



# Epuration Extra Rénale

## *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

Dr Saber D. BARBAR, MD, PhD

Congrès JRUR

Marseille - Faculté Timone

11 avril 2024



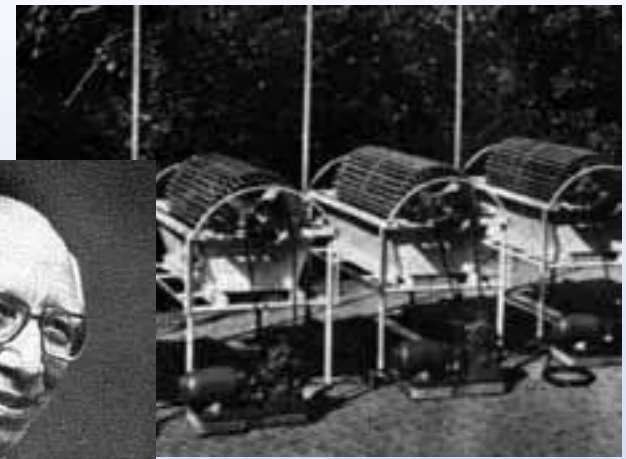
# Conflits d'intéret

**Aucun conflit d'intérêt à déclarer  
en relation avec cette présentation**

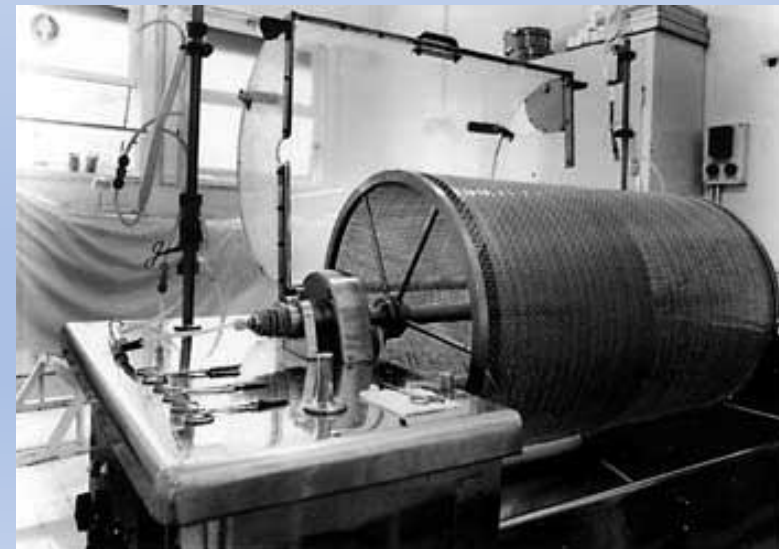
# La technologie de l'EER a fait des progrès considérables depuis l'époque pionnière (années 1960)



Premiers reins artificiels utilisés à l'hôpital Necker à Paris.



Premier rein artificiel fonctionnel mis au point en 1943 à Kampen, en Hollande, par le [Docteur Willem Kolf](#)



# Appareils d'EER au début des années 2000



Progres liés plus à **comment** on utilise les machines qu'à la technologie des machines

## Plan :

### *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

- **“Dose” de dialyse**
- ***Timing* de l’initiation**
- **Technique de dialyse**
  - **Intermittente ou continue ?**
  - **Diffusive ou convective ?**
- **Anticoagulation du circuit**

## Plan :

### *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

- **“Dose” de dialyse**
- *Timing* de l'initiation
- *Technique* de dialyse
  - *Intermittente ou continue ?*
  - *Diffusive ou convective ?*
- *Anticoagulation* du circuit

# Ancienne dose de dialyse 35 ml/kg/h (en 2004)

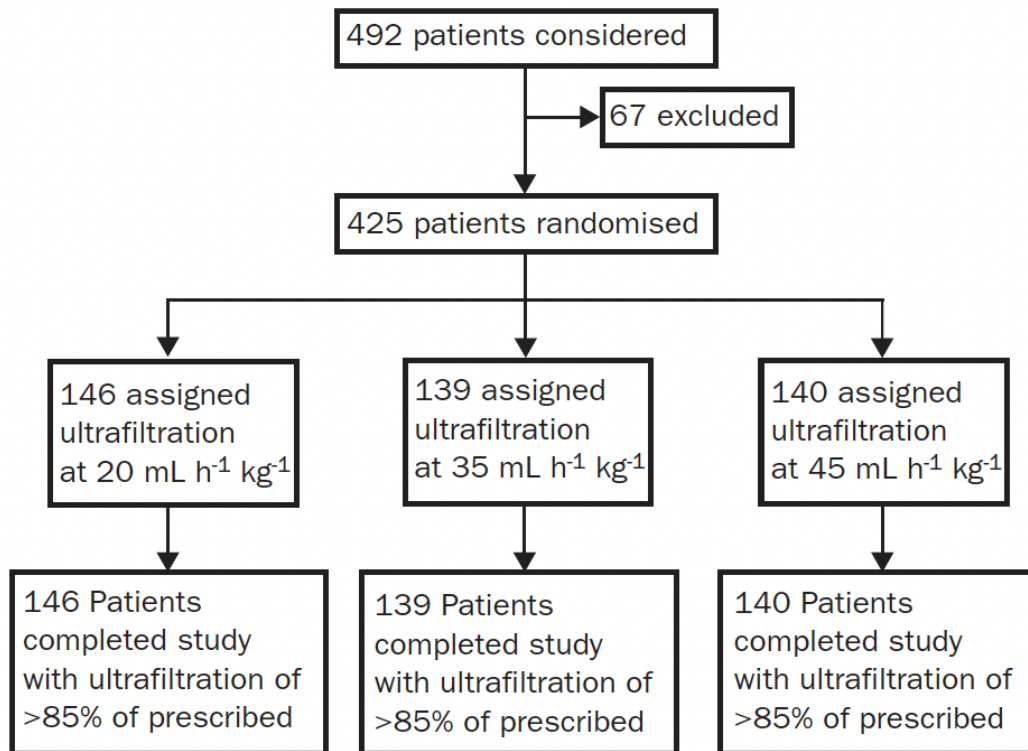


Figure 1: **Trial profile**

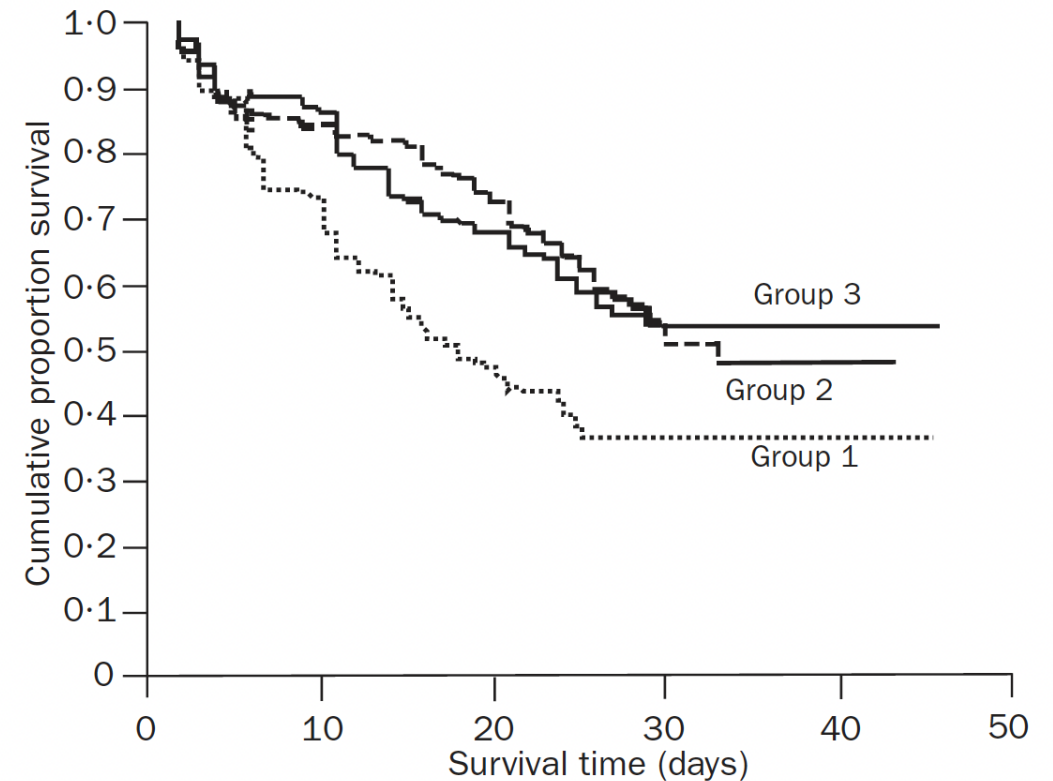


Figure 2: **Kaplan Meier estimation of survival rates in the three groups**

# Veterans Affairs/National Health Institute Acute Renal Failure Trial Network *N Engl J Med. 2008*

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 3, 2008

VOL. 359 NO. 1

Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients  
with Acute Kidney Injury

The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network\*

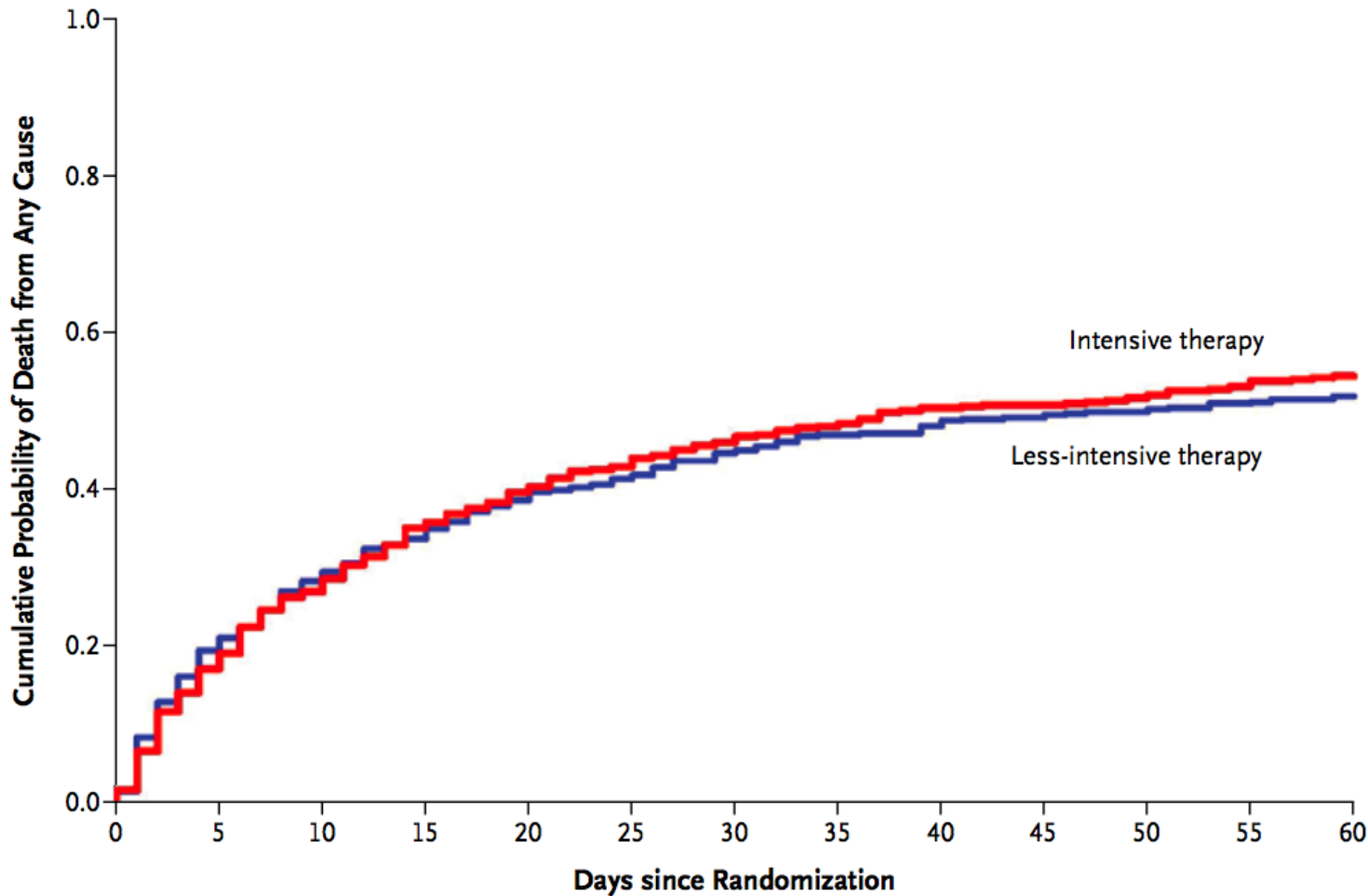
## Stratégie non-intensive n=561

- SOFA CV 1 or 2
  - HDI 3 jours/7
- SOFA CV 3 or 4
  - SLED 3 jours/7
  - CVVHDF 20 ml/kg/h

## Stratégie intensive n=563

- SOFA CV 1 or 2
  - HDI 6 jours/7
- SOFA CV 3 or 4
  - SLED 6 jours/7
  - CVVHDF 35 ml/kg/h

# L'EER intensive ne modifie pas la survie



**>1100 patients**

**20 vs 35 ml/kg/h**

*VA/NIH ARF TN, NEJM 2008*

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 3, 2008

VOL. 359 NO. 1

Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients  
with Acute Kidney Injury

The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network\*

# RENAL Study (ANZICS group)

NEJM 2009

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 22, 2009

VOL. 361 NO. 17

Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy  
in Critically Ill Patients

The RENAL Replacement Therapy Study Investigators\*

**CVVHDF 25 ml/kg/h vs 40 ml/kg/h**

**Critère de jugement : mortalité à J90**

# La CVVHDF à haute intensité ne modifie pas la survie

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

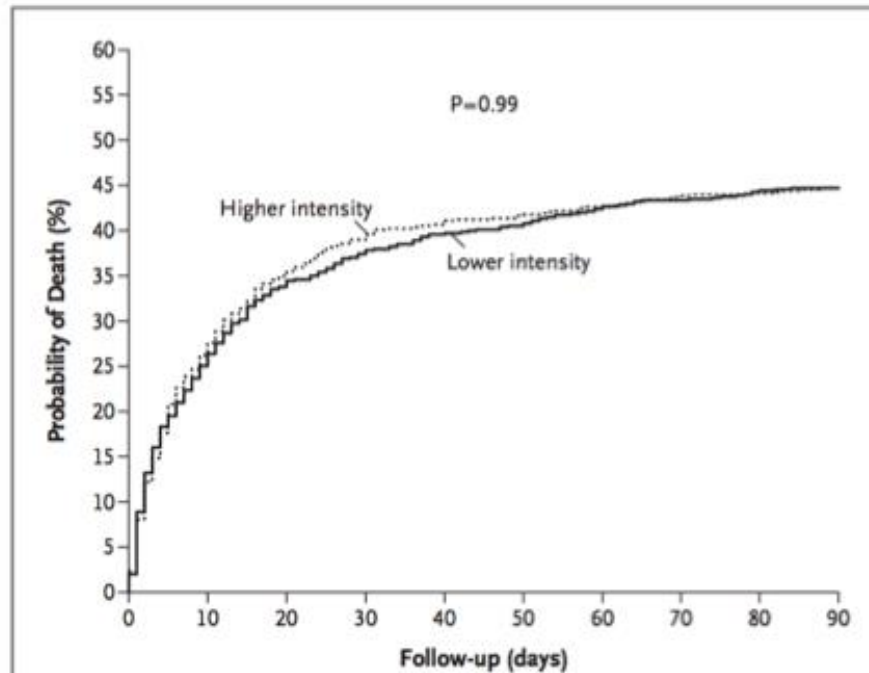
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 22, 2009

VOL. 361 NO. 17

Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy  
in Critically Ill Patients

The RENAL Replacement Therapy Study Investigators\*



**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Death.

Mortality at 28 days was similar in the higher-intensity and lower-intensity treatment groups (38.5% and 36.9%, respectively), and mortality at 90 days was the same (44.7%) in both groups.

