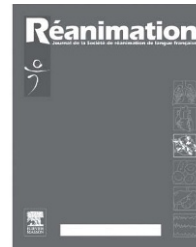




Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Hémofiltration à haut volume (HVHF) dans le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) en post-chirurgie cardiaque

D'après la communication d'A. Combes

Service de Réanimation Médicale, CHU La Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Article rédigé par M. Solignac*

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) après chirurgie cardiaque est une pathologie relativement fréquente, plus de 40 000 circulations extracorporelles (CEC) étant réalisées en France chaque année, avec, dans leurs suites, 5 à 20 % de chocs avec syndrome de défaillance polyviscérale. La fréquence du SIRS varie en fonction du type d'intervention effectuée et/ou du degré de gravité pré-opératoire, mais sa morbi-mortalité reste élevée (> 50 %), en particulier lorsqu'il existe des atteintes pulmonaires, cardiaques ou rénales sévères.

Physiopathologie

La physiopathologie de ces chocs est complexe : il s'agit à l'origine d'une réaction inflammatoire intense, initiée par le contact du sang avec la CEC. Il existe également des lésions d'ischémie/reperfusion, un passage d'endotoxines dans la circulation et des lésions organiques spécifiques liées aux transfusions de produits sanguins. Cette réaction inflammatoire est entretenue par l'activation des cascades et systèmes inflammatoires : complément, coagulation/fibrinolyse, cytokines

pro et anti-inflammatoires, cellules de l'inflammation, endothélium vasculaire.

On observe une activation du complément dès l'initiation de la CEC et, en particulier, celle de sa voie alterne avec la production d'anaphylatoxines C3a et C5a à forte activité inflammatoire et chimiotactique sur les polynucléaires et une action sur le complexe terminal C5b-C9 avec lyse cellulaire directe. On observe en outre une activation généralisée de la coagulation se traduisant par une activation de l'endothélium et des cytokines inflammatoires, et une génération diffuse de fibrine avec possibilité de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'activation généralisée de la fibrinolyse, liée à des causes multiples, explique, dans ce cadre, la gravité de certaines hémorragies postopératoires. Les cytokines pro-inflammatoires, telles TNF- α , IL-1 β , IL-6, aux activités pléiotropes : chémotactiques, activatrices des cellules T et des macrophages, activatrices de l'endothélium, pyrogènes et inductrices de iNOS, interviennent précocement dans cette cascade inflammatoire. Leurs effets sont balancés par la synthèse concomitante de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-1ra, TNF-R, TGF- β). Enfin, l'activation de l'endothélium, sous l'action combinée de multiples facteurs, aboutit à l'expression des E- et P-Selectines qui ont une action chémotactique sur les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mariesolignac@free.fr (Marie Solignac)

neutrophiles et monocytes. La pénétration de ces cellules à travers l'endothélium vasculaire permet leur migration vers les tissus puis leur dégranulation qui est responsable de lésions viscérales diffuses (poumon, rein, cœur).

D'autres événements sont également impliqués dans la physiopathologie des états de choc post-chirurgie cardiaque : une activation plaquettaire participant à l'activation endothéliale, des phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée ; l'apparition de microparticules circulantes, la production d'endothéline vasoconstrictrice, une synthèse importante de NO provoquant une vasodilatation et la formation de peroxy-nitrite et d'autres espèces réactives de l'oxygène, à l'origine de lésions cellulaires directes...

Des points communs (Fig. 1) existent entre les réactions inflammatoires intenses observées après chirurgie cardiaque et le sepsis [1] :

- l'activation des cellules immunitaires, épithéliales et endothéliales ;
- l'expression de médiateurs pro-inflammatoires qui contribuent dans le sepsis à l'éradication microbienne ;
- la production de médiateurs anti-inflammatoires destinés à contrôler les excès de la réaction inflammatoire.

