




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# La dose de dialyse en réanimation : existe-t-il vraiment un idéal ?

## *Dose of dialysis in intensive care unit*

C. Ridel<sup>a,\*</sup>, M.C. Balde<sup>a</sup>, E. Rondeau<sup>a</sup>, C. Vinsonneau<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Urgences néphrologiques et transplantation rénale, hôpital Tenon, AP–HP, université Paris VI, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>b</sup> Service des brûlés, CHU de Cochin, AP–HP, université Paris V, Paris, France

Reçu le 30 mars 2009 ; accepté le 6 mai 2009

Disponible sur Internet le 29 mai 2009

### MOTS CLÉS

Agression rénale aiguë ;  
Dose de dialyse ;  
Dialysance ionique ;  
Hémodialyse intermittente ;  
Hémofiltration continue ;  
Insuffisance rénale aiguë

### KEYWORDS

Acute kidney injury;  
Acute renal failure;

**Résumé** La mortalité élevée et la faible récupération de la fonction rénale chez les patients instables présentant une agression rénale aiguë en réanimation restent un problème majeur. Différentes techniques d'épuration extrarénale (EER) sont utilisées : l'hémo(dia)filtration veino-veineuse continue (HFc ou HDFc), l'hémodialyse prolongée ou intermittente (SLED ou HDI). La méthode d'EER ne semble pas influencer le pronostic. En revanche, la dose d'EER a montré un bénéfice sur la survie des patients de réanimation avec une insuffisance rénale aiguë. Cependant, l'impact de cette dose d'épuration reste controversé. Après une lecture attentive des dernières études réalisées, aucune conclusion définitive ne peut être tirée. Le concept large de la dose de dialyse appliquée à l'insuffisance rénale aiguë n'est pas sans poser problème. Les mesures classiques de dose de dialyse Kt/V pour les techniques diffusives ne sont pas appropriées. La dialysance ionique, un nouvel outil de mesure non invasif de la dose de dialyse, devrait être évaluée. Dans ces temps de controverse, il nous semble important de ne pas conclure trop rapidement suite aux dernières études négatives sur l'impact de la dose d'EER. Nous recommandons encore l'application d'une dose d'épuration en HFc de 35 ml/kg par heure, en HDF de 42 ml/kg par heure et en HDI d'un Kt/V hebdomadaire de plus de 5,8. Les prochaines études sont attendues avec impatience pour déterminer la dose optimale d'épuration à proposer en réanimation.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** The high mortality rate and low level of renal function recovery among critically ill patients suffering from acute kidney injury (AKI) remains a major problem. Different techniques of renal replacement therapy (RRT) can be performed in intensive care unit: continuous veno-venous hemo(dia)filtration (CVVH or CVVHDF), sustained low efficiency dialysis (SLED) and

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.ridel@tnn.aphp.fr (C. Ridel).

Dose of dialysis;  
Intermittent  
hemodialysis;  
Continuous  
hemofiltration;  
Ionic dialysance

intermittent hemodialysis (IHD). It does not appear that the method used influence the prognosis. The dose of RRT has shown an improvement of survival in critically ill patients with AKI. However, the impact of dialysis dose in RRT remains controversial. After a careful review of recent studies, definitive conclusions cannot be drawn. The broad concept of RRT dose applied to AKI can lead to many problems. Conventional measures of dialysis dose  $Kt/V$  for diffusive techniques are not appropriate. The ionic dialysance, a non-invasive measurement of the dose of dialysis, should be assessed. In these times of controversy, we suggest great attention not to quickly conclude from the light of recent negative studies on the impact of the RRT dose. We recommend the same application of RRT dose in CVVH (35 ml/kg per hour), CVVHDF (42 ml/kg per hour) and IHD (week  $Kt/V > 5.8$ ). Next studies are eagerly awaited to determine the optimal dose of RRT in intensive care.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Chacun a raison de son propre point de vue, mais il n'est pas impossible que tout le monde ait tort.*  
Gandhi.

les objectifs de dose à recommander à la fois en HDFc ou en HDI.

## Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un facteur indépendant de mortalité présent chez 6% des patients admis en réanimation [1]. La cause la plus fréquente de ces IRA reste la nécrose tubulaire aiguë consécutive à un état de choc ou en postopératoire. Elle nécessite la mise en œuvre dans 70% des cas d'une technique d'épuration extrarénale (EER). L'hémo(dia)filtration continue (HDFc) reste la technique la plus souvent employée dans près de 80% des cas. L'hémodialyse intermittente (HDI) peut également être appliquée à condition que les paramètres de prescription soient adaptés [2]. L'IRA en réanimation est responsable d'une importante mortalité de l'ordre de 60% et d'une dépendance à la dialyse chez 13% des survivants à leur sortie de l'hôpital [1]. Il apparaît donc primordial pour la survie et le devenir sans séquelles rénales des patients, d'améliorer la prise en charge de l'IRA en réanimation. Après une longue controverse, il est maintenant établi que la technique d'EER utilisée, qu'elle soit continue ou intermittente, ne va pas modifier le pronostic si elle est bien appliquée [3]. Plusieurs voies de recherche sont alors proposées pour réduire les agressions rénales : l'amélioration des phénomènes de bio-incompatibilité avec notamment l'utilisation d'une anticoagulation par le citrate [4], l'optimisation de la tolérance des séances d'ERR [2]. Il existe également tout un champ d'investigation qui s'intéresse à la qualité de l'épuration sanguine. La notion de dose de dialyse est connue depuis de nombreuses années chez les patients dialysés chroniques. Plusieurs études ont démontré une corrélation entre la survie des patients hémodialysés chroniques et la qualité de l'épuration apportée par la dialyse. L'application du concept de dose de dialyse appliquée à l'IRA n'est pas sans poser des questions. Le bénéfice attendu n'est pas le même entre un patient instable de réanimation comparé à un patient en hémodialyse chronique. La dose de dialyse semble jouer un rôle sur le pronostic des patients de réanimation [5]. Cependant, de nombreux débats font rage actuellement pour connaître les moyens de la mesurer avec certitude et

## Concept de la dose de dialyse

Chaque thérapeutique, afin d'être applicable et bénéfique, doit être quantifiable et mesurable. Ainsi, la mesure du résiduel plasmatique permet d'adapter la posologie d'un antibiotique afin d'atteindre une efficacité clinique maximale. De même, au cours de l'EER, on cherche à mesurer la dose de dialyse afin de pouvoir apprécier l'efficacité de l'épuration.

## Notion de clairance et urée plasmatique

Par analogie avec les reins natifs, on utilise le concept de clairance pour quantifier l'efficacité de l'épuration. La clairance, exprimée en millilitres par minute (ml/min), correspond pour une molécule donnée, à son élimination totale dans un volume plasmatique en fonction du temps. La molécule utilisée pour évaluer la clairance des systèmes d'EER est l'urée plasmatique, marqueur habituel du catabolisme azoté. L'urée est une petite molécule hydrosoluble non liée aux protéines, très diffusible au niveau cellulaire mais également au niveau des membranes de dialyse ou d'hémofiltration. Son dosage plasmatique est simple, reproductible et peu coûteux. Même si l'urée est peu toxique par elle-même, son taux plasmatique reflète le catabolisme protidique et donc les déséquilibres métaboliques pouvant survenir. Ainsi, le taux d'urée plasmatique chez les patients dialysés chroniques est corrélé aux complications cliniques et à la survie [6,7]. Le même constat a été fait, il y a plusieurs années, par Kleinknecht et al. [8] dans le cadre de l'IRA où le pronostic des patients en réanimation était meilleur lorsque l'urée plasmatique était inférieure à 33 mmol/l.

