubles neurologiques pouvant aller jusqu'au coma. En lumière de ces complications, le traitement de l'hypophosphatémie par une supplémentation en phosphate est pratiquée lorsque nécessaire. Cependant, très peu de choses sont finalement connues concernant les modalités de survenue et de traitement de l'hypophosphatémie dans le cadre de l'IRA. C'est dans ce contexte clinique que se positionne mon sujet de doctorat d'état en Pharmacie.

Les services de réanimation du C.H.U. Amiens-Picardie emploient le Phocytan® (glucose-1-phosphate) dans le traitement des hypophosphatémies sous EER. La forme organique de ce phosphate limite le risque de précipitation avec le calcium. Cependant, il a été noté des dépôts dans les lignes veineuses de certains circuits d'EER dont l'observation a remis en cause la sécurité d'emploi de plusieurs composantes de l'EER. Il nous a semblé indispensable d'améliorer nos connaissances sur les conditions de formation de ces précipités et leur composition. La première hypothèse concernant leur

formation a été la précipitation phosphocalcique pouvant avoir lieu entre le glucose-1-phosphate et le chlorure de calcium réinjecté dans le cas de l'EER avec une anticoagulation régionale par du citrate. En effet, dans le but de prévenir les thromboses sur le circuit, une méthode d'anticoagulation systémique ou locale est ajoutée au traitement. L'emploi de l'anticoagulation régionale par du citrate nécessite l'injection de calcium à la sortie du circuit afin d'éviter une hypocalcémie majeure lors du retour du sang au patient. L'injection concomitante de phosphate et de calcium dans ce cas précis nous a donc amenée à réfléchir sur l'éventuel risque de précipitation dans la ligne de retour veineux et dans les vaisseaux sanguins. Malgré la forme organique du glucose-1-phosphate qui limite le risque de précipitation par rapport à l'emploi de phosphates inorganiques, l'interaction calcium-phosphate reste possible et la situation aiguë de l'insuffisance rénale souvent associée à une inflammation et à des troubles nutritifs augmente le risque d'apparition de troubles phosphocalciques. La pertinence de cette problématique est confirmée par le manque de consensus établi quant à l'administration du phosphate lors d'hypophosphatémies et par la question des conditions physico-chimiques menant à la précipitation phosphocalcique qui reste partiellement élucidée dans le contexte de l'EER. De plus, la formation de ces précipités, en obstruant la lumière des tubulures réduit le débit sanguin et possiblement l'efficacité de l'EER. Aussi s'est posé la question des conséquences cliniques que pouvaient avoir ces dépôts dans le cas où ils pourraient être transportés dans la circulation générale et engendrer des thrombus chez des patients à la situation hémodynamique précaire.

Afin de tenter de répondre à ces questions, nous rappellerons rapidement le rôle-clé du rein dans la filtration et l'élimination des toxiques ainsi que le rôle joué par l'axe os-rein-intestin dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Ensuite, nous présenterons avec plus de détails l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. Dans cette partie, nous observerons que cette pathologie a des mécanismes complexes et non complètement éclaircis et que les causes et les conséquences des troubles semblent interconnectées. L'étude des techniques d'épuration extrarénale ensuite nous permet de comprendre l'intérêt de cette ligne de traitement pour le rétablissement des désordres électrolytiques et métaboliques. Nous y démontrons aussi qu'elle est à l'origine d'effets indésirables et qu'elle doit être complétée afin de ne pas être délétère pour le patient. Enfin, la dernière partie de cette thèse passe en revue les avantages et les inconvénients liés à l'utilisation du Phocytan® à la manière d'un résumé des caractéristiques du produit détaillé et se concentre sur le risque de précipitation phosphocalcique.

1. Revue bibliographique

1.1. Structure et rôles physiologiques du rein

1.1.1. Anatomie et vascularisation

Les reins sont des organes pairs situés sous le diaphragme, dans l'espace rétro-péritonéal. Ils se font face, de part et d'autre de la colonne vertébrale, le long des vertèbres thoraciques et lombaires (TH12, L1 et L2). Les reins font partie du système urinaire avec les bassinets, les uretères, la vessie et l'urètre. Alors que ces éléments servent au stockage et au transport de l'urine, les reins la produisent par la **filtration** du sang et en éliminent ses **déchets** hydrosolubles.

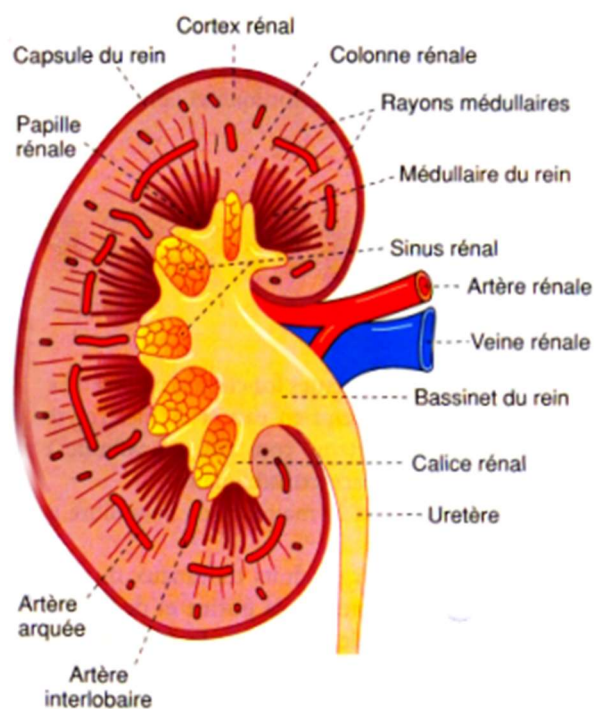


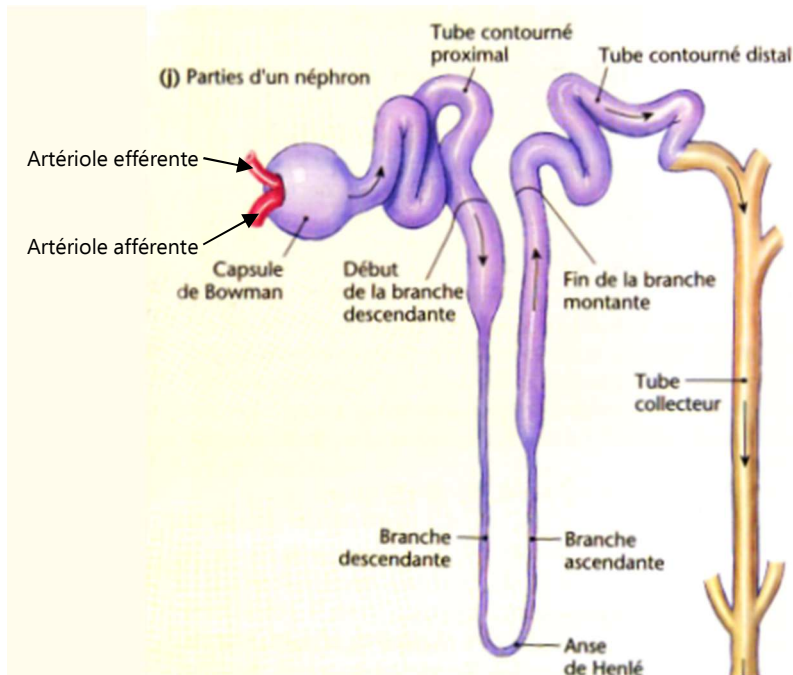
Figure 1 : Rein en coupe longitudinale

Après les tubes collecteurs, l'urine circule dans les **papilles** menant aux **calices** rénaux qui confluent vers le **bassinets**, projetant lui-même dans l'**uretère**.

Le système vasculaire des reins est directement relié au système aortico-cave. Le rein est un organe hyperperfusé car la réalisation de ses fonctions nécessite beaucoup d'énergie. Chaque rein est vascularisé par une **artère rénale** qui se divise successivement jusqu'aux **artères interlobulaires** qui irriguent le cortex rénal et rayonnent en **artérioles afférentes** aux glomérules qui vont former les réseaux de **capillaires glomérulaires** et **péritubulaires**. Les capillaires glomérulaires fusionnent ensuite

Le parenchyme rénal est organisé en deux zones histologiquement différentes. Sous la capsule, le **cortex** comprenant les corpuscules de Malpighi et les colonnes de Bertin recouvre la **medulla** qui regroupe les pyramides de Malpighi et les pyramides de Ferrein (Figure 1).

Les **néphrons** (Figure 2) sont les unités structurales du rein où ont lieu filtration, réabsorption et excrétion des composants plasmatiques. Un néphron est composé d'un **corpuscule de Malpighi** (Figure 3), d'un **tubule contourné proximal** (TCP), d'une **anse de Henlé** (branche descendante et ascendante) et d'un **tubule contourné distal** (TCD) qui rejoint le tube collecteur d'urine.



en **artérioles efférentes**. Les néphrons médullaires sont vascularisés par les **vasa recta** qui forment une anse parallèle à l'anse de Henlé. Pour le retour veineux, les capillaires péri-tubulaires se regroupent en **veines interlobulaires** qui se rejoignent pour former la **veine rénale**.

Figure 2 : Les différentes parties d'un néphron d'après L'urologie et la néphrologie de Quérin et Valiquette, 2012.

1.1.2. Filtration glomérulaire

Le volume de plasma filtré par unité de temps est le débit de filtration glomérulaire (DFG). Sa valeur normale est 120 ml/min/1,73 m² de surface corporelle. Le DFG est proportionnel aux pressions régnant dans les différentes parties du rein impliquées dans la filtration, au nombre de corpuscules actifs ainsi qu'à la perméabilité du filtre glomérulaire à l'eau. Le DFG est mesurable afin d'évaluer la fonction rénale.

La formation de l'urine primitive a lieu dans les corpuscules (Figure 3). Les glomérules des corpuscules sont formés par la **pelote capillaire**, la **membrane basale**, les **podocytes** du feuillet viscéral et le **mésangium**. Autour du glomérule, la **capsule de Bowman** forme une chambre urinaire qui mène dans le TCP. L'appareil juxtaglomérulaire, qui participe à la régulation de la pression sanguine, regroupe les cellules du mésangium, les **cellules juxtaglomérulaires** qui sécrètent la **rénine** et les cellules de la **macula densa** qui détectent les variations de la concentration en chlorure de sodium (NaCl) dans le filtrat du TCD.

La barrière hémato-urinaire retient les substances selon leur taille et leur charge. Les pores de l'endothélium, le glycocalyx de la membrane endothéliale et les pédicelles des podocytes sont les acteurs de cette barrière. Au total, le filtre glomérulaire laisse passer entièrement les petites molécules cationiques ou neutres dont le poids moléculaire (PM) est inférieur à 10 000 Daltons (10 kDa). Ainsi, les

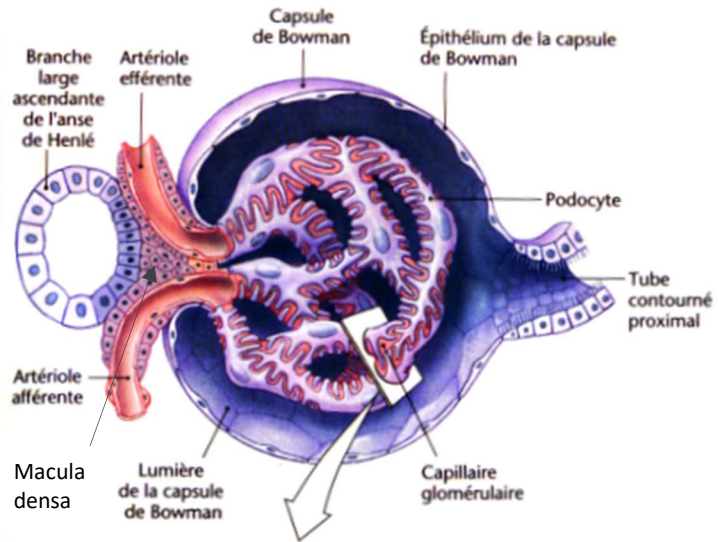


Figure 3 : Corpuscule de Malpighi et filtre glomérulaire
immunoglobulines, les lipoprotéines, le fibrinogène (1) et l'albumine ne sont pas filtrables.

La réabsorption et l'excrétion des substances filtrées ont lieu dans la partie tubulaire du néphron. Le sodium, le phosphate, le sulfate, le glucose, les acides aminés, le lactate et le chlorure de sodium sont réabsorbés par des systèmes de transport actif. La réabsorption passive concerne l'urée, les ions chlorure et le magnésium. L'eau, le calcium, le potassium et les ions hydrogène sont réabsorbés à la fois passivement et activement. Les protéines ayant réussi à passer la barrière glomérulaire sont réabsorbées par endocytose (1). Les molécules éliminées lors de l'excrétion sont celles toxiques ou non nécessaires à l'organisme. Il s'agit d'ions organiques, de médicaments, de substances glucuroconjuguées. Au final, 99% du filtrat est réabsorbé et environ deux litres d'urine sont produits quotidiennement.

1.1.3. Fonctions métaboliques et endocrines du rein

Les reins permettent l'élimination des déchets métaboliques et des xénobiotiques de l'organisme, participent au maintien de l'équilibre hydro-électrique et ont une fonction endocrine fondamentale. Le rein est l'organe principal de la gestion de la **volémie** et de l'**osmolarité** corporelles via la filtration de l'eau et du sodium. Lorsque les volo- et barorécepteurs détectent une diminution de la pression artérielle, les cellules juxtaglomérulaires libèrent de la **rénine**. La renine active le **système rénine-angiotensine-aldostérone** (SRAA) qui mène à la libération d'angiotensine 2 (AT2). L'AT2 augmente le DFG via la vasoconstriction des artérioles rénales. Elle agit directement sur les TCD et le tube collecteur en stimulant la réabsorption d'eau et de NaCl. L'aldostérone et l'**hormone antidiurétique** (ADH) stimulées par l'AT2 ont les mêmes effets sur les tubules rénaux. En outre, l'ADH

stimule la soif via son action sur l'hypothalamus. Le **système multiplicateur à contre-courant** impliquant l'anse de Henlé et les vasa recta est un autre moyen de contrôler l'osmolarité urinaire. Au niveau de l'anse de Henlé, la réabsorption de l'eau est permise par une différence d'osmolarité entre l'urine primitive et la médulla qui augmente quand les tubules s'enfoncent dans la médulla. L'urine se concentre dans la branche descendante puis est diluée dans la branche ascendante. En parallèle, les vasa recta remettent en circulation une partie des solutés filtrés par l'anse de Henlé. Cette particularité permet l'excrétion d'urine plus ou moins concentrée que les liquides de l'organisme. Ainsi, par la modulation de l'excrétion et la réabsorption des électrolytes et de l'eau filtrés, les reins permettent de maintenir l'**équilibre hydro-électrique** et **hémodynamique**.

Lors d'un **trouble acido-basique** d'origine pulmonaire (ou métabolique extra-rénal), les reins interviennent en modulant la différence de charge entre tous les cations et anions forts plasmatiques (excrétion de chlore, de protons et de bicarbonates) et en synthétisant du bicarbonate à partir du glutamate. Les mécanismes compensateurs du rein mettent au moins douze heures à s'installer, contrairement à la compensation pulmonaire et aux **systèmes tampons** beaucoup plus rapides à se mettre en action. Dans l'urine primitive, l'ammoniaque NH_3 ($\text{NH}_3 \leftrightarrow \text{NH}_4^+$) est le principal tampon. L'équilibre du pH est finement régulé car toute modification impacte le fonctionnement des protéines, influe sur le niveau d'excitabilité neuronale et modifie le rythme cardiaque (la modification de la réabsorption des protons module la kaliémie).

Le rein a enfin une importante **fonction endocrine** car il est l'organe qui synthétise et sécrète le calcitriol (ou $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-cholécalférol}$), l'érythropoïétine (EPO), la thrombopoïétine, la rénine et l'angiotensine 2. Compte-tenu du sujet abordé, cette partie importante de la fonction rénale ne sera pas abordée en détails au cours de ce travail de thèse.

1.2. Equilibres du calcium et du phosphate

1.2.1 Structures chimiques

Le calcium et le phosphate sont respectivement un élément et une molécule pouvant établir des liaisons ioniques ou covalentes avec les substances présentes dans leur environnement. Le calcium existe sous la forme de cation Ca^{2+} qui peut former des liaisons ioniques avec des atomes non métalliques en les réduisant. Le phosphate, de formule PO_4^{3-} , est la forme inorganique du phosphore et se trouve sous différentes formes ioniques selon le pH du milieu ($\text{HPO}_4^{2-} \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$). Leur présence dans le plasma et les cellules de l'organisme est indispensable à la réalisation de nombreuses fonctions physiologiques.

1.2.2 Actions physiologiques

Dans le corps, 99% du calcium est stocké dans les os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite de formule $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ (Figure 4) et 1% se retrouve dans le plasma. La concentration en calcium plasmatique total est de 2,1 à 2,6 mmol/L (2). Le calcium plasmatique se trouve à l'état ionisé libre, complexé à des anions ou lié à des protéines sériques. Le calcium est apporté par l'alimentation. Il est majoritairement éliminé dans les selles et le rein excrète le calcium ultrafiltrable. Le calcium est un cation ubiquitaire dans l'organisme et ses mouvements à travers les canaux calciques membranaires permettent, via la dépolarisation membranaire, de moduler l'**excitabilité neuromusculaire** et la **contraction musculaire** dont celle du myocarde. Son rôle structural dans la matrice osseuse permet la croissance et le remodelage des os et des dents. Le calcium est un messenger intracellulaire qui active certaines protéines kinases, active le cycle de Krebs pour la production de l'ATP et régule des endonucléases (3). Le calcium osseux est en partie mobilisable pour répondre à une diminution de la calcémie.

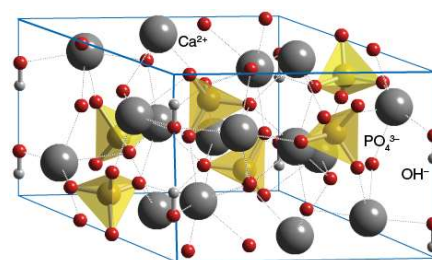


Figure 4 : Structure 3D d'une molécule d'hydroxyapatite d'après www.chemtube3d.com

L'équilibre du phosphate est lié à celui du calcium. L'intervalle de références biologiques du phosphate est de 25 à 45 mg/L soit 0,80 à 1,45 mmol/L (2). Le contrôle de la phosphatémie résulte de l'action coordonnée de l'intestin, des reins et des os (4). Similairement au calcium, on retrouve le phosphate principalement dans les os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. Le phosphate plasmatique se trouve sous trois formes : à l'état ionisé que l'on peut doser en dosant la phosphatémie, sous forme complexée à des cations (35%) ou lié aux protéines (10%) (5). Le phosphate est l'anion

intracellulaire le plus important quantitativement. Comme le calcium, le phosphate participe à plusieurs fonctions cellulaires : minéralisation osseuse, échanges énergétiques et transport de l'oxygène (adénosine triphosphate, 2,3-diphosphoglycérate, protéines phosphorylées), synthèse et fonction des seconds messagers intracellulaires (AMPc et GMPc), synthèse des acides nucléiques et des phospholipides membranaires et enfin, maintien de la concentration intracellulaire de calcium.

1.2.3 Régulation des métabolismes calcique et phosphatique

La balance phosphocalcique est assurée par l'intestin pour l'absorption alimentaire, le rein pour la filtration et l'os pour le relargage en cas de diminution de la calcémie et de la phosphatémie (5). L'homéostasie phosphocalcique est maintenue grâce à deux hormones calciotropes : le **calcitriol** et l'hormone parathyroïdienne (**PTH**), grâce aux effets biologiques exercés par le facteur de croissance fibroblastique 23 (**FGF-23**) et le récepteur sensible au calcium (**CaSR**) (Figure 5).

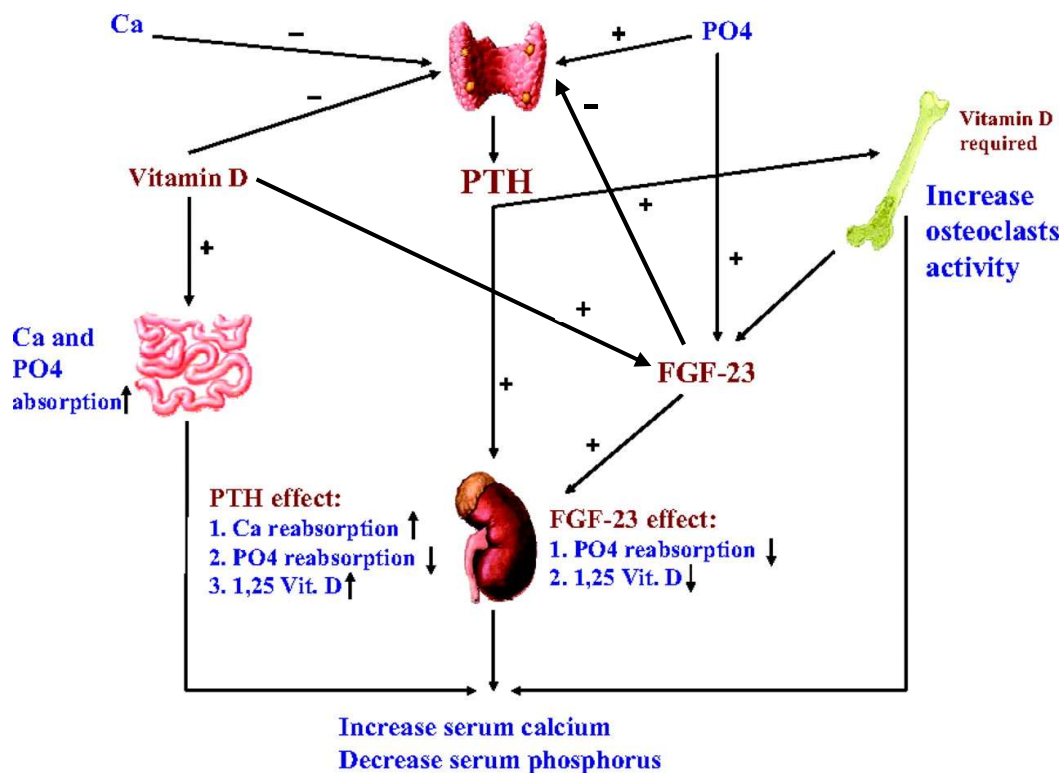


Figure 5 : Homéostasie phosphocalcique d'après (6). Ca : calcium ; PO4 : phosphate ; PTH : hormone parathyroïdienne. Les glandes parathyroïdes sécrètent la PTH au rôle central sur le rein et les os pour augmenter la calcémie et diminuer la phosphatémie. Le rein est l'organe de synthèse du calcitriol qui module l'absorption intestinale de calcium et stimule le FGF-23. Le FGF-23 diminue principalement la phosphatémie en intervenant sur le rein.

Le rein est un organe-clé de la régulation de la calcémie car il maîtrise la réabsorption de 98% de calcium filtré. Dans le TCP, le calcium est réabsorbé passivement parallèlement au sodium (donc la calcémie dépend du volume extracellulaire qui, en augmentant, diminue la réabsorption du sodium et du calcium et *vice versa*) puis dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, il est réabsorbé via une protéine-canal pour arriver dans un milieu moins électropositif. Cette réabsorption est impactée lors d'un traitement par diurétique de l'anse qui, en inhibant la réabsorption du sodium, modifie l'électropositivité de la lumière tubulaire et diminue la réabsorption de calcium. De la même façon, le rein contrôle la réabsorption du phosphate (85% de la fraction filtrée) et excrète l'autre partie. La réabsorption a lieu majoritairement dans le TCP où elle dépend de quatre **co-transporteurs sodium/phosphate**. Le transporteur **NPT2a** serait responsable de 80% de la réabsorption de phosphate. Ce mécanisme de transport est saturable et dépend du DFG (on exprime le ratio **TmP/DFG** : seuil maximal de réabsorption tubulaire du phosphate par unité de DFG qui estime la capacité de réabsorption du rein et la concentration sérique de phosphate) (5). L'expression membranaire de transporteurs rénaux est régulée par la PTH et le FGF-23. La PTH internalise les transporteurs et le FGF-23 inhibe leur adressage à la membrane. Quant au phosphate, il augmente le nombre de transporteurs lors de faibles apports et inversement. Ces facteurs influent également sur l'expression du transporteur intestinal de phosphate (NTP2b). Il est important de noter que la stimulation des transporteurs par les apports de phosphates est plus forte que leur inhibition par la PTH lors d'une carence phosphocalcique (7).

A la vue des nombreuses et importantes fonctions qui incombent au rein, on aperçoit la complexité des troubles apparaissant lors d'une dysfonction rénale et à plus forte raison lorsqu'elle est aiguë et associée à d'autres déséquilibres métaboliques. En clinique, il est important de surveiller régulièrement les paramètres biologiques qui permettent son investigation ainsi que celle des troubles acido-basiques, hémodynamiques et phosphocalciques. Ceci afin de pouvoir intervenir rapidement en cas de dérèglements de ces équilibres. Quand le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë est posé et son étiologie déterminée, il convient de mettre en place le traitement le plus adapté à la situation médicale du patient.

2. Insuffisance rénale aiguë en réanimation

L'insuffisance rénale est une **perte de fonctionnalité des reins**. Elle peut être progressive et définitive dans le cas de maladie rénale chronique (MRC) ou brutale et réversible pour l'insuffisance rénale aiguë. Alors que la maladie rénale chronique est définie par l'apparition de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire) persistant plus de 3 mois et un DFG inférieur à 60 mL/min (8), l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une **diminution rapide** (en moins de quarante-huit heures) de la **filtration glomérulaire**. L'utilisation des formules MDRD (modification du milieu dans la maladie rénale) et de Cockcroft et Gault ne s'appliquant normalement pas aux patients d'IRA, le praticien se base en clinique sur les valeurs de la **créatinine sérique** afin d'estimer le DFG des patients. L'importance de diagnostiquer et prendre en charge une IRA repose sur le rôle central qu'a le rein pour maintenir l'équilibre hémodynamique, acido-basique et phosphocalcique.

2.1. Définition

En 2012, de nouvelles recommandations pour définir et prendre en charge l'IRA ont été publiées (9). Basées sur des preuves plus ou moins fortes, elles se veulent un point de départ pour la réflexion du clinicien faisant face à un patient à la fonction rénale altérée. L'intérêt d'une définition claire est de pouvoir établir une **conduite à tenir** pour la mise en place des traitements et des soins. Il en résulte une amélioration de la **qualité de la prise en charge** et une réduction de la survenue des conséquences de l'atteinte rénale.

Le groupe de travail du **Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)** définit donc l'IRA comme une élévation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dl (soit 26,5 μ mol/L) en moins de 48 heures ou une multiplication au cours des sept jours précédents de la valeur de base de la créatinine sérique par 1,5 ou un volume urinaire strictement inférieur à 0,5 ml/kg/h pendant six heures (9). Cette définition semble approuvée par la communauté internationale. En France, elle est validée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) (10). Au Royaume-Uni, le National Institute for health and Care Excellence (NICE) a reconnu également cette définition (11).