Épidémiologie et facteurs associés au SIRS postopératoire

Une étude rétrospective américaine récente [2] concernant 2 823 adultes ayant subi, entre 2002 et 2006, une intervention de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle a révélé qu'un état de choc vasoplégique était observé chez 577 (20,4 %) malades, dont 57 % soit sont décédés, soit ont eu une hospitalisation supérieure à 10 jours. Le diagnostic de choc vasoplégique était porté sur le constat d'une hypotension artérielle ayant nécessité des traitements par vasopressine, épinéphrine, norépinéphrine et/ou dopamine. Les facteurs associés à la survenue d'un tel état de choc déterminés par analyse multivariée étaient les suivants : l'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), le traitement par β - bloqueurs

ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion avant l'opération, le type de l'intervention (chirurgie valvulaire) et la durée de la CEC, l'utilisation d'aprotinine (antifibrinolytique) ou de vasopresseurs...

Des mesures peuvent être envisagées pour contrôler ou atténuer le SIRS postopératoire en chirurgie cardiaque, par exemple :

- en pré-opératoire : un préconditionnement ischémique ou l'utilisation de corticoïdes ;
- en péri-opératoire : l'absence de CEC (chirurgie « off-pump »), l'utilisation d'une CEC biocompatible, la filtration leucocytaire, un meilleur contrôle glycémique, l'hémofiltration par CEC ;
- en postopératoire : le contrôle de la glycémie, les traitements antioxydants et l'hémofiltration standard ou à haut volume.

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle [3] a ainsi démontré, chez 241 patients consécutifs sans antécédents de fibrillation auriculaire (FA) ou de flutter et devant bénéficier d'une chirurgie de pontage coronaire avec ou sans remplacement de la valve aortique, que les patients ayant reçu de l'hydrocortisone toutes les 8 heures (100 mg) pendant 3 jours après l'intervention, avaient une incidence significativement diminuée de FA (30 % vs 48 % sous placebo ; $p = 0,004$). Une autre étude [4] a également montré que le blocage de la voie terminale du complément (C5) à l'aide d'un anticorps monoclonal, le pexelizumab, permettait de réduire l'occurrence d'un critère composite associant décès et infarctus chez des patients devant bénéficier d'un pontage aortocoronaire associé ou non à une chirurgie valvulaire.

Rationnel pour l'utilisation de l'HVHF dans les états de choc post-CEC

L'hémofiltration a pour principe physique la convection, induite par la création d'un gradient de pression positif à travers la membrane semi-perméable de l'hémofiltre, ce qui entraîne une fuite d'eau et d'électrolytes du compartiment sanguin vers le sac de recueil de l'effluent. L'hémofiltration est dite à bas volume au-dessous de 30 ml/kg/h, à moyen volume entre 30 et 50 ml/kg/h, à haut volume au-dessus de 50 ml/kg/h et à très haut volume au-delà de 100 ml/kg/h. Les facteurs qui augmentent l'épuration convective sont : la pression transmembranaire, la durée de l'épuration extra-rénale, la surface de la membrane utilisée, la taille et le nombre de ses pores et sa capacité adsorptive. Les hémofiltres utilisés actuellement ont un point de coupure (cut-off) autour de 30 kD, c'est-à-dire que les molécules épurées par convection ont une taille inférieure à 30 kD. Les cytokines pro-inflammatoires ayant majoritairement un poids moléculaire inférieur à ce point de coupure sont plus facilement épurées que les cytokines anti-inflammatoires, de poids moléculaire supérieur (Fig. 2). L'épuration des médiateurs de l'inflammation peut également se faire par adsorption sur l'hémofiltre, même si le phénomène est rapidement saturable [5].