Ainsi, la mesure de la clairance de l'urée (K) a été prise comme une référence pour évaluer l'efficacité de l'EER, que ce soit pour l'hémofiltration ou l'hémodialyse. L'utilisation de l'urée pour mesurer la clairance comporte plusieurs inconvénients. Elle a pour rôle de représenter, à elle seule, le reflet des autres toxines urémiques. Or, il s'agit d'une petite molécule et son épuration ne reflète

pas l'épuration des autres toxines de poids moléculaire plus élevé ou partiellement fixées aux protéines plasmatiques [9]. Les mécanismes conduisant à l'intolérance urémique sont bien trop complexes pour être résumés à une seule molécule. De plus, lors de l'IRA en réanimation, le taux de génération de l'urée peut être modifié par une production azotée variable dans le temps. Sa répartition peut être également perturbée en raison d'une inadéquation des débits régionaux chez les patients en défaillance multiviscérale.

L'urée reste tout de même la molécule de référence mais elle doit être davantage considérée comme un « pis-aller » que comme le marqueur idéal de l'efficacité de l'EER.

### Clairance (K) et dose de dialyse (Kt, Kt/V)

La clairance de l'urée (K, ml/min) va permettre d'apprécier l'efficacité de l'épuration instantanée, c'est-à-dire à un instant « t » au cours d'une séance d'EER. Elle ne reflète pas l'ensemble du transfert de masse de l'urée pour l'ensemble de la séance. Même si la clairance de l'urée reste stable au niveau du système d'EER, l'élimination de l'urée va dépendre de la concentration de l'urée plasmatique qui va varier au cours du temps.

La clairance d'une molécule donnée dépend de son poids moléculaire, de sa capacité à diffuser au travers de la membrane d'EER, et de la modalité de transfert employée (diffusif ou convectif). Par ailleurs, le débit de pompe sanguin, le débit du dialysat et/ou de l'ultrafiltration et les caractéristiques de la membrane (surface, coefficient de perméabilité) influencent cette clairance.

La notion d'intensité de dialyse ou dose de dialyse peut être définie par le produit de la clairance (K) multiplié par le temps (t). Ainsi, le Kt (exprimé en ml ou litre) correspond à la dose totale d'épuration, c'est-à-dire au transfert de masse dans un intervalle de temps donné, par exemple, pour l'ensemble d'une durée de séance d'EER. Il convient donc d'être vigilant quant à l'interprétation du Kt. En effet, si le K est très élevé avec un temps diminué, le transfert de masse a été rapide et les rééquilibrations de l'urée au sein de l'organisme n'ont pas eu le temps de s'effectuer. Au contraire, lorsque le K est faible mais avec un temps d'EER prolongé, les phénomènes de rééquilibration ont pu se produire. Pour une même mesure de Kt, l'épuration de l'urée a été plus efficace lorsque le temps est suffisamment long pour permettre ces phénomènes de rééquilibration. Le temps d'épuration (t) représente ainsi une variable indépendante qui influence la morbidité des patients hémodialysés.

Le produit Kt est une mesure brute et n'est pas normalisé en fonction du poids du patient ou du volume dans laquelle se dilue l'urée plasmatique (V). Ainsi, la notion de Kt/V, initialement exploitée en dialyse chronique s'est étendue à la dialyse aiguë afin de normaliser la dose de dialyse. En hémofiltration, la normalisation de la dose s'effectue avec le poids du patient, exprimée habituellement en ml/kg par heure.

### Comment mesurer la dose de dialyse en pratique ?

Des outils de mesure simples et reproductibles doivent être disponibles pour permettre la quantification de l'EER à partir

de la clairance de l'urée. La mesure de la dose de dialyse paraît assez simple en HFc mais est plus complexe en HDI.

### Mesure de la dose de dialyse en hémodiafiltration continue

Pour être rigoureux, on ne devrait pas parler de dose de dialyse en HFc car les modalités de transfert sont essentiellement convectifs (gradient de pression) et non diffusifs (gradient de concentration). On devrait parler au mieux de dose d'épuration. Cependant, par usage, on s'autorise à parler de dose de dialyse (sous-entendu dose d'épuration) en hémofiltration.

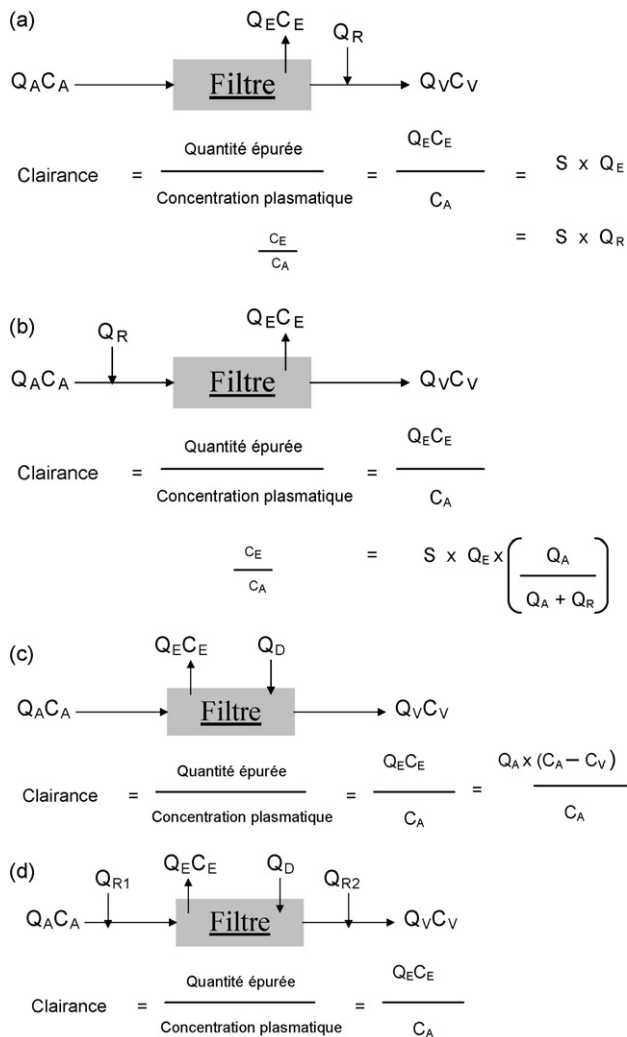
La quantification de l'épuration en HFc est simple car la dose d'ultrafiltration délivrée correspond à la clairance de l'urée au cours des 24 heures. Elle correspond en fait à la quantité de solution de réinjection perfusée qui est rapportée en fonction du poids pour s'exprimer en ml/kg par heure. Lorsque l'on réalise une réinjection en postdilution (Fig. 1a), la clairance de l'urée dépend directement du débit de réinjection car le coefficient de diffusibilité, appelé coefficient de Sieving, pour l'urée est maximal et proche de 1.

En hémofiltration avec le mode prédilution (Fig. 1b), le sang avant son passage dans la membrane de filtration est dilué par le soluté de réinjection. On peut estimer que si l'on souhaite suivre les recommandations pour une hémofiltration de 35 ml/kg par heure en postdilution, on devrait pour obtenir la même clairance de l'urée, avoir une réinjection de 42 ml/kg par heure en prédilution. On évalue à ces niveaux de réinjection, une perte d'efficacité de l'ordre de 20% de la prédilution comparée à la postdilution. Ainsi, plus la réinjection est importante, et plus le facteur de dilution des molécules contenues dans le plasma sera important et diminuera ainsi l'efficacité de l'épuration.

En HDFc (Fig. 1d), la mesure de la clairance de l'urée est plus complexe, car ce mode d'EER associe à fois le transfert convectif et diffusif. Ainsi, si l'on augmente le transfert convectif au-delà d'un certain seuil, de l'ordre de 35 ml/kg par heure, le transfert diffusif sera négligeable pour apporter une efficacité d'épuration supplémentaire. Il est très difficile en HDFc de déterminer la dose de dialyse avec certitude.