Contrairement au système francophone, il existe plusieurs termes anglo-saxons pour différencier l'insuffisance rénale aiguë des stades qui la précèdent (Figure 6). Il faut souligner que, selon les étiologies, l'insuffisance rénale aiguë n'est pas toujours un dysfonctionnement rénal. En effet, dans les IRA pré-rénales ou post-rénales, le rein fonctionne correctement. La fonction rénale est alors largement sollicitée pour maintenir les équilibres biologiques et fonctionnels abordés précédemment.

Dans ce contexte, les agressions répétées que subit le rein deviennent des facteurs de risque de développement de l'IRA.

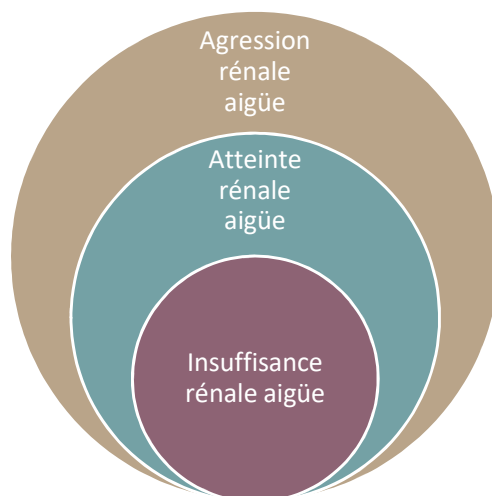


Figure 6 : Etapes vers l'insuffisance rénale aiguë d'après (10)

Différentes classifications de l'insuffisance rénale ont été mises en place au cours de ces dernières années. D'abord la classification RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease) a été élaborée en 2004 et est basée sur l'augmentation de la créatininémie et la diurèse (12). Par la suite, la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network), basée également sur le dosage de la créatininémie et sur la diurèse, a été publiée en 2007 (13). Le groupe de travail KDIGO a regroupé ces deux méthodes d'évaluation de l'IRA en 2012 et défini 3 stades de l'IRA (Tableau 1).

Stade	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	N x 1,5 à 1,9 ou $\uparrow \geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h pendant 6-12 h
2	N x 2 à 2,9	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12 h
3	N x 3 ou $\uparrow \geq 4,0$ mg/dL ou mise en place de l'EER ou chez les patients mineurs, \downarrow du DFG < 35ml/min/1,73m ²	< 0,3 mL/kg pendant 24 h ou anurie pendant 12 h

Tableau 1 : Stades de l'insuffisance rénale aiguë selon le KDIGO (9). DFG : débit de filtration glomérulaire ; EER : épuration extrarénale ; h : heures ; N : valeur normale du patient ; \uparrow : augmentation ; \downarrow : diminution.

2.2. Epidémiologie

L'IRA est un syndrome fréquent en réanimation. En utilisant les critères de classification définis par le KDIGO (ou les stades de la classification RIFLE « risk », « injury » et « failure » correspondants respectivement aux stades 1, 2 et 3 présentés précédemment), on retrouve une incidence allant de 32,9% à 62,5% selon les études (14-16). L'IRA est associée à une augmentation de la mortalité. Dans une étude anglo-germanique incluant 41 972 patients, les auteurs rapportent que le risque de mortalité est multiplié par 2,11 à 8,27 en fonction de la sévérité de l'IRA (RIFLE) (14). Une étude incluant 9 205 patients hospitalisés indique que le risque relatif moyen augmente avec la sévérité de l'atteinte rénale (15). Ces résultats ont été confirmés par l'étude multicentrique AKI-EPI, plus récente (16). Cette incidence a un impact non négligeable sur l'économie des services de soins, comme l'a montré l'équipe de Chertow et al (15). Une augmentation de la créatinine sérique de plus de 0,5 mg/dL est associée à une augmentation de la durée et du coût du séjour des patients (15). Notons également que la mortalité constatée a été trouvée supérieure à la mortalité prédite par les scores d'évaluation de la gravité de la pathologie du patient admis en réanimation, notamment dans une étude incluant 1 738 patients ayant développé une IRA lors de leur hospitalisation en réanimation (17). Les IRA en réanimation sont dues à des pathologies sous-jacentes pouvant expliquer par elles-mêmes la forte mortalité de ces patients. En effet, l'étude multicentrique internationale AKI-EPI retrouve la présence d'un élément de comorbidité chez 71,5% des patients et deux ou plus chez 37,6% des patients (16).

2.3. Etiologies, mise en place et diagnostic

Il existe trois types d'IRA classées selon leur mécanisme d'apparition. Les mécanismes entraînant les IRA sont différents selon leur étiologie (Tableau 2). La diminution brutale de la **perfusion** rénale dans l'**IRA fonctionnelle** se traduit par une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente. Ce mécanisme permet de maintenir une pression hydrostatique glomérulaire dans une certaine mesure (pression artérielle supérieure à 80 mmHg). En deçà de cette valeur, la filtration diminue. Dans la **nécrose tubulaire aiguë** et l'**IRA obstructive**, la pression intratubulaire et la pression dans le capillaire glomérulaire augmentent, ce qui réduit la filtration.

	<i>IRA pré-rénale</i>	<i>IRA rénale</i>	<i>IRA post-rénale</i>
Atteinte	IRA fonctionnelle : 25%	IRA organique : atteint le parenchyme rénal : 65%	IRA obstructive : 10%
Mécanisme	Diminution de la perfusion et hypoxie médullaire	Nécrose tubulaire aiguë puis ischémie médullaire par diminution de la perfusion	Obstruction à l' écoulement de l'urine qui augmente la pression intratubulaire et diminue la capacité de filtration
Etiologies	Hypovolémie : traumatisme, brûlure, chirurgie ↓ du volume plasmatique efficace : syndrome néphrotoxiques, sepsis, choc ↓ du volume d'éjection systolique Médicament interférant sur la régulation rénale : IEC, ciclosporine	Glomérulonéphrite post-streptococcique Néphrite interstitielle : infection, médicament, toxiques Lésions tubulaires : rhabdomyolyse, ischémie, hyperprotéinurie de Bences-Jones, hypercalcémie Suite d'une IRA fonctionnelle prolongée	Blocage de la vessie Obstruction de l'uretère par un calcul, un caillot, une tumeur

Tableau 2 : Etiologies des insuffisances rénales aiguës. IRA : insuffisance rénale aiguë ; ↓ : diminution ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Les IRA rencontrées en réanimation sont le plus souvent dues à une **nécrose tubulaire aiguë** (65% des IRA), elle-même liée à une **hypoxie** médullaire d'origine **hémodynamique** (IRA fonctionnelle évoluant en IRA organique). Les IRA donnant l'indication de l'**épurat**ion extra-rénale (EER) sont le plus souvent due à un **choc septique** ou font suite à un **geste chirurgical** majeur. Une étude multicentrique a retrouvé que le choc septique était le premier facteur contribuant au développement d'une IRA avec 47,5% de patients en IRA admis dans un service de réanimation) (17). Une autre étude à grande échelle retrouve le sepsis et l'hypovolémie comme premières étiologies avec respectivement 40,7% et 34,1% des patients en IRA concernés (16). La chirurgie cardiaque est celle qui cause le plus d'IRA avec une incidence de 10,3%.

Quinze à vingt pourcents des nécroses tubulaires sont d'origine **toxique** et en particulier **médicamenteuse** (16). De nombreux médicaments sont connus pour favoriser la survenue d'une IRA. Il s'agit des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (IEC), des **inhibiteurs directs de la rénine** (aliskiren)

et des **antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2** (ARA 2) qui diminuent la pression artérielle entraînant une diminution de la perfusion rénale. Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) sont également responsables d'IRA fonctionnelles par l'inhibition de la cyclo-oxygénase-1 qui diminue la synthèse de prostaglandines régulant la perfusion rénale. Par diminution de la perfusion rénale, les **vasoconstricteurs** sont aussi à l'origine d'IRA. Les nécroses tubulaires aiguës peuvent être induites par les **aminosides** [pour lesquels il est recommandé une durée de traitement maximale de cinq jours pour limiter la néphrotoxicité (18)], les **bétalactamines**, la **rifampicine**, les **sulfamides**, l'**amphotéricine B**, de nombreuses **chimiothérapies** et les **produits de contraste iodés**. Les principes actifs lithogènes comme l'**aciclovir**, la **sulfadiazine**, le **méthotrexate** et l'**indinavir** sont des facteurs de risque d'IRA obstructive. Il a aussi été rapporté un risque d'IRA chez les patients traités par **warfarine** dont l'INR dépassait la limite haute de 3 (19). Dans ce cas, la dysfonction rénale pourrait provenir de l'accumulation d'hématies dans les capsules de Bowman mais l'implication d'autres mécanismes ne peut être complètement éliminée. Le risque d'IRA est augmenté chez les patients atteints de maladie rénale chronique ou présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires. Le risque de développer une IRA iatrogénique augmente chez les patients de réanimation par rapport aux autres patients car ils reçoivent plus de médicaments que dans les autres services d'hospitalisation.

Le **diagnostic** de l'IRA est posé en fonction de l'évolution de la **créatininémie** et du **débit urinaire**, comme recommandé par le groupe de travail KDIGO, avec les valeurs citées précédemment (Tableau 1). L'augmentation de la créatininémie signe une diminution du DFG. Elle est spécifique mais peu sensible, surtout chez les patients de réanimation chez qui on retrouve des facteurs impactant les variations de la créatinine sérique (sepsis, œdèmes, rhabdomyolyse et malnutrition, entre autres) qui font retarder son augmentation par rapport à la diminution du DFG (20). Elle peut donc être complétée avec précaution par une mesure ou une estimation par le calcul de la clairance de la créatinine par la formule **MDRD** selon les recommandations du KDIGO (9). En effet, la formule MDRD est développée pour les patients à la fonction rénale stable (10) et (21). En France, les experts recommandent plutôt l'utilisation de la formule $U \times V / P$ (avec U la concentration urinaire en créatinine en $\mu\text{mol/L}$, V le volume urinaire en fonction du temps en mL et P la concentration plasmatique en créatinine en $\mu\text{mol/L}$) qui estime le DFG en mL/min. Les logiciels hospitaliers tiennent une place importante dans la communication pendant la prise en charge des patients hospitalisés. Une recherche a trouvé que la détection de l'augmentation de la créatininémie serait possible par les logiciels hospitaliers, fournissant au praticien un élément supplémentaire dans la détection de l'IRA (20). L'**urée** plasmatique est également suivie car son augmentation indique un hypercatabolisme et l'augmentation de sa réabsorption peut avoir lieu dans les IRA fonctionnelles. D'autres examens sont nécessaires pour

déterminer l'origine de l'IRA (Annexe 1). L'utilisation et la surveillance de marqueurs d'agression ou d'atteinte rénale permettrait de prévenir l'IRA et d'en diminuer l'incidence par l'instauration précoce d'un traitement mais les résultats des études menées sont contradictoires (20). Notons tout de même que les molécules testées comme marqueurs sont, entre autres, des inhibiteurs circulants de la calcification et des marqueurs utilisés dans la détection de la MRC. Malgré le caractère théoriquement réversible de l'IRA, la qualité de sa prise en charge a des conséquences sur la capacité de récupération des reins et sur le devenir du patient. Cependant, aucun traitement spécifique des IRA en fonction de leurs étiologies n'est disponible, ce qui explique en partie la mauvaise évolution de la situation des patients chez qui une IRA est diagnostiquée.

2.4. Conséquences

L'IRA entraîne un ensemble de déséquilibres acidobasiques, hormonaux et électrolytiques associés à des manifestations cliniques d'intensité variable regroupés sous le terme de **syndrome urémique aigu**. Ces troubles surviennent brutalement et mettent en jeu le pronostic vital à court terme. La rétention hydrique due à la diminution de l'excrétion rénale entraîne une **hyponatrémie** par dilution qui, potentialisée par l'ajout de solutés, peut entraîner une hyperhydratation intra-, extracellulaire ou globale et être à l'origine d'**œdèmes** périphériques ou plus gravement pulmonaire ou cérébral (22). Ensuite, la diminution de l'excrétion des acides organiques et des anions entraîne une **acidose** qui est responsable d'une **hyperkaliémie**, surtout chez les patients sous EER. L'acidose module aussi la réponse inflammatoire induite par le **stress** ou l'urémie. Les cytokines pro-inflammatoires libérées sont responsables de l'**hypercatabolisme** souvent observé au cours du sepsis et dans les pathologies aiguës mettant en jeu le pronostic vital (23). L'hypermétabolisme est responsable d'une **hyperglycémie**, d'une augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle, d'une diminution de la sécrétion des hormones sexuelles et thyroïdiennes ainsi qu'une diminution de la motricité et de la sécrétion digestives. L'orientation des nutriments vers les monocytes/macrophages réduit leur disponibilité pour les autres fonctions de l'organisme. Lors des phénomènes d'ischémie rénale, la synthèse d'acide arachidonique augmente la production de leukotriènes et de prostaglandines qui augmentent l'**inflammation**, activent les plaquettes et la synthèse de radicaux libres. Ces phénomènes peuvent mener à l'apoptose et à la constitution d'œdèmes. L'IRA n'induit pas systématiquement de perte de fonction rénale définitive, ce qui laisse penser que l'insuffisance est fonctionnelle (mise en dormance des fonctions cellulaires) mais pas structurelle (23). L'IRA et les troubles de l'hémostase sont fortement intriqués, l'un pouvant être la conséquence de l'autre ou un tiers trouble pouvant être à l'origine des deux premiers. Le plus souvent, l'IRA se complique d'une augmentation du temps de saignement par **thrombopénie** et diminution de la fonctionnalité des plaquettes (24). Des intervenants habituels de

l'agrégation plaquettaire et les molécules vasoconstrictrices voient leur sécrétion réduite. A l'inverse, la synthèse de monoxyde d'azote et de prostacycline antiagrégants augmente sous l'effet du stress. La conséquence la plus courante chez les patients sous EER est l'**hémorragie digestive**. L'**anémie** retrouvée en IRA entraîne également une hypo-coagulation. La pénicilline G, les AINS et les anticoagulants augmentent le risque hémorragique. Lors de l'EER, l'activation des plaquettes au contact du circuit entraîne une **hypercoagulabilité** qui est responsable de thromboses de filtre voire d'accidents thrombotiques. Enfin dans l'IRA, les inhibiteurs de la coagulation diminuent en concentration et en efficacité et le syndrome urémique aigu est caractérisé par une augmentation de facteurs de la cascade de coagulation (24).

L'accumulation des **toxines urémiques** est par définition responsable de dommages aussi bien dans la MRC qu'en IRA. Les toxines urémiques sont des molécules dont les variations de concentrations entraînent des effets délétères qui se résolvent avec le rétablissement de la concentration de base. Ces molécules doivent pouvoir être dosées et identifiées. Certaines toxines urémiques sont des cytokines permettant la communication entre différents organes (25). Au-delà de l'altération rénale, la réponse inflammatoire au stress induit la dysfonction d'autres organes, notamment les poumons, le cœur, le foie et le cerveau (26) et inhibe le système immunitaire, rendant le patient plus sensible aux **infections**. Les molécules responsables de cette communication inter-organes sont multiples (25).

Une des complications au long terme de l'IRA est la **MRC** et la **dépendance à l'EER** après la phase aiguë. L'inflammation rénale peut persister et entraîner une **fibrose** tubulo-interstitielle (27). La fibrose a pour conséquence une altération permanente de la fonction rénale et 47,7% des patients en IRA de l'étude AKI-EPI ont gardé un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² (MRC d'intensité modérée, sévère ou terminale) à l'issue de leur hospitalisation contre 14,8% des patients n'ayant pas présenté d'IRA (16). Dans cette cohorte de patients, 4,5% avaient encore besoin de suppléance rénale à leur sortie d'hospitalisation.

2.5. Troubles du métabolisme phosphatique dans l'insuffisance rénale aiguë

Le rein fait partie de l'axe de régulation du métabolisme phosphocalcique avec le tube digestif et l'os. L'insuffisance rénale entraîne donc des troubles du métabolisme phosphocalcique. La réabsorption rénale de phosphate est régulée par le FGF-23. Il est connu que dans la MRC, les taux circulants de FGF-23 augmentent suite à l'hyperphosphatémie. Ces deux phénomènes auraient pour conséquence une diminution de la synthèse de calcitriol, une augmentation des taux de PTH (28) accélérant la progression des calcifications coronaires et/ou valvulaires. En IRA, certaines études ont

aussi démontré que les concentrations de **FGF-23** sont augmentées toutes étiologies confondues (29) et (30) et sont corrélés positivement à une augmentation du phosphate plasmatique. Une étude prospective a montré que plus les concentrations de FGF-23 sont élevées et plus le risque de **mortalité** et la nécessité du recours à l'EER augmentent (31). Les résultats d'analyses biologiques dans cette étude montrent que la concentration en FGF-23 diminue avec le temps et le traitement de l'IRA (EER ou non). Le FGF-23 pourrait être un potentiel **marqueur** de diagnostic précoce de l'IRA. Par ailleurs, la corrélation entre phosphatémie et FGF-23 en IRA n'a pas été démontrée dans toutes les études. Ceci pourrait s'expliquer par un délai entre les variations des concentrations de phosphate circulant et celles de FGF-23 (32). Il convient de rester prudent sur ce point car les études réalisées ont pris en compte des petites cohortes de patients. Aussi, le FGF-23 n'a pas démontré d'implication dans d'éventuelles calcifications dans les situations aiguës à notre connaissance. Un suivi des patients est nécessaire sur de plus longues périodes que ce qui est réalisé actuellement en réanimation. Notons qu'il est possible que les effets néfastes (inflammation, calcifications vasculaires, augmentation de la pression artérielle, par exemple) de la surexpression du FGF-23 soient dus à la diminution des taux de calcitriol circulants (33).

Comme dans la MRC, certains **inhibiteurs circulants de la calcification** voient leurs concentrations modifiées dans l'IRA. Les concentrations urinaires de certaines de ces molécules augmentent fortement dès le stade de l'agression rénale, contrairement à la créatinine sérique qui augmente seulement après la nécrose des cellules rénales responsable de la diminution du DFG (34). Une équipe de recherche a montré une augmentation des concentrations en **fetuin A** dans les urines suite à l'induction d'une IRA par du cisplatine (35). L'inhibition de l'expression de l'**ostéopontine** qui agit comme cytokine pro-inflammatoire permettrait de réduire le niveau de destruction du parenchyme rénal. Les modifications du métabolisme de ces substances sont de plus en plus étudiées mais leurs rôles dans l'atteinte rénale ne sont pas complètement élucidés.

L'hyperphosphatémie est un des symptômes du syndrome urémique aigu. On observe ainsi une hyperphosphatémie chez la plupart de patients atteints de MRC ou d'IRA (36). Au contraire, en **réanimation** et sous **EER**, les **hypophosphatémies** sont très fréquentes. C'est donc sur ce trouble en particulier que notre réflexion sera axée dans ce travail. Le diagnostic d'une hypophosphatémie est posé par une mesure de la phosphorémie inférieure à 0,80 mmol/L. Le dosage de la PTH, du calcitriol et du 25-(OH)D₃ ne sont pas indispensables. Il convient d'identifier la cause de l'hypophosphatémie afin de la prendre en charge. En effet, une hypophosphatémie n'est pas toujours signe de carence phosphatique et peut survenir malgré des quantités de phosphate corporel normales ou élevées, selon son étiologie (37).

Une carence en phosphate peut survenir selon trois mécanismes principaux (23):

- Par diminution de l'absorption intestinale : prise d'antiacides contenant de l'**hydroxyde d'aluminium**, **déficit en calcitriol**, vomissements, diarrhée, défaut d'apport ;
- Par diminution de la réabsorption rénale : hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, **altération du filtre glomérulaire**, **dysfonction tubulaire** (iatrogénie, phase de récupération d'une nécrose tubulaire aiguë), mutations génétiques, régime riche en sodium, **épuraction extrarénale**, transplantation rénale ;
- Par redistribution du phosphate inorganique vers l'espace intracellulaire (38) : administration de glucose et relance de son métabolisme dans le traitement de l'acidocétose diabétique, accumulation chez les **dénutris**, les patients alcooliques et lors d'une alimentation parentérale exclusive, alcalose respiratoire, affections malignes à multiplication cellulaire rapide.

En EER en réanimation, l'hypophosphatémie est due à l'absence de réabsorption physiologique et une clairance par la membrane de filtration supérieure à celle par des reins sains (39). Le degré de l'hypophosphatémie est donc proportionnel à la durée de la séance d'EER et au débit de filtration (40). La fuite de phosphate lors de l'épuration entraîne un mouvement de phosphate du compartiment intracellulaire vers le compartiment plasmatique. Ainsi, le déficit en phosphate impacte le métabolisme cellulaire et se ressent principalement sur la force de contraction musculaire qui est affaiblie. La diminution de la force du diaphragme entraîne une **hypercapnie** et celle du myocarde une **insuffisance cardiaque** aiguë. L'hypophosphatémie est également responsable d'une **hypoxie** suite à une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène par diminution des taux des 2,3-diphosphoglycérate (39). Sur le plan neurologique, les symptômes peuvent aller jusqu'au coma. L'altération de la fonction rénale est majorée par l'hypophosphatémie et limite la réabsorption de plusieurs substances dont celle de l'eau.

En fonction des études réalisées sur le sujet, l'hypophosphatémie est retrouvée chez **20 à 80%** des patients de réanimation (37) et est corrélée à une augmentation de la durée d'hospitalisation (41) et de la mortalité par rapport aux patients de réanimation normophosphatémiques (42).

Le traitement de la carence apparaît indispensable et passe par le traitement de l'étiologie et la supplémentation en phosphate. La voie orale est simple d'utilisation mais la voie injectable est préférée en urgence. Parmi les traitements disponibles, les phosphates inorganiques sont les plus répandus mais les phosphates organiques limitent le risque de précipitation en présence de calcium.

Au C.H.U. Amiens-Picardie, les services de réanimation utilisent le **Phocytan® (glucose-1-phosphate)** afin restaurer la phosphatémie chez les patients sous EER.

2.6. Prévention

Certains mécanismes menant à l'IRA étant connus, il existe des stratégies afin de prévenir leur déclenchement. D'abord, lorsque le patient nécessite l'apport d'un soluté de remplissage vasculaire ou pour une hydratation, le **bicarbonate de sodium** réduit l'incidence de l'IRA par rapport au chlorure de sodium après une injection de **produit de contraste iodé (PCI)** ou une chirurgie cardiaque (23). Chez les patients septiques ayant besoin d'un remplissage vasculaire, il est recommandé d'utiliser l'**hydroxyéthyl-amidon** de PM inférieur à 130 kDa. Lors de l'injection d'un PCI, il faut préférer ceux iso-osmolaires ou hyperosmolaires par rapport aux PCI très hyperosmolaires. Dans ce cas, il est conseillé de suspendre les traitements pas AINS, diurétique et molécule néphrotoxique avant l'injection du PCI. A propos des médicaments à action rénale, le **fénoldopam** n'est pas recommandé (9) car aucune différence n'a été démontrée après l'injection de PCI ni la chirurgie cardiaque (43) et il n'a pas réduit la mortalité ni le besoin de suppléance rénale chez des patients en sepsis dans une étude versus placebo (44). Malgré l'amélioration qu'ils pourraient apporter, l'utilisation des **diurétiques** n'a pas montré de bénéfice. Quant à la **N-acétylcystéine**, son bénéfice en prévention n'a pas été démontré mais elle est bénéfique dans le cas de l'injection de PCI chez un patient déjà en IRA au moment de l'injection.

3. Epuration extrarénale (EER)

La prise en charge de l'IRA nécessite un traitement étiologique de la défaillance circulatoire, la correction de la volémie et de l'état hémodynamique ou une antibiothérapie. Parallèlement à ces thérapeutiques étiologiques, un remplacement de la fonction rénale est nécessaire avec le recours à l'épuration extra-rénale (EER) (Figure 7). Celle-ci est mise en place pendant la phase aigüe de l'insuffisance rénale. Cette EER est poursuivie jusqu'à la récupération potentielle de la fonction rénale. L'EER va restaurer la balance hydrosodée, corriger les anomalies électrolytiques, contrôler le niveau de rétention azotée et des toxines urémiques, restaurer l'équilibre acido-basique, maintenir l'homéostasie phosphocalcique, faciliter l'apport nutritionnel, supporter les éventuelles autres fonctions défaillantes et prévenir les complications dont l'apparition des lésions rénales chroniques (45). Elle est instaurée en cas de mise en jeu du pronostic vital et afin de normaliser les anomalies biologiques. Ainsi si deux critères parmi les suivants sont présents chez le patient, il est recommandé d'instaurer l'EER (46) :

- **Hyperkaliémie > 6.5 mmol/l ou d'augmentation rapide**
- **Œdème aigu du poumon**
- **Intoxication par un toxique dialysable** (lithium, aspirine, vancomycine)
- **Acidose métabolique** (pH < 7,1)
- Anurie < 50 mL en 12 heures
- Urée plasmatique > 30 mmol/L
- Dysnatrémie > 160 ou < 115 mmol/L
- Hyperthermie > 39,5°C
- Insuffisance cardiaque ne répondant pas aux diurétiques
- Anasarque
- Coagulopathie nécessitant l'administration de grandes quantités de produit sanguin

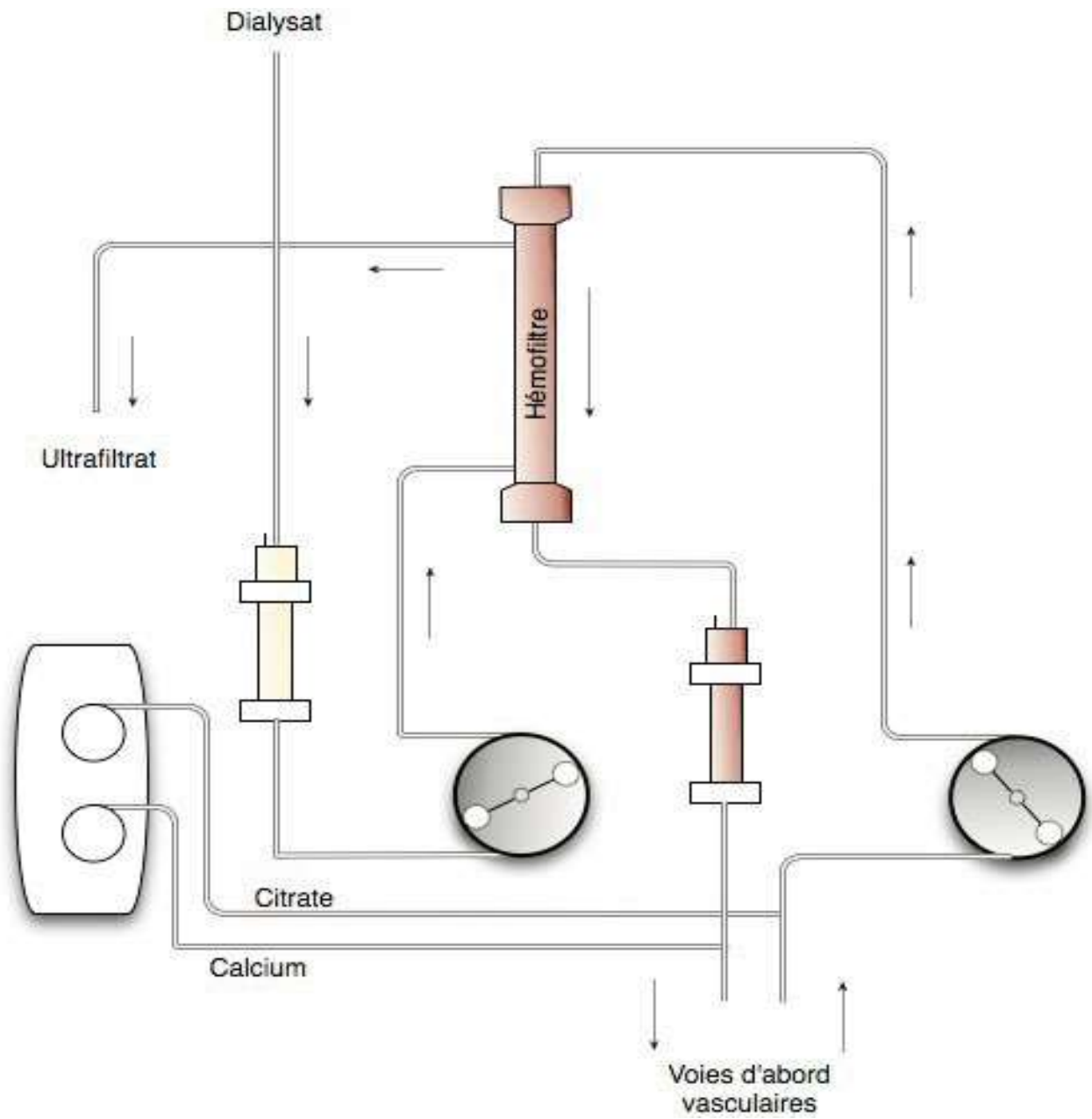


Figure 7 : Schéma d'un circuit d'EER avec anticoagulation régionale au citrate d'après Gimbert et al. 2009.

