

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2017 TOU3 1502

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Tatiana ZAPETSKAIA

le 26 janvier 2017

FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVENUE D'UNE
INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LES
PATIENTS SOUS ECMO VEINO-VEINEUSE ET
IMPACT SUR LE PRONOSTIC A 3 MOIS

Directeur de thèse : Dr Clément DELMAS

JURY

Monsieur le Professeur	Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur	Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur	Laurent BROUCHET	Assesseur
Monsieur le Docteur	Jean-Marie CONIL	Assesseur
Monsieur le Docteur	Clément DELMAS	Suppléant
Monsieur le Docteur	Bernard GEORGES	Invité

Table des matières

I.	Introduction.....	2
II.	Matériel et méthodes.....	4
	a) Schéma de l'étude	4
	b) Sélection des patients	4
	c) Stratégie de prise en charge.....	5
	d) Suivi des patients et recueil des données	6
	e) Objectifs.....	8
	f) Analyse statistique	8
	g) Considérations éthiques.....	9
III.	Résultats	10
	a) Données démographiques	10
	b) Données de réanimation	12
	c) Données sur la fonction rénale	13
	d) Devenir et survie des patients.....	16
	e) Facteurs associés à la mortalité à 3 mois et l'analyse multivariée.....	18
IV.	Discussion	21
V.	Conclusion	25
VI.	Références.....	26
VII.	Annexes	30

I. Introduction

Le support par ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) est utilisé depuis plus de 40 ans dans les situations de défaillances cardiaques, respiratoires ou mixtes sévères. En cas d'échecs des stratégies thérapeutiques conventionnelles dans le SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu de l'adulte), le support par ECMO veino-veineuse (ECMO-VV) a une place établie dans l'attente d'une récupération de la fonction pulmonaire ou d'une éventuelle transplantation (1–3) et les indications et modalités d'utilisation font objet d'une récente conférence de consensus (4)

La prévalence de survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients sous ECMO-VV approche 75% et semble associée à une augmentation de la morbi-mortalité (5–7).

La physiopathologie de cette IRA sous ECMO-VV est multifactorielle. En premier lieu, l'agression rénale survient dans un contexte de défaillance systémique sévère où l'hypoxie, l'instabilité hémodynamique, le syndrome de réponse inflammatoire et systémique (SIRS), et le sepsis sont souvent associés. Secondairement, l'ECMO joue un rôle dans l'aggravation du syndrome de réponse inflammatoire et systémique par contact du sang avec les surfaces artificielles induisant une libération de cytokines inflammatoires une hypercoagulabilité et une hémolyse, et peut ainsi avoir un impact négatif sur la fonction rénale (8) .

De plus, de nombreuses études montrent le rôle du « cross-talk » inflammatoire rein-poumon : l'IRA aggrave l'atteinte pulmonaire par l'intermédiaire des cytokines et cellules inflammatoires, en favorisant l'augmentation de la perméabilité capillaire et la dysrégulation des canaux sodiques (9,10). L'altération de la fonction rénale participe par ailleurs à la surcharge hydrique, qui représente un facteur de surmortalité chez les patients sous ECMO (11). Cette surcharge hydrique altère l'oxygénation, prolonge la durée de ventilation mécanique et du séjour en réanimation chez les patients sous ECMO (8).

Entre 30 et 50% des patients sous ECMO-VV nécessiteront un recours à une épuration extra-rénale (EER) (12,13) , afin de corriger les troubles métabolique ou acido-basique, supplémenter la fonction rénale, mais surtout afin de corriger la surcharge hydrique (40%) ou la prévenir (25%) (14) .

La majorité des études se sont intéressés à l'atteinte rénale survenant sous ECMO quel que soit le type de support utilisé : VV et VA, mais les données plus spécifiques à l'ECMO veino-veineuse sont moins disponibles dans la littérature et les causes prédisposant à la défaillance rénale ne sont pas clairement identifiées. Le but de notre étude était de rechercher les facteurs associés à la survenue d'une défaillance rénale chez les patients sous ECMO veino-veineuse, puis d'évaluer son impact sur la mortalité à 3 mois de l'implantation de l'ECMO.