### Mesure habituelle de la dose d'épuration en hémodyalyse et limites d'utilisation

La quantification de l'épuration en hémodyalyse est plus complexe qu'en hémofiltration (Fig. 1c). Le mode de transfert est essentiellement diffusif, c'est-à-dire selon un gradient de concentration à travers une membrane semi-perméable. La mesure de ce transfert varie en fonction du poids moléculaire et des caractéristiques du soluté (charge électrique, fixation aux protéines plasmatiques...). La membrane de dialyse aura également un rôle dans ce transfert pour un soluté donné en fonction de la taille des pores (coefficient de tamisage), de ses caractéristiques électrostatiques, et de sa surface d'échange. Il est ainsi difficile d'envisager de manière simple la mesure du passage des solutés du sang vers le dialysat car trop de facteurs modifiant ce transfert rentrent en jeu.



**Figure 1** a : hémofiltration continue en postdilution avec un débit artériel ( $Q_A$ , ml/min) et veineux ( $Q_V$ , ml/min) d'un soluté avec une concentration dans la ligne artérielle ( $C_A$ ) et veineuse ( $C_V$ ). L'ultrafiltration correspond au débit effluent ( $Q_E$ , ml/min) d'un soluté de concentration effluent ( $C_E$ ). La réinjection est effectuée en postdilution selon un débit  $Q_R$ . Pour les solutés ayant un coefficient de Sieving proche de 1, correspondant à une grande diffusibilité transmembranaire comme l'urée, l'épuration dépend directement du débit effluent ( $Q_E$ ) ou de réinjection ( $Q_R$ ) en l'absence de perte de poids ; b : hémofiltration continue en prédilution avec un débit artériel ( $Q_A$ , ml/min) et veineux ( $Q_V$ , ml/min) d'un soluté avec une concentration dans la ligne artérielle ( $C_A$ ) et veineuse ( $C_V$ ). L'ultrafiltration correspond au débit effluent ( $Q_E$ , ml/min) d'un soluté de concentration effluent ( $C_E$ ). La réinjection est effectuée en prédilution selon un débit  $Q_R$ . L'efficacité de l'épuration n'est plus directement corrélée au débit effluent ( $Q_E$ ) mais diminuée par le débit de réinjection en prédilution ( $Q_R$ ) en fonction du débit artériel ( $Q_A$ ) ; c : hémodialyse avec un débit artériel ( $Q_A$ , ml/min) et veineux ( $Q_V$ , ml/min) d'un soluté avec une concentration dans la ligne artérielle ( $C_A$ ) et veineuse ( $C_V$ ). Le transfert des solutés à travers la membrane se fera selon un gradient de concentration (diffusion) avec un débit dialysat ( $Q_D$ , ml/min) à l'entrée et un débit effluent ( $Q_E$ , ml/min) avec une concentration du soluté ( $C_E$ ) à la sortie. L'efficacité

Pour tenter de mesurer ce transfert, on va distinguer deux moyens pour apprécier la dose d'épuration en hémodialyse : la quantification directe, rarement utilisée et la quantification indirecte habituellement mesurée en routine.

La quantification directe apprécie l'épuration d'une molécule donnée à travers une membrane d'hémodialyse. On distingue ainsi la clairance du dialyseur, correspondant au  $Kt/V$  prescrit, mesurée in vitro en fonction du débit sanguin de la pompe artérielle du générateur et des caractéristiques de la membrane fournies par le fabricant. Il existe également des mesures in vivo, appelées clairance réelle du dialyseur, correspondant au  $Kt/V$  délivré, qui nécessitent des prélèvements plasmatiques dans les lignes artérielles et veineuses ou du dialysat pour être réalisées. La clairance effective en hémodialyse prend en considération les phénomènes de recirculation au niveau de l'abord vasculaire et cardiopulmonaire, correspondant au  $Kt/V$  réel. Par exemple, pour obtenir une clairance effective de l'urée, *Gold standard* de la dose épurée en hémodialyse, il faut recueillir l'ensemble du dialysat et faire un dosage de l'urée. On peut de cette manière déterminer l'index d'élimination de l'urée (*Solute Removal Index* ou SRI) sous la forme du produit  $Kt$  et déterminer avec exactitude la dose de dialyse. Cependant, cette mesure est fastidieuse et n'est pas réalisable en pratique courante.

Compte tenu de ses difficultés de réalisation, la mesure de la dose de dialyse est habituellement effectuée par une méthode de quantification indirecte. Cette mesure est réalisable sans réaliser de prélèvement du dialysat. La quantification indirecte évalue les variations du stock d'urée de l'organisme sans s'intéresser directement à l'épuration liée au système d'hémodialyse. La mesure la plus simple correspond au pourcentage du taux de réduction de l'urée (TRU), rapport de l'urée plasmatique du début et de fin de séance. Cependant, le TRU comporte de nombreux inconvénients : cette mesure ne prend pas en considération l'effet rebond de l'urée en fin de séance, ni la fréquence et la durée des séances. Par ailleurs, les variations volémiques pouvant survenir en cours de séance peuvent modifier sa concentration. Il s'agit d'une première approche de la dose de dialyse mais qui n'est pas suffisante. C'est pour cette raison, qu'à partir d'une population de patients dialysés chroniques, des cinétiques de modélisation mathématique de diminution de

de l'épuration n'est plus dépendante d'un seul facteur facilement quantifiable mais sera fonction du transfert diffusif ; d : hémofiltration continue en prédilution ( $Q_{R1}$ ) ou en postdilution ( $Q_{R2}$ ) avec un débit artériel ( $Q_A$ , ml/min) et veineux ( $Q_V$ , ml/min) d'un soluté avec une concentration dans la ligne artérielle ( $C_A$ ) et veineuse ( $C_V$ ). Le transfert des solutés à travers la membrane se fera non seulement selon un gradient de concentration (diffusion) avec un débit dialysat ( $Q_D$ , ml/min) à l'entrée et un débit effluent ( $Q_E$ , ml/min) avec une concentration du soluté ( $C_E$ ) à la sortie, mais également selon un gradient de pression (convection) en fonction du débit de réinjection en prédilution ( $Q_{R1}$ , ml/min) et/ou en postdilution ( $Q_{R2}$ , ml/min). Ainsi, plus on augmente les débits de réinjection, plus on renforce les transferts convectifs en diminuant ainsi les transferts diffusifs.

l'urée plasmatique au cours de séance d'hémodialyse ont été développées. Il s'agit de formules logarithmiques qui prennent en considération l'urée en début et fin de séance en intégrant le volume de distribution de l'urée (V) et le temps de dialyse (t). Le Kt/V ainsi obtenu est très largement utilisé en dialyse chronique. Des recommandations émises par la National Kidney Foundation aux États-Unis préconisent une dose minimale de dialyse Kt/V de 1,4 ou un TRU de 70% ([www.kidney.org](http://www.kidney.org)).