3.1. Principe

Le principe de l'EER se base sur le **transfert de substances** entre le plasma et le **dialysat** séparés par une **membrane semi-perméable**. Le mécanisme de transfert de substances se fait selon trois méthodes différentes. D'abord avec la **diffusion**, les molécules circulent passivement d'un compartiment à l'autre selon un **gradient de concentration**. Le transport des substances dépend également de leur coefficient de diffusion, de la nature de la membrane et de la surface d'échanges. Seules les substances de $PM < 1\ 000\ Da$ traversent la membrane. Ensuite, la **convection** est un transfert actif. Une différence de **pression hydrostatique** entre le sang et le dialysat provoque un **débit transmembranaire** de solvant qui entraîne avec lui les solutés. L'efficacité de la convection est inversement proportionnelle à la **pression oncotique** qui, en grandissant au fur et à mesure de la filtration, s'oppose à la convection. Ce principe d'échange permet de filtrer toutes les molécules de $PM < 50\ kDa$ (ou de diamètre inférieur à celui des pores de la membrane) et dont la charge électrique est compatible avec celle de la membrane. L'**ultrafiltrat** est l'eau plasmatique filtrée qui contient les substances qu'elle a entraîné avec elle (45). L'ultrafiltration (UF) nécessite la réinjection de liquide de substitution (post-dilution) pour limiter la perte hydrique (Figure 8). Enfin, l'**adsorption** permet la **fixation** de molécules cationiques et hydrophiles à la membrane par gradient ionique, gradient hydrophobique et les forces de van der Waals.

Les modes d'échanges définissent des techniques d'EER différentes qui sont choisies en fonction de chaque patient et des objectifs pour lesquels l'EER est instaurée (Tableau 4). Les trois types d'échanges peuvent être associés pour une même séance d'EER mais l'un dominera toujours par rapport aux autres.

3.2. Différences et indications des techniques d'épuration extrarénale

La première technique utilisée en EER a été l'**hémofiltration artério-veineuse** (47). Elle consiste en un abord artério-veineux qui permet la filtration grâce à la différence de pression entre la pression artérielle et la pression veineuse. Cependant, responsable des complications sévères et d'efficacité limitée, elle a laissé place aux techniques requérant seulement un abord veineux.

Chaque technique d'EER a des caractéristiques propres qui orienteront le choix du praticien vers l'une ou l'autre en fonction de l'état hémodynamique du patient et de l'expérience de l'équipe de soins (Tableau 3). Le but est d'**épurer le sang** de certaines substances le plus rapidement possible tout en maintenant une certaine **stabilité hémodynamique**, par des échanges réguliers de substances tout

au long de la séance et une concentration plasmatique constante pour les solutés dont l'élimination est préjudiciable. Il faut donc trouver le meilleur équilibre entre **efficacité et tolérance**. Pour ce faire, on dispose de trois techniques de base : l'**hémodialyse** (HD), l'**hémofiltration** (HF) et l'**hémodiafiltration** (HDF) (Figure 8).

	Diffusion	Convection	Adsorption	Réinjection	Variantes	Durée
HD	Oui	Non (peut être ajoutée par un faible Q_{UF})	Selon la membrane	Non	HDI	Intermittente
					CVVHD + UF	Continue
					SLED + UF	Intermittente
HF	Non	Oui		Oui	CVVH	Continue
HDF	Oui (limitée)	Oui		Selon Q_{UF}	CVVHDF	Continue

Tableau 3 : Les différents types d'EER selon (45). HD : hémodialyse ; HF : hémofiltration ; HDF : hémodiafiltration ; Q_{UF} : débit d'ultrafiltrat ; HDI : hémodialyse intermittente ; CVVHD : hémodialyse veino-veineuse continue ; UF : ultrafiltration ; SLED : dialyse durable à faible efficacité ; CVVH : hémofiltration veino-veineuse continue ; CVVHDF : hémodiafiltration veino-veineuse continue.

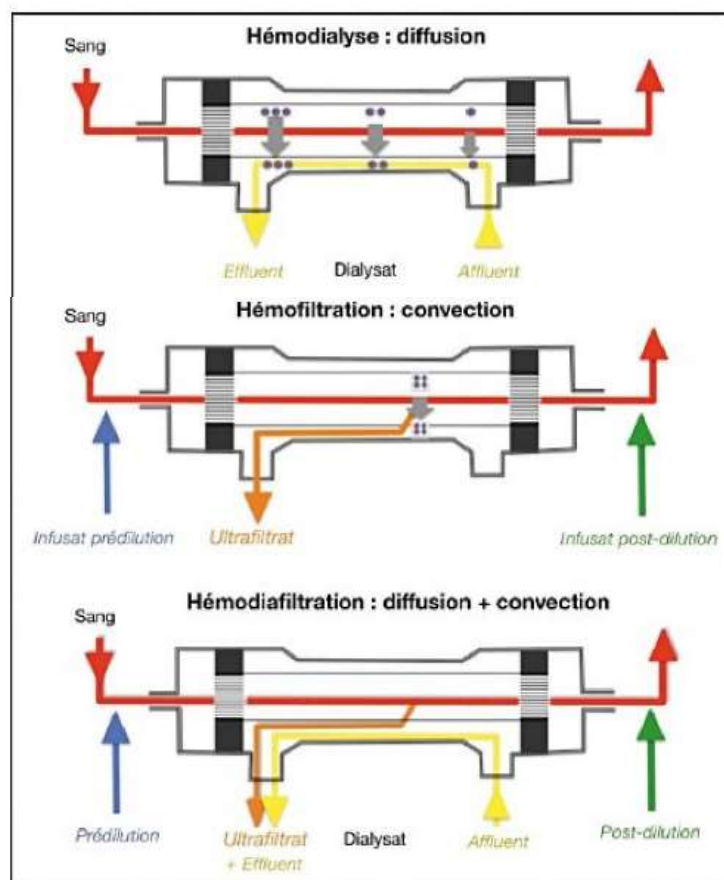


Figure 8 : Schéma des échanges selon les modes de filtration d'après (45)

3.2.1. Hémodialyse

L'hémodialyse repose sur le principe de la diffusion. Elle est donc très efficace dans l'élimination des petites molécules présentes en quantité anormalement importante dans le sang (urée, sodium, potassium, créatinine). Cette capacité lui donne une indication dans les urémies et les hypernatrémies. L'hémodialyse est déclinée en trois variantes (Figure 9).

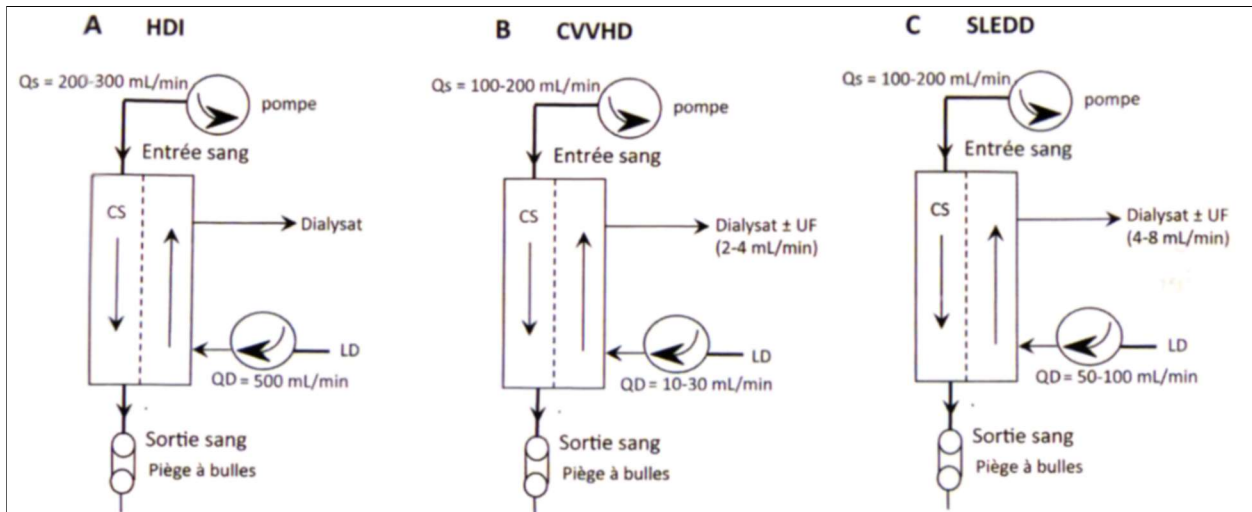


Figure 9 : Circuits pour les techniques d'hémodialyse d'après (45). Q_s : débit sanguin ; LD : dialysat ; Q_D : débit de dialysat ; CS : compartiment sanguin ; UF : ultrafiltration.

Premièrement, la **SLED** (dialyse durable à faible efficacité) travaille avec des débits sanguin (Q_s) et de dialysat (Q_D) intermédiaires (respectivement 150 à 200 ml/min et 100 à 300 ml/min). Elle est réalisée sur des séances de 6 à 12 heures. Elle regroupe les avantages de la diffusion (meilleure efficacité que l'HF dans l'épuration des petites molécules) et du caractère continu de l'épuration (stabilité hémodynamique comparable à celle de la CVVHF). Elle peut cependant être associée à l'ultrafiltration. Ensuite, l'hémodialyse intermittente (**HDI**) a des débits plus bas mais n'a pas besoin d'être continue pour assurer une clairance convenable. Au contraire, la **CVVHD** (hémodialyse veino-veineuse continue) est réalisée 24 heures sur 24 car les débits donc la clairance sont très faibles (Figure 9). Les faibles débits de sang et de dialysat requis permettent l'emploi de ces techniques chez les patients les plus instables. Cette particularité permet aussi de réduire les arrêts de séance pour dysfonction du cathéter et entraîne une meilleure récupération de la fonction rénale. Les méthodes continues évitent les variations trop brutales d'osmolarité plasmatique donc ont une meilleure tolérance hémodynamique (47). En effet, elles réduisent le risque d'hypotension, hypertension intracrânienne et d'œdème (notamment cérébral). L'HD peut aussi travailler avec une légère **ultrafiltration** pour augmenter la perte hydrique du patient. Dans ce cas, elle ne nécessite pas de compensation par le liquide de substitution.

3.2.2. Hémofiltration

L'hémofiltration (HF) est déclinée en plusieurs techniques apparues avec l'essor technologique afin d'améliorer le confort du patient et l'efficacité de la filtration. Les débits sanguins programmés sont faibles (100 à 200 ml/min), ce qui requiert souvent une administration continue.

La **CVVH** (hémofiltration veino-veineuse continue) est la **technique de référence** en réanimation (48). Elle repose sur le principe de la convection. La mise en place d'une CVVH se fait avec un débit d'ultrafiltrat (Q_{UF}) continu et relativement important (20 à 30 ml/min) qui est imposé par le débit sanguin, lui-même réglé par une pompe à sang. Ces forts débits permettent l'excrétion d'eau et de sodium en grandes quantités. Cette déplétion permet la normalisation de l'équilibre hydrique en quelques heures et la correction de l'hyperkaliémie. L'ultrafiltration rend possible l'utilisation de médicaments en solution pour injection qui apportent eau et sodium, permettant de gérer l'équilibre hydrique et électrolytique.

Le principe d'ultrafiltration correspond à la perte du « liquide plasmatique » avec les électrolytes et toutes les molécules de taille suffisante pouvant traverser les pores de la membrane d'HF. Ce volume d'ultrafiltrat éliminé à la sortie de la bobine d'HF est compensé par l'apport d'un **liquide de substitution** qui doit se rapprocher au plus de la constitution plasmatique, supplémenté en électrolytes. Une partie du liquide d'ultrafiltrat peut être administré en amont de la bobine d'HF (pré-dilution) (45). La pré-dilution permet de réduire l'**hémococoncentration** (concentration des facteurs humoraux et cellulaires de la coagulation qui accentue le risque thrombotique) et d'augmenter la durée de vie du circuit mais elle réduit la clairance. La pré- et la post-dilution s'associent dans des proportions différentes afin de moduler la perte-patient en fonction des objectifs thérapeutiques, c'est la mix-dilution (49). Elle est instaurée lorsque l'on veut réduire la **fraction de filtration** (FF, le rapport entre le débit d'ultrafiltration et le débit sanguin qui doit être maintenu inférieur à 25% - et qui rend compte de l'hémococoncentration - pour limiter le risque d'obstruction du filtre) alors que le débit sanguin ne peut être augmenté.

L'**HF intermittente à haute clairance** (HF HC) utilisée avec de forts débits permet l'élimination de médiateurs inflammatoires et d'importants volumes d'eau mais n'a pas montré d'intérêt par rapport à l'utilisation des autres méthodes.

3.2.3. Hémodiafiltration

Il existe également la **CVVHDF** (hémodiafiltration veino-veineuse continue) qui associe diffusion et convection pour filtrer le sang. L'adjonction de Q_D à bas débit (10 à 30 ml/min) permet de

diminuer le Q_{UF} (10 à 20 ml/min) donc la perte-patient sans perdre d'efficacité par rapport à la CVVH (45). Comme pour l'HD avec une légère UF, la faible perte-patient en HDF ne nécessite pas toujours de réinjection. Le faible débit sanguin requis permet l'utilisation de l'HDF chez les enfants et les patients dont l'abord vasculaire ne permet qu'un faible débit sanguin. Elle peut également remplacer une autre technique pour laquelle le débit sanguin ne serait plus suffisant. L'HDF est aussi employée pour rendre une HF plus efficace lors d'une EER avec un filtre de faible perméabilité ou pour augmenter la clairance des petites molécules. Ainsi en associant l'HF à la dialyse, on peut doubler la clairance de l'urée et de la créatinine.

	SLED	HDI	HF	HDF
IRA sans instabilité hémodynamique		++++	+	
IRA avec instabilité hémodynamique	+++	+	+++	+
Troubles hydro-électriques	++	+++	+	++
Choc septique sans IRA				
Prise en charge tardive d'une IRA	+++	+	+	+++
Indications pédiatriques	+++	+	+	+++
Problème de cathéter non solvable				+++

Tableau 4 : Résumé des principaux modes d'EER recommandés en fonction de l'indication - tiré de (21). HF : hémofiltration ; HDF : hémodiafiltration ; HDI : hémodialyse intermittente ; SLED : dialyse durable.

D'autres méthodes d'épuration de molécules de haut poids moléculaire existent mais leur utilisation n'est pas bénéfique par rapport aux techniques plus classiquement utilisées.

3.3. Machines, doses d'épuration et composition du dialysat

3.3.1. Moniteur de circulation sanguine et d'échange

Il existe deux types de moniteurs. Pour la CVVHD et la CVVHDF, on emploie des **moniteurs-distributeurs** (Figure 10) qui assurent les débits sanguins, de dialysat et de liquide de substitution, le réchauffage du circuit et la balance des fluides. En HDI et HDF, on utilise des **moniteurs-générateurs** pour contrôler la circulation sanguine, produire en ligne dialysat et liquide de substitution et contrôler leur qualité hydro-électrolytique. Les moniteurs relèvent la pression artérielle et veineuse, la pression transmembranaire (PTM) et la perméabilité hydraulique (49).



Figure 10 : Moniteur Prismaflex^{MD} de Baxter

3.3.2. Abord vasculaire



Figure 11 : Cathéter pour EER continue.

La **voie jugulaire interne droite** est la voie d'abord à favoriser (9) car elle permet l'obtention de forts débits sanguins et engendre moins de risque de dysfonctionnement du cathéter. La veine fémorale sera préférée lors de l'utilisation de débits sanguins plus faibles (< 200 ml/min) (50). Le recours aux voies à haut débit sanguin permet d'éviter la recirculation et une chute de la pression dans le circuit du fait que l'extrémité du cathéter aspire la paroi vasculaire. La **recirculation** du sang déjà épuré dans le circuit réduit l'efficacité de l'EER. Elle est toujours présente mais augmente selon plusieurs facteurs dont le recours à des cathéters de longueur inférieure à 20 cm.

Le cathéter est **veineux, central** et à **double lumière** (Figure 11). Il doit permettre l'obtention du débit sanguin prescrit (courts et de gros calibres pour des débits importants). Il répond également à des critères de qualité de prévention de complications : il est biocompatible, inerte envers les médicaments, biostable, non thrombogène, souple, flexible, radio-opaque et pourvu de connexions Luer-lock. Les canules des cathéters sont en polyuréthane ou en silicone, souples et hémocompatibles. Il existe deux types de cathéters, tunnelisables (ils peuvent être passés dans les plans sous-cutanés pour s'éloigner d'un point de ponction d'une éventuelle source septique) ou non. Les cathéters aigus dont l'utilisation est conseillée en IRA (9) sont **non tunnelisables**.

3.3.3. Module d'échange

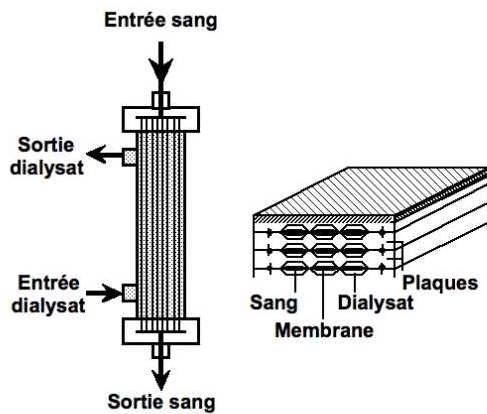


Figure 12: Schéma d'un filtre d'épuration extrarénale d'après (52)

Le module où a lieu la filtration est un faisceau des **fibres creuses** enfermé dans une coque et baigné de **dialysat** (Figure 12). Il est caractérisé par la nature et la perméabilité de la membrane, la **surface d'échange**, le diamètre et l'espacement des fibres. Le dialysat entre et sort par des abouchements latéraux perpendiculaires aux fibres. Le sang du patient parcourt les fibres dans la longueur et en sens inverse du dialysat.

La membrane laisse passer différentes substances selon ses caractéristiques. La **perméabilité hydraulique** exprime le débit de filtration et détermine le niveau de **pression transmembranaire** (la PTM et la perméabilité hydraulique sont inversement proportionnelles). Pour que la filtration ait lieu, la perméabilité hydraulique doit être supérieure à 20 ml/h/mmHg afin que la filtration soit correcte sans que la PTM ne soit trop élevée. La perméabilité aux solutés (point de coupure) est estimée à partir du **coefficient de diffusion KoA** en ml/min/m² pour les membranes diffusives (cellulosiques ou à fibres symétriques) et du **coefficient de tamisage SC** (coefficient de Sieving) pour les membranes convectives (synthétiques et asymétriques). Les perméabilités différentes conditionnent les dialyseurs : basse perméabilité (low-flux), moyenne perméabilité (mid-flux), haute perméabilité (high-flux) ou très haute perméabilité (super-flux) (45). Les membranes actuelles sont en majorité de haute perméabilité et ont des SC proches de celui de la membrane glomérulaire pour des solutés de moyen à gros PM. Le matériel constituant la membrane doit évidemment être stérile et biocompatible. On utilise préférentiellement des **polymères synthétiques** : polyacrylonitrile-AN69 (PAN), polysulfone (PS), polyméthylméthacrylate (PMMA) dont la biocompatibilité est excellente (23). Malgré des études aux résultats différents (51) et (52), l'utilisation des composés non synthétiques n'est plus recommandée (9) et (50) car l'activation du complément et des neutrophiles qu'ils induisent est un facteur favorisant la mortalité en IRA (53). La surface du dialyseur est comprise entre 0,6 et 2,2 m².

3.3.4. Circulation extracorporelle

La circulation extracorporelle part de l'abord vasculaire et se poursuit par la **ligne artérielle**, qui fait circuler le sang du patient vers le dialyseur. Elle comporte des sites d'injections, des **capteurs** et **alarmes de pression**, une **pompe à sang** qui donne le débit sanguin. Ensuite, la ligne **veineuse** fait

également intervenir des sites d'injection, des capteurs de pression et un **piège à bulles**. Le branchement des lignes doit se faire sous asepsie et sans inversion afin de limiter la recirculation. Les lignes sont droites, de faible calibre et en polymère souple et transparent (PVC) (52). Autour du circuit seront présentes des pompes pour la circulation du dialysat, de l'ultrafiltrat et éventuellement des pompes de restitution du liquide de substitution. Le circuit est changé toutes les 48 à 72 heures (durée de vie du corps de pompe garantie par le fabricant).

3.3.5. Dose d'épuration et dialysance ionique

La **dose d'épuration** est le paramètre conditionnant l'efficacité de l'EER car elle quantifie et influe sur l'épuration des toxines urémiques. Elle est déterminée par le débit de filtration et le débit sanguin prescrits, les caractéristiques de la membrane et l'anticoagulation. En HD, elle est évaluée par la **clairance de l'urée** par rapport à son volume de distribution par la formule $K \times t / V$ avec K la clairance de l'urée effective du filtre en L/min (concentration en urée avant le filtre – concentration en urée après le filtre), t la durée efficace du traitement en min et V le volume de distribution de l'urée à l'équilibre en litres. En HF, c'est le **débit convectif Q_c** qui détermine l'efficacité. Il dépend des caractéristiques de la membrane, de la PTM et de la concentration du soluté que l'on cherche à éliminer. Les doses sont à adapter à chaque patient et selon la technique employée. La dose prescrite pour les méthodes d'EER continue devrait être entre 25 et 30 mL/kg/h par défaut, débit auquel la clairance des petites molécules hydrosolubles est assurée (54). L'efficacité de la séance peut aussi être évaluée directement par le moniteur par la mesure de la **dialysance ionique**. La dialysance ionique mesure la clairance d'un ion à un instant précis et reflète le Kt représenté par le sodium (45). On considère équivalentes les capacités d'épuration du sodium et l'urée.

3.3.6. Composition du dialysat

Le dialysat est la solution qui traverse la membrane d'épuration et qui permet les échanges avec le plasma. Il est composé d'une **solution basique** constituée de bicarbonate de sodium ou d'acétate (55) et d'une **solution acide** contenant de l'acide acétique et les électrolytes normalement présents dans le plasma (à des concentrations physiologiques ou supraphysiologiques afin de compenser les pertes encourues lors de l'EER et selon les résultats des ionogrammes réalisés lors des bilans de surveillance de la séance).

3.3.7. Nature du liquide de substitution

Le liquide de substitution est un mélange dont la composition en électrolytes est proche de celle du plasma mais est modifiée en fonction des besoins du patient. Le liquide de substitution doit apporter une charge cationique sous forme de **potassium** ou de **sodium** pour éviter une acidose métabolique. Le potassium est à éviter lors d'hyperkaliémie et l'apport de sodium est permis par sa forte clairance en HF. L'HF entraîne pareillement une forte clairance du calcium, du **phosphate**, du potassium, du **magnésium** et du **bicarbonate** qui doivent faire partie du liquide de substitution (23). La quantité de potassium ajoutée dépend de la concentration initiale du liquide de substitution et de la kaliémie du patient. Dans le cas de l'EER avec une anticoagulation régionale au citrate trisodique, il faut ajouter du calcium et du **chlore** (voir paragraphe sur l'anticoagulation au citrate).

3.4. Effets indésirables et surveillance

3.4.1. Tolérance hémodynamique

Préserver l'**équilibre hémodynamique** est la priorité lors d'une séance d'EER. Il s'agit de brancher les lignes artérielles et veineuses simultanément. Lors de l'**ultrafiltration**, il faut adapter son débit à la volémie (poids total) du patient (voire augmenter le remplissage par le liquide de réinjection) et aux entrées et sorties liquidiennes sur 24 heures. Le **débit sanguin** est surveillé afin d'adapter les paramètres machine s'il est trop faible. Une **hypovolémie** peut se traduire par une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et des signes d'hypoperfusion tissulaire : marbrures cutanées, hyperlactémie. On surveille donc la **pression artérielle**, la **fréquence cardiaque** et les lactates artériels. Leur interprétation peut être rendue difficile s'ils sont modifiés par d'autres facteurs ou de manière retardée (45). Une hypotension artérielle peut aussi provenir d'une vasoplégie qui nécessite le recours à un traitement par catécholamines. L'**hématocrite** indique les variations de volume plasmatique causées par la perte-patient et permet d'adapter celle-ci mais cette surveillance ne permettrait pas de réduire les épisodes d'hypotension en réanimation (45). La pression veineuse centrale n'est signe d'hypovolémie que si sa valeur est inférieure à 5 mmHg (56). La **température corporelle** augmente par le contact du sang avec le circuit en EER intermittente mais en EER continue, il y a un risque d'hypothermie. La température du réchauffeur sur les lignes de substitution est adaptée à celle du patient. La dilatation des connectiques sur le circuit lors du passage du sang peut entraîner des pertes de sang. Il faut donc vérifier les clamps et les pas de vis avant puis quelques minutes après le début de la séance.