>1500 patients

25 vs 40 ml/kg/h

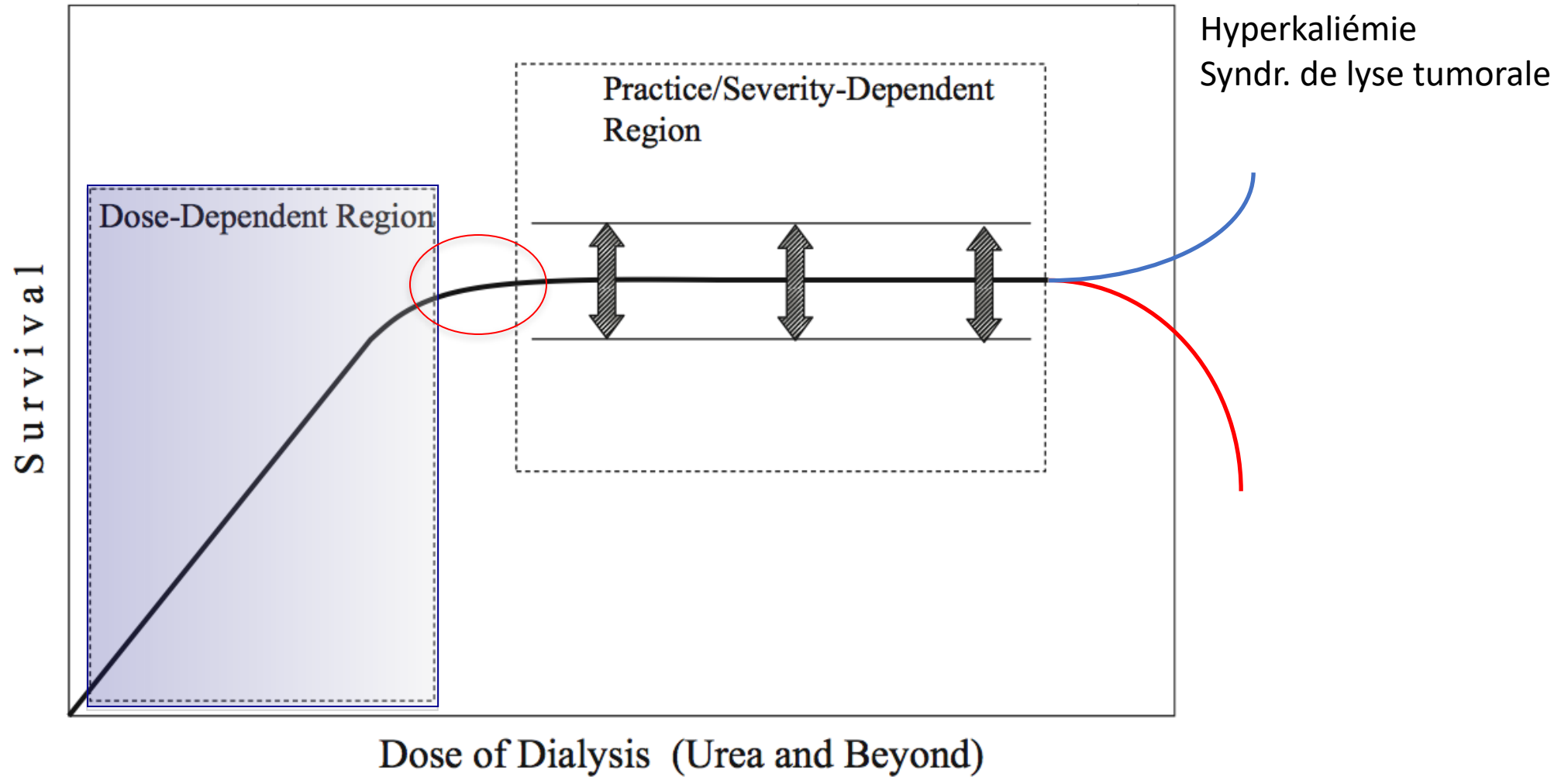
RENAL, NEJM 2009

**Dose de dialyse recommandée en 2024**  
**en EER continue (CVVH ou CVVHD ou CVVHDF)**

**25-30 ml/kg/h de dose prescrite**  
**(afin de prendre en compte le downtime)**

**20-25 ml/kg/h de dose réelle**

# Dose de dialyse



## Plan :

### *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

- “Dose” de dialyse
- **Timing** de l’initiation
- Technique de dialyse
  - Intermittente ou continue ?
  - Diffusive ou convective ?
- Anticoagulation du circuit

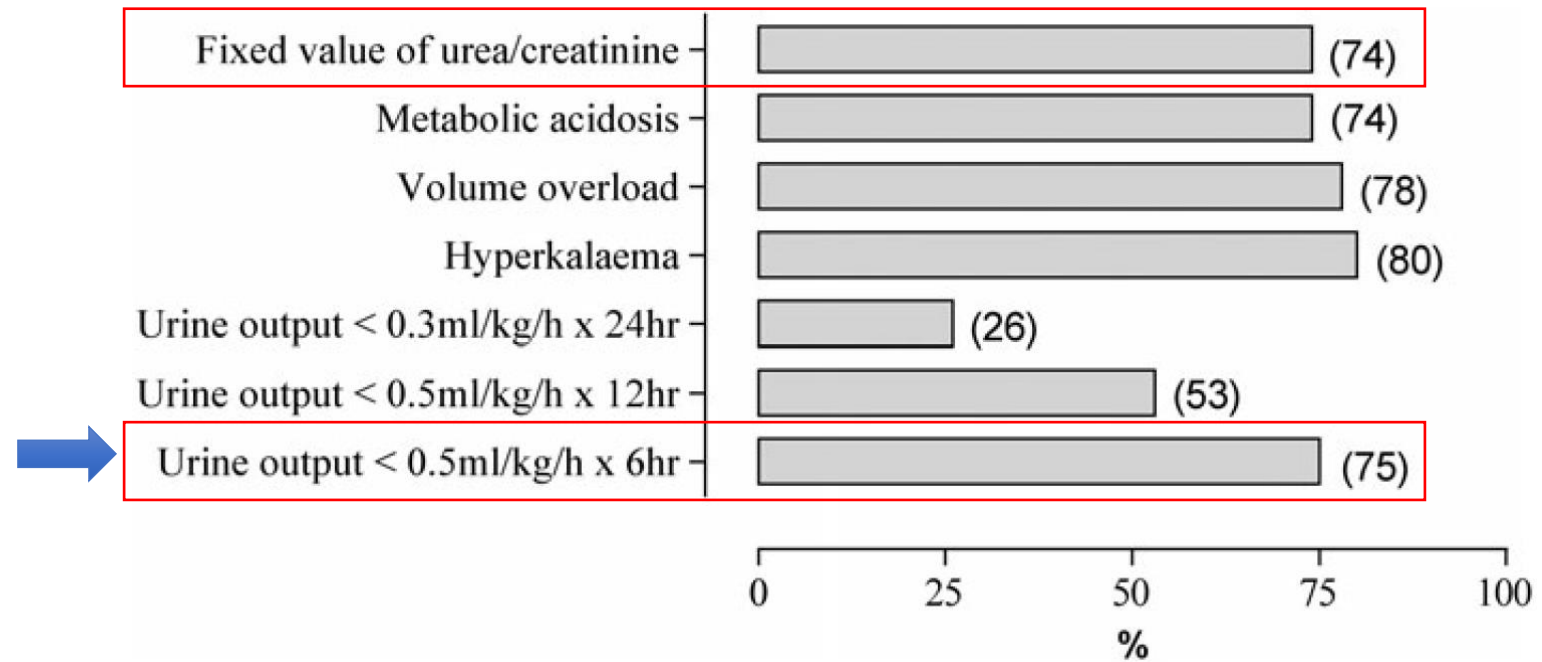
# Enquête internationale sur les facteurs qui conduisent à l'initiation d'une EER en réa

Réanimateurs

(N=273, 50 pays dont 80% Europe)

Matthieu Legrand  
Michael Darmon  
Michael Joannidis  
Didier Payen

Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey



75 % des répondants en 2013 considérait 6 h d'oligurie un critère pour initier une EER !

# Stratégie EER précoce vs tardive

## **AKIKI, NEJM 2016**

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D., Laurent Martin-Lefevre, M.D., Bertrand Pons, M.D., Eric Boulet, M.D., Alexandre Boyer, M.D., Guillaume Chevrel, M.D., Nicolas Lerolle, M.D., Ph.D., Dorothée Carpentier, M.D., Nicolas de Prost, M.D., Ph.D., Alexandre Lautrette, M.D., Anne Bretagnol, M.D., Julien Mayaux, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D., Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Marina Thirion, M.D., Jean-Marie Forel, M.D., Julien Maizel, M.D., Ph.D., Hodane Yonis, M.D., Philippe Markowicz, M.D., Guillaume Thiery, M.D., Florence Tubach, M.D., Ph.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., and Didier Dreyfuss, M.D., for the AKIKI Study Group\*

## **IDEAL-ICU, NEJM 2018**

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis

S.D. Barbar, R. Clere-Jehl, A. Bourredjem, R. Hernu, F. Montini, R. Bruyère, C. Lebert, J. Bohé, J. Badie, J.-P. Eraldi, J.-P. Rigaud, B. Levy, S. Siami, G. Louis, L. Bouadma, J.-M. Constantin, E. Mercier, K. Klouche, D. du Cheyron, G. Piton, D. Annane, S. Jaber, T. van der Linden, G. Blasco, J.-P. Mira, C. Schwebel, L. Chimot, P. Guiot, M.-A. Nay, F. Meziani, J. Helms, C. Roger, B. Louart, R. Trusson, A. Dargent, C. Binquet, and J.-P. Quenot, for the IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network\*

# Stratégie précoce vs tardive : AKIKI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D., Laurent Martin-Lefevre, M.D., Bertrand Pons, M.D., Eric Boulet, M.D., Alexandre Boyer, M.D., Guillaume Chevrel, M.D., Nicolas Lerolle, M.D., Ph.D., Dorothée Carpentier, M.D., Nicolas de Prost, M.D., Ph.D., Alexandre Lautrette, M.D., Anne Bretagnol, M.D., Julien Mayaux, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D., Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Marina Thirion, M.D., Jean-Marie Forel, M.D., Julien Maizel, M.D., Ph.D., Hodane Yonis, M.D., Philippe Markowicz, M.D., Guillaume Thiery, M.D., Florence Tubach, M.D., Ph.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., and Didier Dreyfuss, M.D., for the AKIKI Study Group\*

## Critères EER dans le bras précoce

- KDIGO 3

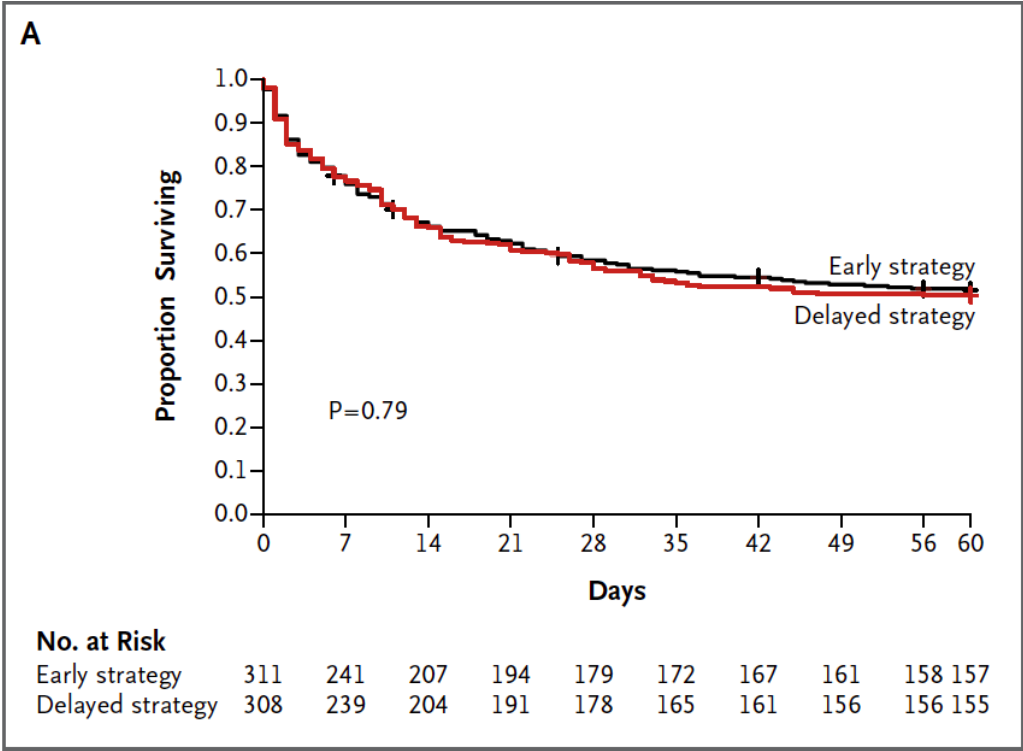
## Critères EER dans le bras tardif

- Critères d'urgence
  - Hyperkaliémie
  - Acidose métabolique
  - OAP
- Urée > 40mmol/l
- Oligo-anurie > 72h

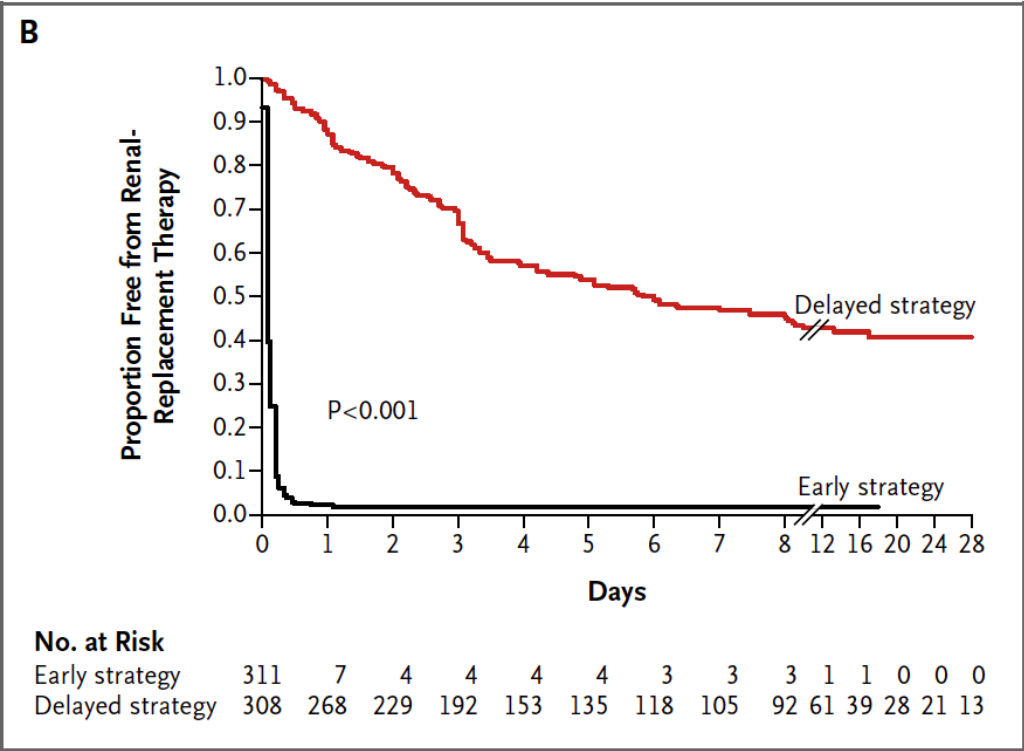
**N=619**

# Stratégie précoce vs tardive : AKIKI

Aucune différence de mortalité  
entre stratégie précoce et tardive !



Presque 50% des patients ne sont  
jamais dialysés dans le bras tardif !



