



**HAL**  
open science

# **D-STOP : étude avant-après sur un protocole de sevrage de l'épuration extra rénale en réanimation basé sur l'index d'excrétion d'urée urinaire**

Simon André Bodot

## ► To cite this version:

Simon André Bodot. D-STOP : étude avant-après sur un protocole de sevrage de l'épuration extra rénale en réanimation basé sur l'index d'excrétion d'urée urinaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-03868111>

**HAL Id: dumas-03868111**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03868111v1>**

Submitted on 23 Nov 2022

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.



HAL Authorization

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

---

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

---

Année : 2022

Thèse n°3132

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
DISCIPLINE : MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2022

par **Simon, André BODOT**

né le 15 mai 1993 à Tarbes (65)

---

**D-STOP : Etude avant-après sur un protocole de sevrage de l'épuration extra rénale en réanimation basé sur l'index d'excrétion d'urée urinaire**

---

**Sous la direction de :**

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

**Membres du Jury :**

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Madame le Professeur Claire RIGOTHIER

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

Monsieur le Docteur Antoine ROMEN

Monsieur le Docteur Sébastien RUBIN

Président du Jury

Rapporteur

Directeur de thèse

Membre du Jury

Membre du Jury

## REMERCIEMENTS

---

### *Aux membres du jury*

Au Pr GRUSON, pour avoir accepté la présidence de ce jury, pour sa participation à ce travail et pour sa sollicitude dans le service.

Au Pr BOYER, pour m'avoir confié puis dirigé ce travail et pour son soutien durant mon internat.

Au Pr RIGOTHIER, pour le temps accordé à l'évaluation de ce travail.

Au Dr ROMEN, pour les inclusions réalisées dans son service, sa participation personnelle au jury et pour son accueil à Pau.

Au Dr RUBIN, pour ses conseils donnés dans le cadre du groupe de recherche pour le rein et sa participation au jury.

### *Aux médecins qui ont participé à ce travail,*

Au Dr MARTIN, pour avoir écrit le protocole de cette étude et pour m'avoir formé pendant mes jeunes années.

Au Dr GROS, pour avoir débuté puis pour m'avoir épaulé, merci pour ta disponibilité sans faille.

Au Dr LE-GALL et au Dr PREZELIN-REYDIT, pour la qualité de leur travail statistique.

Aux médecins des réanimations de Pellegrin, Libourne, Bayonne et Pau ayant participé à l'inclusion prospective.

*Aux équipes avec qui j'ai travaillé,*

A l'équipe de réanimation de Saint-André, pour m'avoir appris les bases (mais pas uniquement...) de la réanimation durant mon premier semestre.

A l'équipe de réanimation et d'anesthésie de Libourne, pour m'avoir formé pendant mes jeunes semestres, ce fut toujours un grand plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe d'infectiologie du 4<sup>ème</sup> aile 3 et particulièrement au Dr Desclaux, pour m'avoir appris l'infectiologie et pour la solidarité durant l'arrivée du COVID.

A l'équipe de MIR de Pellegrin, pour leur pédagogie et leur confiance. Beaucoup de bons moments dans le travail, à l'été prochain....

A l'équipe de l'USIC, pour avoir appris la plus belle des disciplines médicales à un réanimateur ! C'était très enrichissant.

A l'équipe de réanimation de Pau, pour leur accueil et la qualité de leur formation. A bientôt...

A l'équipe de réanimation de Bordeaux Nord, pour votre apprentissage et votre compagnonnage exceptionnel.

*A mes Amis,*

A Arnaud, Baptiste, Etienne, Florian, Jeannot, Rémi, Julien pour leur soutien indéfectible et leur amitié si précieuse depuis (très) longtemps.

A Maou, Palu, Michel, Bogdabof que des numéros 10. Terminado, rien à ajouter.

Au Chenil (et autres toulousains), Boris, Joan, Kevin, Léopold, PJ, Thomas, William, Tom, Paul, Robin, Thibaut, Simon, Moina, Estelle, Flafouille, et d'autres.... pour avoir bien évacué la pression des années médecines ensemble (...) et avoir constitué cette équipe fabuleuse de frérots.

A Léonard, Bastien, Erwann, Laflaf, Devoiz pour avoir montré aux Bordelais la plus fine fleur de la ville rose.

A Philou, parce que si on n'avait pas passé la P1 ensemble on n'en serait pas là...

A Zélie et Paul, rendez-vous à Pointe-à-Pitre.

A mes compagnons durant cet internat, Florent, Ingrid, Joffrey, Guillaume, Guilhem, Maxime, Robin, Xavier, Simon, Pierre, Arsène, Erwan, Margot, Clément, David, Aurélie, Thomas, Adrien, Alexiane, La carreire, Ayoub, et tous les autres... Toujours beaucoup de rires dans le travail (ou l'inverse) et toujours une grande confiance en vous. Ce fut un grand plaisir, chers confrères.

A Victor, ça paraît normal après tous ces semestres communs de fêter nos thèses ensemble ce soir.

Aux rencontres bordelaises Abder, Damien (LE coach) etc... et également Alexandre, Pauline, qui vont nous montrer la voie...

*A ma famille,*

A mes parents et à Dada, vous avez finalement réussi à m'apprendre le goût de l'effort (ce n'était pas gagné). Merci pour l'exemple que vous m'avez toujours montré, jamais imposé. Je vous aime fort.

A ma sœur, à nos 25 ans de coloc, à notre indéfectible soutien mutuel, à ton petit Joseph qui arrive.

A la tribu, mon parrain, ma tatie, mes cousins et leurs enfants, pour votre amour, votre soutien et vos valeurs.

A la grande famille Bodot, pour sa générosité et son amour.

A la famille Gontié, pour son accueil et pour tous ces bons moments durant ces longues années d'études.

A ceux qui ne sont plus là, merci de veiller sur nous.

*A ma Lucie,*

A notre amour si fort, à tous les moments que l'on a vécus ensemble jusqu'à maintenant. Merci pour ton soutien sans faille durant toutes mes années d'études et merci de m'avoir (un peu) appris la neurologie. Ces années ont été merveilleuses et c'est en grande partie grâce à toi. Je sais que celles qui arrivent le seront aussi. Je t'aime.

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLES.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION COMPLETE EN FRANCAIS .....</b>	<b>11</b>

<b>1. INSUFFISANCE RENALE AIGUE .....</b>	<b>11</b>
<b>2. RECUPERATION RENALE .....</b>	<b>16</b>
<b>3. EPURATION ET RECUPERATION RENALE .....</b>	<b>20</b>
<b>4. LE SEVRAGE DE L'EPURATION EXTRA RENALE .....</b>	<b>23</b>

### ARTICLE EN ANGLAIS

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>29</b>
<b>METHODS .....</b>	<b>30</b>
<b>RESULTS.....</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSION:.....</b>	<b>44</b>

### FIN DE L'ARTICLE

<b>DISCUSSION COMPLETE EN FRANCAIS : .....</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>50</b>
<b>APPENDIX.....</b>	<b>57</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

**ADQI** : Acute Disease Quality Initiative  
**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien  
**AKD** : acute kidney disease  
**AKI** : acute kidney injury  
**AKI-S** : septic acute kidney injury  
**AKIKI** : Acute Kidney Initiation in Kidney Injury  
**CKD** : chronic kidney disease  
**CI** : confidence interval  
**CPT-1** : carnitine palmitoyltransferase-1  
**CTGF** : connective tissue growth factor  
**CVVHD** : continuous veno-venous hemodialysis  
**DAMP** : damage-associated molecular pattern  
**DFG** : débit de filtration glomérulaire  
**EER** : épuration extra-rénale  
**eGFR** : estimated glomerular filtration rate  
**HDI** : hémodialyse intermittente  
**ICU** : intensive care unit  
**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion  
**IEUU** : Index d'excrétion d'urée urinaire  
**IGFBP7** : insuline-like growth factor-binding protein 7  
**IQR** : interquartile range  
**IRA** : insuffisance rénale aiguë  
**IRA-S** : Insuffisance rénale aiguë d'origine septique  
**IRC** : insuffisance rénale chronique  
**IRCT** : insuffisance rénale chronique terminale  
**KDIGO** : Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
**KT** : catheter  
**MAKE** : Major Adverse Kidney Event  
**MEC** : matrice extra-cellulaire  
**MRA** : maladie rénale aiguë  
**MRC** : maladie rénale chronique  
**NAD** : noradrénaline  
**NTA** : nécrose tubulaire aiguë  
**OR** : odd ratio

**PAMP** : pathogen-associated molecular pattern  
**PGC-1 $\alpha$**  : co-activateur gamma 1-alpha  
**RASi** : renin angiotensin system inhibitor  
**RD** : recovery of diuresis > 100mL/j  
**RSD** : recovery of significant diuresis > 0,5mL/kg/h  
**RFE** : Recommandations Formalisées d'Experts  
**RRT** : renal replacement therapy  
**SAPS II** : Simplified Acute Physiology Score II  
**SCr** : serum creatinine  
**SD** : standard deviation  
**SOFA** : Sequential Organ Failure Assessment  
**SRAA** : Système rénine angiotensine aldostérone  
**TGF- $\beta$**  : transforming growth factor  
**TIMP-2** : tissue inhibitor of metalloproteinase 2  
**TLR** : Toll-like receptor  
**UUEI** : Urinary urea excretion index

## LISTE DES FIGURES ET TABLES

---

### FIGURES :

**Figure 1, page 12 :** Définitions de la MRA et MRC selon la conférence de consensus ADQI

**Figure 2, page 17 :** Physiopathologie de la récupération rénale

**Figure 3, page 18 :** Trajectoire de récupération rénale de l'étude de Kellum illustré par Orioux

**Figure 4, page 19 :** Analyse de survie (mort ou EER) ajusté selon l'âge dans l'étude de Kellum

**Figure 5, page 21 :** Relation entre la dose d'épuration, les critères cliniques et le cout de l'épuration selon Clark et Viyajan

**Figure 6, page 26 :** Cycle de l'urée

**Figure 7, page 28 :** Comparaison des valeurs pronostic de la diurèse, l'urée urinaire et l'Index d'excrétion de l'urée urinaire pour le sevrage de l'EER selon Aniot

**Figure 8, page 33 :** Example of the analysis of the primary outcome in the main analysis and sensitivity analysis for patients who had a catheter reinstallation within 7 days after removal

**Figure 9, page 35 :** Flow chart

**Figure 10, page 38 :** Allen Johnson survival analysis: catheter removal according to the time since catheter insertion in both cohorts.  $p=0,005$  according to Gray's test

**Figure 11, page 45 :** Diagramme d'un vasa rectum et d'un néphron expliquant le mécanisme passif de formation d'un gradient osmotique selon Dantzler

### TABLES :

**Table 1, page 11 :** Définitions de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon le consensus KDIGO

**Table 2, page 22 :** Principales études sur l'initiation de l'épuration extra rénale

**Table 3, page 24 :** Définitions de la récupération rénale et des protocoles de sevrage selon les principales études sur l'initiation de l'épuration extra rénale

**Table 4, page 36 :** Descriptive characteristics of patients enrolled in the cohort

**Table 5, page 37 :** Primary outcome with unadjusted and adjusted analysis

**Table 6, page 37:** Primary outcome with adjusted analysis on sensitivity analysis

**Table 7, page 38 :** Survival analysis : probability of catheter removal according to the time since placement in both cohorts

**Table 8, page 41 :** Secondary outcome

**Table 9, page 57 :** Nephropathy type

**Table 10, page 57 :** Calculation of the primary outcome according to the different adjusted and unadjusted regression methods

**Table 11, page 57 :** RRT complications (Infections excepted)

**Table 12, page 58 :** Reasons and time to reinstallation in case of weaning failure

**Table 13, page 58 :** Protocol deviation reasons

**Table 14, page 58 :** Use of diuretics and nephrotoxic

**Table 15, page 59 :** Alternative analysis of primary outcome

# INTRODUCTION

## 1. INSUFFISANCE RENALE AIGUE

### A. DEFINITIONS

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un syndrome clinico-biologique défini par :

- Une élévation de la créatinine : Créatinine  $\geq$  1.5 fois la base (ou une augmentation  $\geq$  0.3 mg/dL sur 48H)

*Et/ou*

- Une diminution de la diurèse (au minimum  $<$  0.5 mL/kg pendant  $\geq$  6 h)

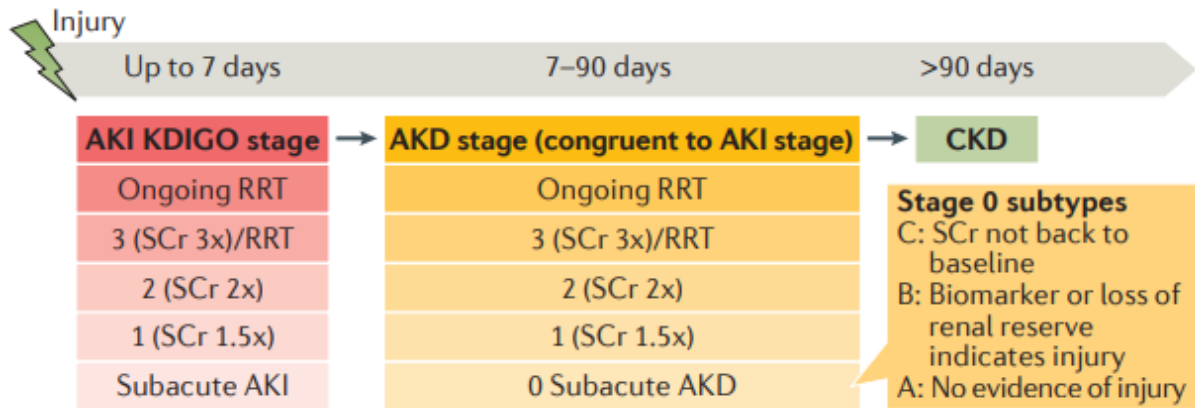
**Sur une durée inférieure à 7 jours.**

	<b>Créatinine plasmatique</b>	<b>Diurèse</b>
<b>Stade 1</b>	Augmentation de 26,5 $\mu\text{mol/L}$ par rapport à la créatinine de référence en 48 heures <b>OU</b> Augmentation de la créatinine plasmatique de 1,5 à 1,9 fois la créatinine de référence en 7 jours	$<$ 0,5mL/kg/h sur 6 à 12 heures
<b>Stade 2</b>	Augmentation de 2 à 2,9 fois par rapport à la créatinine de référence en 7 jours	$<$ 0,5mL/kg/h pendant $\geq$ 12 heures
<b>Stade 3</b>	Augmentation de 3 fois par rapport à la créatinine de référence en 7 jours <b>OU</b> Créatinine plasmatique $\geq$ 354 $\mu\text{mol/L}$ <b>OU</b> Instauration d'une épuration extra-rénale	$<$ 0,3mL/kg/h pendant $\geq$ 24 heures <b>OU</b> Anurie pendant $\geq$ 12 heures

**Table 1.** Définitions de l'insuffisance rénale aiguë selon le consensus KDIGO <sup>1</sup>

La dernière définition des stades de l'insuffisance rénale aiguë est celle issue de la conférence de consensus KDIGO basée sur le dosage de la créatinine et la diurèse<sup>1</sup>.