Les mécanismes physiopathologiques et les lésions organiques observées dans le SIRS postopératoire étant

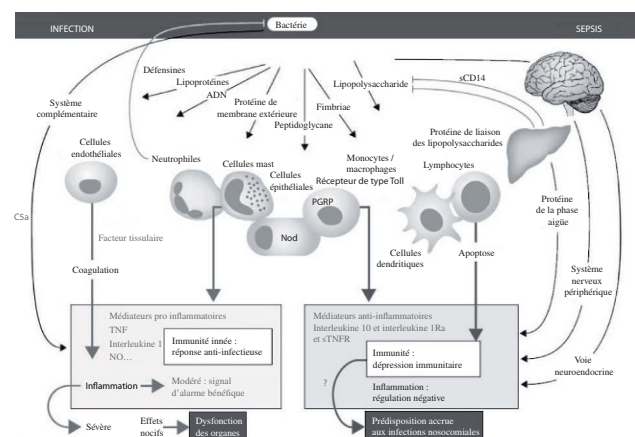


Figure 1. Points communs existant entre le SIRS et le sepsis. D'après [1].

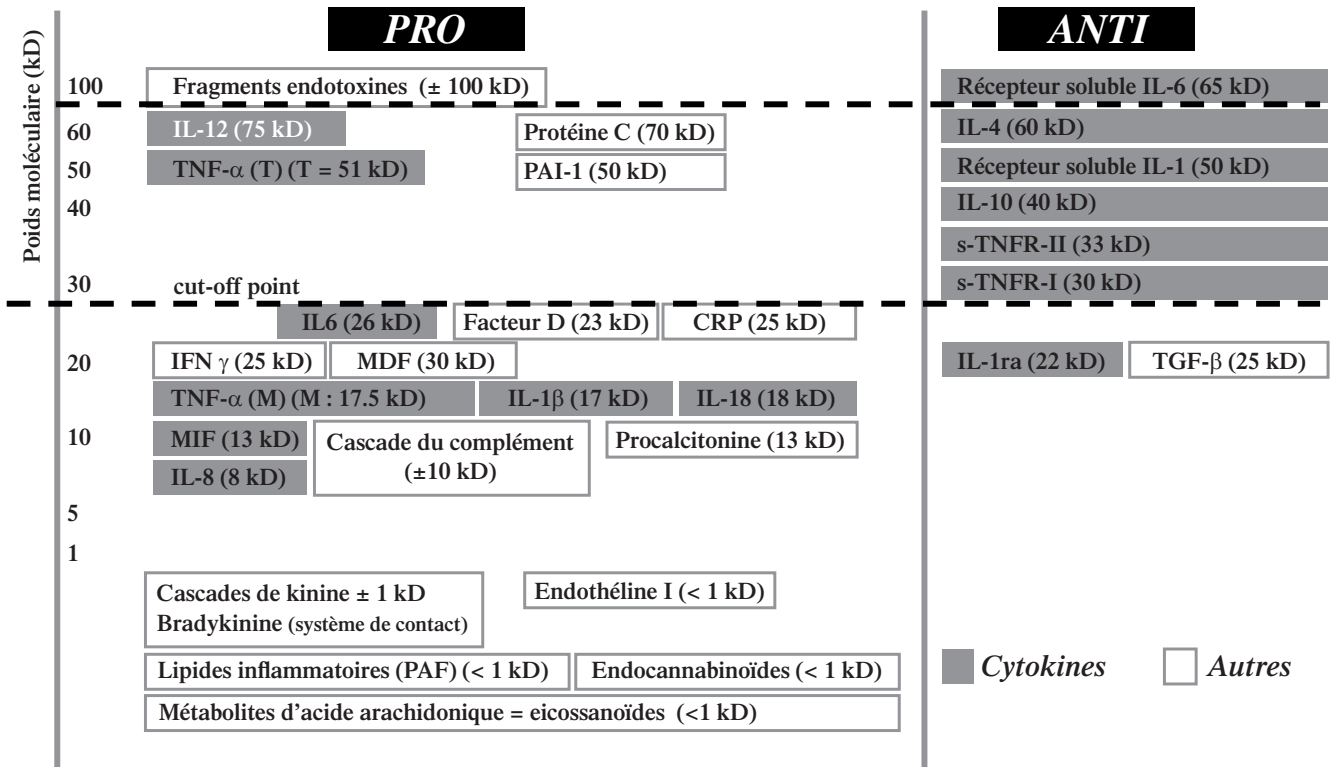


Figure 2. Médiateurs de l'inflammation. D'après [5].