3.4.2. Electrolytes

La réalisation d'un **ionogramme sanguin** toutes les douze heures et après chaque changement de posologie permet de détecter les anomalies électrolytiques et ainsi de déterminer la composition du soluté de substitution et de supplémentation. On surveille le **sodium**, le **potassium**, le **chlore**, les **bicarbonates** et le **magnésium**. La fréquence des prélèvements est adaptée en fonction de la technique d'EER (45) mais la surveillance a lieu aussi entre les séances. A propos du sodium, il existe un risque d'hypernatrémie. Le risque d'hypokaliémie survient surtout en EER continue (23). Les déséquilibres électrolytiques peuvent entraîner des **troubles du rythme**. Comme nous l'avons décrit, la perte de **phosphate** est aussi observée lors des séances d'EER. On peut, au choix, supplémenter dans la base quotidienne liquidienne que reçoit le patient ou dans chaque poche de dialysat (50). Le phosphate plasmatique est dosé toutes les douze heures. L'ultrafiltration entraîne obligatoirement une perte de calcium. La surveillance du **calcium ionisé** cherche à éviter une hypocalcémie, auquel cas on augmentera la dose de calcium réinjectée. Le calcium est particulièrement surveillé lors d'une anticoagulation régionale au citrate. Ce point sera détaillé dans la partie sur la surveillance de l'anticoagulation par du citrate.

3.4.3. Autres paramètres biologiques et cliniques

Le contrôle de l'équilibre acido-basique est indispensable lors de l'EER car l'épuration modifie certains facteurs contribuant à cet équilibre. La **gazométrie** est réalisée toutes les huit heures en EER conventionnelle. En EER avec anticoagulation régionale par du citrate, elle est réalisée quinze minutes après la mise en route du circuit puis toutes les six heures. Elle permet de contrôler le pH, la pression partielle en CO₂, le CO₂ total, l'excès de base, les lactates, le trou anionique, la pression partielle en O₂ et la saturation en O₂. En cas d'alcalose métabolique, le praticien augmente le débit de dialysat ou le débit sanguin. Les actions inverses sont à mettre en œuvre lors d'une acidose métabolique (57).

La surveillance de l'**hémostase** est réalisée pour les EER non anticoagulées par du citrate quatre heures après la mise en place du circuit puis toutes les douze heures. Le praticien surveille le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activé (TCA) et l'héparinémie (activité anti-Xa) s'il y a un traitement par héparine. Le TCA et l'héparinémie permettent de contrôler l'efficacité et le risque d'effets indésirables éventuellement induits par l'héparine non fractionnée.

L'EER augmente la perte de **glucose**, d'**acides aminés** (notamment la glutamine), de vitamines hydrosolubles (**acide ascorbique**, **thiamine** et **acide folique**) et de **phosphate** (22). Il faut donc en contrôler les concentrations plasmatiques et augmenter les apports lorsque cela s'avère nécessaire.

Le glucose et les acides aminés sont aussi atteints par l'hypercatabolisme qui augmente le besoin de supplémentation. Le glucose est surveillé toutes les quatre heures lors de l'EER par le biais de la glycémie capillaire et la glycémie sanguine. Pour le contrôle nutritionnel, un calcul de l'**indice de masse corporel** à l'admission et la surveillance de l'évolution du poids sont conseillés avant les autres méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel (58).

Le contrôle de la **numération de formule sanguine** et du **statut martial** est également de rigueur : hémoglobine, hématies, hémocrite, volume glomérulaire moyen (VGM), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), volume corpusculaire moyen en hémoglobine (TCMH), numération et formule leucocytaire, plaquettes, saturation de la transferrine, ferritine. En effet, une anémie peut signaler une perte-patient non adaptée ou une perte de sang lors de la restitution. Une thrombopénie détecte une coagulation du filtre mais peut être aussi due à l'IRA. Si elle reste modérée, il n'y a pas de cause sous-jacente à rechercher.

L'EER entraîne un risque d'embolie gazeuse. Il faut donc contrôler la **fonction respiratoire** (détresse respiratoire, douleur thoracique, troubles du rythme, hypotension artérielle) et vérifier le niveau du piège à bulles pendant la séance.

L'augmentation de l'épuration des antalgiques et leur accumulation entre les séances doit faire évaluer la **douleur** du patient régulièrement. La douleur diminue la mobilité, ce qui augmente le risque d'escarre. On surveille aussi les **concentrations plasmatiques en antibiotiques** qui peuvent être rendus inefficaces ou entraîner un surdosage s'ils sont trop éliminés ou si l'EER est stoppée (45).

3.4.4. Circuit

Il existe trois **alarmes de pressions** sur le circuit. L'alarme de **pression artérielle** peut être activée par un problème de cathéter coudé, mal positionné, thrombosé ou clampé. La ligne artérielle peut être pliée, thrombosée ou clampée également. Enfin, elle peut signaler une hypovolémie (57). Un problème de **pression veineuse** peut survenir pour les problèmes de cathéter cités précédemment et des dysfonctionnements identiques sur la ligne veineuse et la ligne artérielle. Une alarme s'active et la pompe à sang est stoppée si un des éléments du circuit se déconnecte afin de limiter l'hémorragie et le risque d'embolie gazeuse. La prévention des thromboses doit être prépondérante. Lors d'une dysfonction du cathéter due à une thrombose, il ne faut pas inverser les lignes, ce qui diminuerait l'efficacité de l'EER. La **thrombose de filtre** diminue la capacité d'épuration du filtre, entraîne des arrêts de la séance et une perte sanguine, ce qui en fait une cause majeure de perte d'efficacité de la séance d'EER. Elle est prévenue en contrôlant la fraction de filtration (le débit sanguin doit être suffisant pour

empêcher l'hémoconcentration), en veillant au bon positionnement du cathéter et des lignes (59) et en utilisant de la pré-dilution. Une thrombose doit faire vérifier l'état de l'anticoagulation.

Pour éviter tout risque d'embolie gazeuse, il existe des **pièges à bulles** et aussi des détecteurs de bulles permettant d'arrêter instantanément la pompe à sang et d'arrêter le retour vers le patient grâce à des **clamps** (50).

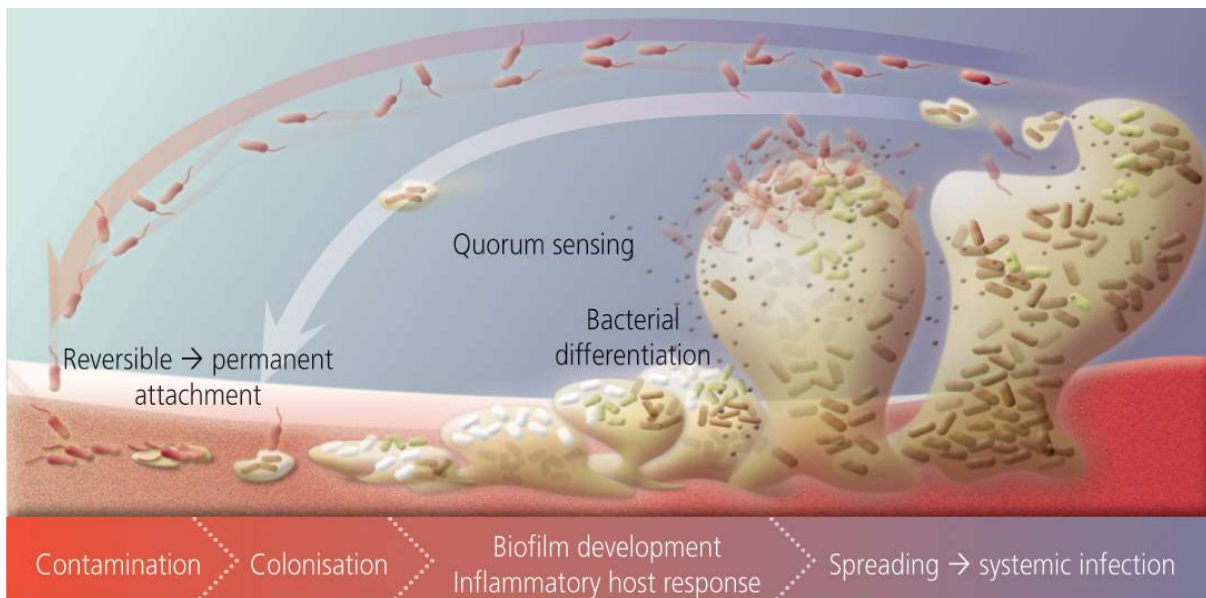


Figure 13 : Développement d'un biofilm à partir de bactéries en circulation dans le milieu. Les bactéries présentes dans le milieu adhèrent à la surface avec laquelle elles sont en contact (endothélium ou surface synthétique) et synthétisent une matrice les protégeant des facteurs environnants dont les agents antibactériens. Les molécules d'adhésion des pili ou des flagelles facilitent l'adhésion des bactéries à la surface. Le détachement de morceaux du biofilm peut entraîner des embols dans les capillaires et favoriser la dissémination de l'infection.

Le cathéter restant en place plusieurs jours, le **risque infectieux** existe et nécessite parfois le retrait du cathéter. Un des mécanismes du développement de l'infection est la constitution d'un **biofilm** (Figure 13) par des pathogènes qui se fixent sur la surface inerte grâce à des molécules d'adhésion et synthétisent une matrice extracellulaire les protégeant des facteurs de stress provenant du milieu environnant (60). L'adhésion à une surface inerte est similaire à l'adhésion sur un endothélium. Parmi les molécules produites, certaines participent à l'agrégation des cellules du pathogène entre elles. Les facteurs favorisant la formation d'un biofilm sont le milieu nutritif qu'est le dialysat et la présence de fibrine, de fibrinogène et de laminine qui viennent tapisser rapidement le cathéter après sa mise en place (61). Les dispositifs médicaux tapissés de protéines matricielles reproduisent les conditions physiologiques qui rendent possible l'adhésion des micro-organismes. Le

biofilm retient les cellules sanguines circulantes, active le complément et induit une réaction inflammatoire. De plus, la propagation des pathogènes lors du détachement peut entraîner une infection systémique.

3.5. Anticoagulation régionale avec du citrate

Une anticoagulation du circuit d'EER est indispensable afin d'éviter l'activation de la cascade de la coagulation quand les éléments sanguins arrivent au contact des structures synthétiques. A l'inverse, l'hémorragie est un effet indésirable très courant en EER. Il faut donc trouver un équilibre entre **risque thrombotique** et **risque hémorragique**. Devant la mise en place d'une EER continue, il a été proposé un arbre décisionnel quant au choix de la méthode d'anticoagulation (Annexe 2).

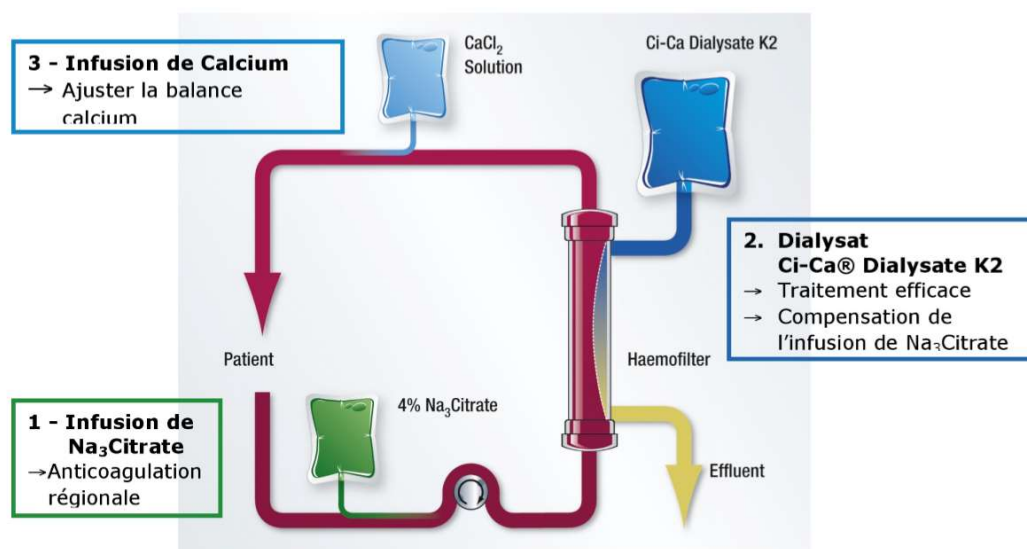


Figure 14 : Anticoagulation régionale du circuit d'EER par le citrate trisodique d'après Appa et al. 2012

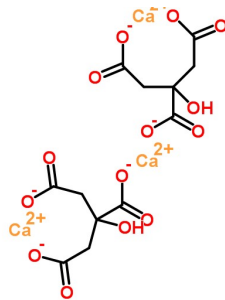
L'anticoagulant systémique le plus utilisé en HF continue est l'**héparine non fractionnée (HNF)** en continu. Dans les indications courantes en médecine de ville des héparines (prévention primaire ou traitement des thromboses veineuses profondes, traitement de l'embolie pulmonaire sans signe de gravité ou du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (62)), les **héparines de bas poids moléculaire (HBPM)** sont beaucoup plus utilisées que les HNF en raison de leur moindre risque hémorragique. En EER, les HBPM n'ont pas démontré de supériorité aux HNF (63). De plus, en EER continue le contexte de survenue du risque hémorragique est peu connu. Les autres agents anticoagulants systémiques sont encore moins utilisés du fait de leur élimination rénale et de l'absence d'antidote. Les techniques d'anticoagulation locale permettent de limiter les effets systémiques de la molécule chez le patient. Il existe une technique d'anticoagulation locale par héparine qui est exceptionnellement utilisée chez les patients à très haut risque hémorragique. Son emploi requiert

une administration en post-filtre de sulfate de protamine qui présente des effets indésirables graves et à fort retentissement chez les patients de réanimation (choc anaphylaxie, hypotension artérielle, leucopénie et thrombopénie) (46).

Nous nous concentrerons ici sur la description de l'**anticoagulation régionale au citrate**. Cette technique est très utilisée dans l'EER en réanimation car elle augmente la durée de vie des circuits et limite le risque hémorragique par rapport aux héparines (64) et est spécifique vis-à-vis des facteurs de la coagulation, contrairement aux héparines qui se lient non spécifiquement aux protéines ou cellules nécrosées ou apoptotiques, ce qui réduit leur biodisponibilité (65).

3.5.1. Principe actif

Le citrate utilisé est le **di-citrate tri-sodique** dont une molécule est capable de chélater trois ions calcium (Figure 15) afin de prévenir l'activation de la cascade de la coagulation (66) (Figure 16). Il



est injecté en amont de la pompe à sang (Figure 14) grâce à l'utilisation d'un kit spécifique. Le citrate est injecté par défaut à un débit permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques de 3,8 à 4,1 mmol/L, ce qui assure une anticoagulation correcte et sécurisée chez la plupart des patients (45). Le débit est ensuite adapté aux valeurs biologiques mesurées.

Figure 15 : Molécule de di-citrate tricalcique d'après kidneystones.uchicago.edu

3.5.2. Indications

L'anticoagulation au citrate est indiquée en cas de **risque hémorragique** élevé (polytraumatisme récent avec lésion potentiellement hémorragique, neurochirurgie récente); d'**hémorragie** menaçant le pronostic vital ou fonctionnel du patient (hémorragie cérébrale récente); d'antécédent de **thrombopénie** induite par l'héparine (67).

Certaines études suggèrent que l'anticoagulation par le citrate serait supérieure à celle par HNF (64), entraînant un **moindre risque hémorragique** donc un moindre besoin transfusionnel, une meilleure récupération de la fonction rénale, une **plus longue durée de vie du filtre**, des effets secondaires notables diminués ainsi qu'un gain de temps à la mise en place et pendant la gestion de l'épuration.

3.5.3. Effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation du citrate sont graves mais restent rares grâce au monitoring des concentrations sanguines en électrolytes.

Le citrate est évacué en partie par l'épuration lors du passage dans l'hémofiltre et l'autre partie est réinjectée au patient. Afin de compenser la perte de calcium chélaté dans le circuit et éviter une **hypocalcémie aiguë**, il est nécessaire de réadministrer au patient du **chlorure de calcium** (CaCl_2) dans un rapport **stœchiométrique** au citrate. Le contrôle simultané des quantités de calcium et de citrate injectées est réalisé automatiquement par le moniteur avec des pompes asservies au débit sanguin. Les débits de citrate et de calcium s'adaptent au débit sanguin (il doit être faible pour permettre la

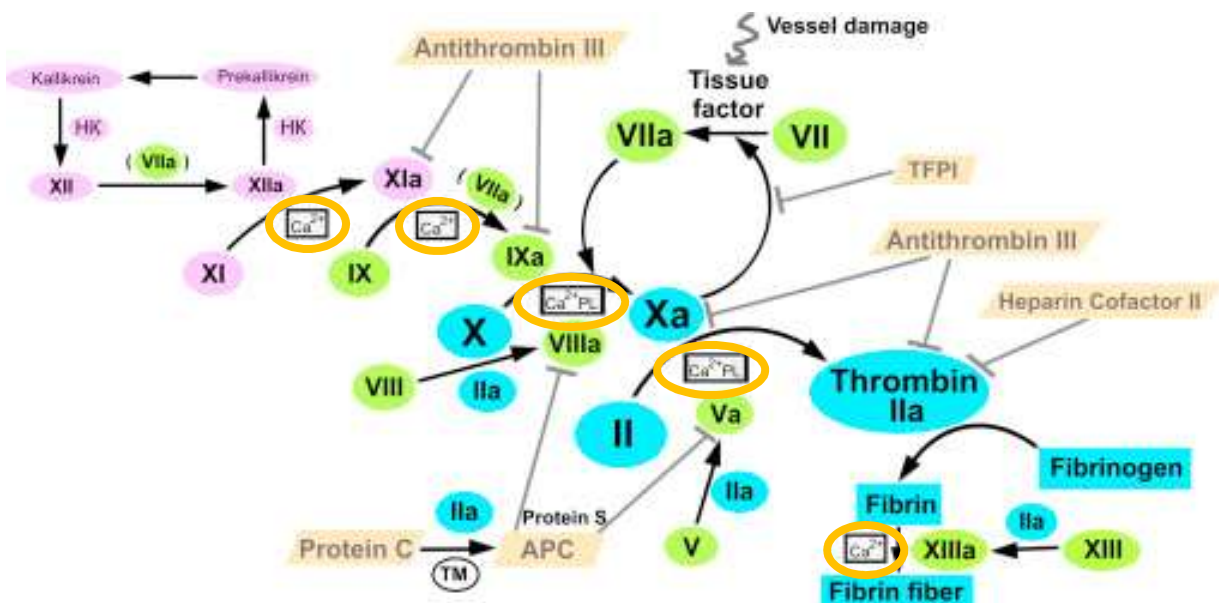


Figure 16 : Intervention du calcium dans la cascade de la coagulation d'après (6)

complexation des molécules de citrate avec les ions calcium et éviter un surdosage en citrate), à la calcémie ionisée à la sortie du filtre (modulation des quantités de citrate injecté) et à la calcémie ionisée systémique (modulation des quantités de calcium réinjecté).

Dans l'organisme, le citrate subit un métabolisme hépatique. Sa métabolisation dans le cycle de Krebs n'entraîne pas de déséquilibre acidobasique. L'augmentation de la différence entre ions forts plasmatiques (DIF en mEq/L ; gradient de concentration entre cations forts et anions forts) entraînant donc l'**alcalose** est due aux ions sodium apportés avec les molécules de citrate. A l'inverse, chez les patients insuffisants hépatiques sévères, l'**accumulation du citrate** trisodique complique le traitement d'une **acidose** et d'une **hypocalcémie**. La réinjection de calcium sous forme de chlorure de calcium a plusieurs intérêts : elle permet de restaurer la calcémie, de chélater les ions sodium afin d'éviter l'alcalose métabolique et d'apporter du chlore. L'ajout de sodium peut entraîner une **hypernatrémie** et une **déshydratation intracellulaire** si le citrate est administré en quantités trop importantes. On préférera le chlorure au gluconate de calcium afin de prévenir la survenue de cet effet indésirable. Par chélation du magnésium, le citrate peut induire une **hypomagnésémie**.

3.5.4. Contre-indications et précautions d'emploi

La technique d'anticoagulation au citrate est contre-indiquée chez les patients présentant une **insuffisance hépatocellulaire**, une **cirrhose décompensée** ou une **intoxication** qui bloque le métabolisme du citrate. Il s'agit de l'intoxication à la metformine (inhibition du complexe mitochondrial responsable du cycle de Krebs entraînant accumulation de citrate et de lactate), de l'intoxication au paracétamol et au trichloréthylène. Cette anticoagulation régionale nécessite des précautions d'emploi chez les patients chez qui une **hyperkaliémie** aiguë est susceptible de survenir et chez ceux présentant une **rhabdomyolyse** aiguë sévère. L'utilisation du citrate n'est pas justifiée avec les techniques de CVVH et CVVHDF avec pré-dilution ou seulement si elle est très importante et empêche la coagulation malgré une calcémie ionisé-circuit supérieure aux objectifs habituels (0,45 à 0,60 mmol/L) (45). Pour limiter les doses de citrate injectées, le débit sanguin doit être le plus faible possible. Il faut donc employer des membranes à haute perméabilité avec un fort débit d'épuration. L'utilisation du citrate conditionne l'emploi d'un dialysat sans calcium afin de ne pas réduire l'efficacité de l'anticoagulation.

3.5.5. Surveillance

La concentration en calcium est le paramètre à monitorer en priorité. Les dosages du calcium ionisé systémique (**calcium ionisé-patient**), en post-filtre et avant la ligne de réinjection de calcium (**calcium ionisé-machine**) permettent d'adapter les doses de citrate et de calcium injectées (Figure 17).

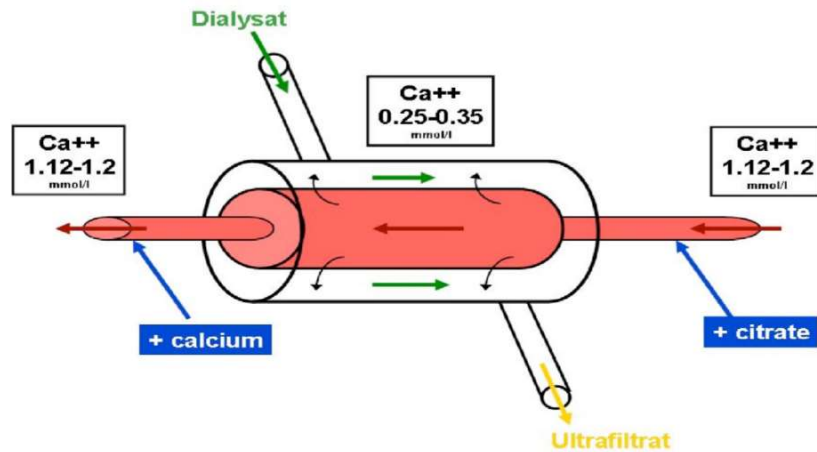


Figure 17 : Valeurs-cibles de calcémie ionisée systémique et dans le circuit d'après Appa et al. 2012

Le suivi du **rapport calcium total sur calcium ionisé** permet de surveiller une intoxication au citrate. Le calcium ionisé, le calcium total, le pH et le sodium sont dosés suite à l'instauration du circuit puis toutes les quatre à six heures (66). Le calcium ionisé-machine doit être compris entre 0,30 et 0,40 mmol/l et le calcium ionisé-patient entre 1,12 et 1,20 mmol/l (45) et (67). Si le rapport calcium total sur calcium ionisé dépasse la valeur seuil de 2,3 mmol/L, le clinicien est censé prendre en charge un surdosage en citrate avec arrêt du citrate et augmentation du débit de dialysat. Les débits de calcium et de citrate sont adaptés par l'équipe de soins en fonction des résultats de chaque dosage tout au long de l'EER.

L'intoxication par le citrate est aussi surveillée par le suivi du taux de **prothrombine** ou du taux de **facteur V**. Inférieurs à 50 %, ils signent aussi une intoxication au citrate et nécessitent l'arrêt de l'anticoagulation. L'insuffisance hépatique étant un facteur de risque de l'intoxication au citrate, un bilan hépatique est réalisé tous les deux jours. Cliniquement, il s'agit de surveiller le bon fonctionnement et le bon positionnement du cathéter, de s'assurer de l'efficacité des pompes du circuit et du bon positionnement des lignes. Il est judicieux de surveiller le niveau des poches de citrate et de calcium également.

L'épuration extrarénale peut être source de complications que l'anticoagulation associée à une surveillance accrue lors de la séance permet de limiter sinon éviter. L'EER a pour but de remplacer les reins dans leur fonction d'épuration et remplit partiellement son indication. En fonction des modalités choisies par le praticien, l'élimination de certaines molécules se fait aux dépens d'autres. En EER continue, le phosphate est très épuré et la surveillance de la phosphatémie permet de détecter les hypophosphatémies qu'il est nécessaire de traiter sous peine de menacer le pronostic vital du patient de réanimation. L'apport de phosphate peut se faire de différentes manières dont nous allons discuter dans la partie suivante de cette thèse, qui est centrée sur l'ajout de Phocytan® au dialysat pendant les séances d'EER continues.

4. Phocytan® : glucose-1-phosphate

Durant les séances d'EER, il est nécessaire de compenser les pertes en électrolytes pour éviter les carences. Pour la **supplémentation**, bien que la voie orale soit à privilégier, le recours à la **voie intraveineuse** est nécessaire lorsque les carences sont trop importantes ou quand l'apport de nutriments per os est impossible. Lors d'une séance d'EER, il est aussi possible d'enrichir le **dialysat** en phosphate afin d'augmenter sa concentration dans le compartiment sanguin. Cette technique présente des avantages que nous détaillerons lorsque nous aborderons le mode d'administration du médicament. Nous allons à présent nous concentrer sur la place du **Phocytan®** dans la supplémentation en phosphate chez les patients sous EER en réanimation.

4.1. Principe actif

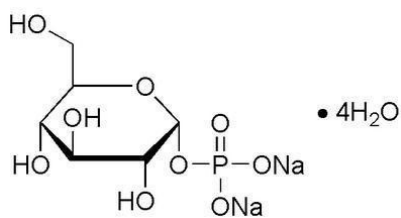


Figure 18 : Molécule de glucose-1-phosphate disodique tétrahydraté

Le **Phocytan®** (laboratoire Aguetant) est une solution injectable de **glucose-1-phosphate disodique tétrahydraté** (Figure 18). Il est présenté sous forme d'ampoules de 10 ml concentrées à 0,66 mmol/ml contenant 2508 mg de principe actif, soit 204,60 mg (soit 6,60 mmol) de **phosphore**, 1188,0 mg (soit 6,60 mmol) de **glucose**, 627,0 mg (soit 6,60 mmol) de **phosphates** et 303,60 mg (soit 13,20 mmol) de **sodium**. Cette solution à usage intraveineux est hyperosmolaire donc doit obligatoirement être diluée dans une solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium avant injection (68). Le pH de la solution est de 8,5 (69). La dilution permet également de ramener le pH vers des valeurs physiologiques.