En 2017, le groupe Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup a proposé de nouvelles définitions permettant un continuum entre insuffisance rénale aiguë ou acute kidney injury (AKI), maladie rénale aiguë (MRA) ou acute kidney disease (AKD) et maladie rénale chronique (MRC) ou chronic kidney disease (CKD).<sup>2</sup>



**Figure 1.** Définitions de la MRA et MRC selon la conférence de consensus ADQI.<sup>2</sup>

A noter qu'il est fait une distinction au sein des IRA. Les IRA réversibles en moins de 48h sont appelées IRA transitoires ou transient AKI et celles qui perdurent plus de 48h, IRA persistantes ou persistent AKI.

## B. EPIDEMIOLOGIE

### Epidémiologie générale

La littérature sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation est large. L'étude faisant actuellement référence est l'étude AKI-EPI Study qui utilise les critères KDIGO les plus récents.<sup>3</sup> Cette étude est multicentrique sur 139 réanimations dans les cinq continents, pour un total de 1802 patients. Elle rapporte, au total, 57 % d'IRA selon les critères KDIGO et 13,5 % d'épuration extra-rénale (EER). La plupart des études épidémiologiques récentes rapportent également des incidences supérieures entre 30 et 60% selon les critères utilisés.

4-7

### Etiologies et facteurs de risque

Dans l'étude AKI-Epi Study, on peut noter que les étiologies les plus représentées étaient le sepsis (40.7 %), l'hypovolémie (34.1 %) puis les médicaments (14.4 %).<sup>3</sup>

En pratique, à l'échelle individuelle, ces différentes causes, auxquelles on peut ajouter la défaillance cardiaque, sont très fréquemment intriquées.

Les agressions rénales sont multiples en réanimation ; mais, le sepsis semble, néanmoins, le plus fréquemment associé à l'insuffisance rénale aiguë. Il est fréquemment cité comme l'étiologie principale de l'insuffisance rénale aiguë (Odds ratio ajusté 1,6 ).<sup>8</sup> Par ailleurs, les chirurgies et les défaillances d'organes associées, en particulier cardiaques, apparaissent comme des facteurs de risques importants.<sup>3,7,8</sup>

### Association avec la mortalité

Il existe une association forte entre l'apparition d'une IRA et la mortalité en réanimation avec une mortalité globale d'environ 30% chez les patients développant une IRA dans les réanimations des pays développés selon une méta-analyse récente.<sup>9</sup>

Depuis les années 2000, on sait que la mortalité est augmentée en cas d'IRA nécessitant une épuration extra-rénale (EER).<sup>10</sup> De plus, comme démontré dans AKI-EPI study, la mortalité ajustée sur d'autres facteurs augmente fortement avec la gravité de l'insuffisance rénale aiguë avec un Odds ratio pour un KDIGO 2 à 2,9 et à 6,9 pour un KDIGO 3.<sup>3</sup> Par ailleurs, les IRA septiques, en plus d'être l'étiologie principale des IRA en réanimation, semblent également associées à un plus mauvais pronostic. Enfin, il est intéressant de noter que, dans l'étude de Jiang, les IRA transitoires ne sont pas associées à une augmentation de la mortalité, au contraire des IRA persistantes (Odds ratio à 1,5).<sup>8</sup>

## **C. PHYSIOPATHOLOGIE**

L'IRA est un syndrome avec un spectre large d'étiologies et de facteurs de risque. Les mécanismes sont spécifiques à chacune des étiologies. Nous détaillerons ici les étiologies les plus fréquentes dans notre étude, à savoir le sepsis et l'hypovolémie. Les mécanismes spécifiques tel que la rhabdomyolyse, les IRA toxiques, les syndromes de lyse ou de reperfusion ne seront pas détaillés.

Si, classiquement, l'IRA en réanimation était assimilée à une nécrose tubulaire aiguë,<sup>11</sup> les études récentes ont remis en cause ce paradigme et ont montré l'étendue du spectre des IRA en réanimation.

### Hypovolémie

L'hypovolémie va mécaniquement entraîner une baisse de la filtration glomérulaire. L'hypovolémie était classiquement divisée en deux causes :

- Hypovolémie vraie : hémorragie, pertes digestives, pertes rénales...

- Hypovolémie relative : syndrome cardio-rénal, syndrome hépatorénal, syndrome néphrotique

Dans les deux cas, cette hypovolémie va entraîner une modification de la régulation par les systèmes de régulation, que ce soit l'autorégulation, le système nerveux sympathique ou le SRAA. L'activation du SRAA va en particulier majorer la vasoconstriction de l'artériole afférente et le shunt glomérulaire, avec une redistribution de la perfusion vers le cortex rénal par la réduction de la perfusion tubulaire, participant ainsi à l'ischémie tubulaire et à la baisse du débit sanguin glomérulaire.<sup>12-14</sup>

Il est classiquement reconnu que les hypovolémies relativement faibles vont impliquer une baisse du DFG sans lésion du parenchyme rénal, alors que des hypovolémies profondes ou prolongées vont entraîner une activation de processus inflammatoires, voire apoptotiques et des lésions endothéliales pouvant aller jusqu'à la nécrose tubulaire aiguë.<sup>11,15,16</sup>

### Sepsis

Le paradigme ancien de la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë septique (IRA-S) décrivait une baisse du DFG secondaire à l'hypovolémie et à la vasodilatation entraînant une nécrose tubulaire aiguë.<sup>11,17</sup> Néanmoins, on assiste fréquemment à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë malgré la restauration d'une volémie et d'une hémodynamique satisfaisantes. Cela a été confirmé expérimentalement avec des débits sanguins rénaux normaux ou augmentés dans certains cas d'insuffisance rénale aiguë septique.<sup>18,19</sup> D'un point de vue anatomopathologique, une étude expérimentale chez la brebis montre peu d'atteinte lors de biopsies réalisées à la phase précoce du sepsis (48h) avec seulement une expansion mésangiale plus importante que chez les brebis non septiques.<sup>20</sup> Chez l'humain, à la phase plus tardive, nous observons en revanche des atteintes multiples pouvant être de la nécrose tubulaire aiguë, de la glomérulonéphrite, de la néphrite vasculaire ou interstitielle.<sup>21</sup> Quels sont les mécanismes pouvant conduire à une telle hétérogénéité de lésions ?

La théorie unifiée de l'IRA-S associe une atteinte inflammatoire, une atteinte microcirculatoire et une reprogrammation métabolique cellulaire.<sup>22</sup>

#### *Atteinte inflammatoire*

Lors d'un sepsis, certaines molécules, les pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) et les Damage-associated molecular patterns (DAMPs), sont libérées. Elles vont se lier à des récepteurs Toll-like receptors (TLR), qui sont exprimés à la surface des cellules immunitaires, endothéliales, glomérulaires et tubulaires. La conséquence est une cascade de signalisations pro-inflammatoires avec une augmentation des réactions oxydatives, des

dommages mitochondriaux et une infiltration monocytaire. L'atteinte endothéliale est alors importante avec perte du glycocalyx et augmentation de la perméabilité membranaire. Cela va favoriser la formation d'un œdème interstitiel qui va, au niveau tubulaire, ralentir la diffusion de l'oxygène, augmenter le retour veineux et donc majorer l'hypoxie tubulaire. Cette atteinte microvasculaire est majorée par la formation de micro-thrombus inflammatoires venant favoriser l'ischémie.<sup>14,20,22,23</sup>

### *Atteinte vasculaire*

Comme décrit précédemment, l'atteinte inflammatoire va, *in fine*, se traduire par une atteinte microvasculaire au travers de l'atteinte endothéliale et de la formation de micro-thrombus.

La diminution du débit de filtration glomérulaire, malgré un débit artériel rénal qui peut être conservé, s'explique également par une modification au niveau macrovasculaire. En présence de l'atteinte endothéliale inflammatoire, comme en présence de l'hypovolémie, on va assister à une activation du SRAA. Elle va se traduire par une redistribution du débit via une vasoconstriction de l'artériole afférente et une vasodilatation de l'artériole efférente.

En addition de ces mécanismes, on observe également un shunt important au niveau glomérulaire avec une redistribution du débit intra rénal vers le cortex.

Enfin, certains capillaires shuntant le glomérule et reliant directement l'artériole afférente et efférente sont également impliqués.<sup>14,20,22</sup>

### *Reprogrammation cellulaire*

Face aux dommages créés par les mécanismes précédents, il semblerait que les cellules tubulaires épithéliales mettent en place différentes stratégies pour modifier leur métabolisme afin de prioriser leur survie à leur fonction.

On observe, tout d'abord, un arrêt de la réplication au stade G2/M du cycle cellulaire. Cet arrêt est associé à la production de facteurs de croissance pro-fibrotique : principalement le Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  et Connective tissue growth factor (CTGF). Ces facteurs de croissance vont stimuler la production de fibroblaste et la production de collagène. Ce mécanisme pourrait donc être fortement impliqué dans la transition d'IRA-S vers des IRC.

<sup>12,14,22,24</sup>

Une autre théorie rapporte une diminution du mécanisme d'autophagie septique qui favoriserait l'aggravation des lésions tubulaires. Des études animales ont confirmé que la stimulation de l'autophagie pourrait au contraire constituer une piste thérapeutique.<sup>25</sup>

La repriorisation de la consommation en énergie pour le maintien des fonctions vitales en contexte de stress se traduit également par une augmentation de la phosphorylation oxydative aux dépens de la glycolyse aérobie.<sup>12,14,22</sup>

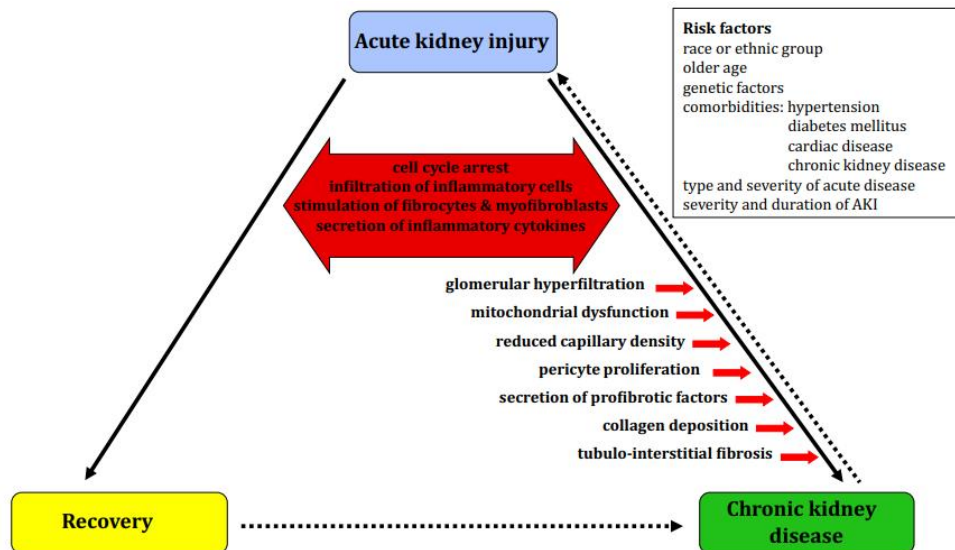
## **2. RECUPERATION RENALE**

### **A. PHYSIOPATHOLOGIE**

Les mécanismes de l'IRA que nous avons décrits sont principalement inflammatoires et vasculaires. À la suite de ces mécanismes, nous allons observer une perte de la bordure en brosse, principalement dans l'épithélium tubulaire proximal. Secondairement, l'inflammation entraîne une transformation myofibroblastique, suivie d'une prolifération des myofibroblastes. La multiplication des myofibroblastes peut évoluer vers une fibrose, ainsi qu'une désintégration et une raréfaction des capillaires.<sup>26</sup>

L'inflammation décrite précédemment au niveau tubulaire peut être suivie dans le processus de récupération par un repeuplement des tubules endommagés par des cellules régénératrices.<sup>27</sup> Ce repeuplement repose principalement sur les cellules tubulaires endogènes survivantes. Ces cellules sont stimulées par des facteurs paracrines, notamment des facteurs de croissance.<sup>27</sup>

Même en cas de récupération d'une fonction rénale normale en apparence, l'agression rénale a engendré des processus lésionnels multiples. Ces processus lésionnels vont constituer ensuite un terrain histopathologique similaire à une sénescence qui va favoriser l'apparition d'une maladie rénale chronique, même à distance de l'agression initiale.<sup>28</sup>



**Figure 2.** Physiopathologie de la récupération rénale selon Forni<sup>27</sup>

## B. EPIDEMIOLOGIE

### Epidémiologie générale

En cas d'IRA, dans une méta analyse récente, il a été démontré que les patients présentaient des risques plus élevés de développer une IRC (rapport de risque ajusté 8,8), d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (HR ajusté 3,1) et de mortalité (HR ajusté groupé à 2,0) que les patients sans IRA.<sup>29</sup> Ces risques sont encore augmentés en cas d'IRC pré-existante.<sup>30</sup>

Chez les patients épurés pour insuffisance rénale aiguë, on retrouve dans une étude danoise, 8,5% d'IRCT au bout de 180 jours d'évolution, et un risque cumulé d'IRCT de 11.7% à 5 ans.<sup>31</sup>

La question de la récupération rénale est cruciale pour la survie du patient. Chez 1742 patients, Fiorentino a observé que les patients qui n'ont pas récupéré de leur IRA avaient une survie plus faible par rapport à l'absence d'IRA (HR de 1,05 à 2,46, p=0,01). Tandis que les patients qui ont récupéré avaient une survie similaire par rapport à l'absence d'IRA (HR 1,01, p=0,96).<sup>32</sup>

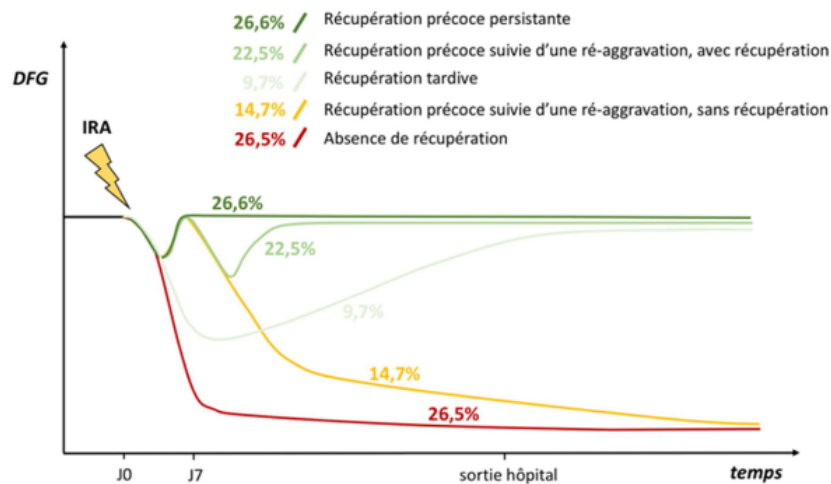
### Trajectoires de récupération rénale

En 2017, Kellum a décrit de manière rétrospective 5 trajectoires de récupération rénale à partir de 17 000 patients admis en réanimation :