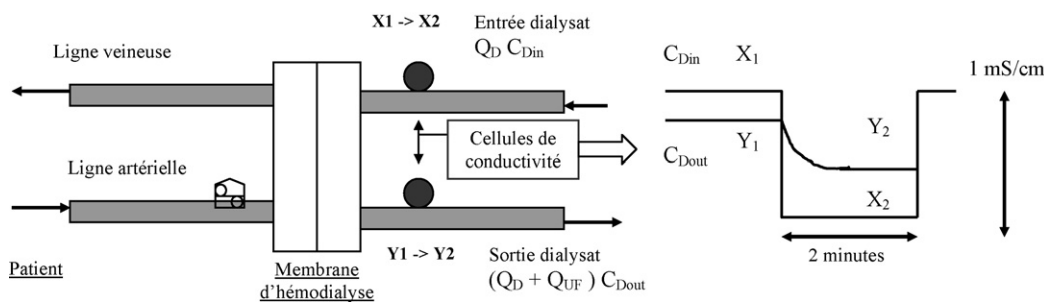
Cependant, ces recommandations ne sont pas validées pour la dialyse de l'IRA. En effet, le volume de distribution de l'urée pour les patients de réanimation n'est pas appréciable de manière simple. De plus, il est très variable du fait d'une surcharge hydro-sodée fréquemment rencontrée liée à l'augmentation de la perméabilité capillaire secondaire à l'inflammation. Il a été démontré que le volume de distribution de l'urée était supérieur au volume d'eau totale chez le patient multidéfaillant [10]. Ainsi, on comprend bien que les formules logarithmiques Kt/V intégrant le volume de distribution de l'urée ne sont pas applicables en réanimation. De plus, la séquestration d'urée dans certains territoires de l'organisme liée à l'inhomogénéité des débits sanguins régionaux perturbe la cinétique de transfert de l'urée en cours de séance. Cela explique que les phénomènes de rebond, c'est-à-dire la sortie de l'urée de ces territoires en fin de dialyse, soient plus importants chez le patient multidéfaillant. L'urée plasmatique peut augmenter jusqu'à 45% dans les heures qui suivent la fin de la séance [11]. Par ailleurs, les mesures Kt/V logarithmiques et du TRU sont des mesures rétrospectives et ne font seulement que l'estimation de la clairance réelle et non effective car elle ne considère pas la recirculation. Ainsi de nombreuses études ont montré une différence nette entre la dose prescrite et la dose effective réellement délivrée.

Malgré ces différentes limitations pour l'utilisation de ces paramètres de dose de dialyse, le Kt/V et le TRU restent encore largement utilisés en hémodialyse aiguë, faute d'autres paramètres de mesures disponibles.

### La dialysance ionique en hémodialyse aiguë

Un nouveau paramètre de mesure pour accéder à une quantification directe devait donc être trouvé pour s'affranchir du volume de distribution de l'urée, prendre en compte

les caractéristiques du patient (recirculation, séquestration d'urée...), et être au mieux directement disponible en cours de séance (Fig. 2). Cela est désormais possible grâce à la mesure de la dialysance ionique. Cette mesure est disponible sur la plupart des générateurs actuels et ne nécessite aucun consommable supplémentaire. Elle est réalisée à intervalle régulier de 15 à 30 minutes en cours de séance. La mesure de la dialysance ionique correspond à une variation de la conductivité du sodium dans le dialysat à l'entrée de la membrane (delta C<sub>din</sub>) avec une mesure des variations de la conductivité à la sortie de la membrane (delta C<sub>dout</sub>). À partir d'une formule mathématique, on obtient la mesure de la dialysance ionique, équivalent à la clairance du sodium. On arrive ainsi à quantifier le transfert de sodium qui variera en fonction des caractéristiques de la membrane et du patient, notamment avec la prise en considération de la recirculation au niveau de l'abord vasculaire et cardiopulmonaire. L'urée étant assimilée à une petite molécule, son transfert transmembranaire est proche de celui du sodium. Plusieurs études en dialyse chronique ont ainsi permis de mettre en évidence une excellente corrélation entre la clairance de l'urée (K) et la mesure de la dialysance ionique [12,13]. Une étude récente a validé la mesure de la dialysance ionique également en réanimation en comparant cette mesure à celle de l'index d'élimination de l'urée à partir du recueil du dialysat correspondant à la méthode de référence de quantification de l'épuration [14]. La corrélation entre les deux méthodes était excellente (r=0,96) avec une limite d'agrément satisfaisante. Ainsi, la dialysance ionique représente la clairance de l'urée (K), qui additionnée tout au long de la séance (t), permet de mesurer la dose de dialyse effective (Kt) qui correspond au volume de sang totalement épuré de l'urée. La mesure Kt est quasi-continue durant la dialyse. On peut de cette façon définir un objectif d'épuration à atteindre (s'il était connu !!) pour stopper la séance. Cette mesure s'affranchit du volume de distribution de l'urée et correspond à une valeur brute exprimée en litre. L'absence de normalisation de cette dose délivrée Kt n'est pas sans poser de soucis car les besoins d'épuration sont variables d'un patient à l'autre. Ainsi, pour ne pas calculer un volume de distribution de l'urée erroné, certains auteurs proposent de rapporter la mesure Kt avec le poids du patient comme en hémofiltration (ml/kg ou l/kg) [15]. De cette manière, la comparaison entre les deux modalités d'épuration est envisageable, tout au



**Figure 2** Principe de la dialysance ionique : circuit d'hémodialyse équipé de deux cellules de conductivité pour permettre la mesure électrique du sodium au niveau du dialysat entrant (Q<sub>D</sub> débit dialysat) et sortant (Q<sub>D</sub> + Q<sub>UF</sub> débit dialysat et d'ultrafiltration). La variation de la concentration sodique à la fois sur le dialysat entrant (C<sub>Din</sub>) de 1 mS/cm sur une période de deux minutes (X1 vers X2 = delta C<sub>Din</sub>) et sur le dialysat sortant (C<sub>Dout</sub>) reflétant le transfert de sodium plasmatique au travers de la membrane (Y1 vers Y2 = delta C<sub>Dout</sub>) permet de déterminer la dialysance ionique selon l'équation :  $D_{ionic} = (Q_D + Q_F) (1 - (Y_1 - Y_2 / X_1 - X_2))$ .

moins pour les petites molécules comme l'urée. La détermination du Kt à partir de la mesure de la dialysance ionique peut également être réalisée en hémofiltration *on-line* sur générateur.

## Rôle pronostic de la dose de dialyse en réanimation

La notion de dose de dialyse a été introduite pour la première fois par Gotch et al. dans les années 1980 pour quantifier l'efficacité de l'épuration chez les patients dialysés chroniques [16]. Cette approche a permis, à partir des registres de patients dialysés chroniques aux États-Unis (appelés le *National cooperative dialysis study* ou NCDS), de démontrer que la morbidité chez ces patients dépendait de la dose de dialyse administrée [6].

Même si les facteurs pronostics influençant la mortalité sont différents dans le cadre de l'IRA, il semble que la dose de dialyse ait un impact sur la survie des patients de réanimation.

## Les pionniers de la dose de dialyse pour l'IRA

L'une des premières équipes à avoir suspecté le bénéfice de la dose d'épuration en hémodialyse était celle de Kleinknecht et al. dans l'année 1970 [8]. Leur étude, monocentrique rétrospective incluant 320 patients atteints d'une IRA, hémodialysés pour la plupart en réanimation, avait permis de mettre en évidence un bénéfice d'une dialyse prophylactique avec une réduction de la mortalité de l'ordre de 30%. Cependant, certains patients dans cette étude avaient des taux d'urée plasmatique extrêmement élevés avec plus de 50 mmol/l et décédaient des complications de l'urémie. Il est clair qu'actuellement l'amélioration des techniques d'EER permet une plus grande accessibilité à la dialyse. Les patients ne meurent plus directement des complications du syndrome urémique, liées à l'absence ou à une sous-utilisation de la dialyse.

Plus proche de nous, la principale étude rétrospective est celle de Paganini et al. [17], incluant 844 patients bénéficiant d'une technique d'EER continue ou intermittente entre 1988 et 1994 pour une IRA (hémofiltration seule 22%, HDI 50%, et combinaison des deux 28%). La dose de dialyse était mesurée soit par une méthode de quantification directe par le dialysat ou bien par les modèles Kt/V de cinétique de l'urée à partir de prélèvement sanguin. Les auteurs, par une analyse statistique, ont établi un score de gravité de dialyse aiguë comprenant huit variables en comparant les survivants et les patients décédés. Ils ont ainsi démontré que les patients, avec un indice de gravité intermédiaire, avaient une diminution de la mortalité quand la dose de dialyse était plus importante ( $Kt/V > 1$ ). Le bénéfice d'une dose de dialyse plus importante disparaissait quand les patients avaient un indice de gravité faible avec une mortalité quasi nulle ou au contraire pour ceux ayant un indice de gravité très élevé avec une mortalité augmentée. Cette étude est l'une des premières à soulever la question de l'adéquation de la dose de dialyse en fonction de la gravité du patient et de sa pathologie.