proches de celles du choc septique et du syndrome post-ressuscitation de l'arrêt cardiaque (Fig. 3), il apparaît intéressant de tester l'utilisation précoce de l'HVHF dans cette pathologie, afin d'éliminer l'excès de médiateurs pro-inflammatoires, et ainsi de freiner ou de prévenir l'extension et la pérennisation des dommages causés aux organes distants [6]. L'hémofiltration à haut volume est également susceptible d'améliorer la contractilité cardiaque, de diminuer les doses nécessaires d'amines vaso-actives et, peut-être d'augmenter la survie de ces patients.

Les études sur l'hémofiltration dans l'insuffisance rénale aiguë

La publication au début de la décennie 2000 de l'étude de Ronco, montrant un taux de survie supérieur pour les malades souffrant d'insuffisance rénale aiguë et bénéficiant d'hémofiltration à plus haut volume (35 et 45 ml/kg/h vs 20 ml/kg/h), a conduit à une augmentation significative du volume d'hémofiltration prescrit dans cette indication [7].

Cependant, deux études récentes ont fortement remis en question ce concept. Ainsi, dans l'essai VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network [8] chez des patients en état critique avec insuffisance rénale aiguë, il n'a pas été observé de différence de pronostic pour les malades bénéficiant d'une stratégie « conventionnelle » - hémodialyse intermittente (3 fois par semaine) en situation hémodynamique stable ou hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) à 20 ml/kg/h en situation hémodynamique instable - ou d'une stratégie « intensive » - hémodialyse intermittente 6 fois par semaine

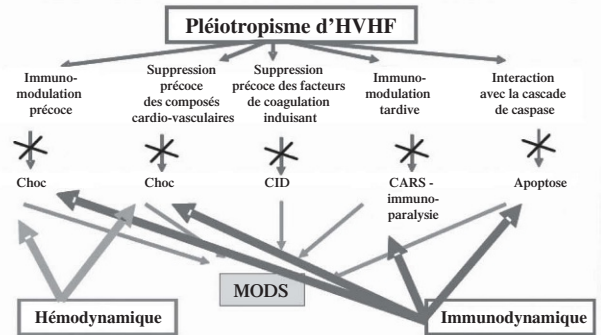


Figure 3. Propriétés pléiotropes de l'HVHF. D'après [6].

en situation hémodynamique stable ou CVVH à 35 ml/kg/h en situation instable.

Il en est de même dans une autre étude récente, the RENAL Replacement Therapy Study Investigators [8], conduite chez plus de 1 500 patients en état critique avec insuffisance rénale aiguë, où la probabilité de décès est identique entre deux volumes d'hémofiltration (40 vs 25 ml/kg/h).

Indications « non rénales » de l'hémofiltration à très haut volume

Une étude chez le chien [9] a démontré qu'une CVVH à 80 ml/kg/h diminuait significativement (p < 0,04) l'hypotension induite par une injection IV d'endotoxine (LPS), en réduisant les concentrations sériques d'endothéline (ET-1), sans par contre agir sur celles de LPS (polysaccharide, carbohydrate, lipide A), de TNF- α ou de 6-keto PGF 1 α (prostaglandine F).

Par ailleurs, une étude clinique [10] chez 11 patients en état de choc septique avec défaillance multiviscérale a montré qu'une HVHF à 6 l/h permettait une réduction significative des besoins en norépinéphrine ($p = 0,01$) et des concentrations plasmatiques de C3a, C5a et IL-10 ($p < 0,01$) par rapport à la dose conventionnelle (1 l/h).