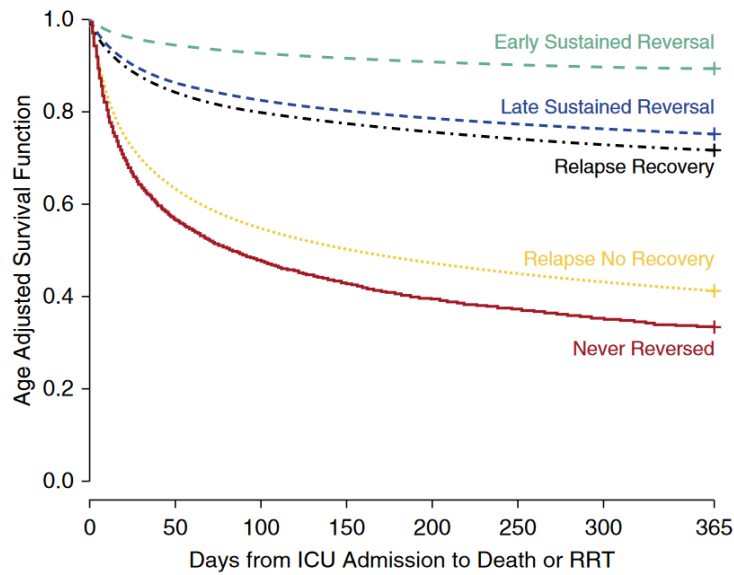
- La récupération précoce persistante (26,6%), soit récupération avant le 7<sup>ème</sup> jour
- La récupération précoce suivie d'une réaggravation, avec récupération (22,5%)
- La récupération précoce suivie d'une réaggravation, sans récupération (14,7%)
- La récupération tardive (9,7%) soit récupération après le 7<sup>ème</sup> jour
- L'absence de récupération c'est-à-dire l'EER ou le décès (26,5%)<sup>33</sup>

Les principaux enseignements que l'on peut tirer sont :

- La récupération précoce concerne uniquement un quart des patients et quand elle se produit, c'est généralement avant la 72<sup>ème</sup> heure.
- La récupération tardive représente au total plus de 30% des patients et elle est associée à une mortalité supérieure à celle de la récupération précoce mais très nettement meilleure que celle de l'absence de récupération. L'objectif des thérapeutiques et stratégies du clinicien (mesures de réanimation, timing de l'initiation de l'épuration) est que le patient rejoigne cette trajectoire au vu du gain pronostique important.
- Le « second hit » rénal est un événement grave puisque, s'il survient, le patient évoluera dans 40% des cas vers la mort ou l'épuration.<sup>12,33</sup>



**Figure 3.** Trajectoire de récupération rénale de l'étude de Kellum illustré par Orieux<sup>12,33</sup>



**Figure 4.** Analyse de survie (mort ou EER) ajusté selon l'âge dans l'étude de Kellum<sup>33</sup>

Facteurs de risque de non-récupération (en dehors de l'épuration)

En dehors des facteurs liés à l'épuration, que nous détaillerons après, un certain nombre de facteurs ont été identifiés comme défavorables pour la récupération rénale.<sup>27,33</sup>

Les facteurs de risque de non-récupération liés au patient sont :

- L'âge élevé
- La présence d'une IRC
- L'hypertension,
- Le diabète sucré
- Les maladies cardiaques

Les facteurs liés au processus pathologique sont :

- Des Scores APACHE ou SAPS plus élevés
- Le degré d'instabilité hémodynamique plus élevé
- Une admission médicale
- Une IRA plus sévère

### **3. EPURATION ET RECUPERATION RENALE**

#### **A. LE CONCEPT D' "ARTIFICIAL KIDNEY INDUCES KIDNEY INJURY"**

Les IRA épurées représentent logiquement le groupe d'IRA le plus sévère avec une mortalité plus élevée.<sup>34,35</sup> Le pronostic de récupération rénale pourrait être associé de manière indépendante à la mise en place d'une épuration. Cela est soutenu par certains auteurs qui considèrent que l'épuration en contexte d'IRA constituerait une agression rénale supplémentaire.<sup>36</sup> Cette théorie de l'épuration comme mécanisme aggravateur de l'IRA ou « artificial kidney induces acute kidney injury » a été évoquée dès les années 1990.<sup>37</sup> Récemment, cette thématique est associée au débat sur le timing de l'initiation que nous aborderons en suivant.<sup>36</sup>

#### **Mécanismes de l'effet délétère**

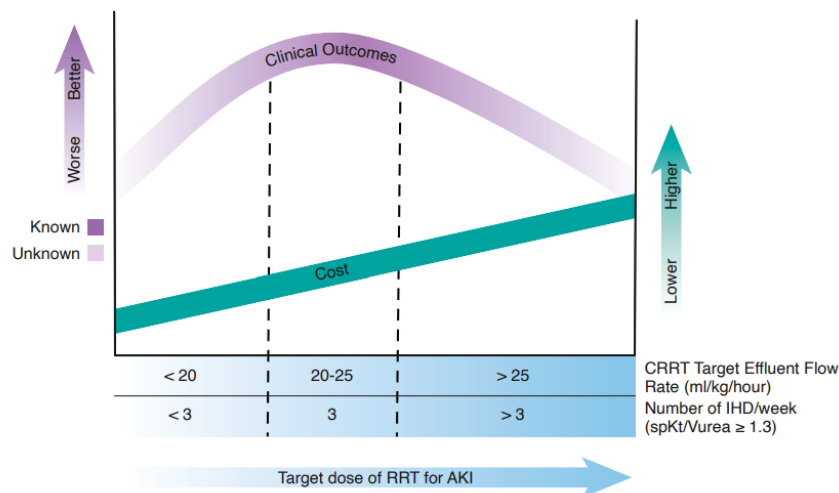
La mise en place d'une épuration est associée, quel que soit le mode d'épuration, à des hypotensions intradialytiques qui peuvent représenter des « seconds hits » rénaux et donc influencer la récupération.<sup>36,38</sup> Par ailleurs, la mise en place d'une circulation extracorporelle pourrait être associée à une production de facteurs inflammatoires dans une période déjà inflammatoire.<sup>39,40</sup>

Les analyses anatomopathologiques de rein post-mortem chez des patients épurés ont rapporté des zones focales récentes de nécrose tubulaire aiguë, alors que l'agression rénale s'était produite, il y a plusieurs semaines.<sup>37</sup> On retrouve, par ailleurs, des lésions tubulaires plus importantes que chez les patients non dialysés.<sup>41</sup>

#### **B. DOSE ET MODALITES D'EPURATION**

#### **La dose de l'épuration**

Une épuration à des doses plus intensives n'améliore pas la mortalité, les défaillances d'organes ou la récupération rénale<sup>42</sup>. En revanche, la réalisation de séances d'HDI fréquentes, par exemple 6 par semaine au lieu de 3, est associée avec une diminution de la récupération rénale.<sup>43</sup> Dans une méta-analyse, la dépendance à J28 à la dialyse était significativement plus importante dans le groupe de traitement intensif que dans le groupe standard.<sup>44</sup> De plus, des doses de dialyse plus élevées sont associées à un coût plus élevé et à une hypophosphorémie.<sup>45,46</sup>



**Figure 5.** Relation entre la dose d'épuration, les critères cliniques et le coût de l'épuration selon Clark et Viyajan<sup>47</sup>

### Le mode d'épuration

Le rôle du mode d'épuration dans la récupération rénale est sujet à débat. Historiquement, il a été considéré que l'hémodialyse intermittente était associée à un moins bon pronostic de récupération.<sup>48,49</sup> Cela a été ensuite contredit par des études prospectives observationnelles.<sup>50,51</sup> Ce bénéfice de l'épuration continue par rapport à l'intermittente pourrait néanmoins être retrouvé chez les patients avec une surcharge hydrique importante à l'initiation.<sup>49</sup> En 2022, une analyse secondaire des études AKIKI et IDEAL-ICU, met en avant des récupérations rénales et des mortalités similaires tout en suggérant que l'hémodialyse intermittente pourrait être associée à un gain de mortalité chez les patients les moins sévères.<sup>52</sup> Des essais contrôlés randomisés de grande ampleur sont en cours pour répondre à ce débat.

### **C. LE DEBAT SUR LE TIMING DE L'EPURATION**

La question de l'initiation de l'épuration extra-rénale au cours de l'IRA et particulièrement de l'IRA du choc septique est une question cruciale. Dès les années 1960-1970, des études observationnelles ont été réalisées avec des résultats contradictoires.<sup>53,54</sup> En 2012, les recommandations KDIGO, en se basant sur des études principalement observationnelles ont mis en avant une stratégie d'épuration relativement précoce.<sup>1,55,56</sup> Un sondage, réalisé en 2013 auprès de réanimateurs de 50 pays, mettait en avant une bonne

adhésion des réanimateurs à une stratégie d'épuration précoce avec notamment une mise en place d'épuration à partir de 6h de diurèse inférieure à 0,5ml/kg/h pour 75% d'entre eux.<sup>57</sup>

Les essais contrôlés randomisés ELAIN, AKIKIKI, IDEAL-ICU, STARRT-AKI sont venus ensuite répondre à ce débat. L'étude ELAIN a montré une différence en faveur d'une stratégie précoce mais au sein d'une population spécifique de réanimation chirurgicale, en particulier cardiaque.<sup>58</sup> Les études AKIKI, IDEAL-ICU et STARRT AKI ont ensuite permis de démontrer que la stratégie retardée :

- N'est pas associée à une augmentation de la mortalité<sup>59-61</sup>
- Diminue le nombre total de patients épurés<sup>59-61</sup>
- Pourrait améliorer la récupération rénale<sup>59,61</sup>
- Pourrait diminuer la survenue d'effets indésirables (dont les infections de cathéters)<sup>59,61</sup>

	ELAIN	AKIKI	IDEAL-ICU	STARRT AKI
<b>Design</b>	Un seul centre chirurgical Allemagne N= 231	Multicentrique France N=620	Multicentrique France N=488	Multicentrique International N=2927
<b>Sévérité IRA et critères d'EER précoce</b>	KDIGO 2 + NGAL >150ng/mL	KDIGO 3 Vasopresseurs et/ou Ventilation mécanique	RIFLE-F Choc septique	KDIGO 2 ou 3 En réanimation
<b>Début EER (Précoce vs Tardif)</b>	8 heures	6 heures vs 57 heures	12 heures vs 48 heures	12 heures vs 25 heures
<b>% de patients épurés (Précoce vs tardif)</b>	100% vs 91%	98% vs 51%	97% vs 62%	97% vs 62%
<b>Mortalité (Précoce vs tardif)</b>	90 jours 39% vs 54%	60 jours 49% vs 50%	90 jours 58% vs 54%	90 jours 44% vs 44%
<b>Résultat principal</b>	Diminution de la mortalité dans le groupe précoce a J90	Pas de différence de mortalité à J60	Pas de différence de mortalité à J90	Pas de différence de mortalité à J90
<b>Résultats secondaires</b>	Diminution de la durée d'épuration et de la durée d'hospitalisation dans le groupe précoce	Moins d'infection de KT et reprise de diurèse plus précoce dans le groupe tardif	Moins de jours d'EER et plus d'hyperkaliémie dans le groupe tardif	Moins de dépendance à la dialyse et moins de complication dans le groupe tardif
<b>Limites</b>	Monocentrique Petite taille Patients chirurgicaux Beaucoup de patients épurés	Uniquement patients KDIGO 3 HDI dans 50% des cas	Classification RIFLE utilisée Ouverte	Hétérogénéité des groupes Début EER à la discrétion des cliniciens

**Table 2.** Principales études sur l'initiation de l'épuration extra rénale ( précoce vs tardif)<sup>58-61</sup>

Dans ce contexte, l'étude AKIKI2 a étudié la possibilité d'une stratégie très retardée. Cette étude de cohorte est venue démontrer que retarder de manière plus importante l'initiation de la dialyse n'est pas associé à une diminution de jours sans EER mais, qu'au contraire, cela pourrait conduire à une augmentation de la mortalité.<sup>62</sup>

Au total, l'attitude qui semble actuellement la plus bénéfique est de retarder l'initiation de la dialyse en cas d'insuffisance rénale aiguë sauf en cas d'indications urgentes :

- Acidose métabolique sévère (pH < 7,15) malgré un traitement médical bien conduit
- OAP sévère réfractaire à un traitement médical
- Hyperkaliémie (K > 6 mmol/L) réfractaire à un traitement médical

AKIKI 2 nous rappelle, en revanche, qu'un retard excessif ne doit pas être réalisé en cas d'oligoanurie persistante (> 48h) ou d'élévation du taux de l'urée (> 40mmol/L).<sup>63,64</sup>

#### **4. LE SEVRAGE DE L'EPURATION EXTRA RENALE**

##### **A. DEFINITIONS**

Il n'existe malheureusement pas de définitions consensuelles de la récupération rénale ou de critères pour le sevrage de l'épuration extra-rénale.<sup>65</sup> Il est intéressant de noter que même la notion de sevrage n'est pas clairement définie. En effet, les recommandations KDIGO 2012 donnent une définition qui peut paraître subjective du sevrage :

« Discontinue RRT when it is no longer required, either because intrinsic kidney function has recovered to the point that it is adequate to meet patient needs, or because RRT is no longer consistent with the goals of care. (Not Graded) »<sup>1</sup>

Elles recommandent, en revanche, de rechercher des paramètres cliniques et des biomarqueurs pouvant guider le sevrage de l'épuration.<sup>1</sup>

Ce flou se retrouve également dans les grands essais randomisés sur l'initiation de l'EER. On remarque qu'ils présentent tous dans leurs protocoles des définitions différentes de la récupération rénale et des protocoles de sevrage différents. Ci-joint, un tableau présentant la multitude de définitions et de protocoles de sevrage proposés dans la littérature récente.