Les laboratoires pharmaceutiques proposent plusieurs types de phosphates dont les structures chimiques sont à utiliser préférentiellement en fonction des situations cliniques. Tout d'abord, les **phosphates inorganiques** regroupent le phosphate sodique et le phosphate potassique. Le phosphate potassique est indiqué en première intention dans les hypophosphatémies mais est contre-indiqué en cas d'hyperkaliémie. Le phosphate sodique est donc à utiliser seulement dans les situations d'hyperkaliémie afin de limiter les répercussions de l'apport de sodium sur l'équilibre hémodynamique. Dans les autres situations, notamment lorsqu'un risque de précipitation avec le calcium existe, il est préférable d'avoir recours à un **phosphate organique** qui limite la formation de précipités phosphocalciques (Figure 19) (69). Le phosphate organique permet l'administration concomitante de calcium à des concentrations plus importantes qu'avec du phosphate inorganique (70) sans risque de précipitation, tout en augmentant significativement la phosphatémie. On retrouve

le glucose-1-phosphate, le glucose-6-phosphate, le glycérophosphate et d'autres molécules qui sont moins cependant beaucoup moins utilisées (Tableau 6). La différence de solubilité avec le calcium s'explique par l'ionisation du phosphate inorganique qui a lieu à pH physiologique. Sa charge négative est attirée par le calcium ionisé chargé positivement. A l'inverse, en étant électriquement neutre, le phosphate organique limite cette interaction. De plus, sa liaison covalente avec la molécule organique limite les possibilités d'ionisation. Lors de l'EER avec une anticoagulation régionale par du citrate, du calcium est réinjecté en post-filtre. L'utilisation de phosphate organique dans cette situation est donc totalement justifiée pour réduire le risque de précipitation phosphocalcique par rapport à l'emploi d'un phosphate inorganique. Le laboratoire commercialisant le Phocytan® a produit une étude démontrant une meilleure solubilité du glucose-1-phosphate avec le calcium par rapport au phosphate potassique (71). De plus, le glucose-1-phosphate présente un moindre risque de précipitation que le glycérophosphate (72) et (73).

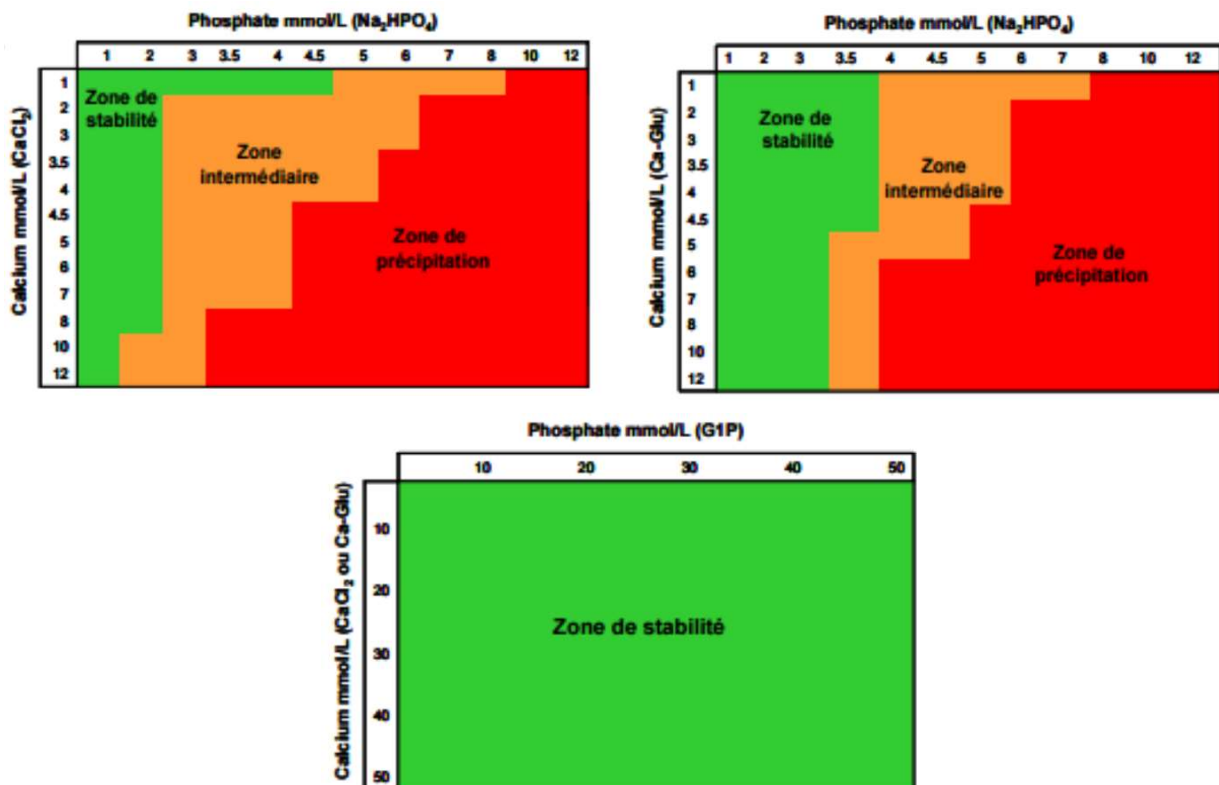


Figure 19 : Courbes de précipitation avec des sels inorganiques et organiques de phosphate et de calcium dans des poches de nutrition parentérale d'après Bouchoud et al. 2010. Zone de stabilité : solution limpide, nombre de particules dans les normes ; zone intermédiaire : solution limpide mais nombre de particules supérieur aux normes ; zone de précipitation : précipité visible. CaCl_2 : chlorure de calcium ; Na_2HPO_4 : phosphate sodique ; G1P : glucose-1-phosphate ; Ca-Glu : calcium glubionate.

4.2. Indications

Le Phocytan® est indiqué dans les apports de phosphore par voie parentérale. L'apport supplémentaire de phosphate n'est recommandé que dans le traitement des **hypophosphatémies modérées** (valeurs de phosphate plasmatique comprises entre **0,30 et 0,60 mmol/L**) pour lesquelles la déplétion devient symptomatique et **sévères** (phosphate plasmatique inférieur à **0,30 mmol/L**). La voie IV est normalement réservée aux hypophosphatémies sévères.

Le traitement de l'hypophosphatémie est indispensable lors de la déplétion phosphorique en EER afin de **prévenir ses complications** cardiaques, respiratoires et neurologiques graves. Dans l'hémodialyse intermittente chez les patients en IRA, la supplémentation en phosphate réduit la dépendance à la dialyse, augmente les chances de récupération de la fonction rénale et réduit la mortalité hospitalière et la mortalité à un an après la sortie (74). Le traitement de l'hypophosphatémie paraît indispensable du fait que la carence augmente le risque de mortalité mais il convient cependant d'être prudent car certains auteurs remettent en cause la sécurité de la supplémentation qui **réduit la calcémie** ionisée et **augmente le produit phosphocalcique** (75), pouvant entraîner des calcifications ectopiques. La diminution de la calcémie suite à l'administration de phosphate est aussi retrouvée chez les patients sains (76), ce qui laisse penser que la précipitation phosphocalcique n'est pas entièrement dépendante de l'état pathologique. Le respect des indications de la supplémentation est primordial afin d'en limiter les effets secondaires.

4.3. Posologies et modes d'administration

Le RCP du Phocytan® recommande : « En cas de correction de l'hypophosphorémie, lorsque la voie parentérale est nécessaire, administrer **9 à 10 millimoles** de phosphore en **12 heures**. » (68). Cette posologie permet un retour à la phosphorémie de 0,7 mmol/L à la fin de l'injection (77). Ces valeurs semblent basées sur les résultats d'une étude de 1981 réalisée par Vannatta *et al.* chez des sujets en hypophosphatémie, mais à la fonction rénale normale, traités par des injections de phosphate potassique. Elle est donc à mettre en perspective dans le cas de l'EER en IRA. La posologie recommandée en réanimation lors d'une hypophosphatémie sévère est l'apport de 2,5 à 3,5 grammes (soient 80 à 100 millimoles) répartis en deux ou trois prises orales quotidiennes (23).

Le degré de correction de l'hypophosphatémie suite à l'injection de phosphate n'est pas toujours dépendant de la phosphatémie basale (75) car les stocks intracellulaires de phosphate peuvent être bas et l'administration de grandes quantités de phosphate peut ne pas faire augmenter la phosphatémie de la manière attendue. Le **volume de distribution** du phosphate est supérieur au

volume extracellulaire (78) et présente une grande variabilité interindividuelle (79). Les doses de phosphate apportées doivent être déterminées de manière individuelle, en fonction de l'ampleur du trouble (37) et (41). La prise en compte du **poids corporel** du patient permet d'accroître l'efficacité du traitement. La mesure de ce paramètre est cependant compliquée en réanimation et avec l'EER. Des auteurs ont montré que l'ajustement des posologies au plus proche de la phosphorémie et du poids du patient améliorerait l'efficacité du traitement IV par rapport à l'utilisation des valeurs définissant les hypophosphatémies modérées et sévères (80) et classent les hypophosphatémies en **sous-catégories** par rapport aux valeurs usuelles (Tableau 5). L'utilisation de ce protocole permet la normalisation de la phosphatémie chez 76% des patients contre 47% chez les patients du groupe contrôle. Notons cependant que ces posologies ont été testées chez des patients à la fonction rénale normale. Des études devraient être réalisées chez des patients en IRA afin d'optimiser les posologies de phosphate à utiliser en parallèle de l'EER.

Phosphatémie en mmol/L	40 à 60 kg	61 à 80 kg	81 à 120 kg
< 0,32	30 mmol	40 mmol	50 mmol
0,32 à 0,54	20 mmol	30 mmol	40 mmol
0,58 à 0,70	10 mmol	15 mmol	20 mmol

Tableau 5 : Recommandations pour les quantités de phosphate à administrer par voie IV en fonction de la phosphatémie et du poids corporel du patient d'après Brunelli et al. 2007

La **durée de la perfusion** influe sur la qualité de la supplémentation. Il semblerait que les effets indésirables soient moindres avec l'augmentation du temps de perfusion (79). La supplémentation rapide par voie IV (3 à 6 heures) n'est pas recommandée car les effets secondaires qu'elle entraîne serait à l'origine d'une augmentation de la mortalité (81). Nous détaillerons ce point dans le paragraphe sur les effets indésirables liés au phosphate. La supplémentation est considérée efficace quand l'objectif de phosphatémie est atteint 24 heures après la première injection et que la phosphatémie ne diminue pas après l'arrêt de la perfusion. Il est donc indispensable de contrôler régulièrement la phosphatémie pendant et après la fin de la supplémentation quelle que soit la voie d'administration. Plusieurs études retrouvées excluent souvent les insuffisants rénaux et ne rapportent pas systématiquement la phosphatémie à 24 heures ni les autres paramètres biologiques nécessaires à la surveillance du traitement. Nous ne donnerons donc pas d'autres valeurs pour les posologies de phosphate en IV. D'autres études réalisées chez les patients en IRA et sous EER pourront éventuellement permettre l'ébauche d'un protocole avec des valeurs plus précises. L'urgence de ces situations diminue probablement la possibilité d'étudier l'efficacité et la sécurité de nouveaux

protocoles sur le long terme. En attendant, il reste indispensable de **monitorer** la phosphatémie lors de la supplémentation et pendant toute la période à risque d'hypophosphatémie afin d'en contrôler les effets et d'adapter les posologies au plus proche des besoins du patient.

Le praticien peut choisir d'**injecter** le Phocytan® en IV lente, de l'ajouter dans le **dialysat** lors de la séance d'EER ou d'associer les deux modes d'administration. Les injections nécessitent de plus fortes concentrations en phosphate afin d'augmenter seulement transitoirement la phosphatémie. En effet, celle-ci chute à la fin de l'injection et une hypophosphatémie peut être observée dans les heures suivant la fin de l'administration. A l'inverse, l'ajout du phosphate dans le dialysat et/ou le liquide de substitution à de faibles concentrations permet une stabilité de la phosphatémie pendant et entre les séances d'épuration (Figure 20). Ce phénomène s'explique en partie par la rétrofiltration du phosphate à partir du dialysat vers le compartiment sanguin lors de la diffusion (82) et la compensation des pertes par le liquide de substitution. De plus, les faibles concentrations de phosphate utilisées avec ce mode d'administration limitent le risque de précipitation phosphocalcique. En outre, le contrôle de la phosphatémie par l'enrichissement du dialysat diminue le recours à la supplémentation par voie IV et réduit ainsi le risque infectieux (83).

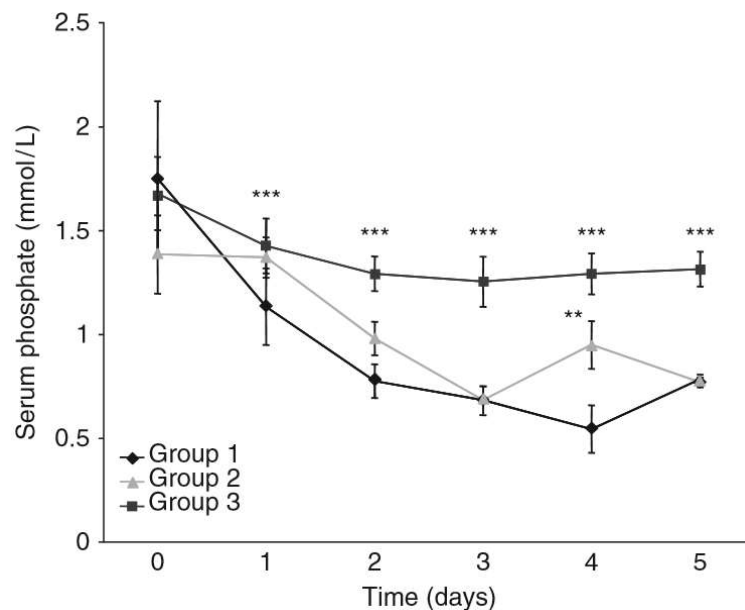


Figure 20 : Concentrations sériques en phosphate en mmol/L pendant l'EER d'après Broman et al. 2011. Le groupe 1 (diamants) a reçu des fluides sans phosphate ; le groupe 2 (triangles) a reçu un dialysat enrichi par 1,2 mmol/L de phosphate et un liquide de substitution sans phosphate ; le groupe 3 (carrés) a reçu un dialysat et un liquide de substitution contenant du phosphate.

L'enrichissement du dialysat en phosphate est efficace dans la **prévention** de l'hypophosphatémie. Comme avec la voie IV, les valeurs de phosphatémie post-supplémentation sont souvent indépendantes du statut phosphatémique avant le début de la séance. Ainsi, l'enrichissement du dialysat et/ou du liquide de substitution en phosphate est recommandé chez tous les patients requérant une EER, même lorsque les patients présentent une hyperphosphatémie légère ou modérée avant l'instauration de l'épuration (84) et (85), celle-ci faisant chuter les concentrations en phosphate très rapidement. L'équipe de Godaly *et al.* a démontré que l'utilisation d'un dialysat enrichi par 1,2 mmol/L de phosphate réduisait significativement les épisodes d'hypophosphatémie (15,6% d'hypophosphatémies dans le groupe contrôle contre 7,4% dans le groupe traité ($p = 0,027$)) chez des patients de réanimation sous EER continue (84).

En hémofiltration et en hémodiafiltration, le **liquide de substitution** peut aussi être enrichi en phosphate si l'on veut compenser la perte induite par la convection. En effet, une équipe de recherche travaillant en hémodiafiltration a démontré l'absence d'épisodes d'hypophosphatémie chez des patients dont les liquides de dialysat et de substitution ont été enrichis en phosphate (85) (Figure 20). Dans le groupe dont le seul dialysat est enrichi en phosphate, les auteurs retrouvent une incidence pour l'hypophosphatémie de 35,7% contre 78,6% dans le groupe contrôle dont les liquides ne sont pas supplémentés en phosphate. L'équipe de Troyanov *et al.* a également rapporté l'absence d'épisodes d'hypophosphatémie dans les mêmes conditions de supplémentation (86). Notons que ces études ont été réalisées sur des petites cohortes de patients ($n=14$ pour les deux études) et chez des patients dont la phosphatémie est comprise dans les normales biologiques à l'instauration de l'EER. Malgré ces limites, les résultats présentés permettent de prouver que la supplémentation du dialysat et du liquide de substitution limite les pertes de phosphate lors de l'HDF en continu et réduit les besoins en phosphate intraveineux. Une étude réalisée en pédiatrie lors du recours à l'EER continue a également montré la réduction des épisodes d'hypophosphatémie et du besoin du recours à la voie IV lors de l'utilisation de dialysat et/ou liquide de substitution enrichis en phosphate (87). Dans le groupe non supplémenté, 85% des patients ont présenté un épisode d'hypophosphatémie et 36% ont eu besoin d'une supplémentation. Dans le groupe supplémenté, on retrouve 55% d'épisodes d'hypophosphatémie ($p < 0,001$) avec 11% de patients ayant eu recours à l'injection de phosphate par voie IV. Notons que les besoins en phosphate chez les enfants sont supérieurs à ceux des adultes et ces chiffres ne sont donc pas complètement transposables chez les populations de patients adultes.

A propos de la **sécurité de l'emploi** de ce mode d'administration, les auteurs ont retrouvé quelques épisodes d'**hyperphosphatémie** modérée, aussi bien lors de l'enrichissement du dialysat seul (84) que lors de l'enrichissement des deux types de solutions (86). La cinétique du phosphate étant

mal élucidée, ces épisodes de surdosage ne sont pas toujours justifiés par les auteurs et leur explication nécessitera d'autres études concernant le métabolisme et la cinétique du phosphate lors d'apports non alimentaires. Malgré cela, la présence de phosphate dans les liquides d'EER semble sécurisée. La commercialisation de solutions prêtes à l'emploi contenant du phosphate a réduit le risque de précipitation présent lors de la préparation de solutions contenant à la fois du phosphate et du calcium. En effet, par le passé, les auteurs ont testé de nombreuses méthodes de préparation afin d'éviter la précipitation entre le phosphate et le calcium sans trouver de réel consensus. L'arrivée sur le marché des solutions déjà enrichies en phosphate a simplifié cet aspect de la supplémentation en phosphate. Ainsi, l'emploi de solutions contenant 1,2 mmol/L de phosphate de potassium n'a pas montré de précipités de diamètre supérieur à 0,22 μm (les filtres à 0,22 μm sont utilisés pour stériliser les solutions aqueuses et retenir les particules) lorsqu'elles contiennent des concentrations en calcium de 1,24 et 1,50 mmol/L (86). Dans cette étude, les taux de phosphate sanguins des patients restent stables entre 1,16 et 1,43 mmol/L pendant les cinq jours de l'épuration couplée à la supplémentation dans le circuit. Dans une étude réalisée *in vitro*, l'équipe de Santiago *et al.* rapporte la stabilité du phosphate, du calcium total et du pH dans des poches de dialysat et de liquide de substitution pendant 48 heures avec des concentrations en phosphate de 0,80 ; 1,50 et 2,50 mmol/L et en calcium de 1,12 mmol/L (87). Ces concentrations n'ont pas non plus entraîné de précipitation visible à l'œil nu. Lors de la surveillance biologique, la mesure de la calcémie ionisée systémique permet en théorie de surveiller la précipitation phosphocalcique. Malheureusement, dans leurs études, les équipes ayant travaillé sur le sujet ont seulement monitoré la calcémie totale dont la mesure inclut celle des éventuels précipités phosphocalciques. Une alternative plus sécurisante quant au risque de précipitation consiste à utiliser un dialysat sans calcium et à réinjecter du calcium à la sortie du filtre (78). Cette technique est déjà employée lors de l'EER avec une anticoagulation régionale par du citrate dont l'efficacité est en partie conditionnée par l'emploi d'un dialysat sans calcium. Cependant, le calcium est injecté dans une ligne séparée, ce qui augmente le risque infectieux et va à l'encontre d'un des objectifs de la supplémentation du dialysat en phosphate. Il est probablement préférable d'utiliser un dialysat sans calcium seulement lorsque la méthode d'anticoagulation y oblige le praticien. De plus, les études montrent une stabilité des électrolytes dont le calcium lors de l'emploi de dialysat enrichi en phosphate (84) et (85).

Compte tenu du contexte clinique ayant conduit à la définition de ce sujet de thèse, ce risque de précipitation phosphocalcique sera plus largement abordé dans la partie concernant les interactions médicamenteuses du Phocytan®. Pour conclure sur cette partie, nous pouvons dire que les **posologies** des composés utilisés lors de ces supplémentations en phosphore sont à **adapter** en fonction de

l'**efficacité** de la supplémentation qui est propre à chaque patient et de sa **sécurité** d'emploi quant à l'interaction entre le phosphate et le calcium ionisé.

4.4. Contre-indications

Le Phocytan est contre-indiqué en cas d'**insuffisance rénale chronique sévère** (DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m²). Cette contre-indication est associée à une mauvaise épuration du phosphate et au risque d'hyperphosphatémie pouvant en découler. Le Phocytan[®] ne doit pas être administré en cas d'**hypercalcémie** en raison du risque de précipitation du phosphate de calcium dans les tissus mous (68).

4.5. Interaction

Le Phocytan[®] présente une **incompatibilité** physique avec les sels de calcium. Il est maintenant largement répandu que la mise en présence simultanée de calcium ionisé et de phosphate en solution induit la formation de **précipités phosphocalciques**. La supplémentation en phosphate en réanimation peut faire diminuer les taux de calcium ionisé artériel, ce qui suggère une précipitation phosphocalcique (72) et (75). Ce problème est d'une importance capitale pour la réalisation des préparations de poches de nutrition parentérale notamment utilisées en pédiatrie et en néonatalité. Ainsi, l'interaction entre les deux substances a été très étudiée dans cette situation (71), (73), (88) et (89). Compte-tenu du très faible nombre d'études ayant été réalisées sur le sujet dans le contexte de l'IRA, il nous a semblé pertinent d'intégrer ces travaux dans notre réflexion, en prenant soin, bien entendu, de ne pas nécessairement extrapoler l'ensemble des données qui y étaient présentées. Une partie de ces travaux a été menée par des pharmaciens hospitaliers confrontés à ce problème. Une équipe à l'origine de la rédaction de bonnes pratiques de préparations hospitalières a synthétisé les facteurs identifiés comme influençant la précipitation phosphocalcique qui sont repris dans le tableau 6.

Facteurs physico-chimiques	Influence sur la précipitation phosphocalcique
↑ Concentrations en calcium et phosphate	↑ risque
<u>Nature du sel de calcium :</u>	
• Inorganique : chlorure de calcium	↑ risque
• Organique : gluconate, lévulate, glubionate ou glucoheptonate de calcium	↓ risque
<u>Nature du sel de phosphate :</u>	
• Inorganique : phosphates de sodium ou de potassium	↑ risque
• Organique : glucose-1-phosphate disodique , glucose-1-phosphate d'arginine, glucose-6-phosphate, d-fructose-1,6-diphosphate ou glycérophosphate	↓ risque
↑ pH	↑ risque
↑ Température	↑ risque
↑ Temps de contact	↑ risque
↑ Concentration en magnésium	↓ risque
Ordre de mélange : phosphate en premier et calcium en dernier	↓ risque
Agitation en cours de mélange	↓ risque

Tableau 6 : Facteurs de risque de précipitation phosphocalcique d'après (73) et (89)

Les facteurs intervenant dans la formation du précipité sont multiples et interdépendants. Parmi les facteurs chimiques, les **concentrations en phosphate et calcium** tiennent le rôle principal. En effet, plus elles sont élevées, plus le phosphate et le calcium vont précipiter. Le produit de solubilité est défini par la quantité maximale de substance solide qui peut être dissout dans une quantité de solvant donnée et à une température donnée. Plus la quantité de substance dans le solvant augmente et moins la substance a de chance d'être solubilisée donc plus le risque de précipitation spontanée augmente. De la même façon, plus les concentrations sont élevées et plus les cristaux formés sont grands (90). De multiples études ont été réalisées afin de déterminer les concentrations maximales en phosphate et calcium qui peuvent être utilisées de concert sans que le risque de précipitation survienne. Ces études sont peu comparables car les milieux utilisés diffèrent d'une étude à l'autre (concentrations en glucose, concentrations et types d'acides aminés, présence ou absence de micelles lipidiques). Les types de phosphate et de calcium utilisés dans ces travaux diffèrent eux aussi en fonction des études, nous ne citerons, dans ce travail de thèse, que quelques exemples de concentrations testées en précisant les sels de phosphate et de calcium utilisés (Tableau 7).

Auteurs	Milieu	Concentrations (mmol/L)		Sels utilisés		Précipitation
		Phosphate	Calcium	Phosphate	Calcium	
<i>Corriol et al.</i>	NP	> 10	> 10	Inorganique		Oui
<i>Gellis et al.</i>	NP	16	12	G-1-P	G-Ca	Non
<i>Bouchoud et al.</i>	NP	50	50	G-1-P	G-Ca	Non
<i>Santiago et al.</i>	EER	2,26	1,12	Phosphate monosodique	G-Ca	Non
<i>Su et al.</i>	EER	0,60	1,5	Phosphate monosodique	CaCl ₂	Oui mais dissolution après reconstitution totale du dialysat
<i>Trojanov et al.</i>	EER	1,2	1,80	Phosphate potassique	CaCl ₂	Non

Tableau 7 : Lien entre précipitation, concentrations et natures du phosphate et du calcium d'après une revue non exhaustive de la littérature. NP : nutrition parentérale ; G-1-P : glucose-1-phosphate ; G-Ca : gluconate de calcium ; CaCl₂ : chlorure de calcium

Les auteurs étudiant la sécurité quant à la précipitation ne rapportent cependant pas la stabilité des concentrations en électrolytes plasmatiques ni celles des poches testées ou le maintien du pH dans des fourchettes physiologiques. Par ailleurs, les concentrations en phosphate testées dans les liquides d'EER sont suffisantes en prévention et dans le traitement de l'hypophosphatémie. Le fait que les études réalisées sur les poches de nutrition valident des concentrations allant jusqu'à 50 mmol/L de calcium et de phosphate organiques montrent que les faibles concentrations nécessaires au traitement et à la prévention de l'hypophosphatémie n'influent certainement pas sur la précipitation phosphocalcique. De plus, en EER anticoagulée au citrate, le dialysat et le liquide de substitution ne contiennent pas de calcium donc aucun risque de précipitation phosphocalcique n'existe avant que les solutés n'entrent en contact avec le sang. Le risque de précipitation survient donc à partir de l'endroit où a lieu la réinjection du chlorure de calcium. L'hôpital Bicêtre recommande par exemple une concentration initiale de 1,7 mmol de calcium par litre d'effluent (67). Les concentrations nécessaires pour rétablir une calcémie ionisée normale peuvent être beaucoup plus importantes (2,3 voire 2,6 mmol/L) mais ne devraient pas induire de précipitation, en comparaison avec les concentrations utilisées en nutrition parentérale. Cependant, plusieurs différences existent entre les compositions des fluides d'EER et les nutriments parentéraux. Dans les poches de nutrition parentérale, la présence d'acides aminés et de glucose sont des facteurs qui inhibent la précipitation phosphocalcique (86) et (89).