# Stratégie précoce vs différée de 48h : IDEAL-ICU

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis

S.D. Barbar, R. Clere-Jehl, A. Bourredjem, R. Hernu, F. Montini, R. Bruyère, C. Lebert, J. Bohé, J. Badie, J.-P. Eraldi, J.-P. Rigaud, B. Levy, S. Siami, G. Louis, L. Bouadma, J.-M. Constantin, E. Mercier, K. Klouche, D. du Cheyron, G. Piton, D. Annane, S. Jaber, T. van der Linden, G. Blasco, J.-P. Mira, C. Schwebel, L. Chimot, P. Guiot, M.-A. Nay, F. Meziani, J. Helms, C. Roger, B. Louart, R. Trusson, A. Dargent, C. Binquet, and J.-P. Quenot, for the IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network\*

### Stratégie précoce

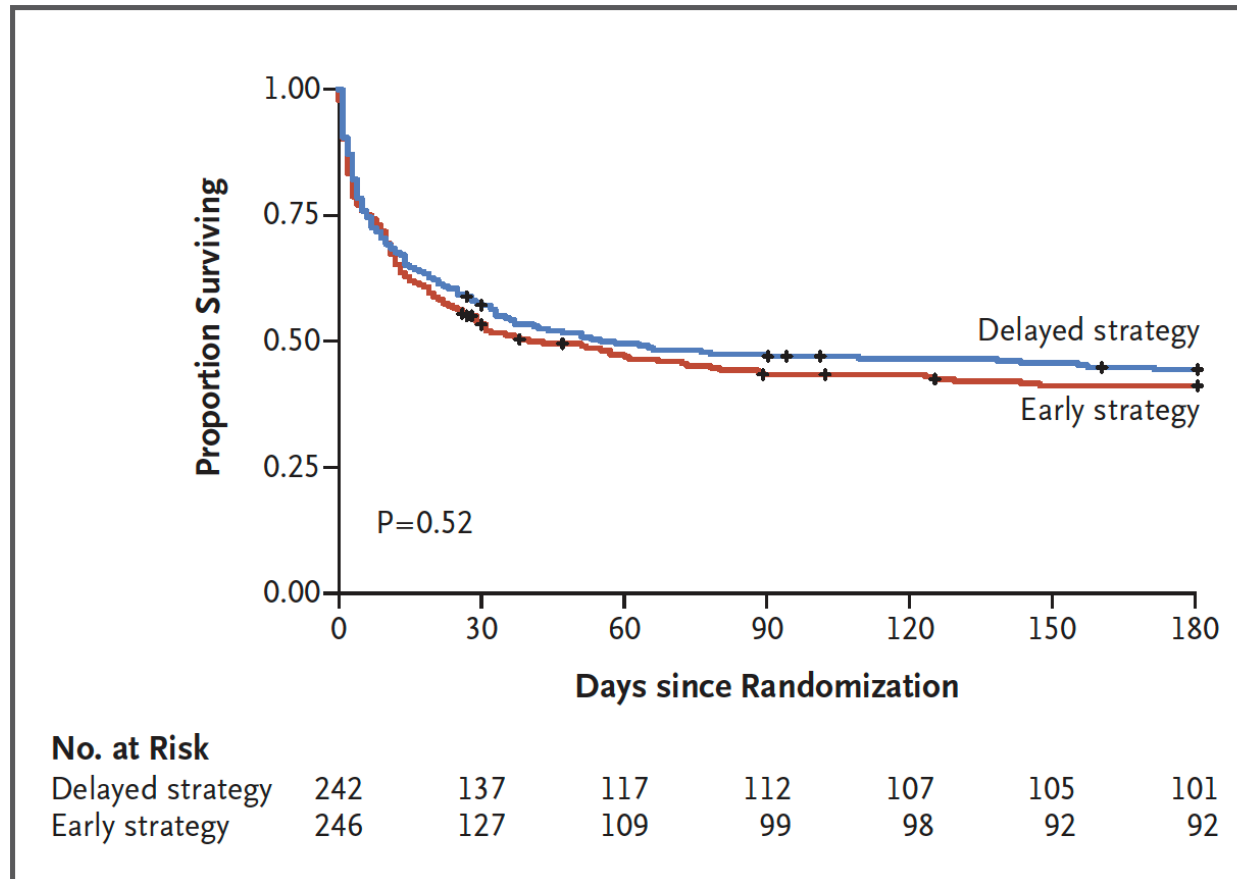
- AKI stade RIFLE F + choc septique

### Stratégie différée

- Délai de 48 heures si pas de récupération rénale
- ou avant 48h si critères d'urgence :
  - Hyperkaliémie
  - Acidose métabolique
  - OAP de surcharge

**N=488**

# Pas de différence de mortalité entre stratégie précoce et différée



# 38% des patients ne sont jamais dialysés dans le bras différé !

## 30% des patients récupèrent spontanément

Variable	Early Strategy (N = 246)	Delayed Strategy (N = 242)	P Value
<b>Primary outcome</b>			
Death at 90 days — no./total no. (%)	138/239 (58)	128/238 (54)	0.38
<b>Secondary outcomes</b>			
Death at 28 days — no. (%)	111 (45)	102 (42)	0.48
Death at 180 days — no./total no. (%)	143/236 (61)	134/235 (57)	0.37
Median time from diagnosis of failure-stage acute kidney injury to initiation of renal-replacement therapy (IQR) — hr†	7.6 (4.4–11.5)	51.5 (34.6–59.5)	<0.001
Patients who received renal-replacement therapy — no. (%)	239 (97)	149 (62)	<0.001

# Stratégie accélérée vs standard STARRT-AKI, NEJM 2020

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury

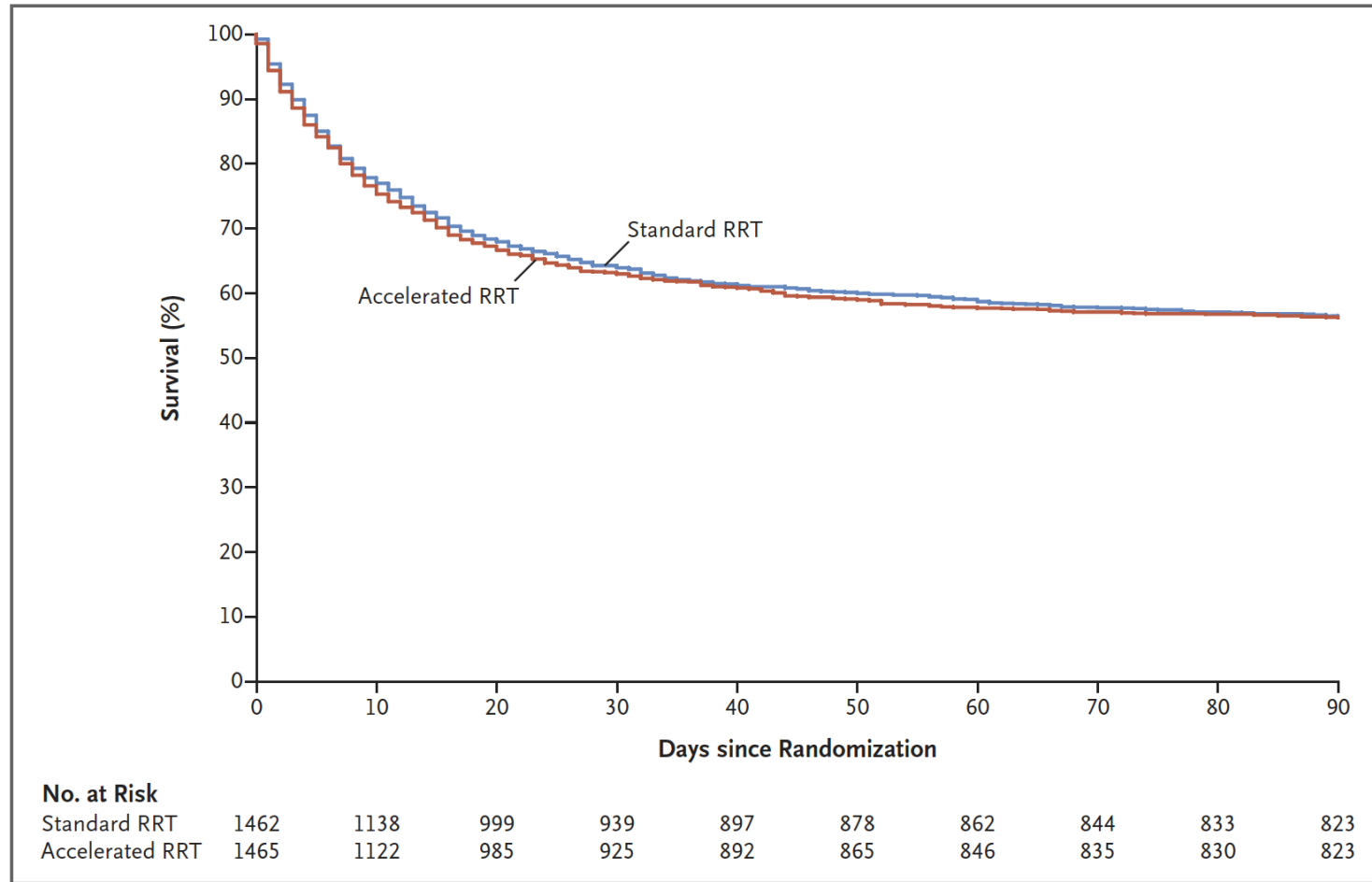
The STARRT-AKI Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group\*

# EER accélérée vs EER “standard”

**N= 2927**

- Critères d'inclusion : <12 h KDIGO  $\geq 2$
- Bras accéléré EER immédiate
- Bras standard EER si :
  - $K \geq 6$  mol/l
  - pH <7.20
  - OAP
  - AKI > 50% base > 72h

# Encore une fois, aucune différence de mortalité entre stratégie précoce et tardive !



Bagshaw et al. STARRT-AKI, *NEJM* 2020

# Synthèse des 3 principales RCT multicentriques

~48h

~30%

	N patients	Délai mise en route EER (h)	Patients non épurés (%)	Mortalité (%) P vs différé
<b>AKIKI</b>	619 (311 vs 308)	4.3 vs 57	151 (49%)	48.5 vs 49.7 J60 - NS
<b>IDEAL-ICU</b>	488 (246 vs 242)	7.6 vs 51.5	93 (38%)	58 vs 54 J90 - NS
<b>STARRT-AKI</b>	2927 (1465 vs 1462)	6.1 vs 31.1	903 (38%)	43.9 vs 43.7 J90 - NS

# EER différée oui... mais de combien peut-on en différer l'initiation sans risque ?

## AKIKI 2 : EER “différée” vs “encore plus différée”

- N= 278
- Critères d'inclusion :
  - Noradrénaline et/ou VM
  - KDIGO3
  - + oligo/anurie>72h ou urée >40 mmol/l
- Bras “différé” : EER immédiate (<6h)  
(=tardive de l'étude AKIKI1, IDEAL-ICU, STARRT-AKI)
- Bras “encore plus différé” : critères d'urgence ou urée >50 mmol/l

Pas d'impact sur les RRT-free days...

	Delayed RRT strategy group (n=137)	More-delayed RRT strategy group (n=141)	p value
<b>RRT-free days</b>			
All patients	12 (0-25)	10 (0-24)	0.93
Survivors	24 (15-27)	23 (14-28)	0.54
Number of patients who actually received RRT	134 (98%)	111 (79%)	<0.0001
Time from randomisation to RRT, h	3 (2-5)	33 (24-60)	<0.0001
Number of RRT sessions*	5 (2-10)	5 (2-10)	0.75
Duration of RRT days*	5 (2-10)	5 (2-10)	0.75

Mais risque de surmortalité !

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	p value	Hazard ratio (95% CI)	p value
More-delayed strategy	1.34 (0.96-1.89)	0.13	1.65 (1.09-2.50)	0.018
Simplified Acute Physiology Score III	1.03 (1.02-1.05)	<0.0001	1.03 (1.01-1.05)	0.0005
Mechanical ventilation	2.90 (1.47-5.70)	<0.0001	3.44 (1.52-7.81)	0.0020
Catecholamine infusion	1.69 (1.17-2.44)	0.0080	1.13 (0.69-1.84)	0.64
Sepsis status	..	0.064	..	0.19
Sepsis	0.78 (0.47-1.30)	..	0.56 (0.28-1.12)	..
Septic shock	1.44 (0.98-2.12)	..	0.91 (0.51-1.64)	..

RESEARCH

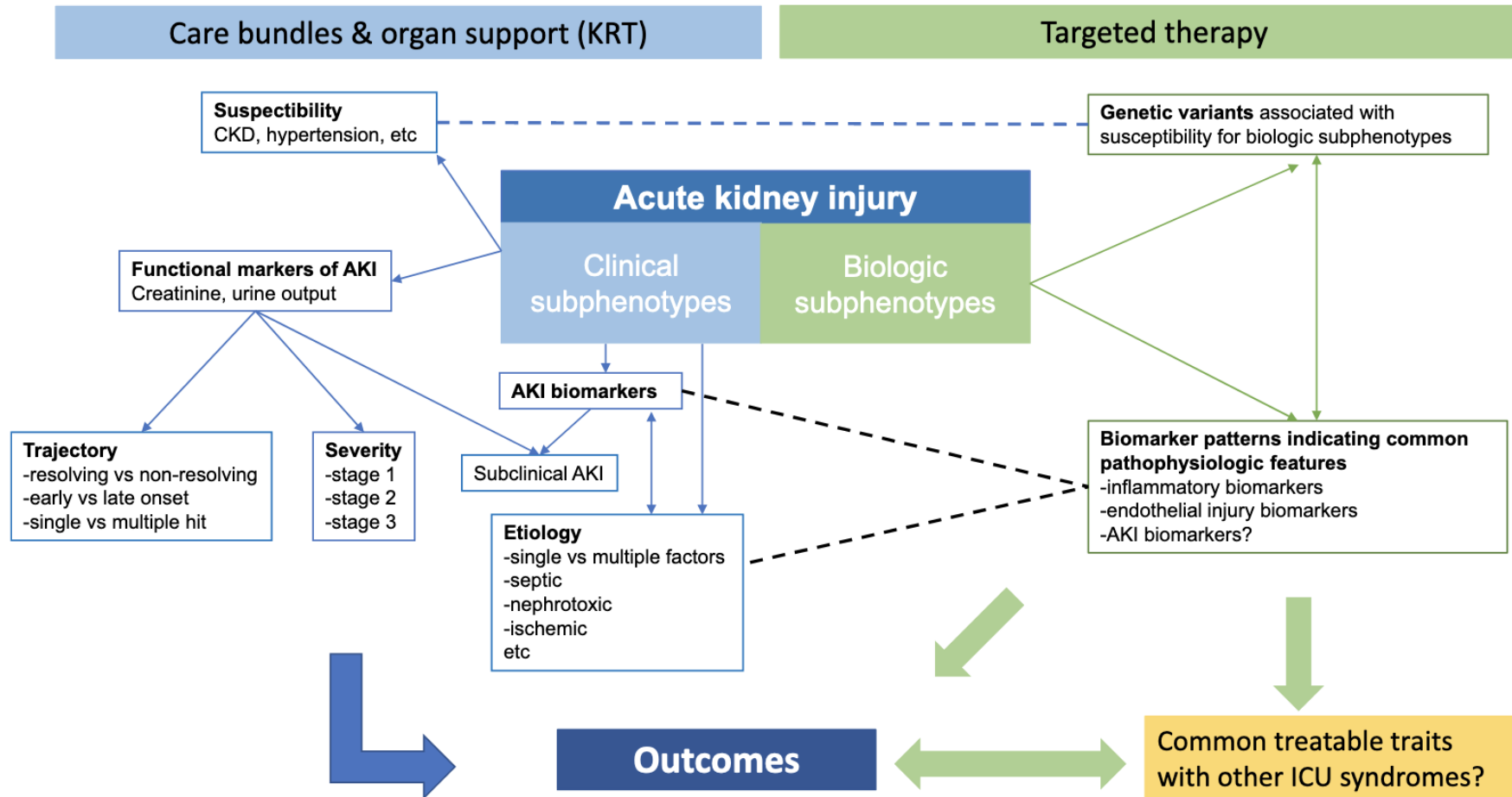
Open Access

# Differential effect on mortality of the timing of initiation of renal replacement therapy according to the criteria used to diagnose acute kidney injury: an IDEAL-ICU substudy

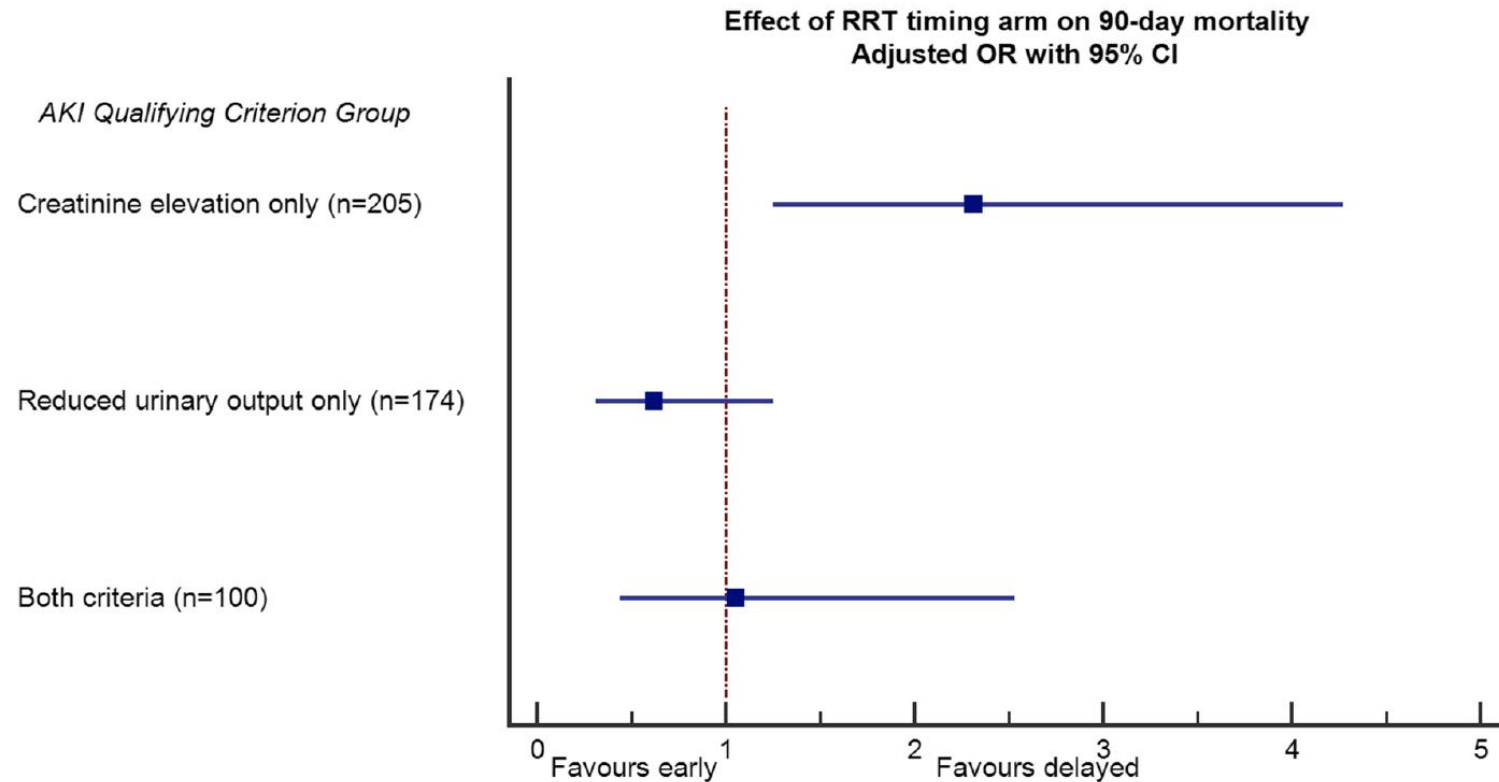


Saber Davide Barbar<sup>1,2\*</sup>, Abderrahmane Bourredjem<sup>3</sup>, Rémi Trusson<sup>1</sup>, Auguste Dargent<sup>4</sup>, Christine Binquet<sup>3</sup>, Jean-Pierre Quenot<sup>3,5,6</sup> and IDEAL-ICU Study