	Définition de la récupération rénale	Protocole de sevrage
<b>ELAIN</b>	Diurèse supérieure à 400mL/24h ou 2100mL avec diurétique Et clairance >20mL/min	Si la récupération rénale est constatée
<b>AKIKI</b>	Diurèse supérieure à 1000mL/24h ou 2000mL avec diurétique	Aucun
<b>IDEAL-ICU</b>	Diurèse supérieure à 1000mL/24h ou 2000mL avec diurétique	Si la récupération rénale est constatée
<b>STARTR AKI</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diminution de la créatinine sérique de <math>\geq 50 \mu\text{mol/L}</math>.</li> <li>2. Débit urinaire <math>&gt; 0,5 \text{ mL/kg/h}</math> au cours des 12 dernières heures.</li> <li>3. Le clinicien estime que la fonction rénale s'est suffisamment rétablie pour permettre le retrait de l'EER.</li> </ol>	A la discrétion du clinicien
<b>AKIKI 2</b>	<p>-Diurèse <math>&gt; 1000 \text{ ml}</math> par 24 heures ou <math>&gt; 2000 \text{ ml/}</math> par 24 heures avec un traitement diurétique Et sans initiation ou reprise d'une EER pendant au moins 7 jours.</p> <p>-Diminution spontanée de la créatinine sérique et absence de mise en route ou d'une EER pendant au moins 7 jours.</p>	<p>Diurèse 500 mL/24 h : envisagé</p> <p>Diurèse 1000mL/24h ou 2000mL/24h avec des diurétiques : recommandé</p>

**Table 3.** Définitions de la récupération rénale et des protocoles de sevrage selon les principales études sur l'initiation de l'épuration extra rénale<sup>58-62</sup>

## B. IMPACT DU SEVRAGE

De même que l'initiation de la dialyse, l'optimisation du sevrage de la dialyse présente de nombreux avantages. Nous avons déjà démontré que le recours à l'EER est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.<sup>34,55</sup> L'EER entraîne des complications, notamment des infections associées au cathéter, une thrombopénie, des saignements, une instabilité hémodynamique et un retard dans la récupération rénale, tout en représentant un coût et une charge de travail pour les équipes paramédicales et médicales.<sup>45,66,67</sup>

## C. UTILISATION DE LA DIURESE

La diurèse représente à ce jour le marqueur le plus utilisé dans les définitions et par les cliniciens en pratique. On observe néanmoins que les seuils utilisés varient de 400 mL/24h à 2000 mL/24h. Dans une analyse post hoc d'une étude d'observation prospective multicentrique, Uchino et Al ont montré que la diurèse était un critère efficace pour prédire le sevrage de la RRT avec une spécificité de 80,9% mais une sensibilité de 46,5% seulement

pour une diurèse de 400 ml/24h.<sup>68</sup> Dans une méta-analyse de plusieurs essais sur le sujet, la diurèse présente une sensibilité poolée de 0,66 et une spécificité de 0,77 pour prédire un succès de sevrage de la dialyse. Après le sevrage de la dialyse, la sensibilité et la spécificité ne sont pas modifiées.<sup>69</sup> De plus, il semble difficile d'appliquer un seuil lorsque des diurétiques sont utilisés, ce qui implique d'autres critères pour guider la décision du médecin.

#### **D. LA QUETE DES BIOMARQUEURS**

L'utilisation des biomarqueurs semble intéressante dans cette indication. La cystanine C a été le marqueur le plus étudié avec une sensibilité jusqu'à 0,95 dans une étude de Yang et une aire sous la courbe ROC ( AUROC ) jusqu'à 0,87 dans une étude de Zhang et al.<sup>70,71</sup> Une étude observationnelle prospective a montré un succès de sevrage de 80.9% en utilisant le dosage de la cystanine C, le groupe avec succès de sevrage présentait en outre une amélioration de la mortalité.<sup>72</sup> A noter que dans chacune des études, un seuil différent de cystanine C était utilisé.

Le NGAL a également été étudié avec une excellente sensibilité de 0,91 dans deux études mais une spécificité faible.<sup>73,74</sup>

Au total, les biomarqueurs semblent intéressants dans cette indication mais leur utilisation n'est pas développée en pratique.<sup>75</sup>

#### **E. LE DOSAGE DE LA CREATININE SANGUINE ET URINAIRE**

Le marqueur principal de la fonction rénale peut également être utilisé dans le sevrage de l'EER. Dans une étude, certes de faible effectif, la cinétique du DFG estimé était utilisée avec une AUROC de 0,87 qui augmentait à 0,93 quand elle était combinée avec la diurèse. A noter qu'en utilisant seulement le dosage de la créatinine, l'AUC était de 0,75.<sup>76</sup>

Le dosage de la créatinine urinaire est également intéressant dans cette indication. L'équipe de Viallet a démontré que le dosage de l'urée urinaire pouvait prédire un succès de sevrage dans les jours suivants le sevrage avec notamment une AUC de 0,86 à J1 du sevrage. En revanche, le jour du sevrage, l'AUC était seulement de 0,76 ce qui est limitant dans notre problématique.<sup>77</sup>

## F. LE DOSAGE DE L'UREE URINAIRE

### Métabolisme de l'urée

L'urée est une molécule issue du cycle de l'urée, décrit par Krebs à partir de deux noyaux ammoniacs et d'une molécule de dioxyde de carbone. C'est une molécule neutre, hautement soluble dans l'eau. Sa synthèse principalement hépatique. C'est un produit de dégradation des protéines.

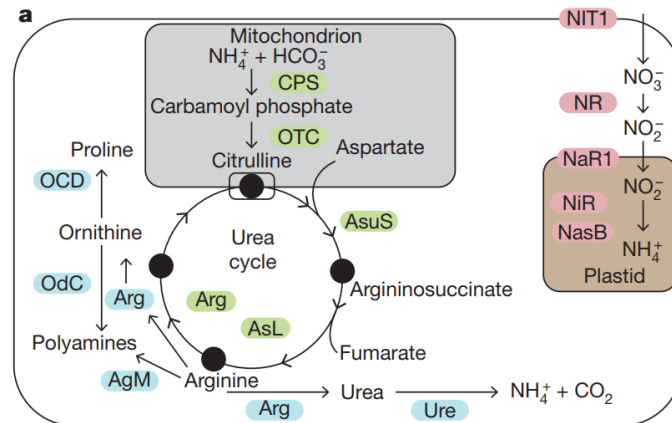


Figure 6. Cycle de l'urée<sup>78</sup>

L'élimination de l'urée est à 90% rénale, principalement glomérulaire mais, également, tubulaire.<sup>79</sup> De ce fait, l'urée est utilisée comme marqueur d'insuffisance rénale depuis des dizaines d'années via le dosage de l'urée sanguine ou blood urea nitrogen (BUN).<sup>80</sup>

Le dosage de l'urée urinaire est depuis longtemps utilisé pour orienter l'origine d'une insuffisance rénale aiguë entre une IRA rénale ou pré-rénale au travers de la fraction excrétée de l'urée (FeU).<sup>81</sup> En effet, l'urée est réabsorbée de manière passive dans le tubule proximal. Le tubule proximal est un lieu d'échange hydrique très important puisqu'il représente 2/3 des échanges hydriques et salés. Il est en première ligne en cas d'hypovolémie ou de souffrance tubulaire. Par ailleurs, l'urée est très présente au niveau médullaire qui est très sensible à l'hypoxie.<sup>79</sup>

A noter que ce paramètre est modifié en cas de situation de catabolisme protidique important comme les dénutritions ou les sepsis.

### Utilisation de la fraction excrétée de l'urée

Une FeU < 35% est associée à 98% de chance à une IRA pré-rénale selon une des études les plus anciennes.<sup>81,82</sup>

La FeU a plus récemment été utilisée pour essayer de pronostiquer si une IRA sera transitoire ou persistante. Une FeU < 40% est associée à une AKI-T dans une étude bordelaise de 2012, notamment en cas d'utilisation de diurétiques.<sup>83</sup> Ces résultats ont depuis été remis en cause dans d'autres études qui retrouvent une sensibilité faible ou non significative.<sup>84,85</sup>

### Utilisation dans le sevrage

Dans une étude de cohorte rétrospective de 66 patients, Aniort et Al ont étudié le Sevrage basé sur 3 paramètres :

- La diurèse
- La mesure de la concentration de l'urée urinaire
- Le calcul de l'Index d'excrétion de l'urée urinaire (IEUU) en mmol/kg/24H.

### **Index d'excrétion de l'urée urinaire (IEUU)**

$$IEUU \text{ (mmol/kg/24h)} = \frac{(\text{Urée urinaire (mmol/L)} * \text{diurèse journalière (L/24h)})}{\text{Poids (Kg)}}$$

La comparaison des différents paramètres montre que l'excrétion de l'urée urinaire semble être le plus intéressant (Se 89,2%, Spe 96,7%). L'AUROC de l'excrétion d'urée urinaire (0.96) supérieure à la diurèse (0.86) ou à l'urée urinaire (0.83) (p <0,01).<sup>86</sup>

Variables	UO >8.6 ml/kg/24 h	Uurea >148 mmol/L	eUrea >1.35 mmol/kg/24 h	P value
Sen, %	89.2 <sup>a</sup>	64.9 <sup>a</sup>	89.2 <sup>b</sup>	0.01
Spe, %	73.3 <sup>a</sup>	90.0 <sup>b</sup>	96.7 <sup>b</sup>	0.01
PPV, %	80.5 <sup>a</sup>	88.9 <sup>b</sup>	97.1 <sup>b</sup>	0.05
NPV, %	84.6	67.5	87.9	0.09
Accuracy, %	82.1 <sup>a</sup>	76.1 <sup>a</sup>	92.5 <sup>b</sup>	0.03

eUrea daily urinary urea excretion, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, Sen sensitivity, Spe specificity, UO urine output, Uurea urinary urea concentration

<sup>a,b</sup>Values are significantly different

**Figure 7.** Comparaison des valeurs pronostic de la diurèse, l'urée urinaire et l'Index d'excrétion de l'urée urinaire pour le sevrage de l'EER selon Aniort.<sup>86</sup>

Dans la méta-analyse de Katulka, c'est ce paramètre qui présente la meilleure AUROC à la fois parmi les critères cliniques, biologiques conventionnels et les biomarqueurs.<sup>69</sup>

C'est dans ce contexte que nous avons établi un protocole de sevrage basé sur cet index.

# **D-STOP: Before and after study on a protocol for weaning from renal replacement therapy in intensive care unit based on the urinary urea excretion index**

## **INTRODUCTION**

Acute Kidney Injury is one of the most frequent organ failure in the ICU: 60%, according to a large definition. The use of Renal Replacement Therapy (RRT) concerns around 13.5 % of all patients.<sup>3</sup>

Since five years, several large international prospective trial have been conducted to determine if a delayed strategy of RRT initiation could be beneficial when no life-threatening complications are present<sup>58-61</sup>. Except the ELAIN Trial who included cardiological-surgical patients, the other studies are favorable to a delayed strategy, that is not decreasing survival of patients while saving resources and use of RRT. Yet, a more delayed strategy do not confer additional benefit and was associated with potential harm.<sup>62</sup>

The use of RRT causes complications including catheter-associated infections, thrombopenia, hemodynamic instability, and delayed renal recovery, while it is too a cost and a workload for the paramedical and medical teams.<sup>45,66,67</sup> However, despite numerous prospective studies to decrease the initiation of RRT with delayed strategy, only a few try to optimize the liberation of RRT. In the precedent studies, the authors use different definitions for renal function recovery and different protocols for weaning of RRT (Comparison available in the complete introduction). At the same time the RRT independence definition has sensitive variation between 7 up to 28 days of RRT free days. This illustrates the lack of consensus guidelines and the necessity to use objective criteria.<sup>1,65</sup>

The most used criterion in the recent studies is the daily urine output, with important variations according to the studies (between >400ml/24h spontaneous to >2000mL with diuretics). In a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study, Uchino et Al find that daily urine output was an efficient criteria to predict the weaning of RRT with a specificity of 80,9% but sensitivity only at 46,5 % for an urine output at 400ml/24h.<sup>68</sup> Moreover, some difficulties appears to apply a cut-off when diuretics are used, involving other criteria to guide the physician decision. The biology has been used in two different ways: conventional biochemical dosage and biomarkers. Biomarkers as Cystanine C or NGAL seem promising

but not used in routine.<sup>73,74</sup> Within the conventional biochemical dosage, one of the most pertinent criteria is the urinary urea excretion index.

In a small population, Aniort et Al find that a urinary urea excretion index greater than 1.35 mmol/kg/24 h was a better marker of renal recovery for RRT weaning than urine output >8.6 ml/kg/24 h or urine urea >148 mmol/L with a sensitivity of 89,2% specificity of 96,7% and a Positive Predictive Value 97,1%.<sup>86</sup> This criteria presents the advantage to be individualized to the weight and urine output of the patient and to be less influenced by the use of diuretics.

In a large recent meta-analysis, Katulka et Al exposed that if urine output prior to discontinuation of RRT was the most-studied variable to predict RRT discontinuation (pooled sensitivity and specificity of 66.2% and 73.6%), the daily urine urea excretion index was the criteria with the best discrimination aptitude (AUROC 0,96).<sup>69</sup> This index have been used in our teams after reading these works.

In this context, we conducted a study to assess if the routine use of a weaning protocol with catheter withdrawal as soon as a urinary urea excretion index  $\geq 1.35\text{mmoL/kg/24h}$  is reached, increases the catheter-free days at 28 days from RRT initiation, compared with our previous practices.

## **METHODS**

### Study design:

D-Stop was a multicentric before and after study. The study includes two cohorts in two different periods. The retrospective cohort from October 2013 to October 2015 and the prospective cohort from September 2017 to October 2019.

The centers include 4 intensive care units, one medical ICU in the University hospital of Bordeaux and three medical and chirurgical care units in others hospital: Pau, Bayonne, Libourne ; all located in Nouvelle-Aquitaine, France.

The study was approved by the French commission for individual freedom “Comission Nationale des Libertés Individuelles (CNIL)” and the ethic committee of the intensive care unit French society “Société de réanimation en langue francaise (SRLF)”

The study was register in clinical trial gov: NCT03763188

### Participants:

Patient eligible were patient with more than 18 years with an AKI requiring renal replacement therapy in intensive care unit.

The inclusion criteria were:

- Acute kidney injury requiring RRT
- Daily urine output superior to 100ml/24 hours after RRT initiation on at least one day before death or discharge from hospital.

Exclusion criteria were:

1. Anuria from RRT initiation to death or discharge from hospital
2. Patient still with emergency RRT criteria on RRT supposed stop day:
  - Metabolic acidosis pH < 7,15, PCO<sub>2</sub> < 50mmHg
  - Acute lung pulmonary oedema (5l O<sub>2</sub> or 50% FiO<sub>2</sub> for SpO<sub>2</sub> > 95%) assess by trans-thoracic cardiac echography.
  - Potassium >5,5 after maximal medical treatment
3. Renal transplantation
4. Chronic renal failure on long-term dialysis or short-term dialysis initiation project (Arteriovenal fistula created)
5. Acute renal failure secondary to thrombotic microangiopathy, with plasma exchange
6. Acute renal failure secondary to an obstacle even if dialyzed
7. Decision of LATA (Limitation active therapeutics) including RRT
8. RRT for toxic cause without AKI (e.g.: lithium)

*\*No patient presented this criterion*

### Procedure:

In the prospective cohort, the following protocol was applicated:

- Daily dosage of Na, K, urinary urea, urinary creatinine from Day 1 (D1 or DR). Day 1 was the first day with a urine output superior to 100mL/24 hrs called diuresis recovery.
- Every day the urinary urea excretion index (UUEI) was calculated according to the following formula:

### **Urinary urea excretion index (UUEI)**

$$UUEI \text{ (mmol/kg/24h)} = \frac{(\text{Urinary urea (mmol/L)} * \text{Daily diuresis (L/24h)})}{\text{ICU entry weight (Kg)}}$$

- Stop RRT and catheter (KT) withdrawal when UUEI > 1,35mmol/kg/24h on withdrawal Day (Dw).
- Daily dosage of Na, K, urinary urea, urinary creatinine for three day following the withdrawal day ( Dw+1, Dw+2, Dw+ 3)

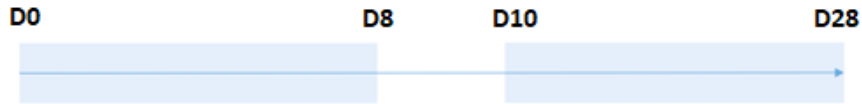
In the retrospective cohort, removal of catheter was at physician's discretion and without knowledge of the UUEI (anterior to the Aniot's study).<sup>86</sup> Data were collected on the hospital files.