## Les études prospectives montrant un effet bénéfique de la dose de dialyse

On doit la première étude prospective à Ronco et al. [18] qui ont étudié l'impact de la dose de dialyse en HDFc en postdilution. Les auteurs ont comparé 425 patients de réanimation répartis dans trois groupes traités avec une dose d'ultrafiltration de 20, 35 et 45 ml/kg par heure. Il est à noter, que malgré les difficultés techniques que l'on peut rencontrer en HDFc en postdilution, notamment avec les coagulations de filtre, les patients dans cette étude recevaient au moins 85% de la dose prescrite alors même que les séances étaient réalisées pour la plupart sans héparine. La survie des patients était améliorée dans les groupes recevant 35 et 45 ml/kg par heure comparée au groupe 20 ml/kg par heure (respectivement, survie de 57, 58 et 41%). Il n'y avait pas de différence concernant la récupération de la fonction rénale ou les complications liées au traitement. L'une des principales limites de cette étude était que les patients étaient principalement chirurgicaux de gravité intermédiaire. Une analyse de sous-groupe tendait à démontrer une amélioration de la survie chez les patients septiques bénéficiant d'une dose de 45 ml/kg par heure comparée à 35 ml/kg par heure. Cela reste encore à démontrer.

Une deuxième étude, réalisée par Saudan et al. [19], a montré l'effet bénéfique d'une dose de dialyse supplémentaire en HDFc. Les auteurs ont inclus 206 patients de réanimation traités pour une IRA dans une étude prospective randomisée de 2000 à 2003. Les patients recevaient soit une hémofiltration, soit une HDFc. La dose d'ultrafiltration (convection) était la même dans les deux groupes, soit  $25 \pm 5$  ml/kg par heure en pré-dilution. En HDFc, la dose additive de dialyse reçue (diffusion) était de  $18 \pm 5$  ml/kg par heure pour augmenter la clairance des petites molécules. La survie a été ainsi améliorée pour les patients bénéficiant de l'HDFc ( $42 \pm 11$  ml/kg par heure) comparée à ceux recevant l'hémofiltration seule ( $25 \pm 5$  ml/kg par heure), en passant de 59 à 39% respectivement. Il n'y avait pas de différence concernant la récupération de la fonction rénale des survivants entre les deux groupes.

Une dernière étude montrant le bénéfice de la dose d'épuration cette-fois-ci en HDI a été publiée en 2002 par Schiffel et al. [20]. Les auteurs ont comparé, dans cette étude randomisée incluant 160 patients, un schéma d'une dialyse classique alternée un jour sur deux à celui d'une dialyse quotidienne. La prescription de chaque séance d'hémodialyse était similaire entre les deux schémas thérapeutiques pour la durée, le volume sanguin épuré, la perte de poids et la dose de dialyse Kt/V par séance. De cette manière, la dose de dialyse hebdomadaire était plus importante dans le schéma de dialyse quotidienne avec un Kt/V de  $5,8 \pm 0,4$  comparé au schéma de dialyse conventionnelle avec un Kt/V de  $3 \pm 0,6$ . Au final, la mortalité était réduite de manière significative dans le groupe de patients recevant une dialyse quotidienne à ceux ayant une dialyse conventionnelle (respectivement 28 et 46%,  $p=0,01$ ). De plus, les patients dialysés quotidiennement avaient une récupération de leur fonction rénale plus rapide que pour la dialyse conventionnelle (respectivement  $9 \pm 2$  jours et  $16 \pm 6$  jours,  $p=0,001$ ). Cependant, malgré ces résultats probants, de nombreuses critiques sont venues émailler cette étude. L'une des principales était que le schéma de dialyse conventionnelle

utilisé n'était pas adapté à ce groupe de patients de gravité intermédiaire. En effet, la dose de dialyse délivrée était bien inférieure à celle recommandée pour la dialyse chronique (Kt/V hebdomadaire de 3,6). De plus, la perte de poids pratiquée, de l'ordre de un litre par heure soit 3,5 litres par séance, était inappropriée pour des patients défaillants de réanimation. Cela explique vraisemblablement le nombre d'épisodes hypotensifs plus importants en hémodialyse conventionnelle comparé à l'hémodialyse quotidienne (respectivement,  $25 \pm 5\%$  et  $5 \pm 2\%$ ). On peut supposer que le schéma de dialyse conventionnelle mal adapté pour la réanimation a pu jouer un rôle déterminant pour augmenter la mortalité.

### Les premières études prospectives ne retrouvant pas de bénéfice de la dose de dialyse

L'une des premières études prospectives négatives sur la dose de dialyse est à mettre au compte de Bouman et al. [21]. Cette étude, publiée en 2002, avait inclus 106 patients de réanimation intubés-ventilés atteints d'une IRA oligurique qui ont été randomisés en trois groupes de traitement : une hémofiltration précoce à haut volume de 48 ml/kg par heure, une hémofiltration précoce à bas volume de 20 ml/kg par heure, et une hémofiltration tardive à bas volume de 20 ml/kg par heure. Toutes les séances d'hémofiltration ont été réalisées en postdilution, avec un objectif de dose réalisée proche de la dose prescrite au prix d'une demi-vie de filtre très courte ( $13 \pm 10$  heures) dans le groupe traité avec une hémofiltration haut volume. Cette étude n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité ou de récupération de la fonction rénale entre les trois groupes. Néanmoins, il existe de nombreux biais pour expliquer cette absence de différence. L'un des premiers était que les patients inclus développaient leur IRA dans un contexte post-chirurgical cardiaque avec à la base une mortalité faible. Le second biais, d'ordre statistique, était que cette étude manquait de puissance, avec un nombre de patients inclus de 35 dans chaque groupe, trop faible pour conclure de manière certaine à l'absence de différence.

Une deuxième étude, avec un résultat non contributif sur le rôle pronostique la dose de dialyse en hémofiltration, est celle de Tolwani et al. [22] publiée en 2008. Cette étude américaine a inclus 200 patients avec une IRA en réanimation, randomisés pour recevoir une hémofiltration en prédilution de 20 ml/kg par heure (bas volume) ou de 35 ml/kg par heure (haut volume). Un peu plus de la moitié des patients avaient une IRA d'origine organique liée au sepsis. Il est à signaler que 40% des patients avaient une insuffisance rénale chronique préexistante. Cette étude n'a pas retrouvé de différence en termes de survie entre l'hémofiltration bas volume et haut volume (respectivement, 56 et 49%,  $p=0,32$ ), ni en termes de récupération de la fonction rénale. Cependant, la quantification de la dose de dialyse pose un véritable problème dans cette étude. Le premier point est que les auteurs appellent la dose haut volume l'hémofiltration réalisée à 35 ml/kg par heure. Or, les séances d'hémofiltration ont été réalisées ici en mode prédilution, donc avec une perte d'efficacité en termes d'épuration de l'ordre de 20% comparée à la

postdilution. Par conséquent, la dose prescrite en prédilution passe de 35 ml/kg par heure à 29 ml/kg par heure en équivalent d'efficacité pour la postdilution. Cela ne correspond pas à la dose de dialyse dite « standard » recommandée par Ronco et al. qui était de 35 ml/kg par heure en postdilution. Deuxièmement, il existait une différence entre cette dose prescrite et la dose réellement délivrée dans cette étude. En effet, 21% des patients traités en hémofiltration prédilution de 35 ml/kg par heure ne recevaient pas cette dose du fait d'interruptions de séance répétées. Par conséquent, devant la faible différence entre les deux doses de dialyse réellement délivrées qui ont été comparées, l'impact de cette étude reste modéré.