# Identification of Novel AKI Subphenotypes



# Surmortalité avec EER précoce si diagnostic d'AKI basé uniquement sur créatinine



**Fig. 1** Multivariate analysis of the association between RRT timing arm with 90-day mortality according to the qualifying criterion for AKI, in the IDEAL-ICU trial. (Interaction  $p$ -value = 0.021; adjustment covariates: cirrhosis, age, immunodepression, SOFA at randomization, nosocomial infection and chronic kidney injury)

# Possible surmortalité avec EER différée si diagnostic d'AKI basé uniquement sur oligurie

**Table 2** Univariate analysis of 90-day mortality (primary endpoint – IDEAL-ICU trial)

	Randomization Arm				Effect of timing arm on 90-day mortality		Unadjusted <i>p</i> -value for interaction
	Early RRT (N= 246)		Delayed RRT (N= 242)		OR [95% CI]	<i>p</i> -value	
	N	Death at D90 <sup>#</sup>	N	Death at D90 <sup>#</sup>			
<i>AKI qualifying criterion*</i>							0.048
Group 1: Creatinine elevation only	104	57/99 (58%)	101	42/100 (42%)	1.87 [1.07, 3.29]	0.028	
Group 2: Reduced urinary output only	84	48/84 (57%)	90	59/88 (67%)	0.65 [0.35, 1.22]	0.18	
Group 3: both criteria	52	29/50 (58%)	48	26/47 (55%)	1.15 [0.50, 2.49]	0.79	

\* 9 patients with missing values on the qualifying criterion for AKI (6 in the early arm and 3 in the delayed arm)

# 7 patients lost to follow-up in the early arm and 4 in the delayed arm

# Timing de l'EER en 2024

- Une stratégie d'attente permet d'éviter 30-50% des EER,  
mais il ne faut pas attendre plus de 48h-72h d'oligo-anurie  
ni dépasser 40 mmol/l d'urée (risque surmortalité si >50mmol/l)
- attention aux patients oligoanuriques
- EER précoce si critères d'urgence réfractaires au traitement médical (patients exclus de ces RCT)

## Plan :

### *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

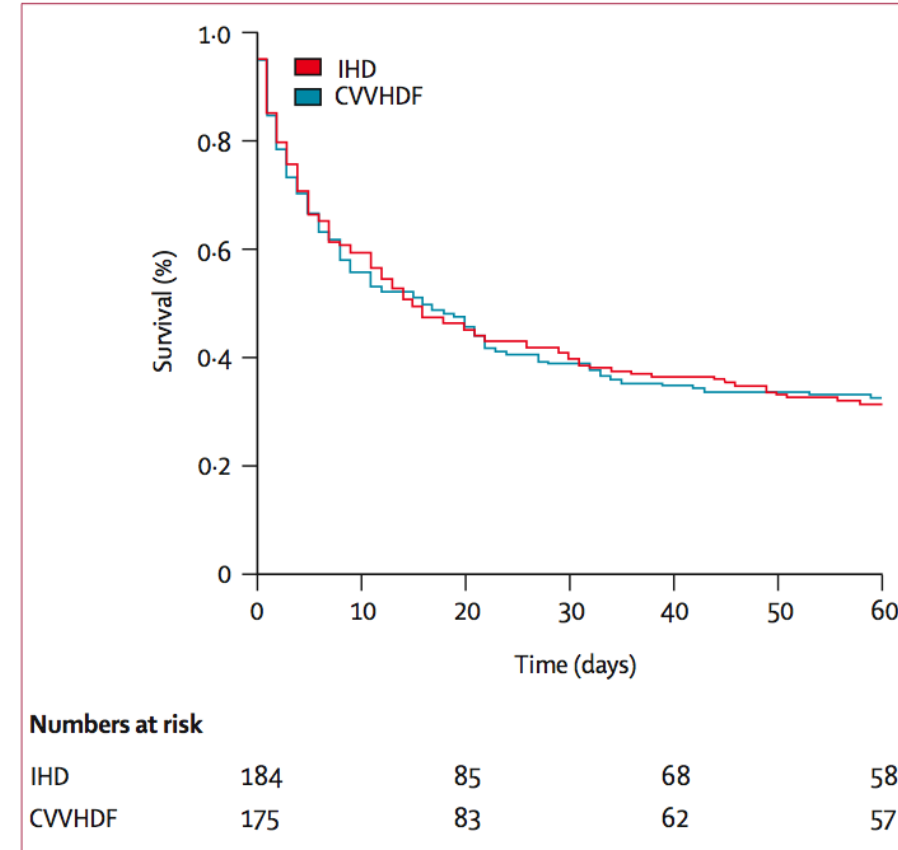
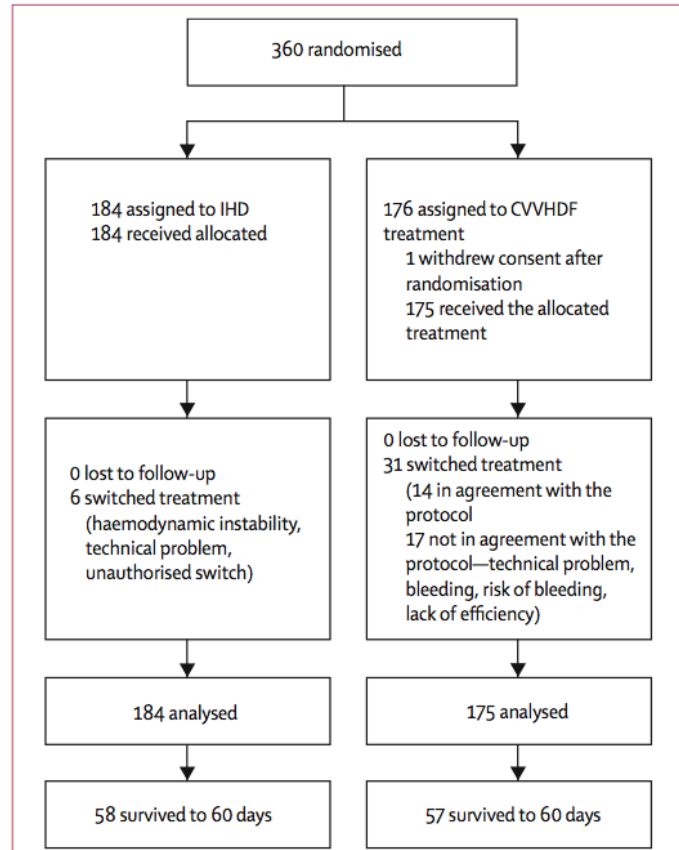
- “Dose” de dialyse
- *Timing* de l'initiation
- Technique de dialyse
  - **Intermittente ou continue ?**
  - Diffusive ou convective ?
- Anticoagulation du circuit

# Intermittente ou continue ?

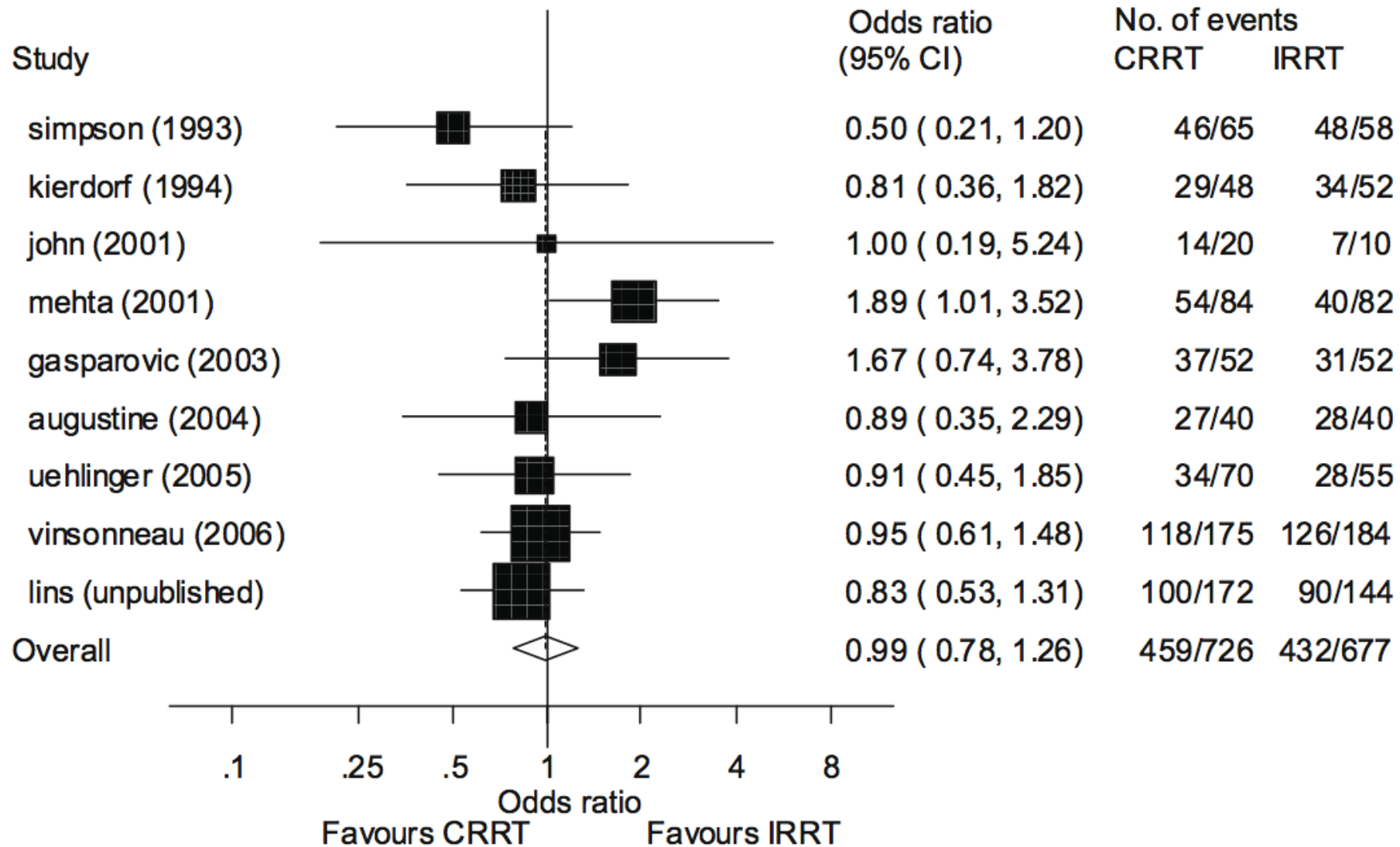
## Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial

Christophe Vinsonneau, Christophe Camus, Alain Combes, Marie Alyette Costa de Beauregard, Kada Klouche, Thierry Boulain, Jean-Louis Pallot, Jean-Daniel Chiche, Pierre Taupin, Paul Landais, Jean-François Dhainaut, for the Hemodiafe Study Group\*

*Lancet 2006*



# CRRT OU HDI?



# CRRT vs HDI pas de différence

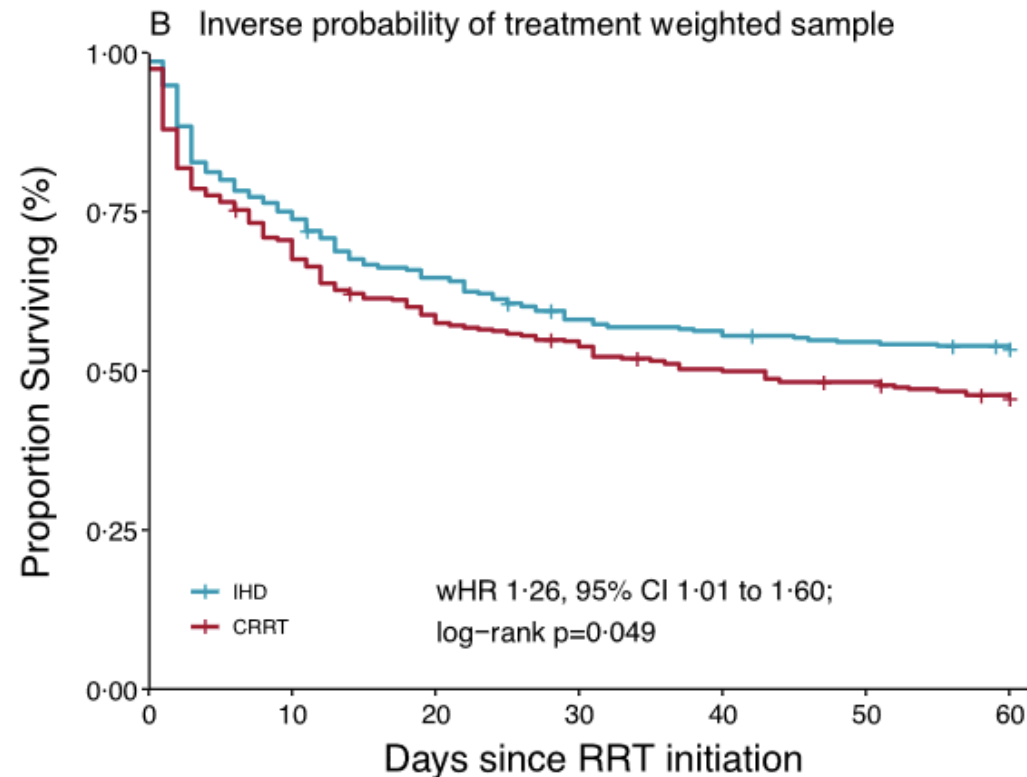
RESEARCH

Open Access



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

Stéphane Gaudry<sup>1,2,3,4\*</sup>, François Grolleau<sup>5</sup>, Saber Barbar<sup>6</sup>, Laurent Martin-Lefevre<sup>7</sup>, Bertrand Pons<sup>8</sup>, Éric Boulet<sup>9</sup>, Alexandre Boyer<sup>10</sup>, Guillaume Chevrel<sup>11</sup>, Florent Montini<sup>12</sup>, Julien Bohe<sup>13</sup>, Julio Badie<sup>14</sup>, Jean-Philippe Rigaud<sup>15</sup>, Christophe Vinsonneau<sup>16</sup>, Raphaël Porcher<sup>5</sup>, Jean-Pierre Quenot<sup>17,18,19†</sup> and Didier Dreyfuss<sup>3,20†</sup>