### Outcomes

The primary outcome was the catheter-free days to 28 days from RRT initiation. We are interested in the number of days without catheter (KT) within 28 days after catheter placement (reduced time if death). For this analysis, we consider that:

- The time of observation ("T0") starts at the time of catheter placement
- If a patient has discharged from hospital before D28, we consider that we have the exhaustive information of catheter removal or death for all the subjects. For the subjects who were out of the hospital before D28, we checked that death or new renal replacement therapy didn't happen on the files of the hospital or by calling family physician if they never came back in hospital later.
- A reinstallation of catheter for technical or hygienic (replacement) purposes is obviously not considered as a removal
- A weaning failure is considered as a reinstallation within the 7 days following a removal
- If a subject has a catheter removal and then a reinstallation (even if the interval is less than 7 days), we will consider the number of real days without catheter for the main analysis.

A sensitivity analysis of the primary outcome is done: if a subject has a KT removal/reinstallation with an interval of less than 7 days (weaning failure) the days were counted differently. The days without catheter until reinstallation were then not count as catheter free days but as days with catheter.



**Figure 7.** Example of the analysis of the primary outcome in the main analysis and sensitivity analysis for patients who had a catheter reinstallation within 7 days after removal

*The patient has a catheter removal at D8 but a reinstallation at D10 until D28 (weaning failure)*

*In main analysis : we consider 2 catheter free days*

*In sensitivity analysis : we consider 0 catheter free days*

We perform one secondary analysis: a survival analysis. The primary event is the removal of first catheter within 28 days of placement. The competitive event preventing the main event from occurring are death with catheter within 28 days of catheter placement or hospital discharge with catheter or fistula (bridge to dialysis). The T0 is the date of catheter placement and censoring occurs at D28 of placement.

Secondary outcomes were:

- RRT resumption in the 4 weeks following the catheter withdrawal
- The rate of weaning failure defined as catheter reinstallation within 7 days
- Predictive factors for RRT resumption
- Time to diuresis recovery (DR) define by a diuresis >100ml/day
- Time to significant diuresis recovery (SDR) define by a diuresis >0,5mL/Kg/h
- Numbers of catheters used
- Duration and dose of RRT
- Protocol deviation in prospective cohort
- Number and delay of dialysis catheter infections, complications of RRT
- Length of stay in the ICU, duration of mechanical ventilation
- 28-day ICU mortality.
- Catheter infections and RRT complications
- Use of nephrotoxic and diuretic

We had only a few missing data, even in retrospective cohort. However, 12 patients without history of CKD had no creatinine baseline. After checking their medical records,

and calling their family physician, we consider that they had no CKD and affected them a theoretical GFR at 90ml/min.

### Statistical analysis

Baseline characteristics of the patients are expressed as number (percentage) for categorical data and as mean ( $\pm$ SD) and/or median (interquartile range). Categorical variables were compared with chi-squared or Fisher test as appropriate for most of them, except for data on mortality that were compared with log-rank test. Quantitative variables were compared with standard Student *t* test except for duration or delay where univariable quasi-poisson regression were used (quasi-poisson was used instead of Poisson regression initially planned because of overdispersion issue).

For the primary endpoint (catheter-free days at D28), we first used a Poisson regression model with offset term (to take into account that observation period may be different from one subject to another since some would die). For modeling of quantitative variables, we used fractional polynomials. As previously, Poisson adequation model was checked with the use of Pearson criterion ; because of overdispersion, we used Quasi-Poisson regression models with an offset term.

For this analysis we will have two analysis with one set of adjustments:

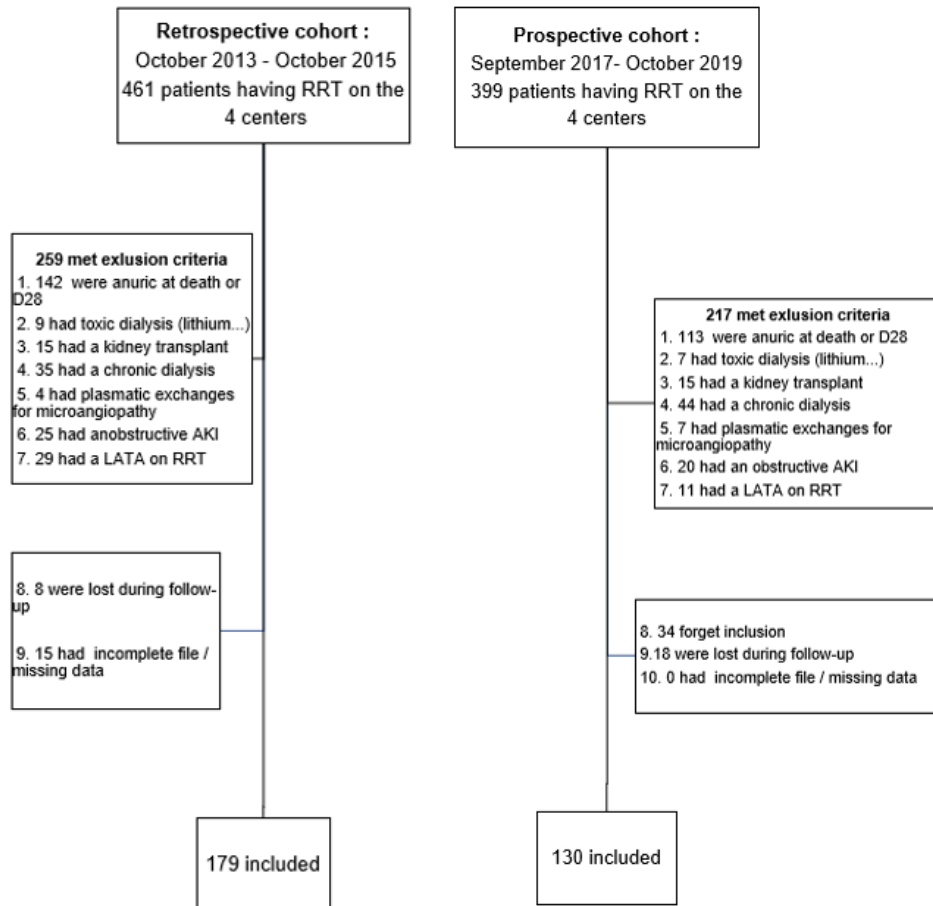
- Unadjusted analysis
- Adjusted analysis on one set of adjustments with following criterion: center, age, active neoplasia, immunodepression, CKD stage (stage 4 and 5 together), SOFA score at RRT initiation, KDIGO criterion diuresis at RRT initiation, KDIGO criterion creatinine at RRT initiation, nephrotoxic (From the beginning of AKI to weaning)

The same procedure was used for the sensitivity analysis.

Performed of survival analysis with the removal of a first catheter as the event of interest. As mortality or discharge with catheter represent competitive events, we studied the duration between catheter insertion and first removal with Aalen Johnson estimator, that take into account competitive risk and this duration was compared between the 2 periods with Gray's test (unadjusted analysis).

Analyses were performed using R version 4.2.0

## RESULTS



**Figure 8.** Flow chart

### Patient characteristics:

Both groups were similar for age and sex and present severe patient with numerous patients ventilated. At RRT initiation, the prospective cohort seems to present more severe patients with higher IGS2 at admission (66,7% vs 60,5%) vs and SOFA score (12,3% vs 11,3%). In the retrospective cohort, baseline serum creatinine and the number of patients with CKD were higher than in the prospective cohort (For CKD 4-5 : 11,7% vs 3,8%) . There were no differences between the non-nephrological co-morbidities. Patient from university hospital were more numerous in the prospective cohort than in the retrospective cohort (37,7% vs 22,3%).

Concerning the endpoints at RRT initiation, even if creatinine and KDIGO creatinine were similar between the two groups, KDIGO diuresis criterion was worse in the prospective cohort

	Retrospective cohort n=179	Prospective cohort n=130	P-value
Age (years)	66.7 (13)	66.4 (12.4)	0,85
Sex (Men)	126 (70,4%)	98 (75,4%)	0,33
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.1 (7,5)	30,0 (7,9)	0,87
Diabetes	64 (35,8%)	48 (36,9%)	0,83
Number of vascular diseases	0.6 (1)	0.48 (0.8)	0,27
Peripheral Arterial Obstructive Disease (PAOD).	22 (12,3%)	16 (12,3%)	0,996
Hypertension	107 (59,8%)	79 (60,8%)	0,86
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	34 (19%)	20 (15,4%)	0,41
Active neoplasia	21 (11,7%)	25 (19,2%)	0,07
Chronic hepatic disease	10 (5,6%)	11 (8,5%)	0,32
Immunosuppression	24 (13,4%)	9 (6,9%)	0,07
University hospital	40 (22,3%)	49 (37,7%)	0,003
IGS2 H48 entrée	60.5 (18,2)	66.7 (19,7)	0,005
SOFA at RRT initiation	11,3 (3,9)	12,3 (3,7)	0,021
Baseline serum creatinine (µmol/L)	115,5 (74,8)	95,6 (47,9)	0,0046
GFR by mdrd (ml/min)	74,2 (38,4)	80,7 (31,9)	0,107
No CKD or GFR Stade 1 – 2*	113 (63,2%)	98 (75,4%)	0,02
CKD Stade 3*	45 (25,1%)	27(20,8%)	
CKD Stade 4-5*	21 (11,7%)	5 (3,8%)	
KDIGO score	2,8 ( 0,4)	2,9 ( 0,4 )	0,798
KDICO creatinine score	2,6 (0,6)	2,6 (0,7)	0,942
KDIGO Diuresis score	2,3 (0,9)	2,7 (0,7)	<0,001
Creatinine at RRT initiation	388.2 (213,9)	390.3 (243,6)	0,937

\*Stade 1: GFR>90ml/min, 2: 89-60ml/min, 3: 59-30mL/min, 4: 29-15mL/min, 5: 0-14mL/min  
More details of nephropathy type available in the appendix (Table 9)

**Table 4, page:** Descriptive characteristics of patients enrolled in the cohort at baseline and at RRT initiation

#### Primary endpoint

The catheter free days median at day 28 were 16,5 (4,5-24) in the prospective cohort and 13 (0-21) in the retrospective cohort. Without adjustment, the proportion of days without KT is on average 1.17 times higher (or 17% higher) in the prospective group, compared to the retrospective group (p=0,04). After adjustment, the proportion of days without KT is on average 1.28 times higher (or 28% higher) in the prospective group, compared to the retrospective group (p=0,004)

	Catheter-free days at D28* Median (IQR) Mean (SD)	days at risk* Median (IQR)	ratio of catheter-free days on days at risk Median (IQR)	Unadjusted analysis		Adjusted analysis***	
				Ratio**(IC95%)	p-value	Ratio**(IC95%)	p-value
<b>Retrospective cohort (n=179)</b>	13 (0-21) 11,5 (9,9)	28 (26,5-28)	0,47 (0,35-0,76)	1,17 (1,01-1,36)	0,04	1,28 (1,08-1,52)	0,004
<b>Prospective cohort (n=130)</b>	16,5 (4,25-24) 14,3 (10,3)	28 (28-28)	0,63 (0,19-0,86)				

\* Maximum at D28

\*\* Ratio: It's the ratio of the proportions of number of catheter-free days on numbers of days in the risk period and depending on the cohort studied (retrospective vs prospective )

More details of the analysis of the primary outcome are available in the appendix (Table 10)

**Table 5.** Unadjusted and adjusted analysis of the primary outcome

Sensitivity analysis:

13 subjects had a catheter reinstallation after removal, including 8 during the 7 days of the removal who were then considered as a weaning failure. The sensitivity analysis shows a 27% difference between the two cohort, against 28% for the main analysis.

	Regression method	p-value	Ratio of proportions of days without KT/observation period*
<b>Adjusted analysis</b>	Poisson	<0,001	1,27 (1,18-1,27)
<b>Adjusted analysis</b>	Quasi-Poisson	0,007	1,27 (1,07-1,50)

\* if a subject has a KT removal/reinstallation with an interval of less than 7 days, it will be considered that he did not have a removal.

**Table 6.** Primary outcome with adjusted analysis on sensitivity analysis

Survival analysis:

Of the 309 subjects:

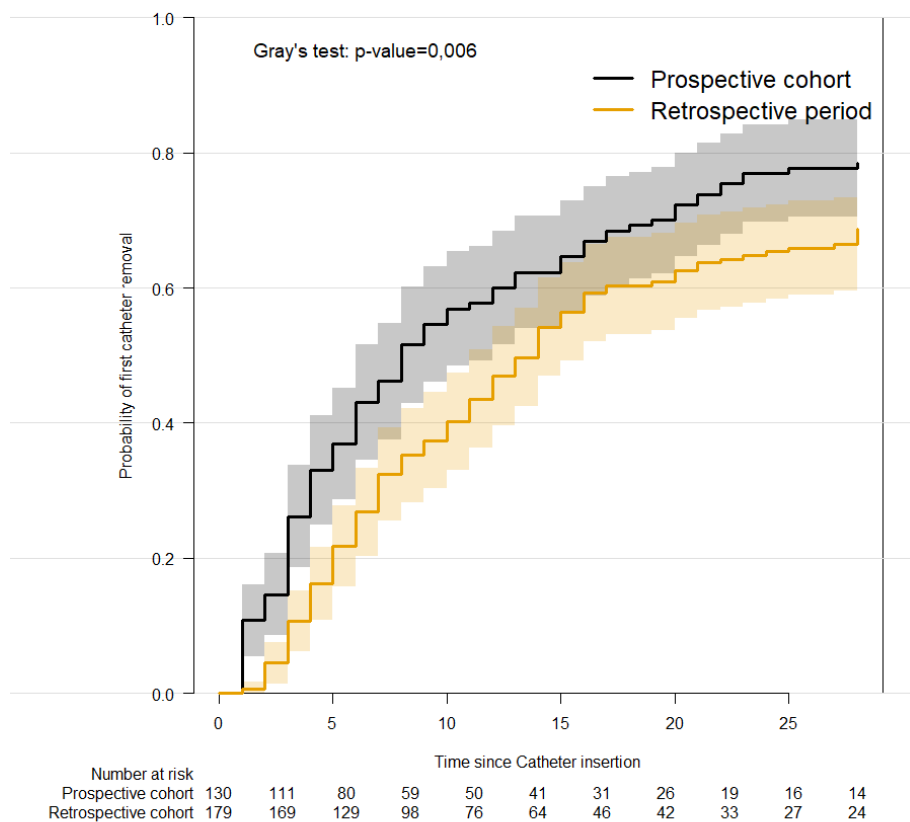
- 225 had a catheter withdrawal within D28, 123 (68,7%) in the retrospective cohort and 102(78,5%) in the prospective cohort.
- 49 died with their catheter, (34 (19,0%) in the retrospective cohort and 15 (11,5%) in the prospective cohort.
- 2 were discharged from hospital with a catheter before D28 (bridge to dialysis), both were in the retrospective cohort.
- 33 still had their first catheter at D28, (20 in the retrospective cohort (11,2%) and 13 (10%) in the prospective cohort

The Gray's test comparing shows a significant different between the curve:  $p=0.006$ . This is an unadjusted analysis.