A propos du calcium, la **nature de son sel** influe la précipitation à la manière du phosphate. La forme organique du calcium augmente sa solubilité par rapport au phosphate et la liaison covalente entre le calcium et la molécule organique limite la quantité de calcium qui va pouvoir interagir avec le phosphate. Ainsi, les sels de calcium organiques (gluconate de calcium, glucoheptonate de calcium, levulate de calcium) sont plus solubles que les sels inorganiques (chlorure de calcium) (Tableau 6) mais il n'y a pas de différence de solubilité entre le gluconate de calcium et le glucoheptonate de calcium (88).

Le **pH** détermine la forme du phosphate ionisé qui sera prépondérante dans la solution. Au pH physiologique (7,35 à 7,45), le phosphate est principalement trouvé sous sa forme dibasique (Figure 21) : on retrouve 60% de phosphate dibasique (HPO_4^{2-}) et 40% de phosphate monobasique (H_2PO_4^-) pour un pH de 7,4 (88). Or le phosphate de calcium dibasique a un produit de solubilité est beaucoup plus faible que le phosphate de calcium monobasique (0,20-0,30 g/L et 18 g/L, respectivement) (86). La prévalence du phosphate dibasique augmente donc le risque de précipitation (90). Le Phocytan[®] est une solution basique dont le pH est de 8,5 (69), ce qui lui confère un pouvoir tampon lorsqu'il est administré. Cependant sa dilution avant l'injection ou dans les liquides de substitution ou les dialysats réduit le pH. Son injection peut donc induire une augmentation au minimum locale et transitoire du pH qui augmente le risque de précipitation phosphocalcique (91). Par conséquent, si le phosphate du glucose-1-phosphate passe sous la forme libre ionisée, il se trouve sous les formes di- ou tribasique qui favorisent le risque de précipitation avec le calcium.

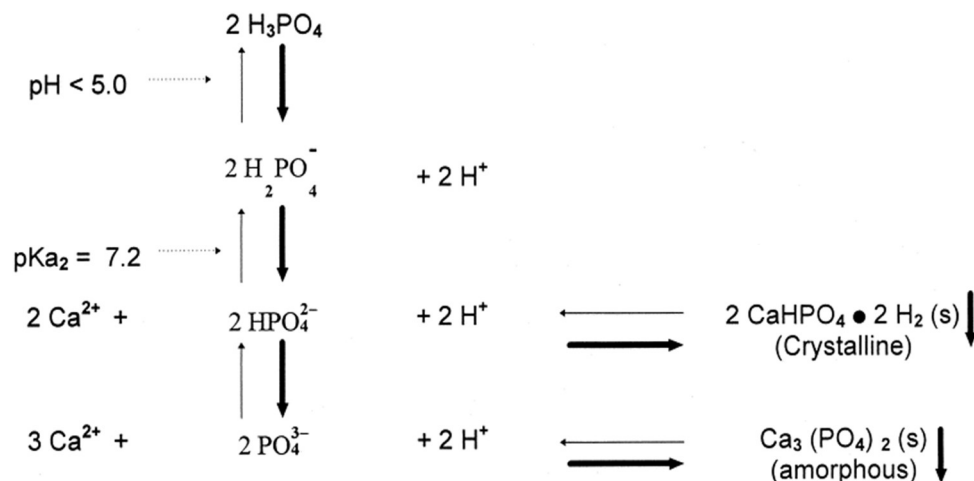


Figure 21 : Equilibre du phosphate inorganique d'après (78)

Le phosphate de **magnésium** est plus stable que le phosphate de calcium. Le magnésium diminue donc le risque de précipitation phosphocalcique. Comme pour le phosphate de calcium, l'augmentation du pH, de la température et des concentrations en ions respectives augmentent le

risque de complexation du magnésium avec le phosphate (88). Il est reconnu que les calcifications ectopiques ont des conséquences systémiques néfastes. Ainsi, on estime que la précipitation du phosphate de magnésium a des conséquences similaires. Cependant, une équipe de recherche a montré que le magnésium et le phosphate ne précipitent pas lorsqu'ils sont en solution aqueuse et dans des conditions physiologiques de pH et de température et avec des concentrations dans les valeurs normales (0,7 à 1 mmol/L pour le magnésium) (92). La plupart des solutions de dialysat contiennent du magnésium. Le dialysat spécifique pour l'anticoagulation au citrate contient plus de magnésium que les dialysats classiques mais sa concentration (0,75 mmol/L) reste dans les valeurs ne donnant pas lieu à la précipitation. Il est possible que les autres constituants du sang aient une répercussion sur la précipitation mais dans ces conditions, il n'y a théoriquement pas de diminution ni d'augmentation du risque de précipitation entre le phosphate et le magnésium.

Ensuite, les variations de température influent sur la solubilité des phosphates de calcium. Ainsi, une augmentation de **température** de 5 à 37°C augmente significativement la dissociation des sels de calcium organiques (88), libérant du calcium ionisé. De plus, toute augmentation de température du milieu déplace l'équilibre du phosphate ionisé vers sa forme dibasique, moins soluble que la forme monobasique (69). Le réchauffement des fluides lors de leur premier passage dans le circuit est donc un facteur de risque de précipitation. Il faut tenir compte de la température des poches d'électrolytes et de dialysat lors des essais sur la précipitation et réaliser les tests à 37°C plutôt qu'à température ambiante.

L'**ordre de mélange** influe également lors de la préparation des poches de NP. Il est conseillé d'ajouter le phosphate en premier (88) puis le calcium dans le plus grand volume possible (89). Dans le cas de l'EER anticoagulée au citrate, la réinjection de calcium à la sortie du filtre correspond à ce schéma (Figures 7 et 14). Cependant, dans les circuits anticoagulés par les méthodes classiques, le phosphate est ajouté après la reconstitution du liquide basique qui contient déjà du calcium, ce qui augmente le risque de précipitation.

L'**agitation** pendant le mélange des composants des poches est recommandée. Dans le circuit d'EER, les fluides sont constamment en mouvements, ce qui limite le risque de précipitation. Pour limiter le risque de précipitation au lieu d'injection, il faudrait injecter le calcium à l'endroit où le débit est le plus fort et avec un diamètre de tubulure permettant un **écoulement turbulent** avec mélange des fluides entre eux. Le débit de calcium est réglé automatiquement en fonction du débit de citrate donc ce paramètre paraît peu modifiable.

La prolongation du **temps de contact** augmente le risque de précipitation. Elle peut survenir seulement après vingt-quatre heures de mise en contact du calcium et du phosphate (88). Cependant, ceci est valable pour des milieux à la composition stable et immobiles, caractéristiques contraires au milieu circulant dans le circuit de l'EER, et ne s'applique sûrement pas à ce cas.

La précipitation phosphocalcique étant dépendante d'un grand nombre de paramètres qui varient eux-mêmes en fonction de chaque patient, chaque établissement hospitalier devrait vérifier la compatibilité des méthodes d'EER employées en mettant l'accent sur la recherche de précipitation phosphocalcique. Ces tests étant réalisés à la pharmacie pour la préparation des poches de NP, on pourrait imaginer que l'équipe de la pharmacie travaille de concert avec les équipes de réanimation afin de déterminer les seuils de sécurité d'emploi des solutions de calcium et de phosphate quand il est concomitant pour les patients de ce service.

4.6. Effets indésirables

4.6.1. Effets indésirables liés au glucose-1-phosphate

Le RCP du Phocytan mentionne une **hyperphosphorémie**, qui n'est observée qu'en cas d'insuffisance rénale (le rein sain réagit à l'apport de phosphate en augmentant son excrétion via la sécrétion de PTH et FGF-23). Le surdosage entraîne **diarrhée**, **hypocalcémie** et **hypotension artérielle** provenant de calcifications tissulaires ectopiques et pouvant aggraver l'IRA. La calcémie doit être monitorée précisément, d'autant plus avec l'anticoagulation au citrate. A l'inverse, l'hyperphosphorémie peut entraîner une hypercalcémie chez les patients dont le métabolisme phosphocalcique fonctionne normalement, en réponse des glandes parathyroïdiennes à la surcharge en phosphate (Figure 5). Cette augmentation du produit phosphocalcique peut aussi donner lieu à des calcifications ectopiques (37). Le RCP mentionne également une **acidose métabolique** dont le risque augmente avec la vitesse de l'injection (37), une **acromégalie**, une **hémolyse**, une **rhabdomyolyse**, une **destruction tissulaire**, une **intoxication à la vitamine D** ou encore le risque de **néphrocalcinose** (41). L'hyperphosphatémie lors de l'injection rapide et en grandes quantités est transitoire et chute dans les heures suivant la fin de l'injection (76) et (81), ce qui nécessite une ou des injections supplémentaires afin de retrouver des valeurs de phosphatémie normales (81). La forte diminution en fin de traitement peut s'expliquer lors d'une déplétion intracellulaire de phosphate par le passage intracellulaire de l'ion afin de restaurer les stocks corporels. En apportant du sodium, le Phocytan® peut induire une **hypernatrémie**. Le recours à l'injection IV peut également entraîner un **excès d'apport hydrique** (37). Une fois dans la circulation, le phosphate organique est métabolisé par les phosphatases qui libèrent du phosphate ionisé et la molécule organique associée au phosphate. Dans

le cas du glucose-1-phosphate, une hyperglycémie pourrait être conséquence à la recharge en phosphate.

4.6.2. Effets systémiques liés à la précipitation phosphocalcique

La précipitation phosphocalcique a des **conséquences systémiques**. Des calcifications extra-osseuses peuvent apparaître pour des quantités de phosphore dépassant 2,5 grammes par jour (77). Les sels phosphocalciques peuvent se déposer dans les os, les artères de petit et de moyen calibres du tissu sous-cutané (7) mais aussi dans les organes où ils vont provoquer des **phénomènes inflammatoires**. Les signes cliniques du dépôt de précipités phosphocalciques sont : prurit, conjonctivite avec syndrome des yeux rouges, calcinose pulmonaire, atteinte cardiaque (valvulaire, myocardique ou coronarienne), pseudo-tumeurs péri-articulaires et/ou musculaires, **calciphylaxie**. La calciphylaxie est l'atteinte la plus grave. Les calcifications obstruent la lumière des artérioles de la graisse et de la peau (93). Elle survient surtout chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés et traités par du carbonate de calcium et des dérivés actifs de la vitamine D, il est donc peu probable qu'elle survienne dans le cas de l'EER continue en IRA. Une équipe a rapporté un cas de **pneumopathie interstitielle** granulomateuse suite à l'accumulation de cristaux de phosphate de calcium dans le parenchyme pulmonaire d'une patiente sous NP dont la solution a montré une précipitation après une heure de stockage à 37°C avec 6 mmol/L de gluconate de calcium et 15 mmol/L de phosphate potassique (94). Les conséquences de la précipitation phosphocalcique ont incité la Food and Drug Administration (FDA) à émettre des recommandations en 1994 suite, chez des patients sous NP, au **décès** de deux d'entre eux et à la notification de deux épisodes de **détresse respiratoire** dont l'origine fût des microembolies pulmonaires formés de précipités phosphocalciques (95). Deux autres décès dus à des dépôts dans la microcirculation pulmonaire ont été rapportés par la suite (96). Les tests réalisés sur les précipités ont montré qu'ils contenaient du calcium, du phosphate et de structures organiques. Des précipités de composition semblable ont été retrouvés dans des poches de NP reconstituées secondairement pour une analyse dans les mêmes conditions. Plus récemment, aucun cas de complication mettant en jeu le pronostic vital ne semble avoir été rapporté.

Enfin, dans le cas de la précipitation dans le circuit d'EER, la fermeture de la lumière de la tubulure réduit le débit sanguin, ce qui augmente la recirculation et réduit ainsi l'efficacité de la séance. De plus, la diminution du débit favorise l'hémoconcentration, facteur de risque de thrombose. La présence d'un obstacle à l'écoulement sanguin modifie les pressions en amont et en aval de cet obstacle, ce qui perturbe l'équilibre hémodynamique mis en place lors de la séance et réduit la volémie du patient si le débit de la pompe à sang n'est pas adapté.

4.6.3. Effets indésirables liés à la précipitation au contact des dispositifs médicaux

La calcification peut avoir lieu spontanément mais aussi être induite par contact avec les éléments du circuit. Les conséquences de la précipitation phosphocalcique ayant été largement documentées lors de la nutrition parentérale, la bibliographie de ce paragraphe se base, ici encore, sur ce domaine médical plutôt que celui de la réanimation où ce type d'étude n'a pas encore été mené à notre connaissance. Lors de l'administration de solutions de NP et en hémodialyse chronique, des **obstructions de cathéter** sont décrites depuis plusieurs dizaines d'années et constituent la deuxième complication mécanique la plus fréquente (97). L'analyse des macroprécipités révèle des compositions variables et dépendantes du milieu de la poche. Par exemple, une composition lipidique à 99,4 % (98) a été retrouvée par cette équipe mais le **calcium** et le **phosphate** sont très souvent incriminés (99). En EER, les lipides ne sont pas présents à des concentrations aussi importantes que dans les poches de NP mais les **lipides endogènes** ont été décrits comme composants de thrombus de cathéter (97). La matière des tubulures joue également un rôle important dans le risque de précipitation. Il est reconnu que l'introduction de **matériel synthétique** dans un organisme vivant donne lieu à trois mécanismes qui aboutissent à une **minéralisation**. Il s'agit de l'adsorption rapide de protéines en monocouche de 1 à 10 nm d'épaisseur sur la surface du matériel (100), d'une adhésion cellulaire à ces protéines puis de la minéralisation de la surface (101). De plus, les **structures hydrophiles** favorisent la précipitation phosphocalcique à leur surface (101), ce qui est le cas du **polychlorure de vinyle** plastifié (PVC) qui compose les lignes du circuit utilisées au C.H.U. Amiens-Picardie ainsi que la plupart des poches de liquides de substitution et de dialysat (Hemosol B0® et Phoxilium®, par exemple). Des auteurs précisent effectivement que les **plastifiants** des poches de NP sont impliqués dans la constitution des précipités (96) et (102). Les agents tapissant l'intérieur de la lumière du cathéter peuvent interagir avec les solutions administrées et une équipe a retrouvé du **silicone**, en plus du calcium et du phosphore, dans la composition d'un précipité formé dans la lumière d'un cathéter pour administration de nutrition parentérale (98). Comme nous l'avons vu précédemment, les lignes dans lesquelles circule le sang sont constituées de PVC. Or pour préserver sa flexibilité, la lumière des lignes est recouverte de silicone qui a le rôle de plastifiant. Ce cas de figure rend possible l'hypothèse selon laquelle les lignes puissent elles-mêmes être à l'origine de la formation de dépôts dans leur lumière. Dans l'étude de Stennett *et al.*, la mise en contact de cathéter avec une solution de **gluconate de calcium** à température ambiante a permis le développement d'un précipité calcifié après 96 heures de contact mais n'a pas retrouvé de silicone dans ce cas de figure (98). L'interaction entre le calcium et le silicone arrive certainement après la nucléation du précipité calcique. Il a été observé la formation de gaines de fibrine autour de

l'extrémité proximale du cathéter en hémodialyse chronique (103). L'examen de ces gaines a trouvé des cellules musculaires lisses, des cellules endothéliales reposant sur des couches de collagène et des agrégats de fibrine et plaquettes (104). Malgré que ces observations aient été faites sur des cathéters de dialyse chronique, les auteurs rapportent que ces structures peuvent être mises en place après seulement trois jours d'implantation. En nutrition parentérale, la durée d'utilisation des cathéters est très variable et des complications surviennent également quelques jours après l'instauration de la NP. Chez deux nouveau-nés prématurés et nourris par NP pendant plusieurs semaines, des granulomes pulmonaires composés de **fibrine**, de cellules géantes multinucléées (cellules résultant de la fusion de macrophages qui a lieu sur des sites inflammatoires ou autour des biomatériaux implantés (105)), de verre et de coton ont été retrouvé dans les artères pulmonaires à l'autopsie (106). Les débris de **verre** sont directement liés au contact entre les solutions et leur contenant en verre. L'utilisation de contenants en plastique réduit le nombre de particules présentes dans la solution à administrer mais les particules restent présentes en très grand nombre. Dans cette même étude, les auteurs ont mesuré 37 000 particules contenues dans le volume équivalent à une journée de solutions de NP, administrées et contenues dans des contenants en plastique, pour un nouveau-né de 3 kg. Les débris de **coton**, eux, proviennent de la désinfection cutanée avant la mise en place du système d'injection. Le développement des granulomes provient, entre autres, de la contamination particulière des solutions injectables. Le contenant du médicament et les gestes entourant son injection ont un impact sur la formation de structures indésirables dans l'organisme.

Une autre équipe a retrouvé du silicone dans des structures obstruant des cathéters centraux de NP mais la structure était principalement **protéique** et contenait une faible proportion de chlore (97). Les protéines retrouvées étaient liées à des **phospholipides** membranaires et des **lipoprotéines** circulantes. Les auteurs émettent donc l'hypothèse que le reflux sanguin et l'adhésion des constituants circulants sont à l'origine de la formation du précipité. Toujours dans cette étude de cas, les praticiens ont tenté de désobstruer le cathéter par l'administration d'héparine puis de streptokinase, sans succès. Le traitement des thrombus par héparine, streptokinase ou urokinase est celui qui est recommandé. Sans résultat ou si les traitements cités ne peuvent pas être utilisés, il est conseillé de retirer le cathéter (99).

Les nombreuses observations de dépôts systémiques ou dans les cathéters remettent en perspective le critère de **biocompatibilité** exigé pour les structures en contact avec le vivant. De plus, ces dépôts peuvent avoir des retentissements cliniques. Les formations granulomateuses pulmonaires rapportées après l'administration de traitements IV ont été mises en lien avec la survenue de maladies cardiovasculaires (notamment hypertension pulmonaire induite par le thrombus capillaire et pouvant

mener au décès). L'occlusion du cathéter augmente le **risque d'infection** (104) et inversement, lors de la mise en place d'un biofilm, celui-ci pourrait servir de matrice pour le développement de calcifications. Les gaines de fibrine retrouvées autour des cathéters de dialyse chronique sont source de thrombose et d'embolisation et le risque peut persister si la gaine reste dans la veine après l'ablation du cathéter (104). Une autre étude de cas a rapporté le développement d'anomalies hépatiques suite à l'accumulation de particules de silicone dans le foie de patients étant ou ayant été traités par hémodialyse chronique (107).

Ensemble, ces données nous permettent d'affirmer que le traitement et la prévention de l'hypophosphatémie en EER est indispensable afin d'améliorer l'état du patient et d'accroître le plus possible ses chances de récupération. Cependant, la supplémentation entraîne de graves conséquences, parfois létales. Peu d'études ayant été réalisées sur la supplémentation en phosphate organique en EER anticoagulée au citrate, il est nécessaire de mettre en avant le risque de précipitation phosphocalcique dans ce cas afin de sensibiliser les équipes de soins. Une des conduites à tenir logique serait de tester, au sein des établissements hospitaliers, la compatibilité des solutions administrées avec les liquides de dialyse et de substitution qui sont en contact avec le sang lors de la filtration.

5. Valorisation de la synthèse bibliographique

5.1. Observation clinique

Les services de réanimation au C.H.U. Amiens-Picardie ont recours de façon habituelle et depuis plusieurs années à l'hémofiltration sous anticoagulation régionale au citrate. Cette méthode d'hémofiltration est utilisée chez 40% des patients en IRA pris en charge dans ces services. Comme décrit précédemment, ce travail de thèse s'inscrit plus largement dans une étude visant à expliquer l'apparition de dépôts blanchâtres dans les lignes veineuses de certains patients chez qui ces modalités d'EER ont été utilisées (Figure 22). Une discussion entre un médecin réanimateur (le Docteur Elie Zogheib) et un pharmacien biologiste (le Docteur Romuald Mentaverri) les a amenés à se demander comment la formation de ces dépôts était possible alors que, lors des séances d'EER, les paramètres biologiques de patients sont étroitement surveillés. D'autres questions ont découlé de cette première interrogation, concernant notamment : 1) la composition de ces dépôts ; 2) leur fréquence d'apparition ; 3) les éléments qui provoquent leur constitution ; 4) leurs conséquences sur le bon déroulement de l'épuration et 5) leurs conséquences au-delà de la séance d'épuration. Ce travail apporte un éclairage pharmaceutique sur la question et a pour objectif secondaire de présenter des pistes de réflexion qui pourront être utiles au développement de futurs travaux de recherche sur le sujet.

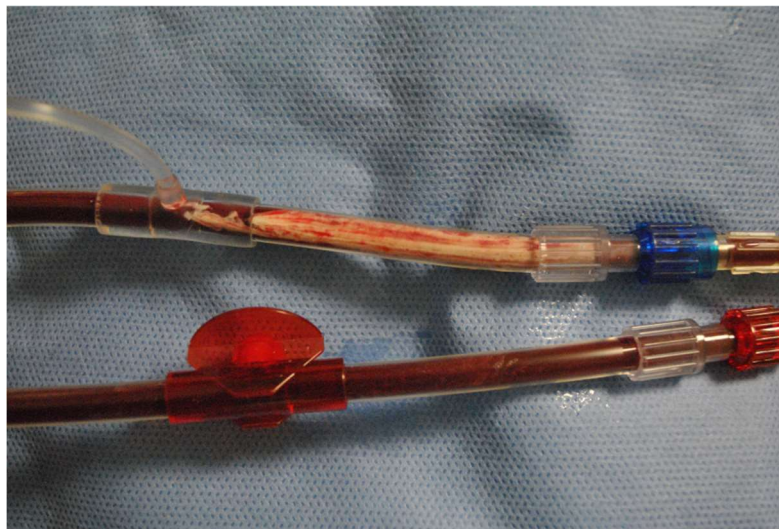


Figure 22 : Dépôt observé sur une ligne veineuse de circuit d'EER au C.H.U. Amiens-Picardie

Afin de répondre à ces questions, il a initialement été envisagé de mettre en place un travail d'analyse biochimique et histologique des dépôts. Ce travail avait pour objectif de mettre en perspective la situation clinico-biologique des patients et de l'observation des dépôts. Pour ce faire,

un document intitulé « Conséquences systémiques de l'anticoagulation régionale par citrate de calcium lors des séances d'épuration extra-rénale. Etude des dépôts organiques et fibrineux dans les tubulures. » a été rédigé et remis au comité de protection des personnes du C.H.U. Amiens-Picardie (CPP) pour que notre travail soit légalement autorisé puis l'ébauche d'un travail de manipulation sur les prélèvements et de relevés de constantes biologiques a été initié. Les patients ont été intégrés dans l'étude lorsqu'il était observé un précipité dans une de lignes du circuit d'EER, ce qui correspondait à l'emploi d'une anticoagulation régionale par du citrate. Les prescriptions d'EER et de Phocytan® et les données biologiques relatives aux patients ont été consignées dans des feuilles Excel® (Annexe 3) à chaque observation de dépôts afin de rechercher une éventuelle corrélation entre la formation des précipités et les valeurs biologiques mesurées chez les patients inclus et/ou la supplémentation en phosphate et/ou les débits prescrits pour l'EER. Notre première hypothèse étant la précipitation phosphocalcique et celle-ci étant d'abord concentration-dépendante, nous nous sommes demandés en premier lieu si les quantités de phosphate prescrites et la calcémie ionisée pouvaient avoir un lien de causalité avec la formation des dépôts. Dans les relevés, nous avons ainsi consigné les quantités de Phocytan® administrées dans le dialysat, les débits de sang, dialysat, calcium et citrate. Pour les valeurs biologiques, nous avons relevé les résultats d'ionogrammes, le pH, la phosphatémie, l'excès de base, la protéinémie et l'hémoglobémie. Compte-tenu des informations que nous avons recueillies, il semble que les concentrations en phosphate et en calcium et les troubles acido-basiques liés à l'IRA ne soient pas impliqués directement dans la formation des dépôts. Pour des raisons multiples, liées notamment aux distances séparant le C.H.U. Amiens-Picardie de mon lieu de résidence et de travail, ce travail de recueil de données n'a pas été prolongé.

La poursuite bibliographique de ce travail de thèse ouvre cependant de nombreuses perspectives. En effet, en commençant à répondre aux interrogations initiales, il s'est avéré que peu de recommandations claires et de protocoles existent dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë, la mise en place de l'EER et le traitement de l'hypophosphatémie. Le travail d'analyse des échantillons et de leur mise en rapport avec les valeurs biologiques et les traitements est complémentaire à la bibliographie dans l'enquête sur les interactions entre le calcium, le citrate et le phosphate afin de déterminer les paramètres influençant la précipitation et peut-être d'optimiser les protocoles d'EER supplémentée en phosphate et anticoagulée régionalement par du citrate. Quant à la supplémentation en phosphate, les résultats biologiques permettraient d'en savoir plus sur la pharmacocinétique et le métabolisme du phosphate lors du traitement des hypophosphatémies sous EER anticoagulée au citrate. Enfin, les résultats de ces recherches permettent de mettre en lumière les conséquences de la formation de précipités sur la morbi-mortalité des patients concernés.

5.2. Origine des dépôts observés

5.2.1. Rôles du calcium et du phosphate

Le **produit phosphocalcique** est la calcémie multipliée par la phosphatémie. Sa stabilité dans les états physiologiques permet une **minéralisation osseuse** optimale et surtout, évite aux systèmes anti-calcifiants présents dans la circulation sanguine, d'être débordés, menant à une calcification extra-osseuse pathologique (108). La formation de précipités phosphocalciques dépend donc des concentrations en calcium et en phosphate. Cependant, nous avons vu que les concentrations nécessaires à la précipitation ne sont pas atteintes dans les circuits d'EER. En effet, si l'on se base sur les études de nutrition parentérale utilisant du glucose-1-phosphate (contrairement aux études menées en EER qui emploient du phosphate inorganique), aucun risque de précipitation n'existe lors de son emploi, et ce quelle que soit la concentration et le sel de calcium utilisé. Le Phocytan® ne peut donc pas directement être mis en cause dans la formation des dépôts et les quantités présentes n'influent pas sur la précipitation dans les milieux stables. La précipitation est donc influencée par d'autres facteurs et le rôle des éléments sanguins est à étudier afin de pouvoir comparer les résultats de nutrition parentérale à ceux d'EER. Cependant, il serait intéressant de calculer le produit phosphocalcique et de suivre son évolution lors des séances d'EER. Si les précipités observés ont effectivement une structure phosphocalcique, il est probable qu'ils soient composés d'**hydroxyapatite** qui est la forme de cristal phosphocalcique le plus stable thermodynamiquement et le plus insoluble (109).

5.2.2. Rôle du circuit

Nous nous sommes posé la question de l'influence du **lieu d'injection du calcium**. En fonction des machines de d'épuration, le calcium est soit réinjecté dans le cathéter central soit dans le circuit en post-filtre. Dans ce deuxième cas de figure, l'arrivée de chlorure de calcium se fait par une tubulure formant un T en rejoignant la ligne veineuse du circuit d'EER. La configuration de cette jonction crée des turbulences fluidiques ralentissant par endroits le débit sanguin et favorisant la précipitation phosphocalcique. Une autre caractéristique des tubulures à prendre en compte est leur caractère solide. En effet, la cristallisation des phosphates de calcium commence par une étape de **nucléation** qui est la formation de germes phosphocalciques de taille suffisante pour permettre leur croissance. La nucléation est favorisée par la présence de **surfaces solides** qui entraînent une diminution de l'énergie libre de nucléation (109). Le fait que les fluides circulent dans des tubulures constitue donc en lui-même un risque de précipitation mais n'est pas un paramètre modifiable.