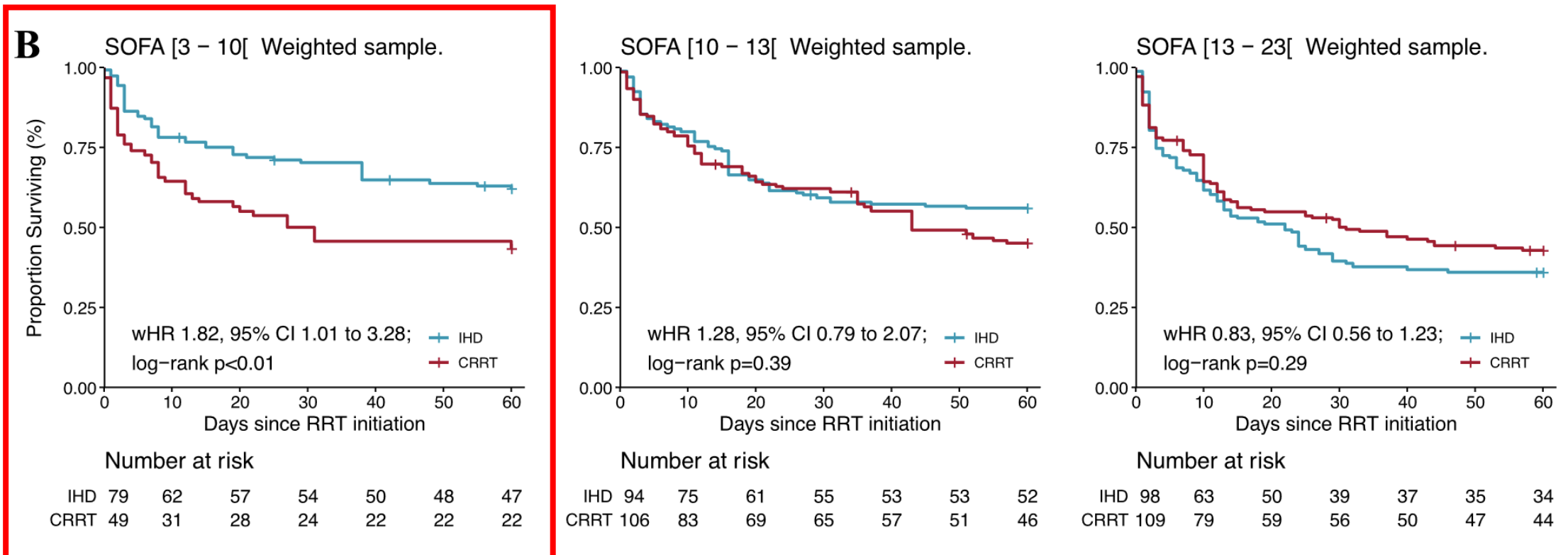
Number at risk

IHD	272	204	175	155	150	145	142
CRRT	268	188	156	144	132	126	119

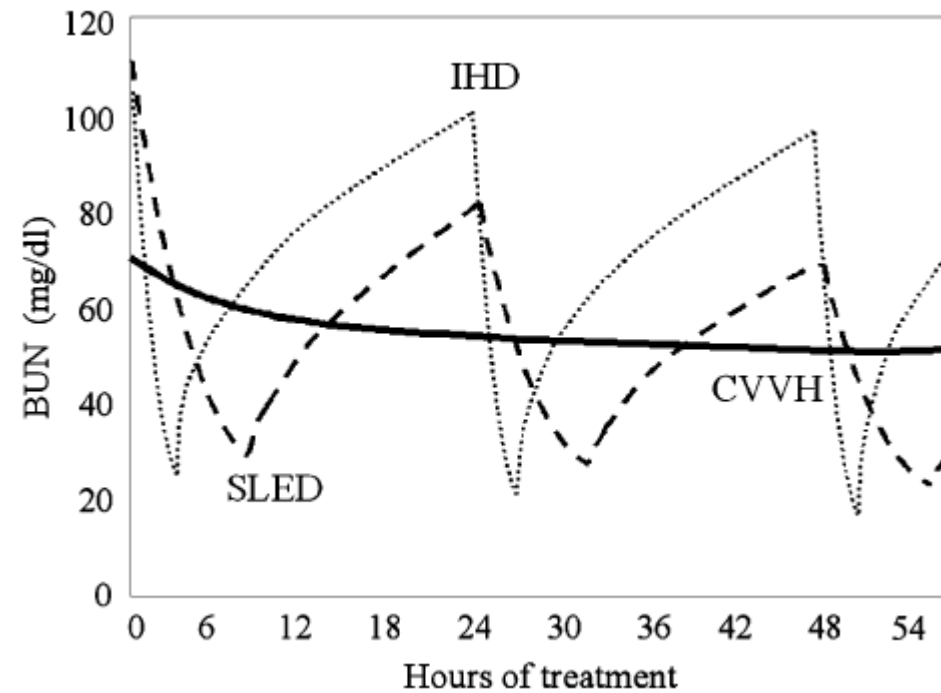
Analyse post-hoc  
des études AKIKI + IDEAL-ICU

Première modalité RRT utilisée

# HDI associée à un meilleur pronostic si SOFA < 10

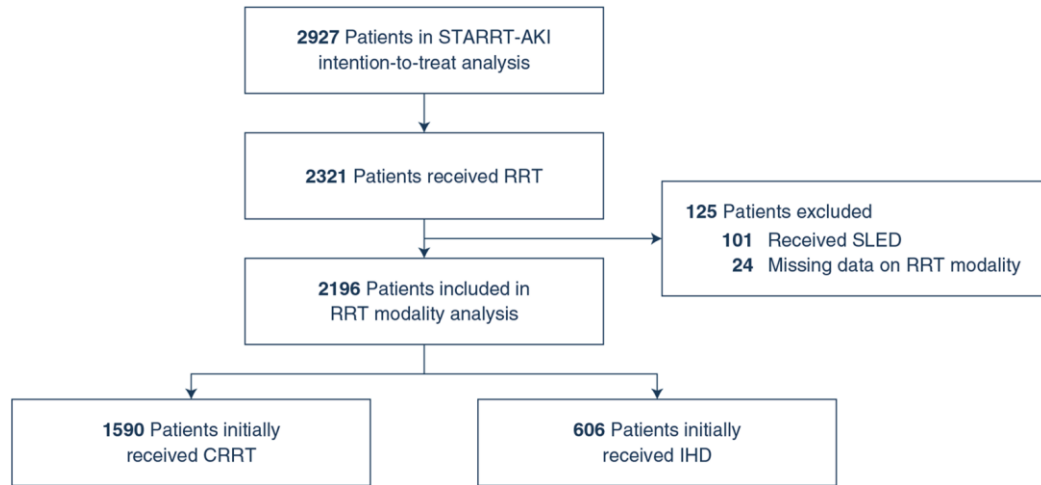


# C'est vraiment plus physiologique?



Ronco, *ICM 2008*

# CRRT *mieux que* HDI ??



Analyse post-hoc de l'étude STARRT-AKI

Première modalité de RRT utilisée

R. Wald et al, ICM 2023

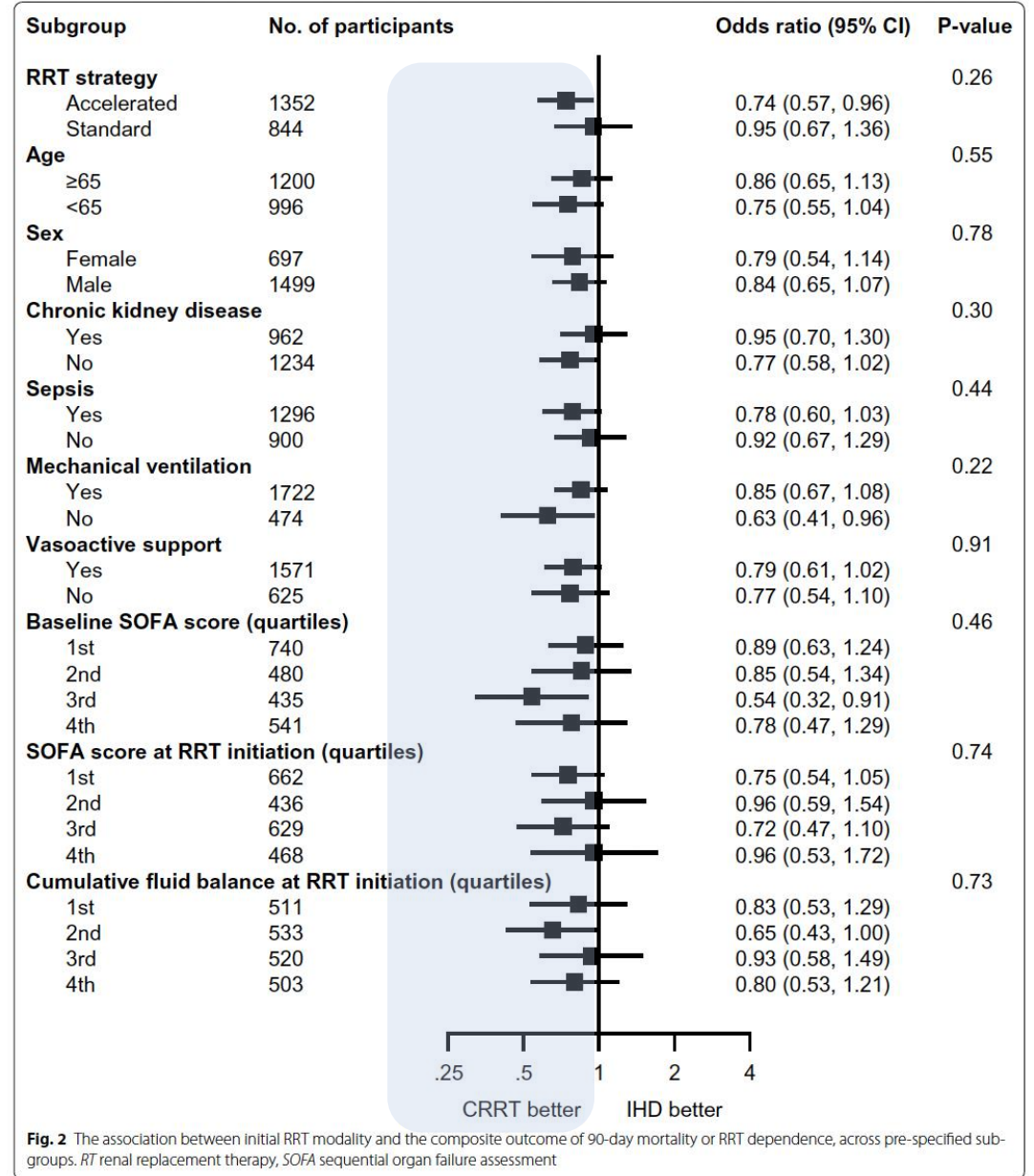


Fig. 2 The association between initial RRT modality and the composite outcome of 90-day mortality or RRT dependence, across pre-specified subgroups. RT renal replacement therapy, SOFA sequential organ failure assessment

# HDI in ICU

- Kt/V min > 3.9 / semaine
- guidelines pour optimiser l'hémodynamique

Si l'on utilise l'HDI pour des patients hypercataboliques ou avec surcharge hydrosodée, on **recommande** :

- séances quotidiennes
- durée supérieure aux séances standard (5-8h)

*Brochard L, AJRCCM 2010*

*Vinsonneau C, AIC 2015*

## Plan :

### *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

- “Dose” de dialyse
- *Timing* de l'initiation
- Technique de dialyse
  - Intermittente ou continue ?
  - **Diffusive ou convective ?**
- Anticoagulation du circuit

# Hémofiltration vs Hémodialyse continue

Research

Open Access

## **Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion**

Zaccaria Ricci<sup>1</sup>, Claudio Ronco<sup>2</sup>, Alessandra Bachetoni<sup>3</sup>, Giuseppe D'amico<sup>4</sup>, Stefano Rossi<sup>4</sup>, Elisa Alessandri<sup>1</sup>, Monica Rocco<sup>1</sup> and Paolo Pietropaoli<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Policlinico Umberto I, Rome, Italy

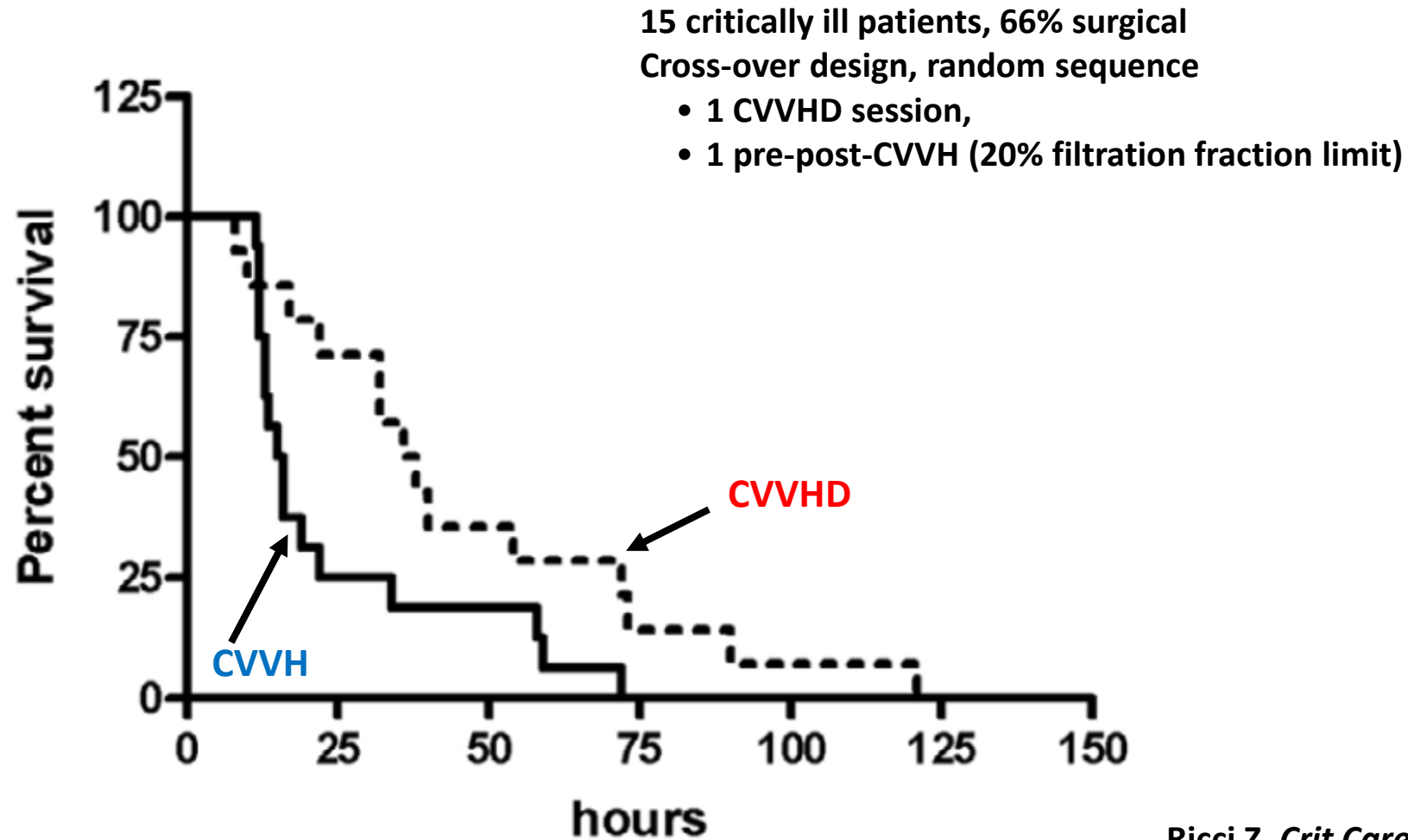
<sup>2</sup>Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, St Bortolo Hospital, Vicenza, Italy

<sup>3</sup>Laboratory of Clinical Chemistry, Policlinico Umberto I, Rome, Italy

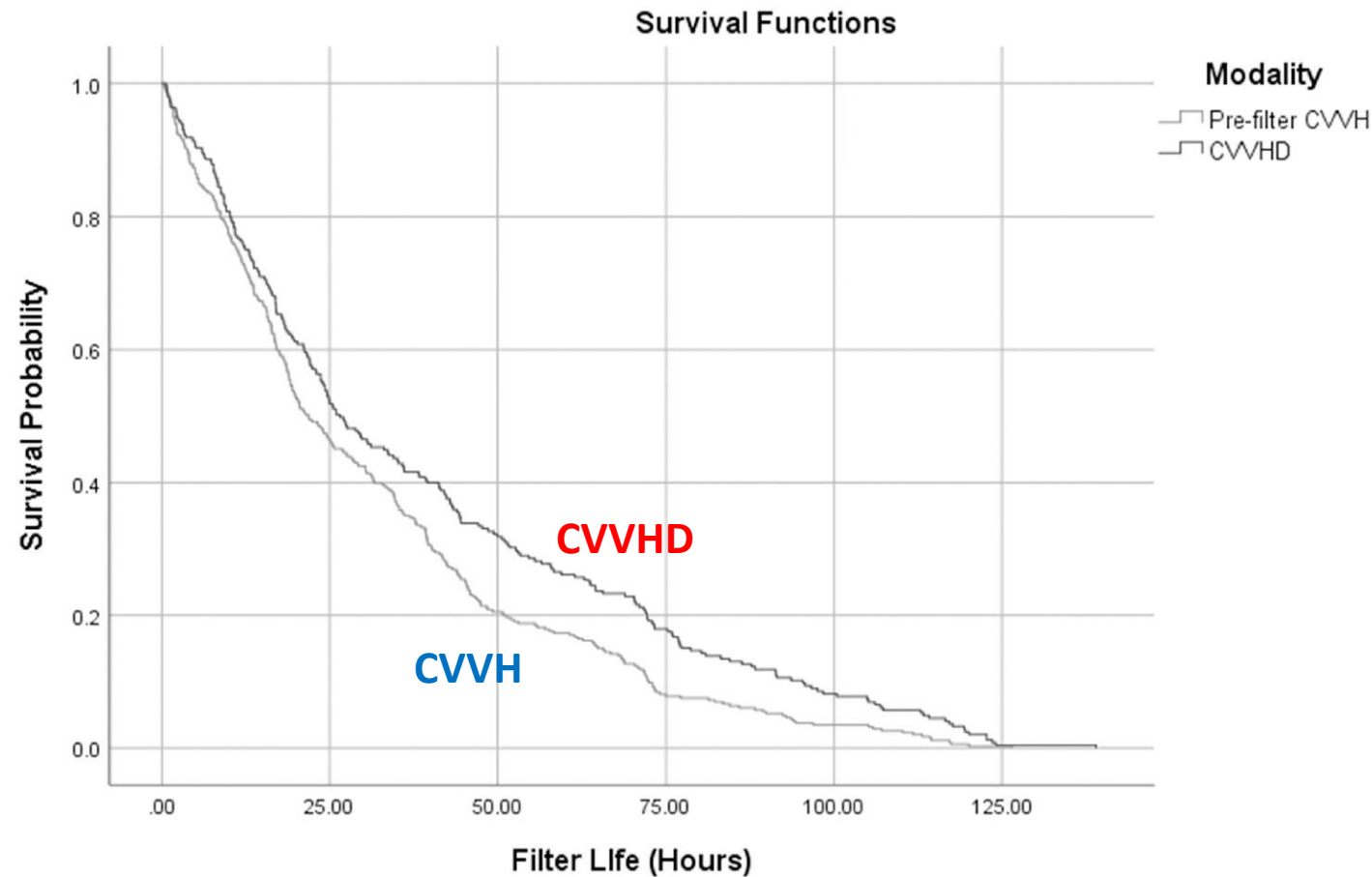
<sup>4</sup>Department of Intensive Care, Policlinico Umberto I, Rome, Italy