For example, the probability of removing the catheter within the first 8 days is 52% in the prospective group and 35% in the retrospective group.

	Probability at D3	Probability at D7	Probability at D8	Probability at D14	Probability at D28
<b>Prospective cohort</b>	0,26	0,46	0,52	0,62	0,78
<b>Retrospective cohort</b>	0,11	0,32	0,35	0,54	0,68

**Table 7.** Survival analysis: probability of catheter removal according to the time since catheter in both cohorts



**Figure 9.** Allen Johnson survival analysis: catheter removal according to the time since catheter insertion in both cohorts.  $p=0,005$  according to Gray's test.

## Secondary outcomes

### *Amines and mechanical ventilation:*

Both groups present patient with severe shock under amines and with mechanical ventilation in majority. In the prospective cohort, patients were more numerous with noradrenaline (96,9% vs 81,6%). However, there were no differences in the doses of noradrenaline (1,2% vs 1,3%) and in duration of amines (9 vs 9,7 days).

### *Time between significant diuresis recovery and ablation:*

In this analysis, we exclude the patient who died with the catheter or who never remove the catheter (chronic dialysis). We categorized time between significant diuresis recovery (>0,5mL/kg/h) to catheter removal: negative, 0-3 days, 4-7 days, >7 days. The time was significantly lower in the prospective cohort for every category. Indeed, in the prospective cohort 17/114 patients (14,9%) had a KT removal before full diuresis recovery against 6/139 patients in the retrospective cohort (4,3%).

### *Time between last RRT and catheter removal:*

There was a significant difference on the time between last RRT and catheter removal, which was 3,4 days in the retrospective cohort against 1,9 days in the prospective cohort. ( $p < 0,001$ )

In contrast, there were no differences in the time between ICU entry and catheter placement.

### *RRT and catheter data*

Jugular access was preferred in the prospective cohort (66,2%) against femoral in the retrospective cohort (55,9%). Continuous epuration was more used than intermittent in both groups and one center only doesn't use intermittent dialysis. Heparin anticoagulation were the most used in both groups.

RRT duration and catheter used were similar in both groups. Infection rate was quite important in both groups without significant difference with 6 (4,6%) in prospective cohort and 4 (2,23%) in retrospective cohort. Complications rates were similar in both groups, details of complications are available in appendix (Table 11).

### *Weaning failure*

Only 8 patients had a weaning failure. The rate of weaning failure defined as catheter removal within 7 days was in the 1,7% in the retrospective cohort and 3,8% in the prospective cohort. There was no significant difference between the two groups. ( $p = 0,29$ ). Most of the

reinstallation were after day 4 of removal. Details for weaning failure are available in the appendix (Table 12).

#### *Mortality and renal prognosis*

ICU (26,3% in the retrospective cohort and 19,2% in the prospective cohort), Hospital, 28-day and 1 year mortality were similar in both groups. Creatinine at D28 (163,1  $\mu\text{mol/L}$  in the retrospective cohort and 157,9 $\mu\text{mol/L}$  in the prospective cohort) and 1 year were similar in both groups.

#### *Protocol deviation*

In the prospective group, 19 patients (15%) present a protocol deviation. No protocol deviation involves the pursuit of RRT. The most frequent reason for protocol deviation was a 24h late removal because of forgotten ionogram (8 patients). For 6 patients, catheter was removed before a UUEI  $>1,35\text{mmol/Kg/24h}$  for technical reason or suspected infection. Deviations for protocol failure are available in the appendix (Table 13).

#### *Nephrotoxics and diuretics:*

Most patients received diuretics during weaning period with important dose in both groups. Nephrotoxics were commonly found mostly aminosids and contrast produce. Details for nephrotoxics are available in the appendix (Table 14).

	Patients involved	Retrospective cohort n=179	Prospective cohort n=130	P-value
ICU stay (days)	309	21,2 (21,4)	23,4 (19,3)	<b>0,36</b>
Hospital stay (days)	309	44,5 (40,1)	44,4 (40,8)	<b>0,97</b>
Mechanical ventilation	309	146 (81,6%)	113 (86,9%)	<b>0,2</b>
Mechanical ventilation duration (days)	259	17,2 (17,9)	17,9 (13,6)	<b>0,53</b>
Amines (NAD/Dobutamine/Adrenaline)	309	147 (82,1%)	127 (97,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Noradrenaline	309	146 (81,6)	126 (96,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Maximal dose of NAD (µg/kg/min)	272	1,3 (1,3)	1,2 (1,3)	<b>0,639</b>
Duration of amines (days)	274	9,7 (12,8)	9 (8,2)	<b>0,15</b>
Recovery of diuresis (RD): > 100ml/day (days)	309	1.9 (6.1)	4.2 (7.4)	0,005
Recovery of significant diuresis (RSD): > 0,5ml/kg/h (days)	283	6,0 (9,1)	9,7 (11,7)	0,003
Use of diuretics*	309	122 (68,2%)	94 (72,3%)	0,43
Nephrotoxics*	309	112 (62,6%)	118 (90,8%)	<0,001
<b>Position of first catheter</b>	309			<0,001
<i>Jugular</i>		79 (44,1%)	86 (66,2%)	
<i>Femoral</i>		100 (55,9%)	44 (33,8%)	
Number of catheters in ICU	309	1.4 (1)	1.4 (0.8)	0,76
Time between last RRT and KT removal (days)	303	3,4 (3,4)	1,9 (1,9)	<0,0001
KT complications*	309	13 (7,26%)	8 (6,2%)	0,33
KT infection,	309	4 (2,23%)	6 (4,6%)	0,33
KT infection incidence, Infection/day with KT		1,6/1000 days	4,2/1000 days	
RRT duration at D28 (days)		9,3 (9,2)	9,1 (8,8)	<b>0,191</b>
<b>Dialysis modality</b>	309			<b>0,076</b>
<i>Continuous RRT</i>		105 (58,7)	70 (53,9%)	
<i>Intermittent hemodialysis</i>		38 (21,2%)	20 (15,4%)	
<i>Both</i>		36 (20,1%)	40 (30,77%)	
<b>Anticoagulation mode</b>				
<i>Heparin</i>	309	121 (72,9%)	73 (68,9)	<b>0,33</b>
<i>Citrate</i>		31 (18,7)	27 (25,5)	
<i>Both</i>		14 (8,4)	6 (5,7)	
RRT complications*	309	13 (7,3%)	8 (6,2%)	<b>0,702</b>
Weaning failure: catheter reinstallation and RRT within 7 days of first KT removal*	309	3 (1,7%)	5 (3,8%)	0,29
Protocol deviation*			19 (15%)	
<b>Time between recovery of significant diuresis (0,5ml/kg/h) and catheter removal</b>	244			<b>&lt;0,001</b>
<0 days		8 (6,1)	17 (13,1)	
0-3 days		27 (20,6)	64 (56,6)	
4-7days		56 (42,7)	21 (18,6)	
>7j days		40 (30,5)	11 (9,7)	
<b>Mortality</b>				
<i>ICU mortality</i>	309	47 (26,3%)	25 (19,2%)	<b>0,3</b>
<i>Day 28 mortality from T0</i>	309	47 (26,3%)	24 (18,5%)	<b>0,7</b>
<i>Hospital mortality</i>	309	59 (33%)	38 (29,2%)	<b>0,3</b>
<i>1 year mortality</i>	309	72 (40,2%)	52 (40%)	<b>0,7</b>
LATA	309	22 (12,3%)	21 (16,2%)	<b>0,33</b>
Creatinine D28	238	163,1 (133,7)	157,9 (102,6)	0,7†
Creatinine 1 year	155	145,3 (134,3)	95,2 (4,2)	0,002†

\*More details are available in the appendix (Table 11 to 14)

**Table 8. Secondary outcomes**

## DISCUSSION

In this observative study, we found that the use of a removal protocol using the UUEI increases the catheter free days to 28 days from initiation compared to an historical cohort.

The results of our study are consistent with the original study from Aniot et Al who found retrospectively a sensitivity of 89.2% and a specificity of 96.7% with a cut off eUrea >1.35 mmol/kg/24h.<sup>86</sup> The rate of weaning failure defined as catheter reinstallation within 7 days was comparable in both groups. Interestingly, this rate is close to the 96,7% specificity of the Aniot study and confirms the accuracy of the eUrea index.

The survival analysis shows a higher probability of catheter removal with two significantly different curves according to gray's test. The difference between the two curves appears from D3 and persists at D28. This difference is particularly noticeable at D8. Therefore, the time between diuresis recovery and catheter removal lights too that the UUEI seems to be effective early in the weaning. In the prospective cohort 14,9% of the patients had a catheter removal before having a significant diuresis recovery (superior to 0,5mL/kg/H) against 4,3% in the retrospective cohort. The results are consistent with firstly the results of the Aniot study and secondly with the meta-analysis of Katulka showing a pooled sensibility of 0,66 and a pooled specificity of 0,77 for diuresis.<sup>69,86</sup> Crossing the clinical information of diuresis with a biological information seems really promising. In an small study by Kim, the estimated GFR kinetics was used with an AUROC of 0.87 that increased to 0.93 when combined with diuresis.<sup>73</sup> This result confirms that UUEI index confers an additional information to diuresis which remains the most used variable by clinician for RRT weaning. Therefore, it seems that a diuresis threshold as proposed in the withdrawal protocols of diuresis initiation studies is not sufficient and relevant.<sup>59-62</sup> The index is only based on a routine chemical exam and two clinical data that are daily recorded in ICU (Diuresis and weight). So, it can be diffused and rapidly used in daily clinical practice and future trials.

The rate of complications, infections and duration of purification were similar in both groups. This illustrates that even if the catheter is removed earlier, the effect on secondary parameters remains to be specified. The retrospective nature of the data collection does not allow a perfect analysis of the data. Based on studies on the initiation of RRT, we can suppose that an early catheter removal is a first step to decreases the infectious rate who were comparable to litterature in our study.<sup>61,62,67</sup> However, in any case, the impact of a difference of 2.5 days without a catheter, as observed in our study, on an incidence of 4.2/1000 days of

catheterization (incidence in the prospective cohort) appears rather low. Is this negligible, however? One may also wonder whether the presence of the catheter encourages the clinician to dialyze more, or whether he simply keeps the catheter as a safety measure while waiting to confirm that there will be no need for new dialysis. The mean time to EER was near 9 days in both groups. The time from last dialysis to catheter removal was 1.9 days in the prospective group versus 3 days in the retrospective cohort, and the RRT times were comparable in the two groups. It can be assumed that the clinician in the retrospective period has a "wait-and-see" attitude towards dialysis, focusing on the resumption of diuresis. It's in that situation the UUEI could be interesting.

That questions are following the general trend that both timing and weaning of RRT must be optimized to decrease complications, save human and material resource and to improve renal recovery.<sup>36,66,67</sup>

Our study still presents limitations. First, it's an observational study with a comparison to an historical cohort. In the period between the two cohorts, AKIKI study has been realized on the timing of RRT initiation, while IDEAL-ICU study has been published during the inclusion of prospective cohort.<sup>59,60</sup> Clinician may have changed their practice. Patients in the prospective group appeared to be more severe, with higher SOFA, IGS2 scores and norepinephrine doses. In addition, the diuresis criterion of the KDIGO score at initiation was higher. Nevertheless, there were no differences in the time between entry into the intensive care unit and catheter placement between the two groups, which puts the impact of these studies on clinician's practices into perspective. We cannot rule out the possibility that the clinicians in the prospective study waited longer for a certain number of patients, who were never finally dialyzed and therefore never screened. In a purely theoretical way, we can suppose that if these patients are present in the retrospective group, they are less severe from a renal point of view and will therefore have a protective effect on the outcome. On the other hand, some results in the literature are in favor of a better renal recovery for patients dialyzed late, which would have a negative effect on the result we obtained.<sup>59-61</sup> This difference of severity between the two groups could explain the differences between the adjusted and unadjusted analyses that we present.

Second, the use of the protocol creates a bias. The clinician is forced to be interested in RRT weaning. One might assume that this favors catheter withdrawal over a clinician who is not interested in this issue. This effect could be described as a "halo effect", meaning that the effect does not come from the intervention but rather from what it concerns. This should be put into perspective for two reasons. The Anort study was not subject to this effect because it was retrospective and its results were consistent with ours.<sup>86</sup> Indeed, we can see that the

patients present shorter delays between resumption of diuresis and removal of the catheter, so we can suppose that the effect is due to the index and that the clinician did not remove the catheter at that moment because the diuresis did not seem sufficient.

Third, our main result is positive but in the seconds outcomes, we found no differences in catheter infections, dialysis duration or mortality. So, the clinical implication of the use of UUEI should be studied in others study.

Fourth, the prospective cohort presents 15% of protocol deviation. Most of the protocol deviation are represented by a 24h late removal because of forgotten ionogram an early removal before a UUEI  $>1,35\text{mmol/Kg}/24\text{h}$  for technical reason or suspected infection. So, the influence on the result may be limited and represent the daily practice.

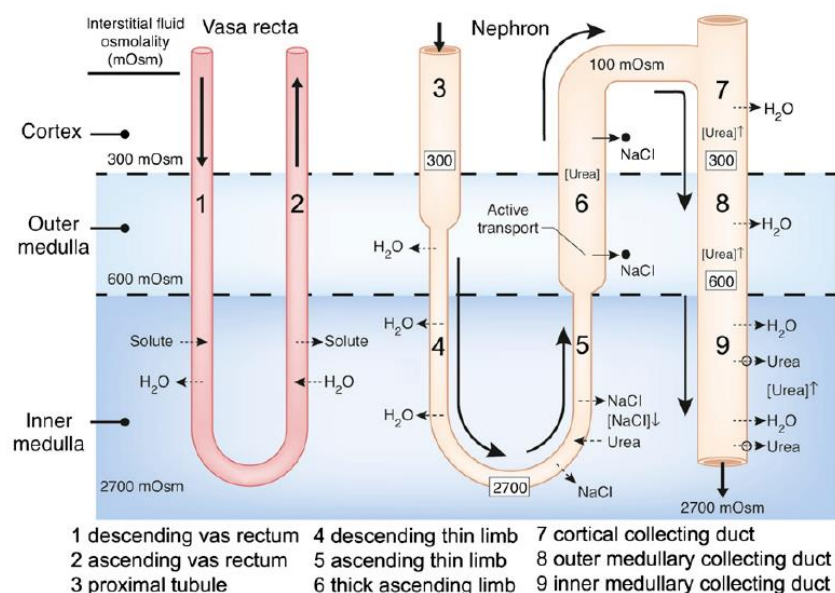
## **CONCLUSION**

This study shows that the use of a protocol based on the UUEI increases the catheter-free days from initiation to day 28 compared to a retrospective cohort. Given the study design, a randomized controlled trial should be conducted to confirm these results.