Une étude récente publiée en 2009 par Faulhaber-Walter et al. [23] a comparé l'hémodialyse standard à l'hémodialyse prolongée dite « intensive ». Les auteurs ont estimé l'intensité de leur dose de dialyse en fonction de l'urée plasmatique. Ainsi, l'objectif de l'urée plasmatique pour le groupe hémodialyse standard était fixé entre 20 et 25 mmol/l et inférieur à 15 mmol/l pour l'hémodialyse intensive. Cette étude a inclus 157 patients sur une période de quatre ans répartis dans chaque groupe, en excluant les patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante. Aucune différence entre l'hémodialyse standard et intensive en termes de mortalité à j14 n'a pu être constatée (respectivement, 29,3% vs 29,6%) ni à J28. La récupération de la fonction rénale évaluée à j28 était identique dans les deux groupes de l'ordre de 28%. L'une des principales limites de cette étude est qu'elle compare seulement deux techniques d'EER diffusives dont les résultats négatifs sur le bénéfice de la dose d'épuration ne peuvent être extrapolés à la convection. De plus, pour éviter l'utilisation du Kt/V, les auteurs ont apprécié la dose de dialyse en fonction de l'urée plasmatique. Or, la génération de l'urée n'est pas identique d'un patient à l'autre en fonction de son catabolisme azoté. Son élimination dépend également de la diurèse résiduelle et sa répartition dans l'organisme n'est pas homogène. Ainsi, l'appréciation de la dose de dialyse par cette quantification indirecte de la variation du stock d'urée plasmatique n'est pas préconisée pour l'IRA en réanimation.

### L'étude ATN annonce-t-elle la fin du bénéfice de la dose de dialyse en réanimation ?

La principale étude, qui semble avoir marqué les esprits des réanimateurs et des néphrologues sur la dose de dialyse pour l'IRA, est celle publiée récemment en 2008 [24] par le groupe de travail américain appelé Acute renal failure Trial Network (ATN). Les auteurs ont randomisé 1124 patients dans 27 centres sur une période de trois ans. Plus qu'une simple comparaison entre une technique d'EER à une autre, cette étude, de prime abord complexe, propose une comparaison de deux stratégies de prise en charge de l'IRA en réanimation basées sur la dose de dialyse en fonction de l'état de gravité des patients (Fig. 1). En effet, les patients ont été randomisés dans deux groupes de dose de dialyse différents. Le premier groupe bénéficiait d'une dose de dialyse « dite intensive » réalisée par les techniques d'EER continues (hémofiltration à la dose

de 35 ml/kg par heure en prédilution), semi-continues ou intermittentes (hémodialyse prolongée ou conventionnelle à raison de six séances par semaine). Le second groupe avait une dose de dialyse « dite moins intensive » avec le même schéma thérapeutique comportant les techniques d'EER continues (hémo[di]filtration à la dose de 20 ml/kg par heure en prédilution), semi-continues ou intermittentes (hémodialyse prolongée ou conventionnelle à raison de trois séances par semaine). Pour les deux groupes, l'objectif pour chaque séance d'hémodialyse prolongée ou conventionnelle était un Kt/V prescrit compris entre 1,2 et 1,4. Seul le nombre de séance d'hémodialyse par semaine changeait d'un groupe à l'autre. L'hémodialyse prolongée correspondait à une hémodialyse de basse efficacité type *sustained low efficiency dialysis* (SLED). Elle comportait un débit de la pompe artérielle et du dialysat moins important par rapport à l'hémodialyse conventionnelle mais nécessitait, en contrepartie, un temps de séance plus long. Des séances d'hémodialyses en ultrafiltration isolée pouvaient être réalisées de manière supplémentaire dans cette étude en cas de surcharge hydro-sodée.

Le choix de la technique d'EER était attribué pour chaque patient en fonction de son état hémodynamique apprécié selon le score de gravité Sofa. Ainsi, les patients instables au plan hémodynamique (Sofa compris entre 3 et 4) ont bénéficié d'une EER continue ou semi-continue. Au contraire, les patients stables au plan hémodynamique (Sofa compris entre 0 et 2) ont été traités en HDI.

Pour cette étude, 11 602 séances au total ont été réalisées, soit en HDFc (44%) ou en hémodialyse (56%). Les principales causes d'IRA étaient d'origine ischémiques, septiques ou toxiques. Il n'y avait pas de différence significative de mortalité à j60 entre le groupe avec une dose de dialyse intensive comparé à celui avec une dose moins importante (respectivement 53,6 et 51,5%). L'analyse de sous-groupe n'avait pas montré non plus de différence entre les deux groupes de traitement en fonction du score Sofa, de la présence d'une oligurie ou d'un sepsis. Ces trois facteurs, déjà isolés dans d'autres études, étaient en revanche associés à une augmentation de la mortalité globale. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de récupération de la fonction rénale évaluée à j28.

Pour modérer les résultats négatifs de cette étude au sujet de la dose de dialyse, plusieurs critiques peuvent être avancées.

### Le déroulement du protocole

L'une des premières porte sur le déroulement du protocole. En effet, on constate que le temps d'initiation des séances d'EER était relativement long. Il fallait attendre en moyenne une durée de séjour en réanimation de six à sept jours avant d'initier l'EER. Il a été montré dans l'étude observationnelle Sepsis Occurrence in acute ill patients (SOAP) [26], que le délai d'initiation des techniques d'EER au-delà de deux jours après l'admission en réanimation était associé à une mortalité accrue. De plus, avant d'inclure les patients dans cette étude, une première séance d'EER continue de moins de 24 heures ou intermittente au choix du prescripteur était autorisée. Or, on connaît le rôle crucial de cette première séance sur le devenir des patients. Ainsi, le temps d'initiation et la première d'EER ont pu constituer

des facteurs confondants pour diminuer l'impact de la dose de dialyse.

### La modalité des prescriptions des séances

On peut également se poser des questions sur la modalité des prescriptions des séances pour les techniques continues ou intermittentes et leur impact sur la dose de dialyse. Les patients instables au plan hémodynamique ont bénéficié essentiellement de l'HDFc (près de 6000 séances) et très peu de SLED (à peine 300 séances). Cette différence est expliquée en grande partie par une préférence des réanimateurs pour l'utilisation des techniques continues. Le nombre limité de séances effectuées en SLED ne permet pas de conclure à l'absence d'efficacité de la dose de dialyse pour cette technique d'EER en réanimation. Les séances d'HDFc dans le groupe dose de dialyse intensive étaient programmées à 35 ml/kg par heure, réparties à 50% en diffusion (débit dialysat) et à 50% en convection (réinjection en prédilution). La durée des séances n'excédait pas 21 heures en moyenne par jour et était réalisée sans anticoagulant dans 60% des cas. Ainsi, dans le groupe de dialyse intensive, la convection n'excédait pas 12 ml/kg par heure et les transferts diffusifs étaient limités par l'absence d'anticoagulation induisant des colmatages des microfibrilles de la membrane. Cette dose intensive réellement délivrée était bien loin des doses habituellement recommandées de Saudan et al. de 42 ml/kg par heure. Cette sous-prescription n'a peut-être pas permis de délivrer une dose d'épuration suffisante pour pouvoir influencer le devenir des patients les plus instables.