<sup>5</sup>Department of Intensive Care, Policlinico Umberto I, Rome, Italy

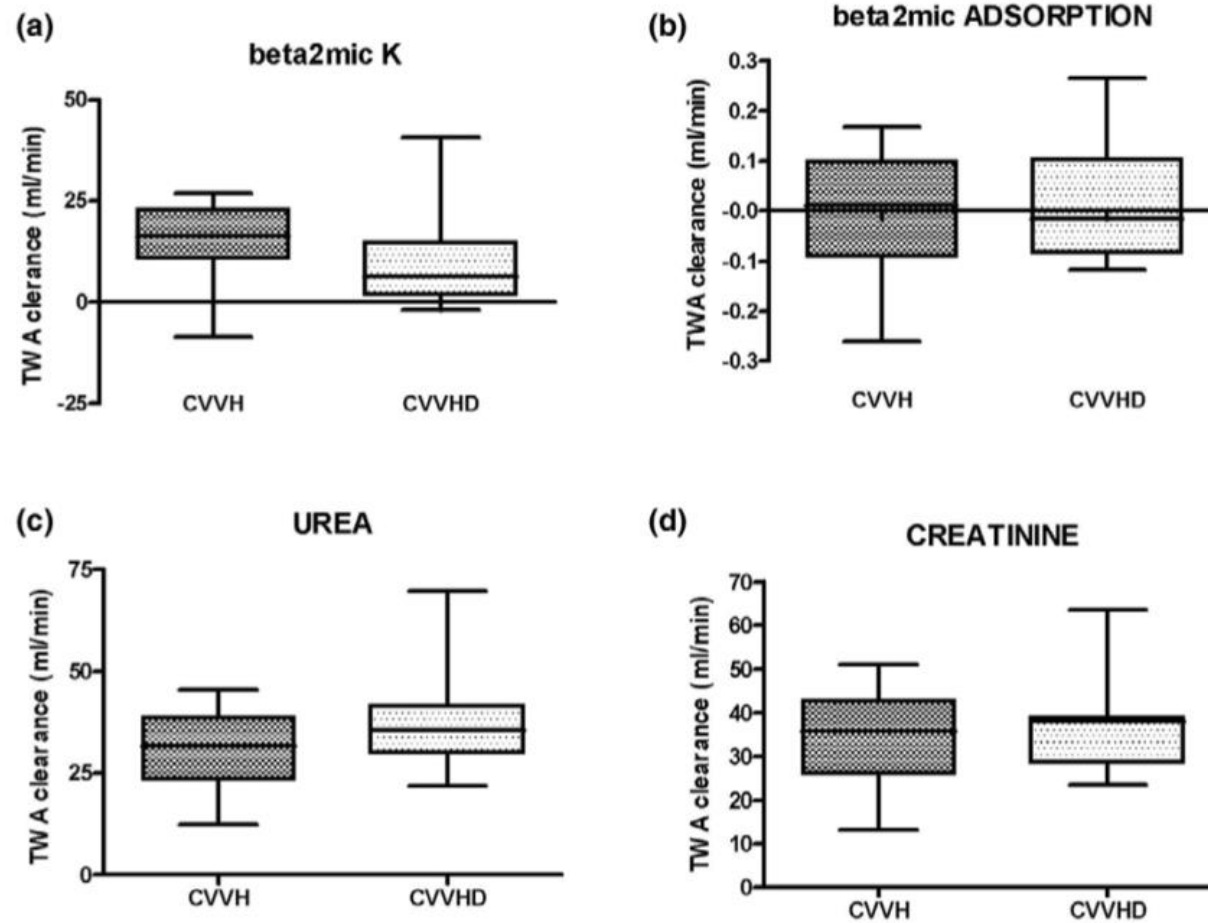
# Durée de vie du filtre plus importante en CVVHD



# Durée de vie du filtre plus importante en CVVHD avec anticoagulation au citrate



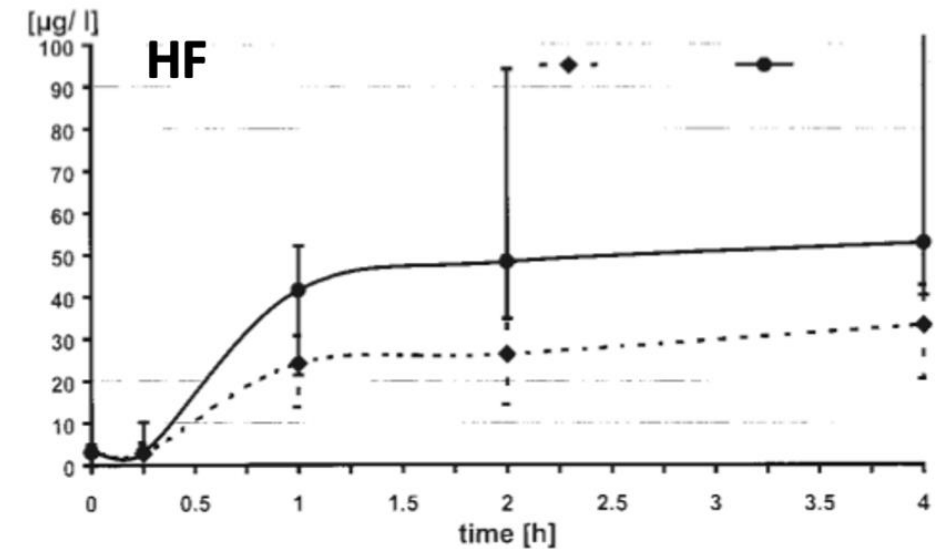
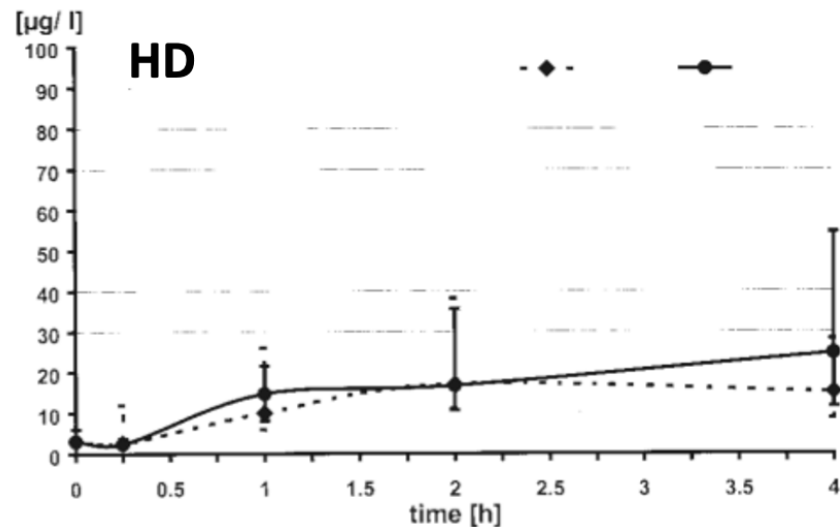
# Clairance comparable de la $\beta$ 2mg



# CVVH active la coagulation plus que CVVHD

Production de complexes thrombine-antithrombine et D-dimères

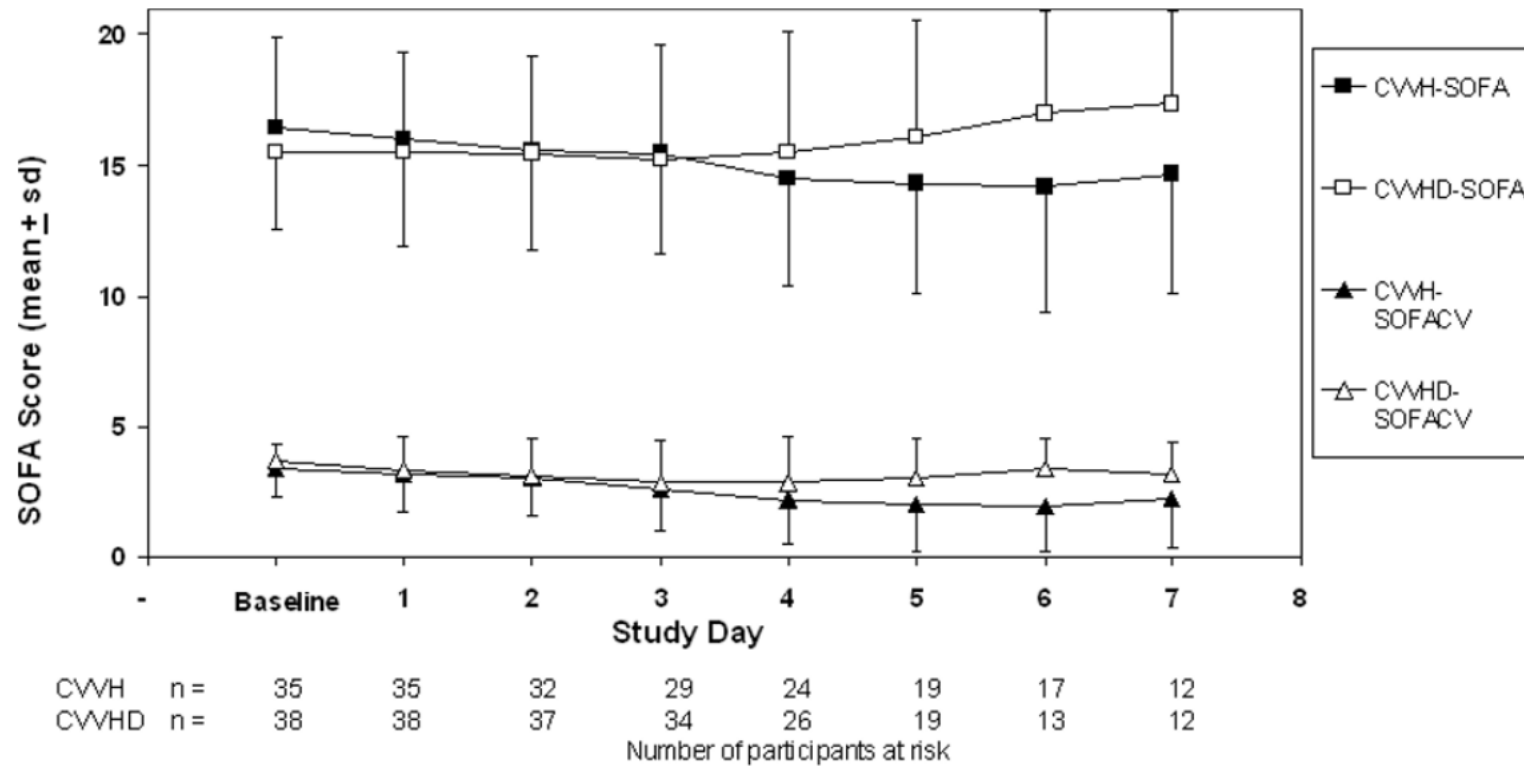
- flux non laminaire
- plus d'influence sur AT, prot.C et prot.S



# Épuration des cytokines comparable en CVVH et en CVVHD

Mediator	CVVH		CVVHD	
	Time 0	Median	Time 0	Median
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	27 $\pm$ 11.8	18 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	16 $\pm$ 12.5	15.5 $\pm$ 10.8
IL-6 (pg/mL)	2375 $\pm$ 628	1625 $\pm$ 713	656 $\pm$ 380	619 $\pm$ 342
IL-10 (pg/mL)	638 $\pm$ 201	537 $\pm$ 301	227 $\pm$ 118	224 $\pm$ 98
sL-selectin (ng/mL)	1147 $\pm$ 774	1003 $\pm$ 647	1069 $\pm$ 684	1001 $\pm$ 814
Endotoxin (IU)	1.2 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.4

# Etude pilote OMAKI : Aggravation de la défaillance hémodynamique avec CVVH ?



## Plan :

### *20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques*

- “Dose” de dialyse
- *Timing* de l'initiation
- Technique de dialyse
  - Intermittente ou continue ?
  - Diffusive ou convective ?
- **Anticoagulation du circuit**

# Enquête sur anticoagulation en EER en 2007

Shigehiko Uchino  
Rinaldo Bellomo  
Hiroshi Morimatsu  
Stanislao Morgera  
Miet Schetz  
Ian Tan  
Catherine Bouman  
Ettiene Macedo  
Noel Gibney  
Ashita Tolwani  
Heleen Oudemans-van Straaten  
Claudio Ronco  
John A. Kellum

**Continuous renal replacement therapy:  
A worldwide practice survey**  
**The Beginning and Ending Supportive Therapy  
for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators**

Anticoagulation	
Unfractionated heparin	429/1000 (42.9%)
Sodium citrate	99/1000 (9.9%)
Nafamostat mesilate	61/1000 (6.1%)
Low-molecular-weight heparin	44/1000 (4.4%)
Prostacyclin	11/1000 (1.1%)
Hirudin	9/1000 (0.9%)
Heparin-protamine	6/1000 (0.6%)
Others <sup>b</sup>	3/1000 (0.3%)
Combination <sup>c</sup>	7/1000 (0.7%)
No anticoagulation	331/1000 (33.1%)

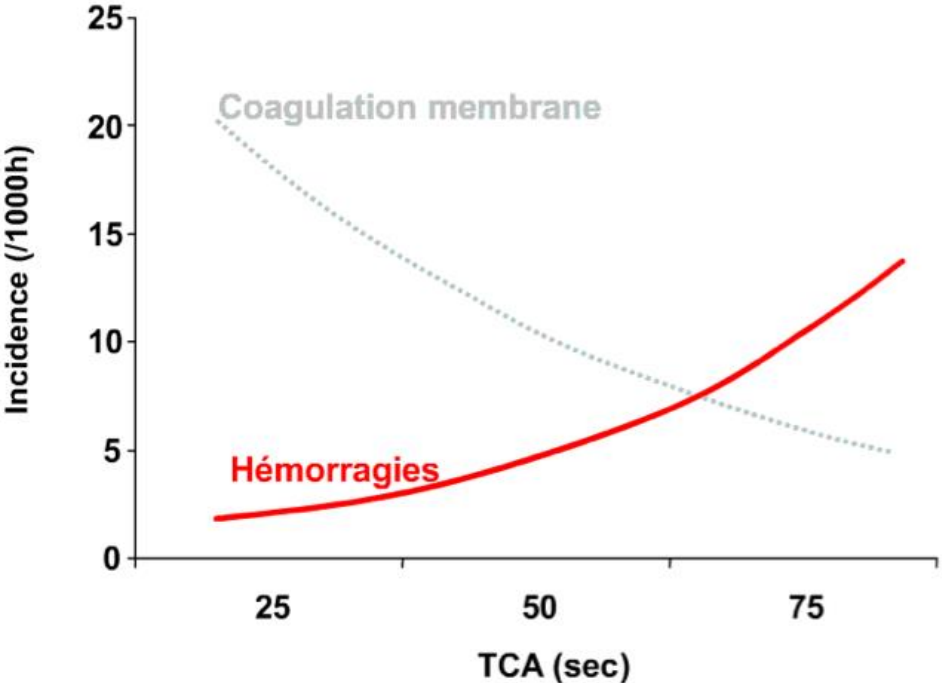
# Facteurs favorisant la coagulation du circuit

- Débit sang faible
- Hématocrite élevé
- Débit d'ultrafiltration élevé
- Fraction de filtration élevée
- Cathéter de calibre insuffisant
- Recirculation sur cathéter
- Transfusion de dérivés sanguins
- Perfusion de lipides
- Pièges à bulles (**exposition à l'air**, formation de mousse, turbulences)