## DISCUSSION

Dans cette étude observationnelle, nous avons constaté que l'utilisation d'un protocole de sevrage utilisant l'IEUU augmente le nombre de jours sans cathéter à 28 jours de l'initiation par rapport à une cohorte historique.

Les résultats de notre étude sont cohérents avec l'étude originale d'Aniort et Al qui ont trouvé rétrospectivement une sensibilité de 89,2% et une spécificité de 96,7% avec un seuil d'urée > 1,35 mmol/kg/24h. Le taux d'échec de sevrage dans le groupe prospectif est de 3,9%, ce qui est à rapprocher à la spécificité de 96,7%.<sup>86</sup> Il est clair que l'urée présente un profil physiopathologique intéressant puisque principalement réabsorbé dans le cortex et la médulla externe. Elle va ensuite dans l'interstitium médullaire où elle joue un rôle dans les mouvements osmotiques et la formation de l'urine selon le mécanisme passif. Elle a donc un rôle précoce et primordial dans la formation de l'urine.<sup>87</sup>



**Figure 10.** Diagramme d'un vasa rectum et d'un néphron expliquant le mécanisme passif de formation d'un gradient osmotique selon Dantzler<sup>87</sup>

Si le taux d'échec de sevrage est plus faible dans le groupe rétrospectif ( non significativement), il faut remarquer que, du fait de la nature rétrospective, la précision des données est moindre. Il est parfois difficile de savoir si le retrait et la repose du cathéter quelques jours plus tard était un simple changement pour raison technique ou pour tentative de sevrage. Néanmoins, le taux était comparable dans les deux groupes.

L'analyse de survie montre une probabilité plus élevée de retrait du cathéter avec deux courbes significativement différentes selon le test de Gray. La différence entre les deux courbes apparaît dès J3 et persiste à J28. Cette différence est particulièrement marquante à J8.

Le temps entre la récupération de la diurèse et le retrait du cathéter montre que l'UUEI semble être efficace au début du sevrage. Dans la cohorte prospective, 14,9% des patients ont eu un retrait de cathéter avant d'avoir une reprise significative de la diurèse (supérieure à 0,5 mL/kg/H) contre 4,3% dans la cohorte rétrospective. Les résultats sont cohérents avec, d'une part, les résultats de l'étude d'Aniort et, d'autre part, avec la méta-analyse de Katulka qui montre une sensibilité groupée de 0,66 et une spécificité groupée de 0,77 pour la diurèse.<sup>69,86</sup> Croiser les informations cliniques de la diurèse avec des informations biologiques semble très prometteur. Dans une étude de Kim, la cinétique estimée du DFG a été utilisée avec une AUROC de 0,87 qui augmente à 0,93 lorsqu'elle a été combinée à la diurèse.<sup>72</sup>

Il semble donc qu'un seuil de diurèse, comme ce qui est proposé dans les protocoles de sevrage des études sur l'initiation de la diurèse, ne soit pas suffisant et pertinent. L'utilisation de l'UUEI est relativement simple, rapide et aisée. Elle repose sur un calcul à partir de deux paramètres cliniques mesurés quotidiennement en réanimation (poids, diurèse) et sur un dosage biologique de routine disponible en quelques heures dans la plupart des laboratoires.

Concernant l'épuration, on observe que les modalités et l'anticoagulation sont en majorité les mêmes, à savoir hémofiltration à l'héparine. L'HDI était disponible dans tous les centres sauf à Libourne. L'épuration continue était préférée dans le contexte aigu.

Il est intéressant de noter que le taux de complications, d'infections et la durée d'épuration étaient similaires dans les deux groupes. Cela illustre que, même si on retire plus tôt le cathéter, l'effet sur des paramètres secondaires reste à préciser. Le caractère rétrospectif du recueil ne permet pas d'analyser parfaitement les données. Sur la base des études sur l'initiation de l'EER, nous pouvons supposer qu'un retrait précoce du cathéter est une première étape pour diminuer le taux d'infection qui était élevé dans notre étude. Mais, dans tous les cas, l'impact d'une différence de 2,5 jours sans cathéter comme observée dans notre étude sur une incidence de 4,2 / 1000 jours de cathéter (incidence dans la cohorte prospective) apparaît plutôt faible. Est-il pour autant négligeable ? On peut également se demander si la présence du cathéter incite le clinicien à dialyser davantage ou simplement garde-t-il le cathéter comme sécurité en attendant de confirmer qu'il n'y aura pas de nécessité de nouvelle dialyse. Le délai moyen d'EER est proche de 9 jours dans les deux groupes. Le délai entre la

dernière dialyse et l'ablation du cathéter était de 1,9 jours dans le groupe prospectif contre 3 jours dans la cohorte rétrospective et les durées d'épuration étaient assez comparables dans les deux groupes. On peut donc supposer que le clinicien de la période rétrospective est dans une attitude « attentiste » vis-à-vis de la dialyse en se focalisant sur la reprise de diurèse. L'utilisation de l'index d'excrétion d'urée urinaire paraît particulièrement intéressant dans ce délai entre un début de reprise de diurèse et une diurèse qui commence à être importante.

D'autres études pourraient déterminer si la diminution du nombre de jours sans cathéter influencerait la durée de la RRT. Cette question suit la tendance de la littérature selon laquelle l'initiation et le sevrage de l'EER doivent être optimisés afin de réduire les complications, les ressources humaines et matérielles et d'améliorer la récupération rénale.

Concernant la mortalité et la récupération rénale, il n'y avait pas de différence jusqu'à un an de l'initiation.

Les néphrotoxiques étaient présents dans notre étude puisqu'ils concernaient 90,8% des patients dans le groupe prospectif et 62,9% dans le groupe rétrospectif. Cette différence semble surtout liée à une utilisation plus importante d'Aminoside. La littérature récente en faveur d'une toxicité faible voire inexistante des aminosides en dose unique a pu favoriser leur utilisation.<sup>88,89</sup> Cela permet de relativiser la différence entre les deux groupes tout en sachant que le résultat principal était ajusté sur l'utilisation de néphrotoxique.

A noter que les diurétiques n'ont pas été retenus comme néphrotoxiques au vu de la littérature et que leur utilisation était fréquente à des doses importantes dans les deux groupes (Appendix table 14).<sup>90,91</sup>

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude observationnelle avec une comparaison à une cohorte historique. Dans la période entre les deux cohortes, l'étude AKIKI a été réalisée sur le timing de l'initiation de la RRT, tandis que l'étude IDEAL-ICU a été publiée pendant l'inclusion de la cohorte prospective.<sup>59,60</sup> Les cliniciens ont peut-être changé leurs pratiques et certaines études suggèrent qu'une initiation tardive de l'EER peut améliorer la récupération rénale. Cela peut s'illustrer par le fait que l'état des patients du groupe prospectif paraissait plus grave, avec des scores SOFA, IGS2 et des doses de noradrénalines plus importantes. Par ailleurs, le critère diurèse du score KDIGO à l'initiation était plus élevé. Néanmoins, il n'y avait pas de différence dans la durée entre l'entrée en réanimation et la pose du cathéter entre les deux groupes, ce qui permet de relativiser l'impact de ces études sur les pratiques des cliniciens au moment de l'étude. Cependant, nous ne pouvons pas éliminer que les cliniciens de l'étude prospective aient attendu plus longtemps pour un certain nombre de patients, qui n'ont finalement jamais été épurés et n'ont donc jamais

été screenés. De manière purement théorique, on peut supposer que si ces patients sont en revanche présents dans le groupe rétrospectif, ils sont moins graves d'un point de vue rénal et auront donc un effet protecteur sur le résultat. En revanche, certains résultats de la littérature sont en faveur d'une meilleure récupération rénale pour les patients dialysés tardivement ce qui aurait un effet négatif sur le résultat obtenu.<sup>59-61</sup> Cette différence de sévérité entre les deux groupes pourrait expliquer la différence entre les analyses ajustées et non ajustées que nous présentons.

Deuxièmement, l'utilisation du protocole crée un biais. Le clinicien est obligé de s'intéresser au sevrage de la RRT. On pourrait supposer que cela favorise le retrait du cathéter par rapport à un clinicien qui ne s'intéressera pas à cette problématique. Cet effet pourrait être décrit comme « effet halo », c'est-à-dire que l'effet ne provient pas de l'intervention mais plutôt de ce qu'elle concerne. Il est à relativiser dans ce cas pour deux raisons. D'abord, l'étude d'Aniort n'était pas soumise à cet effet puisque rétrospective et retrouvait des résultats cohérents avec les nôtres.<sup>86</sup> Ensuite, on voit que les patients présentent des délais entre reprise de diurèse et ablation du cathéter plus courts : on peut donc supposer que l'effet est bien dû à l'index et que le clinicien ne retirait pas le cathéter à ce moment-là, car la diurèse ne lui semblait pas suffisante.

Troisièmement, comme décrit plus haut, notre résultat principal est positif mais dans les résultats secondaires, nous n'avons trouvé aucune différence dans les infections de cathéter, la durée de dialyse ou la mortalité. Ainsi, les implications cliniques de l'utilisation de l'UUEI devront être étudiées dans d'autres études.

Quatrièmement, la cohorte prospective présente 15 % de déviation du protocole (Appendix tableau 13). La plupart des déviations de protocole sont représentées par un retrait retardé de 24h en raison d'un ionogramme oublié, un retrait précoce avant un EEUI >1,35mmol/Kg/24h pour une raison technique ou une infection suspectée. Ainsi, l'influence sur le résultat paraît limitée et représente la pratique quotidienne.

## **CONCLUSION**

En conclusion, cette étude montre que l'utilisation d'un protocole basé sur l'IEUU augmente le nombre de jours sans cathéter de l'initiation au jour 28 par rapport à une cohorte rétrospective. On n'observe pas de différence sur les échecs de sevrage, ni sur les complications et les infections. En revanche, il se pourrait que ce marqueur soit particulièrement intéressant dans les phases précoces où la reprise de diurèse est faible et où le clinicien hésite à retirer le cathéter. Cependant, au vu de la méthodologie de l'étude, un essai contrôlé randomisé doit être réalisé pour confirmer ces résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Notice. *Kidney International Supplements* **2**, 1 (2012).
2. Chawla, L. S. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *CONSENSUS STATEMENT* 17.
3. Hoste, E. A. J. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* **41**, 1411–1423 (2015).
4. Kellum, J. A. *et al.* Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *JASN* **26**, 2231–2238 (2015).
5. Birkelo, B. C., Pannu, N. & Siew, E. D. Overview of Diagnostic Criteria and Epidemiology of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in the Critically Ill Patient. *CJASN* **17**, 717–735 (2022).
6. Libório, A. B., Leite, T. T., Neves, F. M. de O., Teles, F. & Bezerra, C. T. de M. AKI Complications in Critically Ill Patients: Association with Mortality Rates and RRT. *CJASN* **10**, 21–28 (2015).
7. Ranganathan, L., Nandagopal, N. & Annigeri, R. Comparison of Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with and without Sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine* **24**, 258–262 (2020).
8. Jiang, Y.-J. *et al.* Risk factors, clinical features and outcome of new-onset acute kidney injury among critically ill patients: a database analysis based on prospective cohort study. *BMC Nephrol* **22**, 289 (2021).
9. Melo, F. de A. F. *et al.* A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. *PLoS ONE* **15**, e0226325 (2020).
10. Metnitz, P. G. H. *et al.* Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients\*: *Critical Care Medicine* **30**, 2051–2058 (2002).
11. Gill, N., Nally, J. V. & Fatica, R. A. Renal Failure Secondary to Acute Tubular Necrosis. *Chest* **128**, 2847–2863 (2005).
12. Orieux, A., Boyer, A., Dewitte, A., Combe, C. & Rubin, S. Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs-réanimation et ses conséquences : mise au point. *Néphrologie & Thérapeutique* **18**, 7–20 (2022).
13. Ronco, C., Bellomo, R. & Kellum, J. A. Acute kidney injury. *The Lancet* **394**, 1949–1964 (2019).
14. Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H. & Kellum, J. A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International* **96**, 1083–1099 (2019).

15. Dobyas, D. C., Nagle, R. B. & Bulger, R. E. Hypovolemic models of acute tubular necrosis in the rat kidney. *Virchows Arch. B Cell Path.* **25**, 271 (1977).
16. Schrier, R. W., Shchekochikhin, D. & Ginès, P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **27**, 2625–2628 (2012).
17. Schrier, R. W. Acute Renal Failure and Sepsis. *The New England Journal of Medicine* **11** (2004).
18. Langenberg, C. *et al.* [No title found]. *Crit Care* **9**, R363 (2005).
19. Prowle, J. R., Molan, M. P., Hornsey, E. & Bellomo, R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: A pilot investigation\*. *Critical Care Medicine* **40**, 1768–1776 (2012).
20. Maiden, M. J. *et al.* Structure and Function of the Kidney in Septic Shock. A Prospective Controlled Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med* **194**, 692–700 (2016).
21. Philipponnet, C. *et al.* Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* **79**, 10 (2013).
22. Gomez, H. *et al.* A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: Inflammation, Microcirculatory Dysfunction, Bioenergetics, and the Tubular Cell Adaptation to Injury. *Shock* **41**, 3–11 (2014).
23. De Backer, D. *et al.* Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intensive Care* **1**, 27 (2011).
24. Yang, L., Besschetnova, T. Y., Brooks, C. R., Shah, J. V. & Bonventre, J. V. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* **16**, 535–543 (2010).
25. Hsiao, H.-W. *et al.* The Decline of Autophagy Contributes to Proximal Tubular Dysfunction During Sepsis. *Shock* **37**, 289–296 (2012).
26. Venkatachalam, M. A., Weinberg, J. M., Kriz, W. & Bidani, A. K. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *JASN* **26**, 1765–1776 (2015).
27. Forni, L. G. *et al.* Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med* **43**, 855–866 (2017).
28. Ferenbach, D. A. & Bonventre, J. V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol* **11**, 264–276 (2015).
29. Coca, S. G., Singanamala, S. & Parikh, C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International* **81**, 442–448 (2012).

30. Ishani, A. *et al.* Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *JASN* **20**, 223–228 (2009).
31. Gammelager, H. *et al.* Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care* **17**, R145 (2013).
32. Fiorentino, M. *et al.* Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. *PLoS ONE* **13**, e0198269 (2018).
33. Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Bihorac, A., Hoste, E. A. J. & Chawla, L. S. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med* **195**, 784–791 (2017).
34. Elseviers, M. M. *et al.* Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* **14**, R221 (2010).
35. Bouchard, J. *et al.* A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *CJASN* **10**, 1324–1331 (2015).
36. Benichou, N., Gaudry, S. & Dreyfuss, D. The artificial kidney induces acute kidney injury: yes. *Intensive Care Med* **46**, 513–515 (2020).
37. Conger, J. D. Does Hemodialysis Delay Recovery from Acute Renal Failure? *Seminars in Dialysis* **3**, 146–148 (2007).
38. Uchino, S. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* **294**, 813 (2005).
39. Anders, H.-J. Immune system modulation of kidney regeneration—mechanisms and implications. *Nat Rev Nephrol* **10**, 347–358 (2014).
40. Gutierrez, A., Alvestrand, A., Wahren, J. & Bergström, J. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney International* **38**, 487–494 (1990).
41. Lerolle, N. *et al.* Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* **36**, 471–478 (2010).
42. Palevsky, P. M. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *Advances in Chronic Kidney Disease* **20**, 76–84 (2013).
43. Vijayan, A., Delos Santos, R. B., Li, T., Goss, C. W. & Palevsky, P. M. Effect of Frequent Dialysis on Renal Recovery: Results From the Acute Renal Failure Trial Network Study. *Kidney International Reports* **3**, 456–463 (2018).
44. Wang, Y. *et al.* Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2017) doi:10.1093/ndt/gfx308.
45. Klarenbach, S. *et al.* Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *Int J Technol Assess Health Care* **25**, 331–338 (2009).