II. Matériel et méthodes

a) Schéma de l'étude

Nous avons prospectivement et consécutivement inclus tous les patients majeurs hospitalisés dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU de Toulouse Rangueil, France pour ECMO-VV dans le cadre d'un SDRA réfractaire entre mai 2009 et avril 2016.

b) Sélection des patients

Les patients inclus ont bénéficié d'une ECMO-VV après une évaluation collégiale par réanimateurs et chirurgiens thoraciques en se basant sur le protocole local consensuel et multidisciplinaire. L'indication était posée selon les recommandations et consensus d'experts disponibles (4,15,16) après échec du traitement conventionnel du SDRA qui associait traitement étiologique, optimisation hémodynamique, ventilation mécanique protectrice, sédation, curarisation, recrutement en décubitus ventral et parfois utilisation de thérapie adjuvante par le monoxyde d'azote (NO). Les contre-indications à la pose de l'ECMO étaient : une insuffisance respiratoire sous oxygène préalable ou une défaillance respiratoire irréversible ou une dyspnée stade IV de la NYHA préalable, excepté en pont à la transplantation ; une durée de ventilation mécanique préalable ≥ 7 jours avec pression de plateau ≥ 30 mmHg ; l'existence d'une hémorragie intracérébrale récente ; un contexte d'immunosuppression sévère avec PNN ≤ 400 /mm³ ; la présence de comorbidité sévère engageant le pronostic vital dans les 5 ans. Les contre-indications relatives comprenaient : l'âge ≥ 75 ans et une impossibilité technique d'abord veineux.

Chez les patients candidats à une ECMO-VV hospitalisés dans un centre régional, l'ECMO était posée par une équipe mobile sur l'hôpital d'origine, puis transférés au CHU par notre équipe mobile d'assistance circulatoire et respiratoire.

c) Stratégie de prise en charge

Le système d'ECMO utilisé comprenait une pompe centrifuge de marque SORIN avec oxygénateur D905®, ou de marque MAQUET avec oxygénateur QUADROX®. L'ECMO était posée selon la technique de Seldinger avec une canulation principalement fémoro-jugulaire : la canule de drainage de 24-30Fr multiperforée était insérée par voie fémorale au niveau de la veine cave inférieure et la canule de réinjection était mise en place par voie jugulaire à la jonction oreillette droite - veine cave supérieure. Chez certains patients avec difficulté d'abord, une canulation jugulo-jugulaire sur canule Avalon® 13-31F pouvait être utilisée. La position des extrémités des canules était contrôlée après la pose par échographie trans-thoracique (ETT), puis de manière quotidienne par ETT ou radiographie thoraco-abdominale. L'anticoagulation était réalisée, immédiatement après la dilatation, par un bolus intraveineux d'héparine 0,5mg/kg, puis par une perfusion continue d'héparine adaptée pour un objectif d'anti-Xa entre 0,2 et 0,3. En cas d'hémorragie grave ou non contrôlée l'anticoagulation pouvait être suspendue pendant 48-72heures. Le débit d'ECMO était adapté pour assurer 80% du débit cardiaque estimé du patient. La FiO2 de l'ECMO était réglée pour un objectif de SpO2 >85% et/ou de paO2 ≥50mmHg. Le balayage était adapté pour un objectif de pH > 7,30 et de paCO2 à 40-50mmHg.

Après la mise en place de l'ECMO, la ventilation mécanique (VM) était modifiée afin de limiter les lésions associées. Une ventilation « ultra protectrice » en mode pression contrôlée était utilisée pour une pression d'inspiration totale <25cmH2O avec une PEP 10-15cmH2O et une FiO2 ≤ 50% (si l'objectif d'oxygénation était atteint avec l'ECMO).

Le sevrage de l'ECMO était débuté après la mise en charge progressive du poumon (classiquement après J3 de la pose), avec une diminution progressive du balayage et de la FiO2, jusqu'au réglage minimal (FiO2 21%, Balayage 2l/min). L'ECMO était sevrée, si les objectifs d'oxygénation (paO2>70mmhg et/ou paO2/FiO2 ≥180-200) et de paCO2 ≤ 60 étaient atteints avec les paramètres ventilatoires suivants : FiO2 <60%, pression de plateau <30cmH2O, Vt ≥ 6ml/kg et PEP <12cmH2O.

L'insuffisance rénale était définie selon la classification KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcome) (17) (*Tableau 1*). L'indication de l'EER était posée devant la

survenue d'une acidose métabolique sévère, d'une hyperkaliémie menaçante ou d'une anurie persistante. Le mode d'EER utilisé chez les patients instables sur le plan hémodynamique était l'hémodiafiltration continue veino-veineuse (CVVHDF) ou l'hémofiltration (CVVHF) (Générateurs d'hémofiltration PRISMAFLEX- GAMBRO® version 7- 10). L'hémodialyse intermittente était utilisée uniquement chez les patients stables hémodynamiquement, souvent plusieurs jours après le sevrage de l'ECMO (Générateur de dialyse ARTIS/ EVOSYS - GAMBRO®). Nous utilisons dans la grande majorité des cas, un circuit d'EER connecté à un cathéter double-lumière, indépendant du circuit d'ECMO sur un abord fémoral ou jugulaire principalement.