# Anticoagulation systémique excessive

risque hémorragique



Van de Wetering, *JASN* 1996

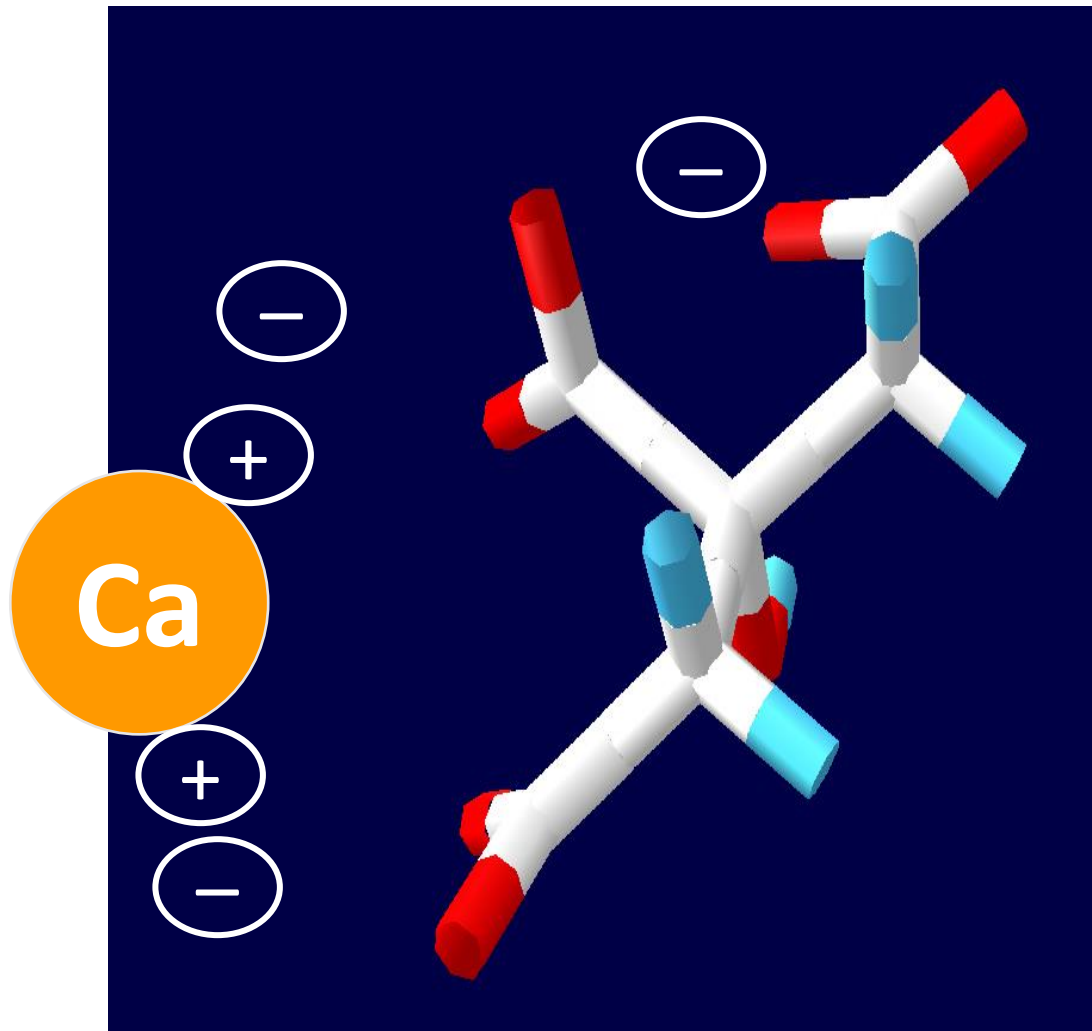
# Anticoagulation régionale au citrate

dissocier

anticoagulation du circuit d'EER

anticoagulation systémique du patient

# Citrate et Calcium



Ion Citrate



PM: 195 Da

# Le citrate réduit les besoins transfusionnels

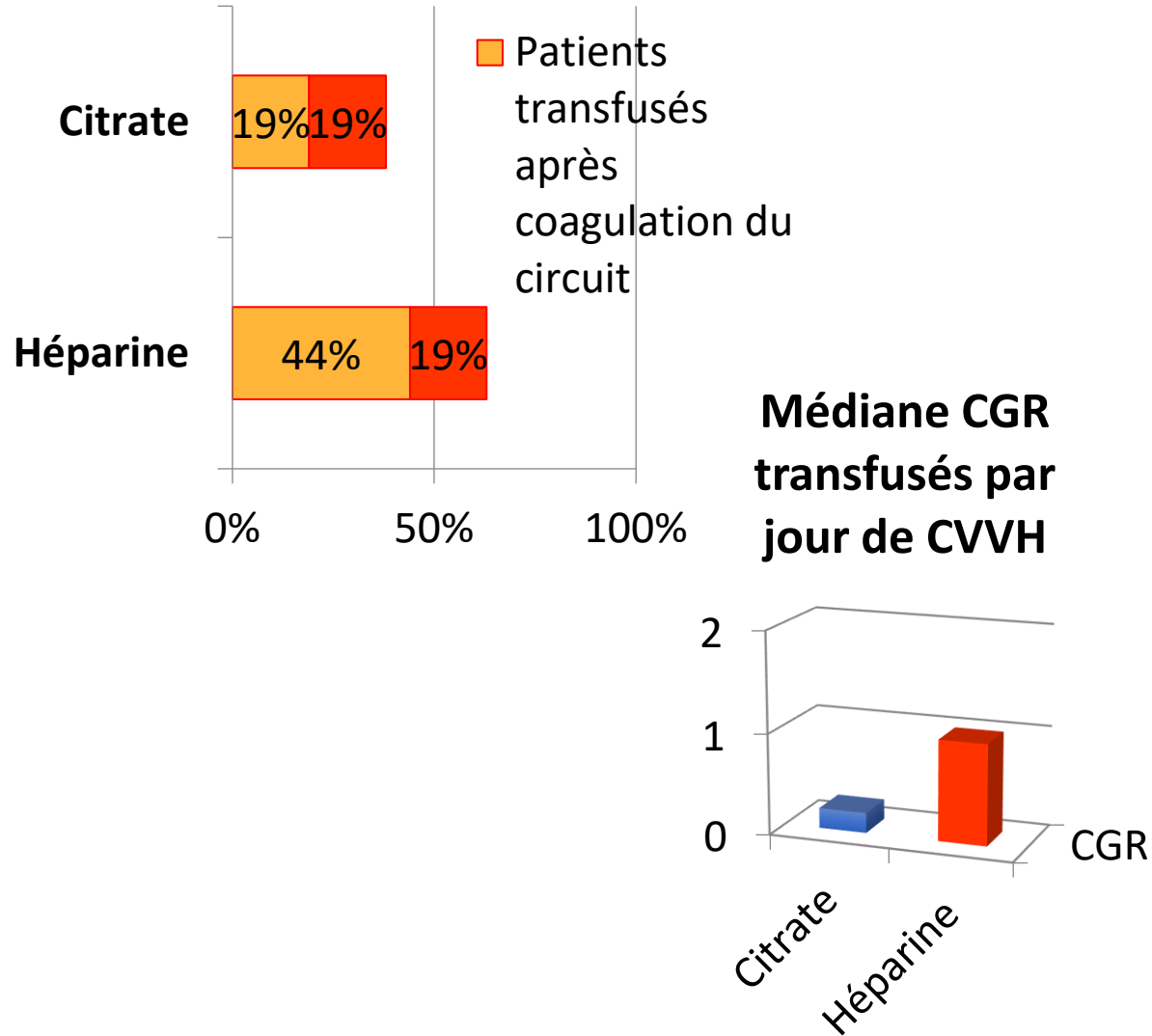
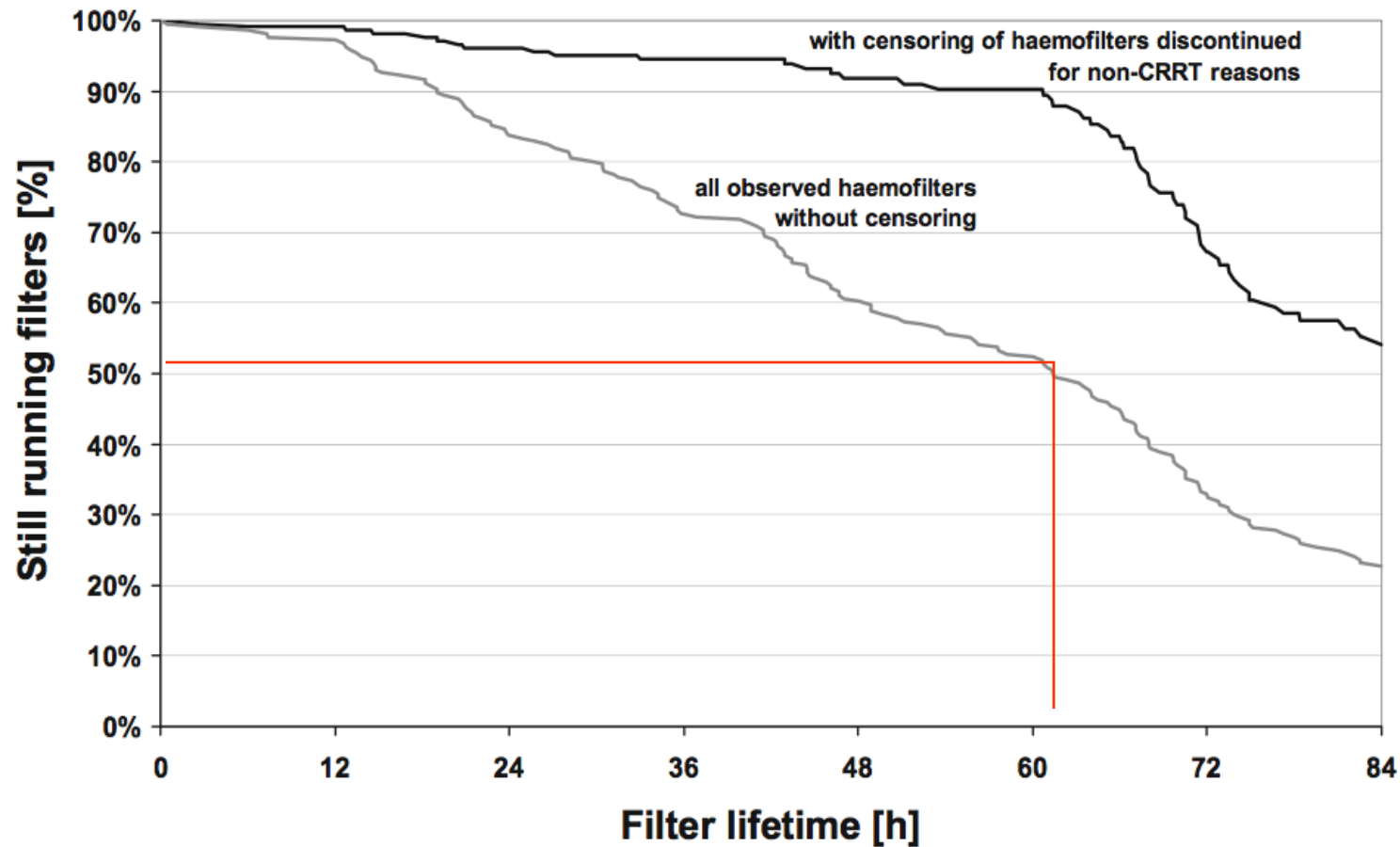


Table 3. Adverse Events

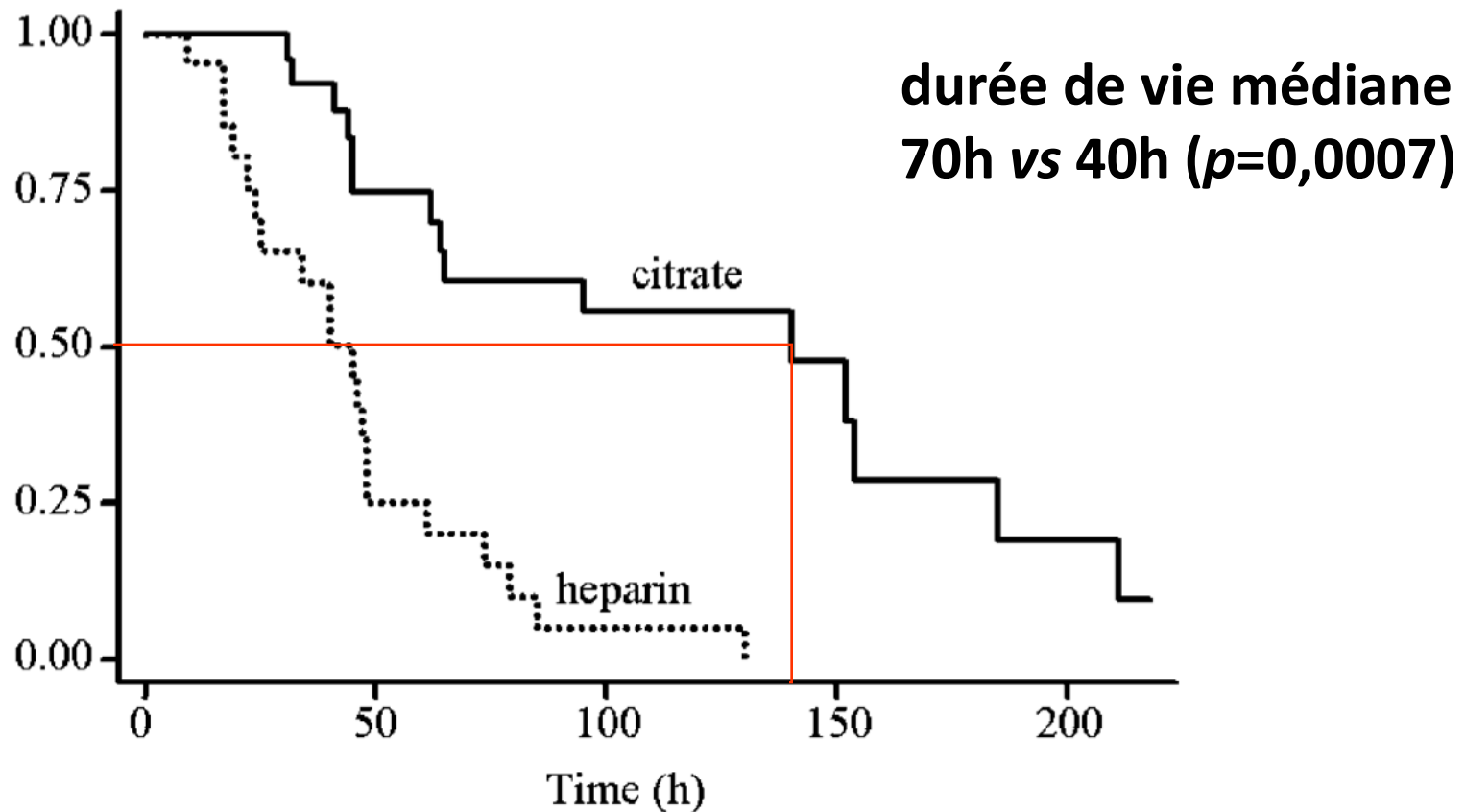
	No. (%)	
	Regional citrate anticoagulation (n = 300)	Systemic heparin anticoagulation (n = 296)
Hypophosphatemia <sup>a</sup>	45 (15.4)	18 (6.2)
Severe cardiac rhythm disorders	10 (3.4)	9 (3.1)
Heparin-induced thrombocytopenia <sup>b</sup>	8 (2.7)	9 (3.1)
Severe alkalosis <sup>c</sup>	7 (2.4)	1 (0.3)
Neurologic complications <sup>d</sup>	4 (1.4)	4 (1.4)
Severe hypocalcemia <sup>e</sup>	4 (1.4)	1 (0.3)
Respiratory complications <sup>f</sup>	3 (1.0)	6 (2.1)
Citrate accumulation <sup>g</sup>	2 (0.7)	0
Gastrointestinal complications <sup>h</sup>	2 (0.7)	10 (3.4)
Other cardiovascular complications <sup>i</sup>	2 (0.7)	5 (1.7)
Metabolic acidosis <sup>j</sup>	1 (0.3)	2 (0.7)
Hyperkalemia	0	4 (1.4)
Thrombotic, thromboembolic complications	0	3 (1.0)