46. Bellomo, R., Kellum, J. A. & Ronco, C. Acute kidney injury. *The Lancet* **380**, 756–766 (2012).
47. Clark, E. G. & Vijayan, A. Intensive RRT for AKI: Dial Down Your Enthusiasm! *Kidney360* 10.34067/KID.0000972022 (2022) doi:10.34067/KID.0000972022.
48. Wald, R. *et al.* The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-Term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study\*. *Critical Care Medicine* **42**, 868–877 (2014).
49. SWING *et al.* Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* **33**, 773–780 (2007).
50. Liang, K. V. *et al.* Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *CJASN* **11**, 30–38 (2016).
51. OUTCOMEREA Study Group *et al.* Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* **42**, 1408–1417 (2016).
52. Gaudry, S. *et al.* Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies. *Crit Care* **26**, 93 (2022).
53. Parsons, F. M., Hobson, Shirley M., Blagg, C. R. & McCracken, B. H. OPTIMUM TIME FOR DIALYSIS IN ACUTE REVERSIBLE RENAL FAILURE. *The Lancet* **277**, 129–134 (1961).
54. Kleinknecht, D., Jungers, P., Chanard, J., Barbanel, C. & Ganeval, D. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney International* **1**, 190–196 (1972).
55. Bagshaw, S. M. *et al.* Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of Critical Care* **24**, 129–140 (2009).
56. Shiao, C.-C. *et al.* Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* **13**, R171 (2009).
57. Legrand, M., Darmon, M., Joannidis, M. & Payen, D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* **39**, 101–108 (2013).
58. Zarbock, A. *et al.* Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**, 2190 (2016).
59. Gaudry, S. *et al.* Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* **375**, 122–133 (2016).

60. Barbar, S. D. *et al.* Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* **379**, 1431–1442 (2018).
61. The STARRT-AKI Investigators. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* **383**, 240–251 (2020).
62. Gaudry, S. *et al.* Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* **397**, 1293–1300 (2021).
63. Wu, H. & Chinnadurai, R. Indications and timing of renal replacement therapy initiation in the intensive care unit: An updated review. *RSAJ* **18**, (2022).
64. Li, X., Liu, C., Mao, Z., Li, Q. & Zhou, F. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care* **25**, 15 (2021).
65. Kelly, Y. P., Waikar, S. S. & Mendu, M. L. When to stop renal replacement therapy in anticipation of renal recovery in AKI: The need for consensus guidelines. *Semin Dial* **32**, 205–209 (2019).
66. Shingarev, R., Wille, K. & Tolwani, A. Management of Complications in Renal Replacement Therapy: COMPLICATIONS IN RENAL REPLACEMENT THERAPY. *Seminars in Dialysis* **24**, 164–168 (2011).
67. Hoste, E. A. J. Effect of Nosocomial Bloodstream Infection on the Outcome of Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Treated with Renal Replacement Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* **15**, 454–462 (2004).
68. Uchino, S. *et al.* Discontinuation of continuous renal replacement therapy: A post hoc analysis of a prospective multicenter observational study\*: *Critical Care Medicine* **37**, 2576–2582 (2009).
69. Katulka, R. J. *et al.* Determining the optimal time for liberation from renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis (DOnE RRT). *Crit Care* **24**, 50 (2020).
70. Yang, T. *et al.* Biomarkers upon discontinuation of renal replacement therapy predict 60-day survival and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury: Biomarkers upon discontinuation of RRT. *Hemodialysis International* **22**, 56–65 (2018).
71. Zhang, Z., Xu, X., Ni, H. & Jin, N. Serum Cystatin C is Associated with Renal Function Recovery in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Nephron Clin Pract* **122**, 86–92 (2013).
72. Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K. & Kim, S. W. A Prospective Observational Study on the Predictive Value of Serum Cystatin C for Successful Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney Blood Press Res* **43**, 872–881 (2018).

73. Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K. & Kim, S. W. A Prospective Observational Study on the Predictive Value of Serum Cystatin C for Successful Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney Blood Press Res* **43**, 872–881 (2018).
74. Chen, X. *et al.* The Effect of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the Discontinuation of Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Blood Purif* **48**, 10–17 (2019).
75. Schifffl, H. & Lang, S. M. Current Approach to Successful Liberation from Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Severe Acute Kidney Injury: The Quest for Biomarkers Continues. *Mol Diagn Ther* **25**, 1–8 (2021).
76. Yoshida, T. *et al.* Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. *Nephrology* **24**, 287–293 (2019).
77. Viallet, N. *et al.* Daily urinary creatinine predicts the weaning of renal replacement therapy in ICU acute kidney injury patients. *Ann. Intensive Care* **6**, 71 (2016).
78. Allen, A. E. *et al.* Evolution and metabolic significance of the urea cycle in photosynthetic diatoms. *Nature* **473**, 203–207 (2011).
79. *Urea Transporters*. vol. 73 (Springer Netherlands, 2014).
80. Baum, N., Dichoso, C. & Eugene, C. BLOOD UREA NITROGEN AND SERUM CREATININE; 6 (1975).
81. Carvounis, C. P., Nisar, S. & Guro-Razuman, S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney International* **62**, 2223–2229 (2002).
82. Lima, C. & Macedo, E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Disease Markers* **2018**, 1–7 (2018).
83. Dewitte, A. *et al.* Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *Journal of Critical Care* **27**, 505–510 (2012).
84. Pons, B. *et al.* Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care* **17**, R56 (2013).
85. Darmon, M. *et al.* Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care* **15**, R178 (2011).
86. Aniort, J. *et al.* Daily urinary urea excretion to guide intermittent hemodialysis weaning in critically ill patients. *Crit Care* **20**, 43 (2016).
87. Dantzler, W. H., Layton, A. T., Layton, H. E. & Pannabecker, T. L. Urine-Concentrating Mechanism in the Inner Medulla: Function of the Thin Limbs of the Loops of Henle. *CJASN* **9**, 1781–1789 (2014).

88. Germovsek, E., Barker, C. I. & Sharland, M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* **102**, 89–93 (2017).
89. Goodlet, K. J., Benhalima, F. Z. & Nailor, M. D. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **63**, 9 (2019).
90. Jeon, J. Association between diuretics and successful discontinuation of continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. 10 (2018).
91. Patschan, D., Patschan, S., Buschmann, I. & Ritter, O. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press Res* 8 (2019).

## APPENDIX

	Retrospective cohort	Prospective cohort
Patient with nephropathy (All CKD stage)	111 (62%)	98 (75,4%)
Unspecified or unknown nephropathy	31 (17,3%)	12 (9,2%)
Glomerular nephropathy	27 (15,1%)	12 (9,2%)
Vascular nephropathy	9 (5%)	6 (4,6%)
Hereditary nephropathy	0 (0%)	0 (0%)
Tubulointerstitial nephropathy	2 (1,1%)	2 (1,5%)
Other nephropathy	3 (1,7%)	0 (0%)

**Table 9.** Nephropathy type

	Regression method	$\beta$ and IC 95% period associated	p-value	Ratio of proportions of days without KT/observation period	Pearson/ddl ratio
<b>Unadjusted analysis</b>	Poisson	0,16 (0,01;0,22)	<0,0001	1,17 (1,10 ;1,25)	5.7
<b>Unadjusted analysis</b>	Quasi Poisson	0,16 (0,01 ;0,30)	0,041	1,17 (1,01 ;1,36)	NA
<b>Adjusted analysis</b>	Poisson	0,25 (0,18-0,32)	<0,0001	1,28 (1,19-1,38)	5,3
<b>Adjusted analysis</b>	<b>Quasi Poisson</b>	<b>0,24 (0,08-0,41)</b>	<b>0,004</b>	<b>1,28 (1,08-1,52)</b>	<b>NA</b>

**Table 10.** Calculation of the primary outcome according to the different adjusted and unadjusted regression methods

	Retrospective cohort	Prospective cohort
<b>Complications</b>	<b>14 (7,8%)</b>	<b>8 (6,2%)</b>
Minor bleeding	4 (2,2%)	1 (0,8%)
Major bleeding	1 (0,6%)	1 (0,8%)
Catheter thrombosis	5 (2,8%)	2 (1,5%)
Local complication	0 (0%)	0 (0%)
heparin-induced thrombocytopenia	3 (1,7%)	2 (1,5%)
Citrate complication	0 (0%)	1 (0,8%)
Other	1 (0,6)	1 (0,8%)

**Table 11.** RRT complications (Infections excepted)

	Retrospective cohort	Prospective cohort
<b>Reasons</b>	<b>3 (1,7%)</b>	<b>5 (3,9%)</b>
Encephalopathy	1	0
Fluid overload	1	2
New septic shock	1	0
Anuria	0	1
Urea	0	2
<b>Days after removal</b>		
0-3	1	1
4-5	0	2
6-7	2	2

**Table 12.** Reasons and time to reinstallation in case of weaning failure

	Prospective cohort
<b>Protocol deviation in prospective cohort</b>	<b>19 (15%)</b>
1. Removal 24-48h before threshold (catheter dysfunction or infection suspected)	6 (31,6)
2. Removal 24h late because forgotten ionogram, no RRT	8 (42,1%)
3. Removal 48h late because forgotten ionogram, no RRT	1 (5,3%)
4. Removal 24h late for anticoagulation reason, no RRT	2 (10,5%)
5. Removal 24h late by medical choice (caution), no RRT	2 (10,5%)
6. No removal for RRT pursuit	0 (0%)

**Table 13.** Protocol deviation reasons

	Retrospective cohort	Prospective cohort
Use of diuretics	122 (68,2%)	94 (72,3%)
Maximal dose of furosemide, <i>mean</i>	217,4 (246,8)	247,8 (238,4)
Nephrotoxic	112 (62,6%)	118 (90,8%)
Aminosids	84 (46,9%)	100 (76,9%)
Vancomycin	15 (8,4%)	10 (7,7%)
Iodinated contrast media	54 (30,2%)	76 (58,4%)
Antivirals	10 (5,6%)	8 (6,2%)
Others (Non-steroidal anti-inflammatory drugs...)	5 (2,8%)	3 (2,3%)

**Table 14.** Use of diuretics and nephrotoxic

### Alternative analysis of primary outcome:

We are interested in the number of days with KT within 28 days of KT placement (reduced if death or hospital discharge).

For this analysis, we consider:

- if hospital discharge before D28, we will count as observation period the time between KT insertion and hospital discharge (must be the period actually observed and we do not need to consider that we have exhaustive information of KT insertion or death for all subjects after hospital discharge).
- if a subject has a KT removal/reinstallation (even if the interval is less than 7 days) we will consider the number of "real" days without KT
- The observation time ("T0") starts at the KT insertion

Statistics:

- Poisson regression with offset term (observation period (different from one subject to another because some will die or leave hospital)
- Modelling of quantitative variables: use of fractional polynomials
- Verification of the adequacy of the model by the Pearson/ddl ratio: if overdispersion (ratio >2) then use of a Quasi-Poisson model

	Regression method	$\beta$ and IC 95% period associated	p-value	Ratio of proportions of days without KT/observation period	Pearson/ddl ratio
Adjusted analysis	QuasiPoisson	-0,26(-0,41;-0,11)	0,0006	0,77 (0,66-0,89)	NA

**Table 15.** Alternative analysis of primary outcome

## **Titre : D-STOP : Etude avant-après sur un protocole de sevrage de l'épuration extra-rénale en réanimation basé sur l'index d'excrétion urée urinaire**

**Résumé :** Contrairement à l'initiation de l'épuration, le sevrage de l'épuration présente un manque de définition consensuelle et de critères prédictifs validés. Le critère le plus utilisé actuellement, la diurèse, manque de sensibilité et de spécificité. L'index d'excrétion urée urinaire calculé à partir de l'urée urinaire du poids et de la diurèse journalière semblent particulièrement intéressants. Il a cependant uniquement été étudié de manière rétrospective. Nous étudions son utilisation dans un protocole de sevrage dans une étude avant-après multicentrique avec une cohorte prospective et une cohorte rétrospective.

Le résultat principal est le nombre médian de jours sans cathéter à J28 qui était de 16,5 (4,5-24) dans la cohorte prospective et de 13 (0-21) dans la cohorte rétrospective. La différence entre les deux groupes selon un modèle ajusté est de 28% ( $p=0,004$ ). Une analyse de survie a été réalisée et le test de Gray comparant les deux courbes de l'analyse de survie montrait une différence significative ( $p=0,006$ ). Il n'y avait pas de différences sur les échecs de sevrage, les complications, la mortalité et les infections. En revanche, il se pourrait que ce marqueur soit particulièrement intéressant dans les phases précoces où la reprise de diurèse est faible.

Cette étude montre que l'utilisation d'un protocole basé sur l'UUEI augmente le nombre de jours sans cathéter de l'initiation à J28 par rapport à une cohorte rétrospective. Au vu de la méthodologie de l'étude, un essai contrôlé randomisé doit être réalisé pour confirmer ces résultats.

**Mots clés :** Insuffisance rénale aiguë, réanimation, épuration extra-rénale, sevrage, Index d'excrétion d'urée urinaire

## **Title: D-STOP: Before and after study on a protocol for weaning from renal replacement therapy in intensive care unit based on the urinary urea excretion index**

**Abstract:** Unlike initiation of renal replacement therapy, weaning from RRT presents a lack of consensus definition and validated predictive criteria. The most used criterion at present, diuresis, has moderate sensitivity and specificity. Among the biological criteria that have been studied, the urinary urea excretion index calculated from the weight of urine urea and the daily diuresis seems particularly interesting. However, it has only been studied retrospectively. We study it in a withdrawal protocol in a prospective versus retrospective multicenter cohort.

The primary outcome is the median number of catheter-free days at D28, which was 16.5 (4.5-24) in the prospective cohort and 13 (0-21) in the retrospective cohort. The difference between the two groups in an adjusted model was 28% ( $p=0.004$ ). A survival analysis was performed and the Gray's test comparing the two curves of the survival analysis showed a significant difference ( $p=0.006$ ). There were no differences in weaning failure, complications, mortality, and infections. This marker could be particularly interesting in phases when the recovery of diuresis is early and when the clinician hesitates to remove the catheter.

This study shows that the use of a UUEI-based protocol increases the number of catheter free days from initiation to day 28 compared to a retrospective cohort. Given the study design, a randomized controlled trial should be conducted to confirm these results.

**Keywords:** Acute renal failure, Intensive care unit, Extra renal replacement therapy, Weaning, Urinary urea excretion index