Tableau 1. Classification KDIGO

Stade	Créatinémie	Diurèse
1	1,5-1,9 x valeur de référence ou Augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	<0,5 ml/kg/h pendant 6-12h
2	2 – 2,9 x valeur de référence	<0,5 ml/kg/h pendant $\geq 12\text{h}$
3	3 x valeur de référence ou Augmentation $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ou Epuration extra-rénale	<0,3 ml/kg/h pendant $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pendant ≥ 12 heures

d) Suivi des patients et recueil des données

Nous avons recueilli de manière prospective les caractéristiques démographiques (sexe, âge) et cliniques : IMC, principaux antécédents, dont l'existence d'une atteinte rénale, statut immunodéprimé¹, motif d'admission en réanimation et

¹ Statut immunodéprimé défini par l'existence d'une hémopathie maligne, tumeur solide, transplantation d'organe, corticothérapie à long-terme ou à haute dose ou autre traitement immunosuppresseur, infection à VIH.

étiologie de la défaillance respiratoire, et IGSII (Indice de Gravité Simplifié) à l'admission. Lorsque une créatinémie antérieure de moins de 3 mois était disponible nous avons estimé le débit de filtration glomérulaire (eDFG) de base selon la formule CKD-EPI (18).

Nous avons relevé à l'entrée en réanimation (ER), puis à J-1, J0, J1, J2, J8 de la pose d'ECMO les données suivantes : PAM, diurèse par 24h et diurèse horaire (ml/kg/h), bilan entrées-sorties (BES), balance hydrique, les données biologiques et l'utilisation des catécholamines. Nous avons calculé le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (19) et le score SOFA modifié, sans prise en compte de l'atteinte rénale (mSOFA) (13). Nous avons relevé la durée de la ventilation mécanique (VM), de support par ECMO, d'EER, du séjour en réanimation et à l'hôpital. Les thérapeutiques adjuvantes étaient également notées : monoxyde d'azote (NO), décubitus ventral (DV), diurétiques, aminosides et vancomycine. Les évènements suivants ont été recueillis lorsqu'ils étaient antérieurs à la survenue de l'insuffisance rénale selon les critères KDIGO : choc hémorragique, sepsis, arrêt cardio-respiratoire récupéré, chirurgie thoracique ou abdominale lourde, recours à une ECMO-VA. Le débit de filtration glomérulaire pendant l'hospitalisation était estimé selon la formule CKD-EPI (eDFG) (18). La balance hydrique journalière a été calculée selon la formule : bilan entrées-sorties/ 24h (en litres) / poids d'entrée en réanimation (kg) * 100 et exprimé en pourcentage (%) (20,21).

Les patients qui n'ont pas développé au cours de leur séjour une insuffisance rénale selon la définition KDIGO, ou ont développé une insuffisance rénale stade 1 ou 2 ont été inclus dans le groupe 1. Les patients ayant présenté une défaillance rénale stade 3 KDIGO ont été inclus dans le groupe 2.

Nous avons relevé la mortalité et le devenir des patients à J30 et 3 mois de la pose d'ECMO. Nous avons également recueilli les données sur la fonction rénale à 3 mois de la pose d'ECMO, et à la sortie de l'hôpital.

e) Objectifs

Le critère de jugement principal était la survenue d'une insuffisance rénale aigue stade 3 de KDIGO. Les critères de jugement secondaire étaient : évaluer l'impact d'une IRA sévère (stade 3 KDIGO) sur la mortalité à 3 mois de la pose d'ECMO, le devenir à 30 jours et 3 mois de la pose d'ECMO, la durée de séjour, la durée de ventilation mécanique et de l'ECMO.

f) Analyse statistique

Au cours d'une première étape d'analyse statistique descriptive, la distribution des valeurs a été évaluée à l'aide d'un test de Kolmogorov –Smirnov, avec en parallèle une analyse du coefficient d'aplatissement (ou Kurtosis) et du coefficient d'asymétrie (ou Skewness). Les résultats ont été exprimés en médiane et IC 95 [intervalle de confiance à 95%] pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage () pour les variables qualitatives.

La population étudiée a été séparée successivement en 2 groupes en fonction de l'apparition d'une insuffisance rénale sévère stade 3 KDIGO puis de la survie à 3 mois.

En raison de la non-homogénéité de l'effectif des groupes et de la distribution non Gaussienne de certaines variables, les caractéristiques des patients ont été comparées pour ces 2 groupes en utilisant :

- pour les variables continues le test non paramétrique de Mann-Whitney;
- pour les variables qualitatives un test exact de Fisher.