# Le citrate augmente la durée de vie des filtres en CVVHD

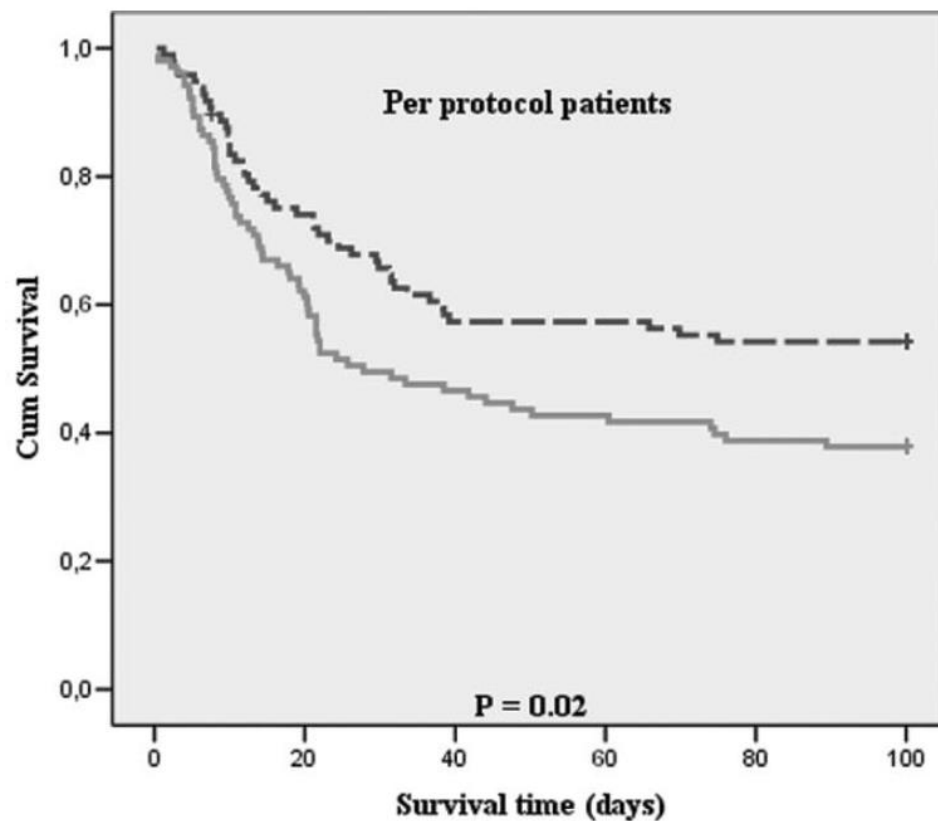


# Le citrate augmente la durée de vie des filtres en CVVH

## en CVVH



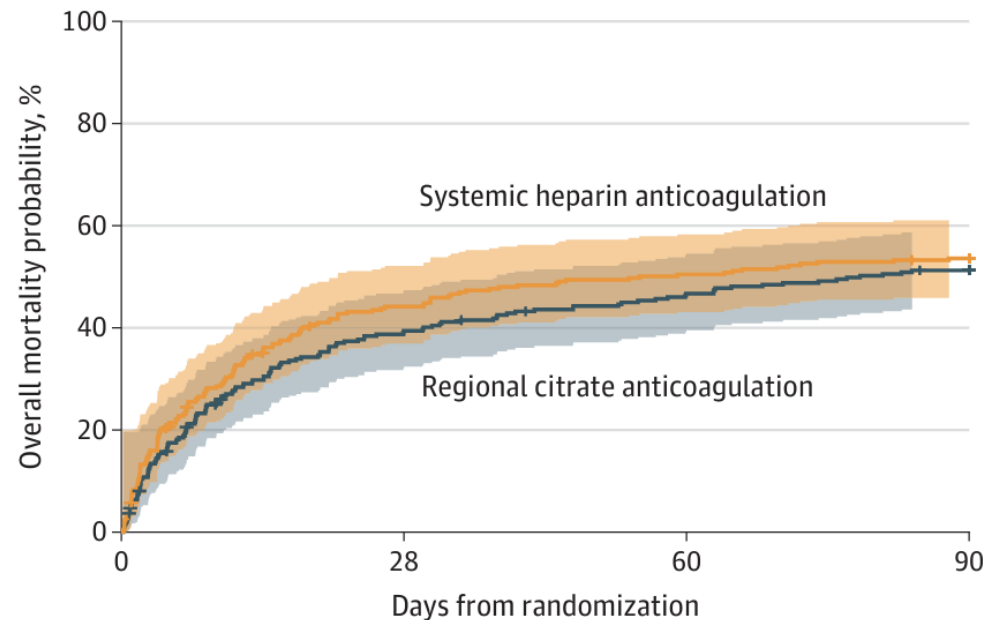
# Réduction de la mortalité avec le citrate ???



Citrate vs HBPM (nadroparin)

# Pas d'impact sur la mortalité

**B** 90-d overall mortality



No. at risk				
Citrate	300	178	153	139
Heparin	296	161	142	132

Research

JAMA | Original Investigation

## Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury A Randomized Clinical Trial

Alexander Zarbock, MD; Mira Küllmar, MD; Detlef Kindgen-Milles, MD; Carola Wempe, PhD; Joachim Gerss, PhD; Timo Brandenburger, MD; Thomas Dimski, MD; Bartosz Tyczynski, MD; Michael Jahn, MD; Nils Mülling, MD; Martin Mehrländer, MD; Peter Rosenberger, MD; Gernot Marx, MD; Tim Philipp Simon, MD; Ulrich Jaschinski, MD; Philipp Deetjen, MD; Christian Putensen, MD; Jens-Christian Schewe, MD; Stefan Kluge, MD; Dominik Jarczak, MD; Torsten Slowinski, MD; Marc Bodenstern, MD; Patrick Meybohm, MD; Stefan Wirtz, MD; Onnen Moerer, MD; Andreas Kortgen, MD; Philipp Simon, MD; Sean M. Bagshaw, MD; John A. Kellum, MD; Melanie Meersch, MD; for the RICH Investigators and the Sepnet Trial Group

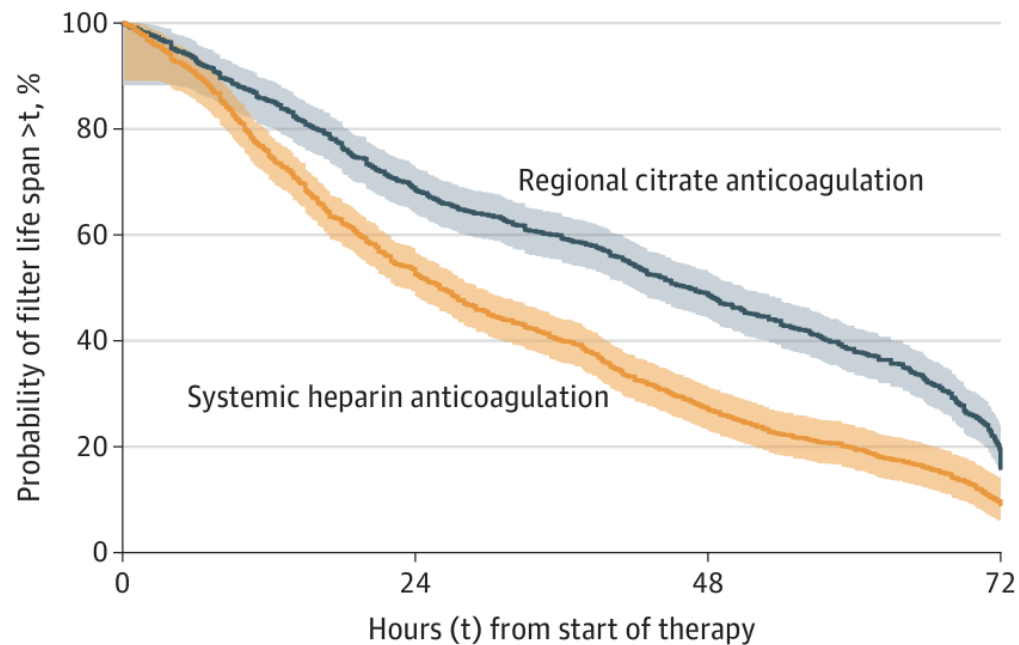
JAMA. 2020;324(16):1629-1639. doi:10.1001/jama.2020.18618

Published online October 23, 2020.

Recrutement interrompu  
à la première analyse intermédiaire  
à 596 patients (sur les 1450 prévus)

# Durée de vie du filtre x2 avec citrate, mais augmentation des bactériémies

**A** Circuit survival truncated at 72 h



46,5h vs 26h

No. at risk

Citrate	965	665	473	187
Heparin	1104	591	301	107

# Demi-vie du citrate et cirrhose

Pharmaco cinétique du citrate	Patients non cirrhotiques (n = 16)	Patients cirrhotiques (n = 16)
Concentration plasmatique avant perfusion (mmol/l)	0,06 ± 0,13	0,51 ± 0,13
Concentration plasmatique maximale (mmol/l)	1,01 ± 0,39	1,60 ± 0,50
Demi-vie (min)	36 ± 18	69 ± 33
Clairance plasmatique (ml/min)	710 ± 397	340 ± 185



Kramer L, *Crit Care Med* 2003

# Recommandations françaises

## **Patients à haut risque hémorragique ou avec coagulopathie**

**HDI** : pas d'AC

**EERC** : citrate (ou pas d'AC si CI)

## **Patients à bas risque hémorragique ne nécessitant pas une AC curative**

**HDI** : HNF ou HBPM

**EERC** : citrate (sauf CI) pour prolonger la durée de vie du filtre

## **Patients nécessitant une AC curative**

**HDI** : HNF

**EERC** : HNF (ou citrate si thromboses répétées du circuit ou TIH)

# Conclusions

## EER : 20 ans d'avancées qui ont changé nos pratiques

- La "dose" ou intensité de dialyse a diminué de 35 à 20-25ml/kg/h
- Le *timing* de la dialyse a été différé de 48-72h ou urée >40mmol/L (sauf critères d'urgence) ce qui permet d'éviter >30% des EER
- La technique "préférée" a évolué en EER continue de hémofiltration à hémodialyse
- Le débat EER intermittente/continue reste toujours ouvert mais grande place pour l'HDI en réa
- L'anticoagulation régionale au citrate est préférée à l'anticoagulation systémique à l'héparine dans de nombreuses indications

# Perspectives

KDIGO is in the process of developing the *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD)*.



Merci de votre attention







Récupération spontanée de la fonction rénale chez environ  $\frac{3}{4}$  des patients non dialysés, soit environ 30% des patients du bras différé

**Table S5. Detailed List of Reasons for Not Initiating RRT**

Reasons — no.	Early RRT (N=7)	Delayed RRT (N=93)
Spontaneous recovery of renal function	4	70
Death before initiation of RRT	2	18
Withdrawal of life support	0	3
Catheter insertion failure	1	0
Missing data he patient left the ICU before the time for starting renal replacement therapy	0	1
Missing data	0	1

# Critères d'initiation de l'EER en cas d'IRA



## Initiation de l'EER en urgence

- Acidose métabolique
- Hyperkaliémie
- OAP de surcharge



Patients exclus de ces RCT

## Initiation de l'EER différée

- Oligurie
- Anurie
- élévation de la créatinine

# Etudes à venir

**IHD Versus CRRT for Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients - ICRAKI**

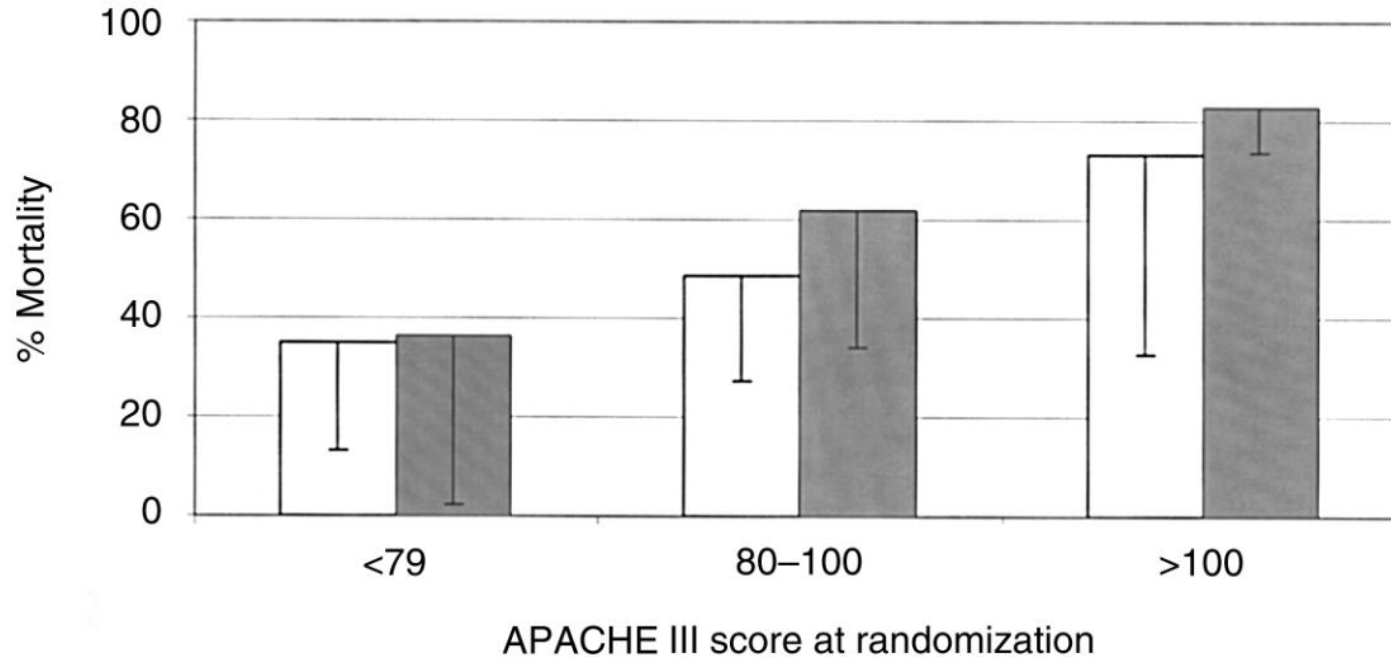
S. Gaudry APHP

La bonne question n'est pas "quand" dialyser ...  
mais plutôt "qui" dialyser ?



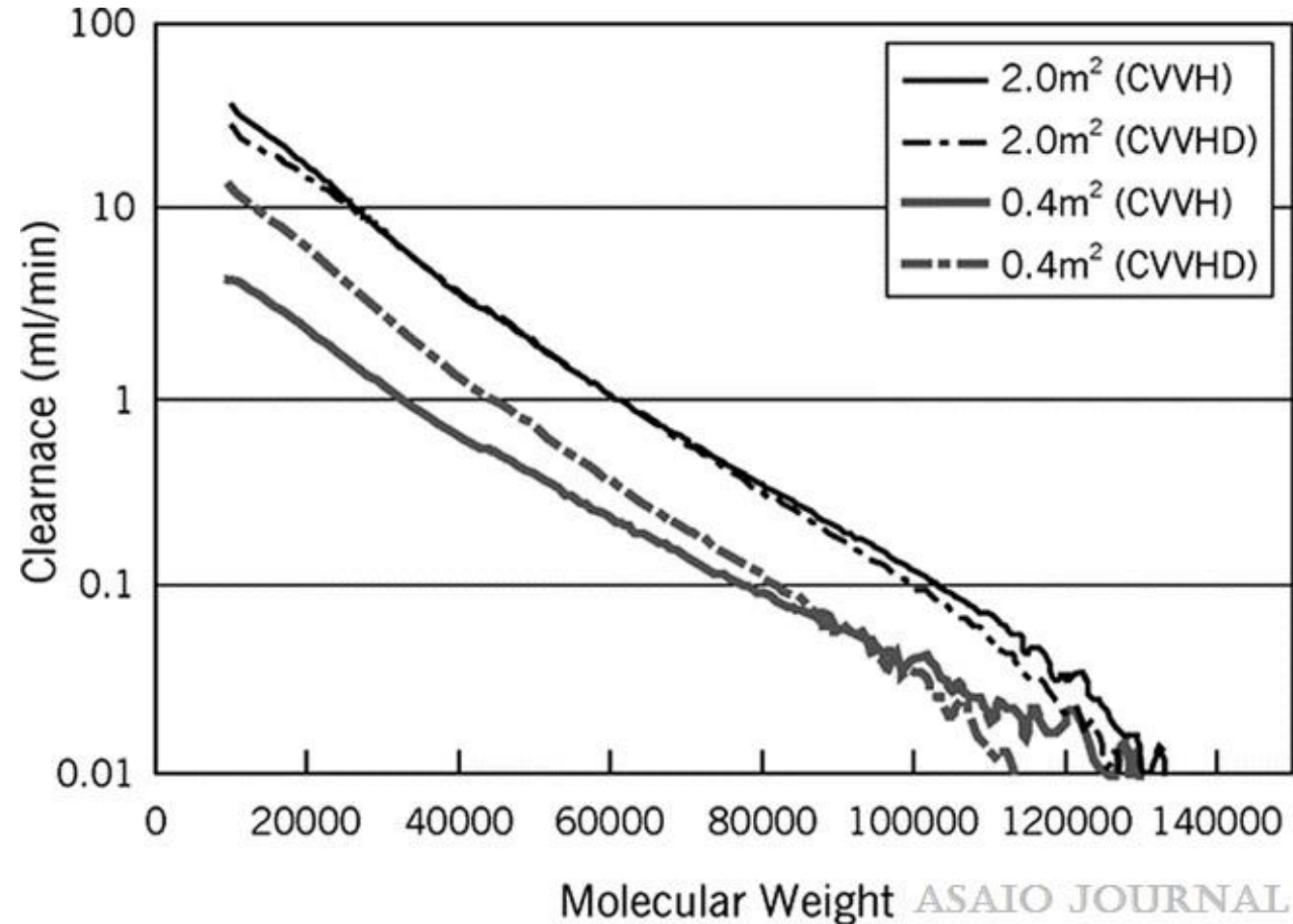
# Intermittente ou continue ? – 1

## Pas de bénéfice de survie avec CVVHDF



**Fig. 2.** Effect of severity of illness on mortality in the intermittent hemodialysis (□) and continuous renal replacement therapy (■) groups.

# In vitro meilleure épuration des moyennes molécules avec CVVHD si membrane de grande surface



# Méthodes d'anticoagulation en EER continue

- **Epuration sans anticoagulant**
  - Membranes à héparine greffée
  - Pré-dilution
- **Systemique**
  - Héparine non fractionnée
  - Héparine de bas poids moléculaire
  - Prostacycline
- **Régionale**
  - Association héparine-protamine
  - Association citrate-calcium



Merci de votre attention