De même, une stratégie précoce d'hémofiltration à 45 ml/kg/h pendant 6 heures, suivie d'une CVVH conventionnelle à 20 ml/kg/h chez des patients atteints de choc septique avec oligurie [11], a permis un sevrage ventilatoire plus rapide, une réduction des doses de vasopresseurs, une diminution de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et, un gain en terme de survie à 28 jours ($p = 0,005$).

En revanche, aucune différence en matière de survie ou de rapidité de récupération de la fonction rénale n'a été retrouvée dans une étude prospective randomisée contrôlée [12], chez des patients en USI ayant une insuffisance rénale aiguë, entre un groupe traité par HVHF précoce et deux groupes traités à faible volume, soit précocement, soit plus tardivement. Une étude pilote récente [13] est cependant en faveur de l'HVHF en ce qui concerne la limitation des besoins en traitements vasopresseurs chez des patients atteints de choc septique avec insuffisance rénale aiguë.

Enfin, une étude randomisée chez 61 patients admis en soins intensifs après un arrêt cardiaque, avec fibrillation ventriculaire initiale ou asystolie [14], a montré un bénéfice significatif en termes de survie à 6 mois après HVHF à très haut volume (200 ml/kg/h pendant 8 heures).

Les essais d'hémofiltration en chirurgie cardiaque

Un essai d'ultrafiltration précoce après chirurgie cardiaque [15] chez l'enfant a montré une réduction de la réponse inflammatoire, avec une diminution significative du TNF, de l'IL-10, de la myéloperoxydase et du C3a immédiatement après l'hémofiltration, et de l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et la myéloperoxydase 24 heures plus tard, suggérant l'intérêt de l'élimination précoce de médiateurs pro-inflammatoires.

Un essai clinique prospectif randomisé [16] chez plus de 570 adultes devant subir une opération cardiaque sous CEC, a aussi montré que la mise en place d'une ultrafiltration « modifiée » (à 100-120 ml/min) à la fin de la CEC, était susceptible de réduire non seulement la surcharge hydrique mais également les médiateurs inflammatoires. Dans cette étude, l'hémofiltration était associée à une diminution globale de la morbidité et à une réduction des besoins transfusionnels.

L'essai HEROICS

L'essai HEROICS (Hemofiltration to Rescue severe shock following Cardiac Surgery) est un essai prospectif randomisé multicentrique, en ouvert, mené chez des malades présentant un état de choc précoce après chirurgie cardiaque sous CEC.

Les critères d'inclusion (dans un délai de 3 à 24 heures après le retour en réanimation) sont les suivants :

- le besoin de fortes doses de catécholamines (adrénaline $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ ou noradrénaline $> 0,4 \mu\text{g/kg/min}$ ou adrénaline+ (noradrénaline/2) $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$) ou
- l'utilisation d'un dispositif ECMO/ECLS (extracorporel membrane oxygenation/extracorporel life support) pour traitement du choc.

Dans le bras « expérimental », l'HVHF sera débutée le plus rapidement possible et maintenue pendant 48 heures à un débit de 80 ml/kg/h (ou un maximum de 8 l/h). Au terme des 48 heures, l'hémofiltration sera arrêtée si le malade a une diurèse $> 1\ 500$ ml par jour et si les doses de catécholamines sont inférieures à 0,1 microg/kg/min d'adrénaline, 0,2 microg/kg/min de noradrénaline. Dans le cas contraire, la suppléance de la fonction rénale sera assurée par hémofiltration (CVVHDF) avec un volume de liquide (compensation + dialysat) maximum de 35 ml/kg/h (ou 3 500 ml/h),