5.2.3. Rôle de la situation clinique

Comme dans la MRC, l'accumulation de **toxines urémiques** participe aux effets délétères de l'IRA. L'équilibre de la précipitation phosphocalcique est maintenu par une balance entre des inhibiteurs et des inducteurs de la calcification (110). Parmi les toxines urémiques, on retrouve l'urée et l'acide urique (25) et les **ions urates**, dérivés de l'acide urique, sont des promoteurs de la précipitation par leur faible solubilité en milieu physiologique (70 mg/L). Dans l'IRA, l'urate s'accumule par une moindre élimination rénale pouvant être encore diminuée par les diurétiques thiazidiques. La formation des précipités que l'on a observés peut donc être favorisée par l'urate circulant dans le circuit d'EER. De plus, certains **inhibiteurs de la calcification** sont synthétisés par les cellules tubulaires rénales. Dans les IRA parenchymateuses, cette synthèse est altérée et la dysfonction rénale devient elle-même un facteur de risque de précipitation. Il serait intéressant de rechercher l'étiologies de l'IRA et l'indication de l'EER chez les patients dont les lignes veineuses ont montré des dépôts.

Dans les maladies chroniques menant à des calcifications ectopiques, l'augmentation de **FGF-23** est responsable de la précipitation phosphocalcique (111). Dans l'IRA, le FGF-23 aurait tendance à être augmenté par la rétention de phosphate, ce qui diminue la calcémie donc minimise le risque de précipitation. Lors de la déplétion en phosphate, la production de FGF-23 est inhibée afin de maintenir les taux de phosphate circulant, ce qui limite doublement le risque de précipitation. Les modifications des concentrations en FGF-23 ne peuvent donc pas être incriminées dans la formation de précipités phosphocalciques.

Ensuite, l'**albumine** joue un rôle dans la précipitation phosphocalcique car elle est un faible inhibiteur de cette précipitation (112). Cependant, il a été démontré que la présence d'albumine adsorbée sur une surface polymérique déjà cristallisée par de l'hydroxyapatite diminue le temps d'induction de la nucléation d'oxalate de calcium de 230 à 65 minutes (113). La liaison de l'albumine à l'hydroxyapatite est favorisée par la capacité de l'hydroxyapatite à adsorber des molécules organiques dont les protéines (109). Après la liaison de l'albumine à l'hydroxyapatite, la forte capacité de donneur d'électrons de l'albumine diminue la tension d'interface et facilite ainsi la précipitation phosphocalcique sur des surfaces cristallines. La liaison de l'albumine en surface des tubulures pourrait donc être un moteur à la poursuite de la calcification de la structure si la cristallisation de celle-ci a déjà commencé.

L'influence de la **méthode d'anticoagulation** est aussi questionnée. La formation des précipités semble liée à la précipitation phosphocalcique. Une équipe Autrichienne utilisant la CVVHD sous anticoagulation **citrate-calcium** a rapporté l'observation de formations phosphocalciques similaires à

celles du C.H.U. Amiens-Picardie à l'endroit de l'injection du chlorure de calcium (114). Dès la formation du précipité, ils ont instauré une anticoagulation à l'héparine avec laquelle aucun phénomène de précipitation n'a été observé. On peut donc penser que l'utilisation du citrate conditionne la précipitation phosphocalcique. En effet, à la sortie du filtre, le citrate est complexé au calcium donc n'a plus d'action anticoagulante et la réinjection de calcium avant le retour patient favorise le risque de précipitation phosphocalcique dans la ligne veineuse. La plupart des équipes emploient du chlorure de calcium pour restaurer la calcémie. Comme nous l'avons vu, l'apport de chlorure permet de prévenir l'apparition de certains effets indésirables liés à l'épuration. Cependant, le recours à du gluconate de calcium est décrit, notamment par les équipes des hôpitaux universitaires de Genève, dont l'équipe de la pharmacie est à l'origine de plusieurs études sur l'avantage de l'emploi des sels organiques de calcium et de phosphate par rapport aux sels inorganiques (115) et (116). Il serait intéressant de comparer l'apparition d'effets secondaires à type de déséquilibre hémodynamique et de formation de précipités en fonction du sel de calcium utilisé. Une équipe a cherché à réduire le nombre de produits à injecter lors d'une séance d'EER en augmentant l'objectif de calcémie ionisée machine (inférieure ou égale à 0,5 mmol/L contre 0,4 mmol/L habituellement), en augmentant les quantités de citrate administrées pour le même objectif de citratémie dans le filtre et utilisant un dialysat contenant du calcium et du D-fructose-1,6-diphosphate (83). Le groupe testé a présenté plus de thrombose de filtre mais une durée de vie du circuit moyenne comparable au groupe témoin. On peut donc penser que la présence de calcium dans le dialysat ne diminue pas l'efficacité du citrate mais ne permet pas de réduire la quantité de calcium réinjectée en post-filtre, qui peut être source de précipitation. De plus, on retrouve la dysfonction de cathéter comme première cause d'arrêt du circuit dans les deux groupes. L'étude n'indique pas plus de détail sur ce point, ce qui laisse en suspens la question de l'implication du citrate dans la formation de précipité dans le cathéter. De la même façon, le silicone revêtant la lumière du cathéter a été mis en cause dans des phénomènes de précipitation systémiques, comme nous l'avons déjà vu. Ainsi, il aurait été pertinent d'étudier les retentissements cliniques suite aux dysfonctions de cathéter. Quant à l'interaction entre le D-fructose-1,6-diphosphate et le calcium dans la poche de dialysat, rien n'en est dit mais on peut penser, aux vues des facteurs favorisant la précipitation phosphocalcique précédemment détaillés, que l'emploi de ce phosphate limite la précipitation phosphocalcique. Ensuite, le citrate lui-même est un composant participant à la précipitation phosphocalcique. En effet, bien qu'il soit utilisé comme anticoagulant, son rôle dans la synthèse de l'hydroxyapatite osseuse est reconnu et des études ont montré son implication dans la formation de cristaux d'hydroxyapatite sur des membranes recouvertes de collagène dans des milieux se rapprochant du plasma (117) et (118). Les concentrations en citrate comprises entre 0,3 et 2 mmol/L stimulent la nucléation de l'hydroxyapatite sur des structures

protéiques à des concentrations en calcium et phosphate respectives de 3,8 et 1,5 mmol/L (117). Ce phénomène est mis en évidence par l'observation de la diminution de la concentration en calcium ionisé dans le milieu étudié dès le début de la mise en contact de la membrane de collagène dans le milieu de culture de composition proche de celle du plasma humain (Figure 23). Cette affinité du citrate pour les structures protéiques est due à la présence de groupements hydroxyles de la molécule de citrate qui forment des liaisons hydrogène avec les groupements carboxyles des acides aminés (118). Ainsi, la présence de protéines favorise la nucléation mais celle-ci peut avoir lieu en absence de protéines. Ces études mettent en évidence l'influence de la concentration en citrate sur la nucléation de composés phosphocalciques. En EER, une concentration en citrate comprise entre 3 et 5 mmol/L de sang permet une anticoagulation efficace (67) et ces valeurs de concentrations ne permettent pas la formation de précipités phosphocalciques dans des milieux aux concentrations en phosphate et en calcium supraphysiologiques. Le citrate participe donc à la précipitation phosphocalcique mais ne peut être tenu pour seul responsable de la formation de dépôts dans les circuits d'EER. Dans notre cas, il est possible que le citrate non filtré lors de l'épuration ait un rôle favorisant la nucléation phosphocalcique en surface des tubulures. Les auteurs des études sur les complications liées à l'utilisation de l'anticoagulation régionale par du citrate ne se posent pas la question de la précipitation. En effet, la précipitation par le citrate est surtout connue dans les troubles rénaux chroniques et l'étude des facteurs favorisant la minéralisation des cellules lors des allogreffes osseuses.

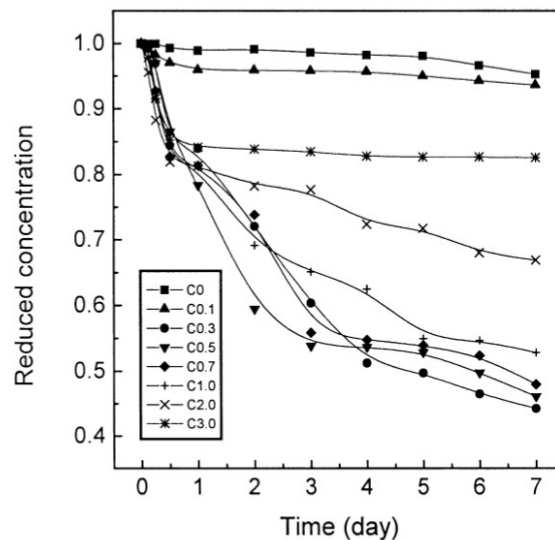


Figure 23 : Concentrations en calcium du milieu en fonction du temps de contact d'après Rhee et al. 1999. C0 : concentration en citrate nulle ; C0.1 : concentration en citrate de 0,1 mmol/L ; C3.0 : concentration en citrate de 3,0 mmol/L.

Des résultats d'électrophorèse suggèrent la présence de fibrine dans les dépôts que nous avons observé. La fibrine est un facteur de la coagulation et sa présence dans des dépôts calciques est logique. La structure protéique de la fibrine présente une affinité pour le citrate via les liaisons hydrogènes qui peuvent s'établir entre les deux molécules.

Après avoir fait la revue des facteurs pouvant favoriser la précipitation phosphocalcique chez les patients sous EER avec anticoagulation régionale par du citrate, il apparaît que les formations des dépôts observés est très probablement multifactorielle et dépend à la fois de l'interaction entre le sang et le matériel du circuit d'EER, des paramètres physico-chimiques liés à l'anticoagulation régionale au citrate, ainsi qu'à la situation pathologique liée à l'IRA avec l'accumulation de toxines urémiques.

5.3. Approche pharmaceutique d'une problématique de réanimation

Comme mentionné précédemment, l'interaction calcium-phosphate est très étudiée par les pharmaciens préparant des poches de nutrition parentérale pédiatrique qui nécessitent de fortes concentrations en phosphate et en calcium pour couvrir les besoins des enfants et des nourrissons prématurés. Rappelons que ces besoins sont supérieurs à ceux des adultes (89). L'autre domaine s'intéressant à cette interaction est celui du biomédical et étudie la minéralisation pour l'appliquer à la fabrication de matériaux implantables par exemple en orthopédie pour stimuler l'ostéosynthèse. Ayant trouvé peu d'études portant sur la précipitation phosphocalcique en EER, notre travail bibliographique s'est aussi basé sur les études des mélanges pour NP ainsi que les études étudiant les conditions de formation de biominéralisation lorsqu'elle est recherchée et appliquée aux substituts osseux. Les conditions du milieu sont différentes car les poches de NP contiennent des macronutriments : protéines et/ou acides aminés et glucides pour les mélanges binaires et lipides en plus pour les mélanges ternaires, ainsi que des vitamines et des électrolytes. Ces mélanges ne contiennent aucune structure cellulaire, qui pourrait avoir un rôle dans la formation d'agrégats phosphocalciques dans le circuit d'EER. De plus, les poches de NP contiennent du glucose et des acides aminés à forte concentration qui diminuent le risque d'interaction entre le phosphate et le calcium (86), (87) et (89), ce qui n'est pas le cas du compartiment sanguin. Cependant, les concentrations en phosphate et en calcium étant très supérieures dans les poches de NP par rapport au milieu circulant dans le circuit, les études pédiatriques peuvent servir de base pour l'étude du risque de précipitation phosphocalcique. En effet, si le risque de précipitation est principalement lié aux concentrations en phosphate et calcium alors il est moindre en EER que dans les poches de nutrition parentérale (87). De plus, les paramètres physico-chimiques de la poche (pH, composition en lipides, en acides aminés...)

influant sur la précipitation sont retrouvés dans le milieu sanguin. Dans les études concernant la reconstruction osseuse, les milieux testés présentent une composition proche du plasma. Les résultats présentés dans ces articles sont donc extrapolables à notre problématique.

Un article rédigé par des pharmaciens hospitaliers souligne que peu d'études de large cohorte sont réalisées sur la tolérance du phosphate et ses modalités d'utilisation dans la préparation des poches de NP en pédiatrie et néonatalogie car l'intérêt économique est très faible à la vue des petites quantités administrées chez ces patients (119). Pourtant, le risque de précipitation phosphocalcique et ses risques sont mis en avant depuis plusieurs décennies. L'utilisation du glucose-1-phosphate est préférée à celle des autres formes de phosphate depuis que le moindre risque de précipitation phosphocalcique lié à son emploi a été rapporté au début des années 1980. Dans les études faites chez les patients en épuration extrarénale, seulement quelques-unes rapportent la formation de précipité ressemblant à une structure calcifiée ou démontrent la supériorité du phosphate organique sur le phosphate inorganique. Les phosphates organiques ne sont pas commercialisés dans tous les pays et notamment après consultation des recommandations actuelles pour le traitement de l'hypophosphatémie aux Etats-Unis (120), il semble qu'aucun phosphate organique ne soit approuvé par la FDA, ce qui limite sûrement le nombre d'études réalisées entre les interactions des sels organiques de calcium et de phosphate.

5.4. Le pharmacien au sein d'une équipe de soins

La pharmacie est la « science appliquée à la conception, la préparation et la distribution des médicaments », comme on peut le lire dans le dictionnaire Larousse. Cette définition fait du pharmacien le référent en matière de médicaments. Le pharmacien possède également des connaissances en biologie, en biochimie et en chimie et doit connaître la clinique afin de pouvoir intégrer sa vision des médicaments dans une réalité plus large en prenant en compte la situation du patient. La médecine est, quant à elle, l'art de la prévention, de la guérison et du soulagement des maladies, blessures ou infirmités. Le médecin a donc une très bonne connaissance des remèdes, en plus de ses connaissances fondamentales sur la physiologie et la physiopathologie.

Peu développée en France, la pharmacie clinique est pourtant totalement justifiée du fait de la complémentarité entre médecine et pharmacie. Le travail au sein d'une équipe est stimulant et les bénéfices de la concertation entre les différents corps de métiers sont indiscutables. Les exemples sont nombreux (conciliation médicamenteuse à l'admission et à la sortie d'hospitalisation, entretien lors de l'instauration d'un nouveau traitement pour favoriser l'adhésion et l'observance...). A l'instar de la pratique en ville, à l'hôpital, le pharmacien est le garant de la sécurité du patient lors de la délivrance

des médicaments et son rôle principal est d'éviter l'iatrogénie médicamenteuse. Le pharmacien hospitalier a de nombreux rôles dont la responsabilité quant à l'utilisation et la sécurité concernant les dispositifs médicaux. De ce fait, il est le premier interlocuteur vers qui se tourner lors de la formulation des poches de nutrition parentérale. Après la prescription du médecin, le pharmacien vérifie la possibilité de réaliser la préparation sans risque d'interaction ni de complication lors de l'administration au patient. C'est pourquoi, dans ce travail, les études concernant la précipitation phosphocalcique rapportées sont souvent issues d'équipe de pharmaciens. Les pharmaciens et les médecins sont formés à la qualité. Cela permet de mettre en place des études rétrospectives sur les modes de fonctionnement et des protocoles afin d'optimiser les prises en charge des patients. Une approche rigoureuse de la qualité est indispensable pour une prise en charge optimale des patients. Cependant, à cette rigueur on peut souvent opposer une réalité clinique, notamment dans l'exercice « d'urgence » de la médecine. Selon moi, une meilleure formation clinique renforcerait ainsi le poids de l'avis du pharmacien et lui permettrait d'agir conjointement avec le médecin pour une prise en charge optimisée des patients.

Avec le cas de l'enrichissement du dialysat et/ou du liquide de substitution en phosphate, chaque établissement de santé devrait vérifier la compatibilité du phosphate dans les liquides employés (87). Ce contrôle physico-chimique est tout à fait en accord avec les connaissances et les missions du pharmacien. De plus, en étant spécialiste du médicament et sensibilisé à l'insuffisance rénale iatrogénique ainsi qu'aux intoxications qui nécessitent une EER, le pharmacien pourrait venir compléter l'action du médecin réanimateur, par exemple, en ayant une action de prévention lors de la prescription des molécules reconnues néphrotoxiques en proposant une alternative thérapeutique selon les recommandations suivies à ce moment. Dans la prévention de l'IRA, un centre hospitalier a mis en place un système d'alerte dans les logiciels lors de la prescription de médicaments néphrotoxiques ou de produits de contraste iodés. Cette démarche a permis de diminuer la prévalence des IRA induites par PCI et de réduire la prescription de molécules néphrotoxiques (20). Cependant, le système d'alerte est parfois négligé par le prescripteur et devient alors inefficace. On pourrait également imaginer une collaboration entre le biologiste qui valide les résultats des ionogrammes et le pharmacien hospitalier qui, en fonction des données sur le risque de précipitation, conseille le médecin afin d'adapter les posologies. Seulement il faudrait que le pharmacien hospitalier soit formé sur les problématiques de la réanimation afin de pouvoir adapter ses connaissances à la pratique et ne pas se retrouver avec des recommandations incompatibles avec la situation clinique du patient. La réanimation est une discipline qui n'est pour le moment presque pas étudiée pendant le cursus des études de pharmacie.

A travers ce travail, nous comprenons aisément la complémentarité qu'il existe entre ces deux professions de santé et l'intérêt du travail commun. La vision du pharmacien amène une approche physico-chimique qui complète le point de vue du médecin basé sur la clinique et la biologie. La coordination de leurs observations amène de nouvelles problématiques auxquelles chacun apporte des éléments de réponses complémentaires. Evidemment, le bon fonctionnement de l'équipe de soins est optimisé dans le but d'améliorer la prise en charge et le bien-être du patient.

Malgré que l'établissement et le suivi de protocoles facilitant la prise de décisions et améliorant la prise en charge des patients, l'étude multinationale AKI-EPI indique que la qualité des soins n'influence ni l'incidence ni la mortalité dans le cas de l'IRA (16). Les stratégies de traitement de l'IRA dans les pays développés ne sont pas suffisamment efficaces ou trop peu répandues. Cela veut-il dire que l'amélioration de la qualité de la prise en charge par de meilleurs diagnostics et protocoles de traitement n'améliorera pas le pronostic de ces patients ? Ou, à l'inverse, les sociétés de réanimation ont-elles encore trop peu de recul quant à cette pathologie dont les mécanismes moléculaires sont encore mal connus pour en optimiser la prise en charge ? Dans ces deux cas de figure, les recherches futures seront déterminantes afin de confirmer ou d'infirmer les connaissances actuelles.

Conclusion

La précipitation phosphocalcique est un phénomène multifactoriel dépendant principalement des concentrations en phosphate et en calcium régnant dans le milieu. Dans le contexte aigu de l'IRA traitée par EER sous citrate, de nouveaux facteurs influençant la précipitation sont à prendre en compte. Les concentrations en phosphate et calcium circulant dans le circuit ne paraissent pas suffisamment élevées pour induire à elles seules la formation de précipités phosphocalciques dans cette situation. La remise en cause de la sécurité de l'emploi du Phocytan® n'est donc probablement pas justifiée mais ce travail a mis en lumière l'éventuelle implication du citrate dans la formation de dépôts protéiques calcifiés dans les lignes veineuses de circuit d'EER. Le rôle du citrate est justement d'inhiber l'activation de la cascade de la coagulation lors du contact entre le sang et les éléments normalement biocompatibles du circuit. Cependant, une de nos analyses biochimiques a montré de la fibrine dans les dépôts, protéine également identifiée dans des structures obstruant des cathéters de dialyse par d'autres auteurs. L'efficacité de l'anticoagulation par le citrate est donc à mettre en perspective avec la présence de ce facteur de la coagulation. Il ressort aussi de notre étude que le silicone et le PVC constituant les tubulures du circuit, et de nombreux dispositifs médicaux, sont des matériaux ayant entraîné la formation de dépôts à leur surface. Les résultats d'équipes ayant analysé des dépôts pulmonaires et hépatiques contenant des plastifiants laissent également penser que les conséquences de la présence de ces dépôts ne sont pas seulement locales et qu'ils peuvent être à l'origine de thrombus pulmonaires. En lumière de ces informations, il semble aujourd'hui important de préciser l'origine et les conséquences de la présence de ces précipités dans les tubulures d'EER.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, 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.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Bibliographie

1. Silbernagl S. and Despopoulos A. Atlas de poche de physiologie. *Flammarion Médecine-Sciences*. (2008).
2. Dieusaert P. Guide pratique des analyses médicales. *Maloine*; (2015).
3. Allain P. Rôles du calcium intracellulaire [Internet]. *Pharmacorama*. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcium3_2.php
4. Wagner CA. and Murer H. Les phosphatonines – des hormones du phosphate d’un type nouveau. *Forum med Suisse*. (2008), vol 8 p 8-10.
5. Courbebaisse M. and Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie Thérapeutique*. (2011), vol 7(2) p 118-138.
6. Saliba W. and El-Haddad B. Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment. *J Am Board Fam Med*. (2009), vol 22(5) p 574-581.
7. Dequiedt P. Equilibre hydro-électrique : Physiologie - Physiopathologie - Pratique clinique. *Lavoisier*. (2011).
8. Poutignat N., Guislain C., Le Puil I. and Rubinsztein M. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS : Maladie Rénale Chronique de l’adulte [Internet]. *Haute Autorité de Santé*. (2012) [cité 31 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
9. Kellum J.A. and Lameire N. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter*. (2012), vol 2(1) p 1-138.
10. Ichai C., Vinsonneau C., Souweine B., Canet E., Clec’h C., Constantin J., *et al*. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation [Internet]. (2015) [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: <http://sfar.org/insuffisance-renale-aigue/>
11. NICE. Acute kidney injury: prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. [Internet]. (2013) [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg169/chapter/1-Recommendation>
12. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L. and Palevsky P. 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*. (2004), vol 8 p 204-212.
13. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G. *et al*. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. (2007), vol 11 p 31-39.
14. Ostermann M. and Chang R.W.S. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. (2007) vol 35(8) p 1837-1843.

15. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., Bonventre J.V. and Bates D.W. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* (2005) vol 16(11) p 3365-3370.
16. Hoste E.A.J., Bagshaw S.M., Bellomo R., Cely C.M., Colman R., Cruz D.N., *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* (2015), vol 41(8) p 1411-1423.
17. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA.* (2005), vol 294(7) p 813-818.
18. AFFSAPS, SPILF and GPIP. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. [Internet]. (2011) [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf
19. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H., Satoskar A.A., Nadasdy G.M., Wu H.M. *et al.* Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* (2011), vol 80(2) p 181-189.
20. Thomas M.E., Blaine C., Dawnay A., Devonald M.A.J., Ftouh S., Laing C. *et al.* The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* (2015), vol 87(1) p 62-73.
21. Le Gall C. and Jacob L. Insuffisance rénale aiguë en réanimation : quels critères ? Quelle classification ? *MAPAR.* (2011) p 615-628.
22. Hoste E.A.J. and De Corte W. Clinical consequences of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* (2011), vol 174 p 56-64
23. Ichai C., Quintard H. and Orban J-C. Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement. *Springer.* (2011).
24. Godier A. and Journois D. Insuffisance rénale et hémostase. *MAPAR.* (2003), p 355-361.
25. Herget-Rosenthal S., Glorieux G., Jankowski J., Jankowski V. Progress in uremic toxin research: Uremic Toxins in Acute Kidney Injury. *Semin Dial.* (2009), vol 22(4) p 445-448.
26. Ologunde R., Zhao H., Lu K. and Ma D. Organ cross talk and remote organ damage following acute kidney injury. *Int Urol Nephrol.* (2014), vol 46(12) p 2337-2345.
27. Singbartl K. and Kellum J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* (2012), vol 81(9) p 819-825.
28. Stubbs J., Liu S. and Quarles L.D.. Phosphorus metabolism and management in chronic kidney disease: Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Phosphate Homeostasis and Pathogenesis of Disordered Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial.* (2007), vol 20(4) p 302-308.
29. Zhang M., Hsu R., Hsu C., Kordesch K., Nicasio E., Cortez A. *et al.* FGF-23 and PTH levels in patients with acute kidney injury: A cross-sectional case series study. *Ann Intensive Care.* (2011), vol 1 p 21.

30. Leaf D.E., Wolf M. and Stern L. Elevated FGF-23 in a patient with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* (2010), vol 25(4) p 1335-1337.
31. Leaf D.E., Wolf M., Waikar S.S., Chase H., Christov M., Cremers S. *et al.* FGF-23 Levels in Patients with AKI and Risk of Adverse Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2012), vol 7(8) p 1217-1223.
32. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., Muto T., Hino R., Takeuchi Y. *et al.* FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res.* (2004), vol 19(3) p 429-435.
33. Kovesdy C.P. and Quarles L.D. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrol Dial Transplant.* (2013), vol 28(9) p 2228-2236.
34. Adiyanti S.S. and Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *Acta Medica Indones.* (2012), vol 44(3) p 246-255.
35. Zhou H., Pisitkun T., Aponte A., Yuen P.S.T., Hoffert J.D., Yasuda H. *et al.* Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int.* (2006), vol 70(10) p 1847-1857.
36. Joly L.-M., Troché G., Trouiller P., Boukhalil M. and Zazzo J.-F. Prévalence des dysphosphorémies chez les patients admis en réanimation avec une altération de la fonction rénale. *Ann Fr Anesth Réanimation.* (2005), vol 24(7) p 791-794.
37. Gaasbeek A. and Meinders A.E. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* (2005), vol 118(10) p 1094-1101.
38. Shor R., Halabe A., Rishver S., Tilis Y., Matas Z., Fux A. *et al.* Severe Hypophosphatemia in Sepsis as a Mortality Predictor. *Ann Clin Lab Sci.* (2006), vol 36(1) p 67-72.
39. Sharma S., Brugnara C., Betensky R.A. and Waikar S.S.. Reductions in Red Blood Cell 2,3-Diphosphoglycerate Concentration during Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2015), vol 10(1) p 74-79.
40. Santiago M.J., López-Herce J., Urbano J., Bellón J.M., del Castillo J. and Carrillo A. Hypophosphatemia and phosphate supplementation during continuous renal replacement therapy in children. *Kidney Int.* (2009), vol 75(3) p 312-306.
41. Felsenfeld A.J. and Levine B.S. Approach to Treatment of Hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* (2012), vol 60(4) p 655-661.
42. Zazzo J.-F., Troché G., Ruel P. and Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: Efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med.* (1995), vol 21(10) p 826-831.
43. Bove T., Zangrillo A., Guarracino F. *et al.* Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA.* (2014), vol 312(21) p 2244-2253.
44. Dennen P., Douglas I.S. and Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med.* (2010), vol 38(1) p 261-275.