### L'adéquation de la prescription

Par ailleurs, pour les patients stables bénéficiant de l'HDI (au total 5077 séances), on peut également se poser la question de l'adéquation de la prescription par rapport à ce groupe de patients de réanimation. En effet, la prescription du débit de la pompe artérielle et du débit dialysat étaient très élevées (respectivement en moyenne,  $360 \pm 60$  ml/min et  $720 \pm 130$  ml/min) sur une période courte de quatre heures. La perte de poids était en moyenne comprise entre 1,7 et 2,1 litres par séance. Ces prescriptions ne sont pas appliquées habituellement en réanimation. La rapidité de cette épuration a pu conduire à une moindre élimination de solutés, liée à leur inhomogénéité de répartition et leur lenteur de diffusion dans l'organisme. De plus, un nombre important d'hypotensions artérielles en hémodialyse, de l'ordre de 20%, a conduit à l'arrêt des séances dans près de 2% des cas. Cette prescription de dialyse semble inadaptée pour les patients de réanimation, même s'ils sont supposés être stables au plan hémodynamique à l'inclusion. On peut également s'interroger sur la dose de dialyse Kt/V délivrée qui est de l'ordre de 1,3 dans cette étude, très proche de la dose prescrite qui était fixée entre 1,2 et 1,4. Cette constatation est surprenante, car des études antérieures ont bien montré [27] qu'il existe habituellement une différence importante de l'ordre de 0,3 de Kt/V en moyenne entre la dose prescrite et celle réellement délivrée.

Pour finir, la récupération de la fonction rénale à j28 était faible dans cette étude de l'ordre de 25% et approximativement de 50% à la sortie de l'hôpital, alors même que les patients ayant une insuffisance rénale chronique



**Tableau 1** Récapitulatif des études randomisées prospectives évaluant la dose de dialyse en réanimation.

Études publiées (Années)							
Données analysées	Ronco et al. Lancet 2000	Bouman et al. Crit Care Med 2002	Schiffl et al. NEJM 2002	Saudan et al. Kidney Inter 2006	Tolwani et al. JASN 2008	ATN NEJM 2008	Faulhaber-Walter et al. NDT 2009
Nombre de patients inclus	425	106	160	206	200	1124	156
Étude multicentrique	Non	2 centres	Non	Non	Non	Oui	Non
Inclusion d'IRC préexistante	NP	Oui sauf si DFG < 30 ml/min	Oui sauf si Créat > 265	Oui 33 % inclus avec créat < 300	Oui, 42 % inclus avec créat > 125	Exclusion	Oui sauf si DFG < 30 ml/min
Cause prédominante d'IRA	Chirurgicale	Chirurgicale	Hypotension	Sepsis	Sepsis	Ischémie	Sepsis
Score de gravité à l'inclusion APACHE II	23	23	23	25	26	29	31
Taux d'urée (mmol/l) à l'initiation des séances	18	17 gp précoce 37 gp tardif	32	30	27	23	23
Modalités d'EER utilisées	HFc postdil	HFDc postdil	HDI	HDFc prédil	HDFc prédil	HDFc prédil ou SLED ou HDI	HDI ou SLED
Dose prescrite	20/35/45 ml/kg par heure	48/20/19 ml/kg par heure	Kt/V1,2 par séance (× 3 ou 6 par semaine)	25/42 ml/kg par heure	20/ 35 ml/kg par heure	20/35 ml/kg par heure Kt/V 1,2 par séance (× 3 ou 6 par semaine)	< 15 mmol/l d'urée ou entre 20–25 mmol/l
Dose réellement délivrée	20/35/45 ml/kg par heure	48/20/19	Kt/V 3 ± 0,6 par semaine Kt/V 5,8 ± 0,6 par semaine	20/37 ml/kg par heure	17/29 ml/kg par heure	17/27 ml/kg par heure Kt/V 1,3 par séance	NP
Bénéfice de la dose de dialyse sur la survie	Oui avec HDFc post 35 ml/kg par heure	Non	Oui avec Kt/V hebdomadaire > 5,8	Oui avec HDFc pré 42 ml/kg par heure	Non	Non	Non
Bénéfice sur la récupération rénale	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non

HDI : hémodialyse intermittente ; SLED : *sustained low efficiency dialysis* ; HDFc : Hémo(dia)filtration continue en prédilution (prédil) ou en postdilution (postdil) ; NP : non-précisé ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; Créat : créatinine plasmatique.

connue préalable étaient exclus. On rapporte dans les études antérieures des taux de récupération de la fonction rénale nettement plus importants de 60 à 90% [3]. Cette différence pourrait être expliquée par le retard à l'initiation de l'EER, l'inadaptation des prescriptions des séances et le nombre important d'hypotension artérielle per dialytique.

### Quelle dose de dialyse faut-il recommander en 2009 ?

Il existe aujourd'hui une véritable interrogation sur la dose de dialyse optimale à proposer, à la fois en HDI ou en hémodyalysation. Il est important de constater que ces mêmes questions se posent pour les patients dialysés chroniques [16] chez lesquels une étude récente appelée *Hemo study* n'a pas non plus retrouvé de bénéfice d'une dose de dialyse plus importante [28]. Pour l'IRA en réanimation, les dernières études américaines de Tolwani et al. [22] et de l'ATN [24] ont mis en doute les recommandations préalablement établies.

On peut rappeler que le NCDS, sur la base d'une étude réalisée à la fin des années 1970, avait édicté des recommandations conduisant à une sous-dialyse pour les patients dialysés chroniques. Les effets néfastes de ces recommandations se sont fait ressentir pendant une quinzaine d'années aux États-Unis [16]. Cette mauvaise appréciation, faute d'outil adapté à l'époque et par souci de simplification, avait conduit à une prescription de dialyse sur-efficace au détriment du temps de séance. On s'interroge de plus en plus sur la pertinence des formules logarithmiques  $Kt/V$  et l'appréciation exacte du volume de distribution de l'urée. Certains auteurs comme Daugirdas et al. proposent de revenir en hémodialyse chronique à des méthodes de quantification directe de l'épuration avec le poids ou la surface corporelle comme facteur de normalisation [29]. Les erreurs du passé ne doivent pas être renouvelées. Une application trop rapide des recommandations sur les dernières études négatives sur le bénéfice de la dose de dialyse pour l'IRA en réanimation doit être évitée. En effet, il ne faudrait pas revenir à une sous-dialyse. Il existe vraisemblablement un point d'inflexion correspondant à la dose de dialyse optimale qu'il conviendra de préciser [25]. Au-delà de ce point, il est possible qu'une dose de dialyse plus importante n'ait pas d'influence sur le pronostic vital et rénal du patient [15].

Par conséquent, la prudence nous impose pour le moment de maintenir les recommandations de dose de dialyse antérieures, à savoir :

- en hémodyalysation postdilution, une dose de 35 ml/kg par heure [18] ;
- en hémodyalysation prédilution, une dose de 42 ml/kg par heure, soit 25 ml/kg par heure en convection et 17 ml/kg par heure en diffusion [19] ;
- en HDI ou SLED, une séance au mieux quotidienne ou avec un objectif de  $Kt/V$  hebdomadaire de 5,8 [20].

Deux études sont actuellement en cours pour déterminer le seuil de dose de dialyse à préconiser en HFc. La première est l'étude internationale multicentrique *Renal*

*trial* qui inclut 1500 patients sur 35 sites et compare la dose de 25 ou 40 ml/kg par heure en hémodyalysation postdilution [30]. La seconde, est l'étude française dénommée Ivoire comparant l'hémodyalysation en postdilution à la dose de 35 ml/kg par heure et de 70 ml/kg par heure. Les résultats de ces deux études sont espérés fin 2009. Ils pourraient aboutir à de nouvelles recommandations pour 2010.