Dans le bras « contrôle », un traitement conventionnel sera appliqué et l'épuration extra-rénale débutée si : présence des critères de la classification RIFLE, stade « failure » (créatininémie $> 350 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) ou multiplication par 3 du chiffre de la créatinine par rapport au chiffre pré-opératoire ou diurèse $< 0,3$ ml/kg/h pendant 24 heures malgré restauration de la volémie), ou si urée > 36 mmol/l ou si hyperkaliémie menaçante non contrôlée par les traitements symptomatiques. Dans le bras contrôle, la suppléance de la fonction rénale sera assurée par hémofiltration (CVVHDF) avec un volume de liquide (compensation + dialysat) maximum de 35 ml/kg/h (ou 3 500 ml/h), en utilisant la moitié du volume pour la compensation et l'autre moitié pour le dialysat.

Le critère principal d'évaluation de l'étude est la mortalité à J30 ; les critères secondaires sont entre autres : la mortalité en réanimation ou à l'hôpital à J60 et J90, le nombre de jours passés sans soutien hémodynamique, sans EER, sans ventilation mécanique, entre l'inclusion et J30, la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital, et, enfin, l'évolution à J3, J7, J15 et J30 du score SOFA (sequential organ failure assessment).

L'hypothèse de l'étude est l'obtention d'une réduction absolue de 12 % du taux de mortalité dans le groupe HVHF par rapport au groupe contrôle (mortalité attendue 25 %), ce qui, statistiquement, implique l'inclusion de 180 sujets dans chaque bras de l'étude.

Conclusion

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique compliqué d'état de choc et de défaillance multiviscérale survenant dans les suites immédiates d'une chirurgie sous circulation extracorporelle (CEC) partage de nombreuses similarités cliniques et physiopathologiques avec les états de choc septique et le syndrome post-ressuscitation après arrêt cardiaque. Il complique 15-25 % des chirurgies cardiaques avec CEC et se traduit par une morbi-mortalité importante (5-50 % de décès selon les séries).

L'utilisation de l'hémofiltration à haut volume (HVHF) ayant suggéré un bénéfice en terme hémodynamique et en termes de réduction de mortalité dans plusieurs essais

cliniques concernant ces pathologies, il existe un rationnel physiopathologique fort pour évaluer cette technique au moyen d'un essai thérapeutique de puissance suffisante dans les suites immédiates d'une chirurgie sous CEC compliquée.

Enfin, comme dans le choc septique et l'arrêt cardio-circulatoire, le « timing » et « dosing » de la technique sont primordiaux pour optimiser les chances de réussite de l'essai. Ainsi, pour obtenir les effets thérapeutiques les plus significatifs, la technique devrait être implémentée très précocement après la fin de la CEC (au plus tard dans les 24 heures suivant l'intervention) et pour une durée suffisamment prolongée et l'intensité de l'hémofiltration suffisamment importante pour éliminer les médiateurs de la réponse inflammatoire responsables de la pathologie.

Conflit d'intérêts

A. Combes : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal pour Hôpital.

M. Solignac n'a déclaré aucun conflit d'intérêts.

Références

- [1] Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
- [2] Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation* 2009;120:1664-71.
- [3] Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka T, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1562-7.
- [4] Vernier ED, Shernan SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Chen JC, et al. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004;291:2319-27.
- [5] Silvester W. Mediator removal with CRRT (continuous renal replacement therapy): complement and cytokines. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 4):S38-43.
- [6] Honoré PM, Johannes-Boyau O. HVHF in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *J Artif Organs* 2004;27:1077-82.
- [7] Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;355:26-30.
- [8] The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
- [9] Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR, Ondulik B. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1429-36.
- [10] Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978-86.
- [11] Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:80-6.
- [12] 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 failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
- [13] Boussekey N, Chiche A, Faure K, Devos P, Guery B, d'Escrivan T, et al. A pilot randomized study comparing high volume and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1646-53.
- [14] Laurent I, Adrie C, Visonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:432-7.
- [15] Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhé P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85:965-76.
- [16] Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation* 2001;104(Suppl 1):1253-9.