45. Legrand M. and Journois D. Epuration extrarénale en réanimation. *Arnette*. (2015).
46. Bellomo R. and Ronco C. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. (1999), vol 1(1) p 13-24.
47. Vinsonneau C. Quelle méthode d'épuration extrarénale en réanimation ?. *MAPAR*. (2006), p 605-616.
48. Chhor V. and Journois D. Techniques de suppléance de l'insuffisance rénale aigüe. In : Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement. *Springer*. (2011).
49. Lioiter J. and Mariat C. Epuration extrarénale aigüe et chronique. *Maloine*. (2012).
50. Vinsonneau C., Allain-Launay E., Blayau C., Darmon M., Cheyron D. du, Gaillot T. *et al.* Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. [cité 8 mai 2016]. *Lavoisier*. (2014). Disponible sur: http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_REANIMATION_epuration-extrarenale-en-reanimation-adulte-et-pediatrique.pdf
51. Schiff H., Lang S.M., König A., Strasser T., Haider M.C. and Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet Lond Engl*. (1994), vol 344(8922) p 570-572.
52. Alonso A., Lau J. and Jaber B.L. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2008), vol 1
53. Hakim R.M., Wingard R.L. and Parker R.A. Effect of the Dialysis Membrane in the Treatment of Patients with Acute Renal Failure. *N Engl J Med*. (1994), vol 331(20) p 1338-1342.
54. Bagshaw S.M., Chakravarthi M.R., Ricci Z., Tolwani A., Neri M., De Rosa S. *et al.* Precision Continuous Renal Replacement Therapy and Solute Control. *Blood Purif*. (2016), vol 42(3) p 238-247.
55. Instrumentation A for the A of M, Institute ANS. Dialysate for hemodialysis. In: Steam sterilization and sterility assurance in health care facilities. *Association for the Advancement of Medical Instrumentation*. (2002).
56. Duranteau J. and Teboul J.-L. Monitoring de la volémie. *MAPAR*. (2007), p 347-353.
57. Mise au point Anesthésie-Réanimation. Protocoles MAPAR. 14^e éd. *MAPAR-Bicêtre*. (2016), 737 p.
58. Lefrant J.-Y., Hurel D., Cano N.J., Ichai C., Preiser J.-C. and Tamion F. Nutrition artificielle en réanimation. *Nutr Clin Métabolisme*. (2014), vol 28(2) p 102-119.
59. Journois D. L'hémofiltration à haute clairance. *MAPAR*. (2007), p 619-628.
60. Otto M. Physical stress and bacterial colonization. *FEMS Microbiol Rev*. (2014), vol 38(6) p 1250-1270.
61. Beaudreuil S., Hebibi H., Charpentier B. and Durrbachr A. Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. *Réanimation*. (2008), vol 17(3) p 233-241.

62. Traitement par HBPM [Internet]. *Vidal recos.* (2016) [cité 8 juin 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1534/hbpm_traitement_par/a_savoir/
63. Sy O., Rolin N. and Monchi M. Anticoagulation en épuration extrarénale. *Réanimation.* (2009), vol 18(5) p 376-384.
64. Monchi M., Berghmans D., Ledoux D., Canivet J.-L., Dubois B. and Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.* (2004), vol 30(2) p 260-265.
65. Oudemans-van Straaten H.M., Kellum J.A. and Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care.* (2011), vol 15 p 202.
66. Grimbert F., Amette M., Herrati N. and Journois D. Technique d'épuration extrarénale au citrate. In *SFAR.* (2009), p 7.
67. Appa V., Blanc K., Broquerie E., Castrique V., Chauvin F., Falcoff G. *et al.* Epuration extra-rénale (EER) avec anticoagulation régionale au citrate. *Hôpital de Bicêtre, Département d'anesthésie-Réanimation, Réanimation chirurgicale.* (2012), 23 p.
68. Laboratoires Aguettant. RCP du Phocytan 0,33mmol/mL. (2011).
69. D. S.C., Chaumeil J.C., Jebnoun S., Khrouf N., Hedhili A. and Sfar S. Effect of the Intravenous Lipid Emulsions on the Availability of Calcium when using Organic Phosphate in TPN Admixtures. *Pharm Res.* (2008), vol 25(11) p 2545-2554.
70. Costello I., Powell C. and Williams A.F. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (1995), vol 73(1) p 44-45.
71. Korb V., Berger S., Spiesser L., Hugot P.-H., Djoussa-Kambou S. and Corriol O. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. *Nutr Clin Métabolisme.* (2006), vol 20(1) p 5-9.
72. Gellis C., Arvouet A., Sautou-Miranda V., Exbrayat A., Tramier V., Corny-Peccoux S. *et al.* Étude préliminaire de hautes concentrations calciques et phosphatées en mélanges ternaires pédiatriques de nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabolisme.* (2000), vol 14(1) p 34-46.
73. Raupp P., Kries R.V., Pfahl H.-G. and Manz F. Glycero- vs Glucose-Phosphate in Parenteral Nutrition of Premature Infants: A Comparative in Vitro Evaluation of Calcium/Phosphorus Compatibility. *J Parenter Enter Nutr.* (1991), vol 15(4) p 469-473.
74. Schiffl H. and Lang S.M. Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury. *Int Urol Nephrol.* (2012), vol 45(1) p 191-197.
75. Agarwal B., Walecka A., Shaw S. and Davenport A. Is Parenteral Phosphate Replacement in the Intensive Care Unit Safe? *Ther Apher Dial.* (2014), vol 18(1) p 31-36.
76. Scanni R., vonRotz M., Jehle S., Hulter H.N. and Krapf R. The Human Response to Acute Enteral and Parenteral Phosphate Loads. *J Am Soc Nephrol.* (2014), vol 25(12) p 2730-2739.

77. Vital Durand D. and Le Jeune D. Dorosz : Guide pratique des médicaments. 35^e éd. *Maloine*; (2016).
78. Ing T.S., Chebrolu S.B., Cheng Y.L., Yu A.W.Y., Choi P. and Kjellstrand C.M. Phosphorus-Enriched Hemodialysates: Formulations and Clinical Use. *Hemodial Int.* (2003), vol 7(2) p 148-155.
79. French C. and Bellomo R. A rapid intravenous phosphate replacement protocol for critically ill patients. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med.* (2004), vol 6(3) p 175-179.
80. Taylor B.E., Huey W.Y., Buchman T.G., Boyle W.A. and Coopersmith C.M. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg.* (2004), vol 198(2) p 198-204.
81. Charron T., Bernard F., Skrobik Y., Simoneau N., Gagnon N. and Leblanc M. Intravenous phosphate in the intensive care unit: more aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med.* (2003), vol 29(8) p 1273-1278.
82. Gatchalian R.A., Popli A., Ejaz A.A., Leehey D.J., Kjellstrand C.M. and Ing T.S. Management of hypophosphatemia induced by high-flux hemodiafiltration for the treatment of vancomycin toxicity: Intravenous phosphorus therapy versus use of a phosphorus-enriched dialysate. *Am J Kidney Dis.* (2000), vol 36(6) p 1262-1266.
83. Morabito S., Pistolesi V., Tritapepe L., Vitaliano E., Zeppilli L., Polistena F. *et al.* Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: effects on acid–base status and phosphate supplementation needs. *BMC Nephrol.* (2013), vol 14 p 232.
84. Godaly G., Carlsson O. and Broman M. Phoxilium® reduces hypophosphataemia and magnesium supplementation during continuous renal replacement therapy. *Clin Kidney J.* (2015), p 1-6.
85. Broman M., Carlsson O., Friberg H., Wieslander A. and Godaly G. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2011), vol 55(1) p 39-45.
86. Troyanov S., Geadah D., Ghannoum M., Cardinal J. and Leblanc M. Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* (2004), vol 30(8) p 1662-1665.
87. Santiago M.J., López-Herce J., Muñoz R., del Castillo J., Urbano J., Solana M.J. *et al.* Stability of Continuous Renal Replacement Therapy Solutions After Phosphate Addition: An Experimental Study. *Ther Apher Dial.* (2011), vol 15(1) p 75-80.
88. Allwood M.C. and Kearney M.C.J. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition.* (1998), vol 14(9) p 697-706.
89. Corriol O., Crauste-Manciet S., Arnaud P., Brion F., Brossard D., Causse R. *et al.* Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabolisme.* (2005), vol 19(1) p 30-55.
90. Koorenhof M.J.C. and Timmer J.G. Stability of total parenteral nutrition supplied as ‘all-in-one’ for children with chemotherapy-linked hyperhydration. *Pharm Weekbl.* (1992), vol 14(2):50-4.

91. Rey J.-B. Standardisation des mélanges pour nutrition parentérale pédiatrique: stabilité physico-chimique et impact médico-économique [Thèse de doctorat]. [France]: *Université de Reims Champagne-Ardenne*; (2008).
92. Tamimi F., Nihouannen D.L., Bassett D.C., Ibasco S., Gbureck U., Knowles J. *et al.* Biocompatibility of magnesium phosphate minerals and their stability under physiological conditions. *Acta Biomater.* (2011), vol 7(6) p 2678-2685.
93. Jean G., Terrat J.-C., Vanel T., Hurot J.-M., Lorriaux C., Mayor B. *et al.* La calciphylaxie chez le patient dialysé : la reconnaître pour la traiter aussitôt que possible. *Néphrologie Thérapeutique.* (2010), vol 6(6) p 499-504.
94. Knowles J.B., Cusson G., Smith M. and Sitrin M.D. Pulmonary Deposition of Calcium Phosphate Crystals as a Complication of Home Total Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* (1989), vol 13(2) p 209-13.
95. U.S. Food and Drug Administration. Hazards of Precipitation Associated With Parenteral Nutrition [Internet]. *Public Health Notifications (Medical Devices)*. (1994). Disponible sur: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm238205.htm>
96. Hill S.E., Heldman L.S., Goo E.D.H., Whippo P.E. and Perkinson J.C. Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution. *J Parenter Enter Nutr.* (1996), vol 20(1) p 81-87.
97. Fleming C.R., Barham S.S., Ellefson R.D. and Beart R.W. Analytical Assessment of Broviac Catheter Occlusion. *J Parenter Enter Nutr.* (1985), vol 9(3) p 314-316..
98. Rubin M., Bilik R., Aserin A., Ziv Y., Sinai Y. and Dintsman M. Catheter Obstruction: Analysis of Filter Content of Total Nutrient Admixture. *J Parenter Enter Nutr.* (1989), vol 13(6) p 641-643.
99. Stennett D.J., Gerwick W.H., Egging P.K. and Christensen J.M. Precipitate Analysis from an Indwelling Total Parenteral Nutrition Catheter. *J Parenter Enter Nutr.* (1988), vol 12(1) p 88-92.
100. Breaux C.W., Duke D. Georgeson K.E. and Mestre J.R. Calcium phosphate crystal occlusion of central venous catheters used for total parenteral nutrition in infants and children: Prevention and treatment. *J Pediatr Surg.* (1987), vol 22(9) p 829-832.
101. Castner D.G. and Ratner B.D. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. *Surf Sci.* (2002), vol 500(1-3) p 28-60.
102. Kondyurin A., Pecheva E. and Pramatarova L. Calcium phosphate formation on plasma immersion ion implanted low density polyethylene and polytetrafluorethylene surfaces. *J Mater Sci Mater Med.* (2007), vol 19(3) p 1145-1153.
103. Canaud B., Leray-Moragues H., Kamoun K. and Garrigue V. Temporary Vascular Access for Extracorporeal Therapies. *Ther Apher.* (2000), vol 4(3) p 249-255.
104. Sinno M.C.N. and Alam M. Echocardiographically Detected Fibrinous Sheaths Associated with Central Venous Catheters. *Echocardiography.* (2012), vol 29(3) p E56-E59.

105. Helming L., Tomasello E., Kyriakides T.R., Martinez F.O., Takai T., Gordon S. *et al.* Essential Role of DAP12 Signaling in Macrophage Programming into a Fusion-Competent State. *Sci Signal.* (2008), vol 1(43) p ra11.
106. Puntis J.W., Wilkins K.M., Ball P.A., Rushton D.I. and Booth I.W. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child.* (1992), vol 67(12) p 1475-1477.
107. Hunt J., Farthing M.J., Baker L.R., Crocker P.R. and Levison D.A. Silicone in the liver: possible late effects. *Gut.* (1989), vol 30(2) p 239-242.
108. Battistella M. and Cribier B. Les calcinoses cutanées. *Rev Rhum Monogr.* (2011), vol 78(3) p 178-186.
109. Cabanes F. Déphosphatation des effluents: précipitation et valorisation du phosphore. [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France]: INP Toulouse. (2006).
110. Daudon M. and Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med.* (2015), vol 53(s2) p s1479–s1487.
111. Razzaque M.S. and Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23–klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol.* (2007), vol 194(1) p 1-10.
112. Garnett J. and Dieppe P. The effects of serum and human albumin on calcium hydroxyapatite crystal growth. *Biochem J.* (1990), vol 266(3) p 863-868.
113. Nancollas G.H. and Wu W. Biomineralization mechanisms: a kinetics and interfacial energy approach. *J Cryst Growth.* (2000), vol 211(1–4) p 137-142.
114. Frank G., Jaeger W. and Bayer G. Calcium phosphate formation in the bloodline tubing system of CVVHD with citrate anticoagulation [Internet]. Congrès présenté à: *ESICM 22nd annual congress*; (2009) [cité 24 janv 2013]; Vienna, Austria. Disponible sur: <http://poster-consultation.esicm.org/ModuleConsultationPoster/posterDetail.aspx?intIdPoster=1039>
115. Bouchoud L., Sadeghipour F., Klingmüller M., Fonzo-Christe C. and Bonnabry P. Long-term physico-chemical stability of standard parenteral nutritions for neonates. *Clin Nutr.* (2010), vol 29(6) p 808-812.
116. Bouchoud L., Fonzo-Christe C., Sadeghipour F. and Bonnabry P. Maximizing Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Organic Calcium and Phosphate Salts. *J Parenter Enter Nutr.* (2010), vol 34(5) p 542-545.
117. Rhee S.-H. and Tanaka J. Effect of citric acid on the nucleation of hydroxyapatite in a simulated body fluid. *Biomaterials.* (1999), vol 20(22) p 2155-2160.
118. Barati D., Walters J.D., Pajoum Shariati S.R., Moeinzadeh S. and Jabbari E. Effect of Organic Acids on Calcium Phosphate Nucleation and Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Peptide Functionalized Nanofibers. *Langmuir.* (2015), vol 31(18) p 5130-5140.
119. Rochera-Oms C.L., Allwood M.C. and Hardy G. Organic phosphates in parenteral nutrition: Pouring fresh water into an old bucket. *Nutrition.* (1996), vol 12(5) p 388-389.

120. Hypophosphatemia Treatment & Management: Medical Care, Surgical Care, Consultations. (2016) [cité 17 oct 2016], Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/242280-treatment>

Annexes

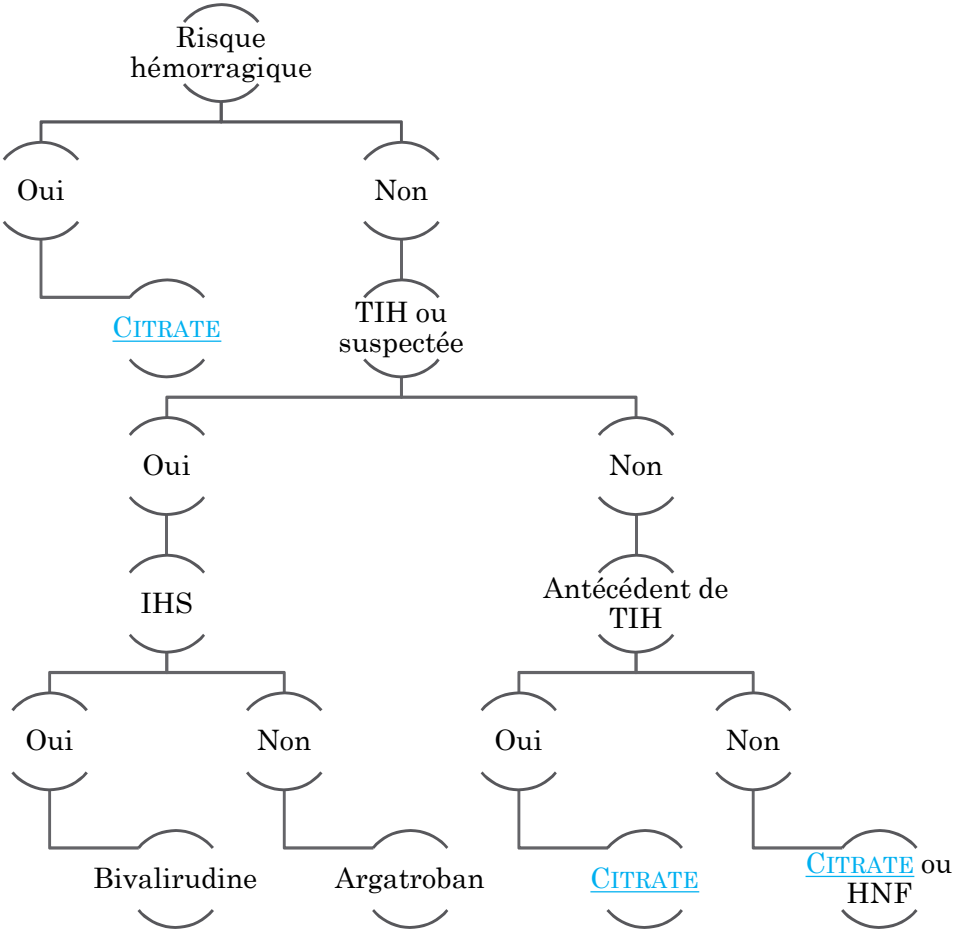
Annexe 1 : Autres examens nécessaires dans le diagnostic étiologique de l'IRA

Trouble biologique	Etiologie possible	Valeurs normales		
Hypocalcémie	Intoxication à l'éthylène glycol ou rhabdomyolyse	90-105 mg/L soit 2,2-2,6 mmol/L		
Hypercalcémie	Néoplasie			
Hyperuricémie	Néoplasie	♀ : 25-60 mg/L soit 150-360 µmol/L ♂ : 35-70 mg/L soit 210-420 µmol/L		
Augmentation de la lactate déshydrogénase	Embolie pulmonaire, anémie, hémolyse, rhabdomyolyse, hémopathie, néphropathie vasculaire aiguë (infarctus rénal, microangiopathie thrombotique)	Méthode SFBC à 30°C : 160-320 UI/L Méthode DGKC à 37°C : 190-340 UI/L		
Augmentation de la créatine kinase	Rhabdomyolyse	UI/L	A 30°C	A 37°C
		♀	20-100	30-150
		♂	20-200	30-300
Immunofixation positive pour les chaînes légères L des immunoglobulines urinaires	Myélome multiple	Présence concomitante d'une protéinurie de Bence-Jones dans le myélome		
Anémie souvent normochrome, normocytaire et arégénérative	Microangiopathie thrombotique, syndrome hémolytique et urémique		♀	♂
		Hémoglobine	12,5-15,5 g/dL	14,0-17,0 g/dL
		CCMH	30-35 %	
		VGM	80-95 µ ³	
		Réticulocytes	- < 120 000 si 10<Hb<13 g/dL - 150 000 si 9<Hb<10 g/dL - 200 000 si 6<Hb<9 g/dL - 400 000 si Hb < 6 g/dL	
Présence de schizocytes		Attention, la présence de schizocytes peut aussi provenir du circuit d'EER		
Augmentation du trou osmolaire	Intoxication à l'éthylène glycol ou au méthanol	(osmolalité mesurée - osmolalité calculée) ≤ 10 mOsm avec osmolalité plasmatique : 281-303 mosm/kg		
Hyperphosphatémie	Intoxication à l'éthylène glycol ou rhabdomyolyse	2,5–4,5 mg/dl ou 0,80-1,45 mmol/L		
Tests immunologiques	Maladie systémique			

Microscopie urinaire	NTA, atteinte glomérulaire, néphrite interstitielle, IRA athéroembolique	
-----------------------------	--	--

Les valeurs normales sont tirées du Guide pratique des analyses médicales 2015 (3). SFBC : Société Française de Biologie Clinique ; DGKC : Société allemande de chimie clinique ; Hb : hémoglobine ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; IRA : insuffisance rénale aiguë ;

Annexe 2 : Choix d'une méthode d'anticoagulation en épuration extrarénale d'après l'ouvrage Epuration extrarénale en réanimation (48)



Annexe 3 : Relevés biochimiques et cliniques réalisés dans le service de réanimation chirurgicale cardiothoracique et vasculaire

Relevés des prescriptions d'EER

Patients	Type d'EER	Dépôt	Débit sanguin (mL/min)	Débit de dialysat (mL/h)	Débit de calcium (mmol/L)	Débit de citrate (mmol/L)	Ampoules de Phocytan®	Ca ionisé (mmol/L)
Patient 1 - Date	Ci-Ca	Oui	140			4,6	1	
Patient 2 - Date		Oui	150	2000	1,9	4	0	
Patient 3 - Date		Oui	130			4,4		
Patient 4 - Date	CCVHF Ci-Ca	Oui	200	1800			0	
Patient 5 - Date	CCVHF Ci-Ca		100	3000		4,2	0,5	
Patient 6 - Date			120	1200		4,3	0,5	
Patient 7 - Date	HF	Non	200	1600	0,98	2,1	0	
Patient 8 - Date	Ci-Ca	Non	150	2000	2,4	3,9	0	
Patient 9 - Date	Ci-Ca		150	2000	2,4	3,8	1	
Patient 10 - Date	Ci-Ca		150	2600	2,6	4	0,5	
Patient 11- Date	Ci-Ca	Non	100	2000		4,2	1	1,18
Patient 12 - Date			120	2500		4,2	0,5	
Patient 13 - Date	Ci-Ca	Non	150	2000			0,5	
Patient 14 - Date	Ci-ca		140	2300		4,5	1	
Patient 15 - Date	Ci-ca		100	2200		4,2	0,5	
Patient 16 - Date	Ci-ca		120	2000		4,2	1	
Patient 17 - Date	CCVHD Ci-Ca		120	2000	2,1	4,6	0,5	1,13
Patient 17 bis - Date	CCVHD Ci-Ca		120	2400	1,5	5	0,5	1,16
Patient 18 - Date	CCVHF Ci-Ca		120	2400	1,7	4,4	1	
Patient 19 - Date	CCVHF Ci-Ca		150	1400				

Relevés des valeurs biologiques pendant les séances d'EER

Patient	Créatinine	MDRD	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Calcium (mmol/L)	Ca ionisé sur sang total	Calcium ionisé machine (mmol/L)	Phosphore (mmol/L)	pH	Excès de bases	Protéines (g/L)	Hb (g/dL)
Patient 1 - Date			155	4.2	101	1,93			1,29	7,328	5.1		8.4
Patient 1 - Date			147	3.9	105	1,75		0,27	0,99	7,341	1		8.4
Patient 1 - Date			146	4.2	107					7,386	4.7		8.5
Patient 2 - Date						2,26		0,32		7,419		56	
Patient 2 - Date						2.2				7,419		56	9.6
Patient 3 - Date			147	3.6	109	2,33		0,32	1,01	7,503	6.3	51	9
Patient 4 - Date			144	4.2	98	2,5			1,16	7,474	11.6	57	9.1
Patient 5 - Date			150	4.5	105	1,69		0,27	1,04	7,377	4.3	53	9.8
Patient 5 - Date										7,447	5.3		9.7
Patient 6 - Date			155	4	102	1,17			1,05	7,502	17,5	68	7,5
Patient 6 - Date			154	4,4	101			0,35	0,86	7,421	13,5	70	7,8
Patient 7 - Date	156	42	135	4,6	101	2,03			2,13	7,153	-10	64	8,1
Patient 7 - Date										7,15	-11,1		7,6
Patient 7 - Date										7,542	-12,3		9,4
Patient 8 - Date	77	90	151	3,9	106	2,26			0,93	7,469	13		9,9
Patient 9 - Date													
Patient 10 - Date	128	38	152	3,7	109	2,57			1,08	7,5	10,5	71	8,2
Patient 11 - Date	131	48	146	3,6	110	2,09		1,18	1,05	7,497	4,3	65	9,9
Patient 12 - Date	91	74	143	4,2	108	2,02		1,15	0,89	7,503	4,3	56	7,3
Patient 13 - Date	37	> 150	157	4,1	105	2,69		1,24	0,67	7,477	12	54	8,8
Patient 13 - Date	44	131	161	3,8	102	2,62		1,1	0,9	7,469	13,5	55	7,9
Patient 14 - Date	130	36	145	4,1	107	2,19			1,31	7,409	5,1	55	8
Patient 14 - Date	102	47	146	3,6	108	2,15		1,11	1,2	7,414	5,7	57	9,7
Patient 14 - Date			149	3,6	104			0,34		7,357	3,5		9,5
Patient 14bis - Date	76	67	144	4,5	110	2,3		0,32	1,19	7,443	1,6		7,5

Patient 15 - Date	95	52	148	4,9	108	2,26		0,34	0,88	7,501	8,9	53	8,2
Patient 16 - Date	128	41	151	4,4	103	2,33	1,17	0,37	1	7,39	13,2	67	9,3
Patient 16bis - Date	104	53	152	4,1	100	2,54	1,2	0,32	0,74	7,456	15,8	73	7,5
Patient 17 - Date	41	> 150	149	4	106	2,4	1,17	0,33	0,86	7,517	11,2	54	8,3
Patient 18 - Date	163	40	134	3,9	97	2,1	1,08	0,34	1,26	7,504	4,4	60	10,1

MDRD : modification du milieu dans la maladie rénale ; Na : sodium ; K : potassium ; Cl : chlorure ; Hb : hémoglobine.

CRNKOVIC Pauline

UTILISATION DU PHOCYTAN® DANS L'ÉPURATION EXTRARENALE AVEC ANTICOAGULATION REGIONALE PAR DU CITRATE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2016

Mots-clés : Insuffisance rénale aiguë, épuration extra-rénale, hypophosphatémie, Phocytan®,
précipitation phosphocalcique

RESUME

Les services de réanimation au C.H.U. Amiens-Picardie ont recours de façon habituelle et depuis plusieurs années à l'hémodiafiltration sous anticoagulation régionale au citrate. Cette méthode d'hémodiafiltration est utilisée chez 40% des patients en IRA pris en charge dans ces services. La supplémentation en phosphate lors de l'épuration extrarénale dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë est indispensable pour ne pas engager le pronostic vital du patient suite à la survenue d'une hypophosphatémie. L'observation de dépôts blanchâtres dans les tubulures des circuits de plusieurs patients de réanimation a amené à questionner le rôle du Phocytan® ajouté au dialysat ainsi que celui du chlorure de calcium réinjecté en post-filtre lors d'une anticoagulation régionale par du citrate. Sur la base d'un travail essentiellement bibliographique, ce travail de thèse vise à proposer des hypothèses concernant l'apparition et la constitution de ces dépôts afin d'en limiter leur développement et surtout leurs éventuelles conséquences cliniques.

JURY

Présidente : Isabelle SIX, MCU-PH, UFR Pharmacie UPJV

Membre : Elie ZOGHEIB, PH, CHU Amiens-Picardie

Membre : Sébastien FOURNIER, Docteur en pharmacie

Directeur : Romuald MENTAVERRI, MCU-PH, UFR Pharmacie UPJV