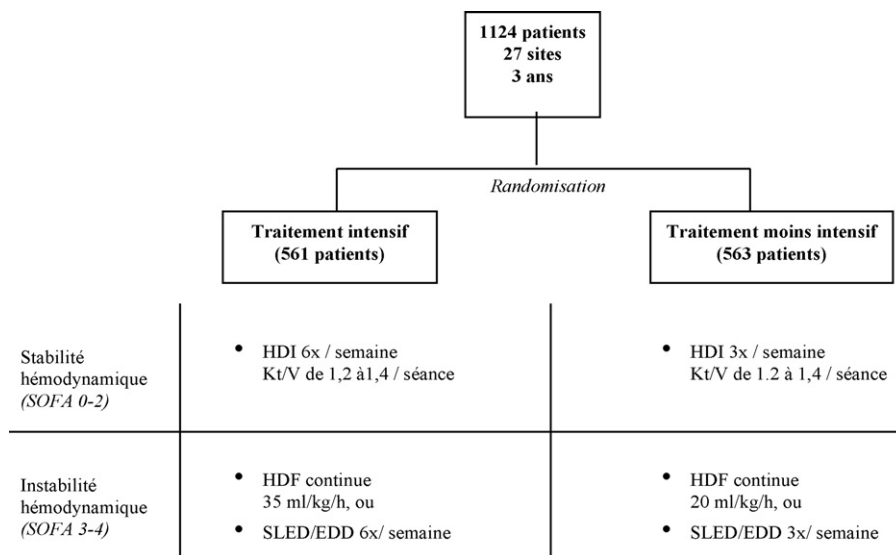
Une étude récente publiée en 2009 par Payen et al. [31] n'a pas retrouvé de bénéfice pour une hémodyalysation en prédilution à la dose de 25 ml/kg par heure débutée précocement dans le choc septique comparée à une prise en charge conventionnelle. Même s'il n'y a pas eu de comparaison directe entre deux doses d'épuration, cette dernière étude laisse présager l'absence de bénéfice d'une hémodyalysation prophylactique en l'absence d'IRA durant le sepsis. Il n'y avait, d'ailleurs, pas de modification du taux de cytokines entre les deux groupes de patients, montrant ainsi les limites de l'épuration de ces médiateurs inflammatoires par les techniques d'HDFc actuelles.

### Conclusion

La dose de dialyse idéale pour les patients, tous venant de la réanimation, n'existe vraisemblablement pas. Elle n'est probablement pas non plus la même d'un patient à l'autre, et peut être même différente pour un même patient en fonction de son évolution clinique. La dose de dialyse n'est certainement pas le seul facteur sur lequel se joue le pronostic du patient. Le temps d'initiation de la séance est une donnée très importante qu'il convient aussi de considérer. La durée de séance également, car l'allongement de celle-ci peut conduire à une meilleure équilibration de l'urée au sein de l'organisme et donc favoriser son épuration.

La dose de dialyse n'est pas limitée qu'à l'épuration de l'urée. Des critères composites associant petites et moyennes molécules permettront certainement dans l'avenir d'apprécier une dose d'épuration globale. Il faut également souligner l'importance de l'EER pour la correction des troubles acidobasiques et électrolytiques, ainsi que le contrôle de la balance hydro-sodée. Ces facteurs sont aussi indirectement corrélés à la dose de dialyse et influencent la morbidité. Pour accéder au « Saint-Graal », à savoir la dose de dialyse optimale, la dialysance ionique est à notre disposition et a été validée pour l'hémodyalysation de l'IRA en réanimation. Cet outil pourra permettre, dans un avenir proche, d'apprécier la dose de dialyse  $Kt$  avec un facteur de normalisation qu'il faudra déterminer. La comparaison des techniques convectives et diffusives sera ainsi possible, tout du moins pour les petites molécules.

À partir de ces quelques réflexions, des études bien menées seront nécessaires pour tenter de déterminer le point d'inflexion de la dose de dialyse à atteindre pour améliorer le pronostic du patient de réanimation. En l'absence d'évidence actuelle et devant l'existence de données contradictoires dans la littérature, les recommandations sur la dose de dialyse préconisée par les premières études prospectives positives en HDFc ou en HDI restent de mise (Fig. 3) (Tableau 1).



**Figure 3** Design de l'étude ATN. Inclusion et randomisation dans le groupe du traitement intensif ou moins intensif selon l'état hémodynamique des patients apprécié par le score de gravité Sofa. Les techniques d'EER utilisées sont l'hémodialyse intermittente (HDI), l'hémo(dia)filtration continue en prédilution (HDF), l'hémodialyse de basse efficacité prolongée appelée *sustained low efficiency dialysis* (SLED) ou *extended dialysis dose* (EDD). En HDF, l'objectif de la dose était de 20 ou de 35 ml/kg par heure selon le groupe de traitement. Pour l'HDI ou la SLED, l'objectif était un Kt/V prescrit compris entre 1,2 et 1,4, seul variait la fréquence des séances programmées de trois à six fois par semaine, selon le groupe de traitement.

## Conflits d'intérêts

Aucun.

## Références

- [1] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc* 2005;294:813–8.
- [2] Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:197–202.
- [3] Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379–85.
- [4] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, Van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545–52.
- [5] Lautrette A, Schortgen F. La dose de dialyse en réanimation. *Dose of dialysis in ICU patients. Reanimation* 2005;14:499–507.
- [6] Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981;305:1176–81.
- [7] Owen Jr WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329:1001–6.
- [8] 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 Int* 1972;1:190–6.
- [9] Vanholder R, Meert N, Schepers E, Glorieux G. Uremic toxins: do we know enough to explain uremia? *Blood Purif* 2008;26:77–81.
- [10] Ikizler TA, Sezer MT, Flakoll PJ, Hariachar S, Kanagasundaram NS, Gritter N, et al. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;65:725–32.
- [11] Leblanc M, Charbonneau R, Lalumière G, Cartier P, Deziel C. Postdialysis urea rebound: determinants and influence on dialysis delivery in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Disease* 1996;27:253–61.
- [12] Mercadal L, Petitclerc T, Jaudon MC, Béné B, Goux N, Jacobs C. Is ionic dialysance a valid parameter for quantification of dialysis efficiency? *Artif Organs* 1998;22:1005–9.
- [13] Mercadal L, Du Montcel ST, Jaudon MC, Hamani A, Izzedine H, Deray G, et al. Ionic dialysance vs urea clearance in the absence of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:106–11.
- [14] Ridet C, Osman D, Mercadal L, Anguel N, Petitclerc T, Richard C, et al. Ionic dialysance: a new valid parameter for quantification of dialysis efficiency in acute renal failure? *Intensive Care Med* 2007;33:460–5.
- [15] Ricci Z, Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl. 4):S229–37.
- [16] Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Whither goest Kt/V? *Kidney Int Suppl* 2000;76:S3–18.
- [17] Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozłowski L, Leblanc M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit dialysis for

- patients with acute renal failure. *Am J kidney Dis* 1996;28: S81–9.
- [18] Ronco C, Bellomo R, Homal P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different dose in continuous hemofiltration increases survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000;356:26–30.
- [19] Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous venovenous hemofiltration increases survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312–7.
- [20] Shiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcomes of acute renal failure. *New Eng J Med* 2002;346:305–10.
- [21] Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205–11.
- [22] Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1233–8.
- [23] Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009;1–7.
- [24] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.
- [25] Bonventre JV. Dialysis in acute kidney injury – more is not better. *N Engl J Med* 2008;359:82–4.
- [26] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
- [27] Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R, Knights S, Shyr Y, Schulman G, et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1501–8.
- [28] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–9.
- [29] Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, Kuhlmann MK, Levin NW, Chertow GM, et al. Surface-area-normalized Kt/V: a method of rescaling dialysis dose to body surface area-implications for different-size patients by gender. *Semi Dial* 2008;21:415–21.
- [30] Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Goldsmith D, et al. Design and challenges of the randomized evaluation of normal versus augmented level replacement therapy (RENAL) trial: high-dose versus standard-dose hemofiltration in acute renal failure. *Blood Purif* 2008;26:407–16.
- [31] Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803–10.