La probabilité de survie a été déterminée à l'aide d'une courbe de survie de Kaplan-Meier. A la suite de cette étape d'analyse univariée permettant d'individualiser les covariables (continues et nominales) associées au décès, une analyse multidimensionnelle a évalué l'association entre les différentes covariables et la variable expliquée (le décès à 3 mois) par la mesure des *risks-ratio*. S'agissant d'une variable censurée, nous avons utilisé un modèle de survie, le Modèle de COX. Dans cette démarche, nous avons exclu dans le modèle final le maximum de covariables afin de respecter la règle en analyse multidimensionnelle de non inclusion de plus d'une covariable pour 10 évènements.

L'étude a été réalisée à partir du logiciel MedCalc® statistical software (Mariakerke, Belgique) pour la majorité des analyses. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

g) Considérations éthiques

Cette étude a été validée par le comité d'éthique de la recherche des Hôpitaux de Toulouse (n° 55– 0714).

III. Résultats

a) Données démographiques

Au total 60 patients ont été inclus dans l'étude, dont les données démographiques sont résumées dans le *Tableau 2*. L'âge médian était de 53,5 ans [47,2 – 60] et la cohorte était composée majoritairement d'hommes (76,7%). Une majorité de patients ont été implanté par notre équipe mobile avant d'être rapatrié sur notre centre de référence (61,7%).

Parmi ces patients 6 (10%) avaient des antécédents de néphropathie préexistante et 3 (5%) avaient un DFG antérieur estimé inférieur à 60 ml/min. Par ailleurs, 16,7% des patients étaient considérés comme immunodéprimés.

Ces patients se divisaient en deux groupes numériquement comparables : 31 dans le groupe 1 (sans IRA ou stade 1 ou 2 KDIGO) et 29 dans le groupe 2 (stade 3 KDIGO). Entre les 2 groupes il n'y a avait pas de différence significative en termes d'âge, de sexe, d'IMC, ni d'antécédents (cardiopathie, diabète, antécédents respiratoires, HTA, immunodépression ou néphropathie préexistante).

Un contexte de choc hémorragique était significativement plus fréquent dans le groupe 2 (24%), comparé au groupe 1 (3%) ; $p=0,024$. Les patients ayant présentés un arrêt cardio-respiratoire récupéré étaient plus fréquents dans le groupe 2 (24% vs 3% ; $p=0,024$). Le score SOFA et le score SOFA modifié étaient plus élevés à la pose d'ECMO dans le groupe 2 (respectivement 15 [13-16] vs 11 [10-12] ; $p<0,0001$ pour le SOFA et 13 [11,8-14] vs 11 [9,6- 12] ; $p = 0,0044$ pour le mSOFA).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques, cliniques et données sur le séjour des patients sous ECMO-VV.

	Total (n=60)	Groupe 1 (KDIGO 0,1,2) (n=31)	Groupe 2 (KDIGO 3) (n=29)	p
Age (années)	53,5 [51 – 57]	52 [50 - 57,4]	54 [49,8 – 60]	0,717
IMC (kg/m ²)	25,8 [24,8 - 29]	26,3 [24,2 - 31,2]	25,6 [24,7 - 29,2]	0,9058
Hommes, n (%)	46 (76,7%)	22 (71%)	24 (82,8%)	0,3652
Facteurs étiologiques, n (%)				
Grippe H1N1	16 (27%)	9 (29%)	7 (24%)	0,774
Pneumopathie infectieuse autre	37 (62%)	18 (58%)	19 (65%)	0,603
Chirurgie thoracique	6 (10%)	4 (13%)	2 (7%)	0,672
Chirurgie abdominale lourde	6 (10%)	2 (6%)	4 (14%)	0,4168
Choc hémorragique	8 (13%)	1 (3%)	7 (24%)	0,0237
ACR récupéré	8 (13%)	1 (3%)	7 (24%)	0,0237
Sepsis*	45 (75%)	24 (77,4%)	21 (72,4%)	0,7685
IGS II Admission	61 [58 - 69]	59 [52,6 - 67,7]	66 [58 - 74,3]	0,1126
SOFA pose ECMO	12 [11,9 - 13,5]	11 [10 - 12]	15 [13 – 16]	<0,0001
mSOFA pose ECMO	12 [11 - 12]	11 [9,6 – 12]	13 [11,8 - 14]	0,0044
Patients sevrés de VM, n(%)	28 (47%)	21 (68%)	7 (24%)	0,0009
Durée de VM totale (j)	18,5 [15 – 24]	20 [16 – 34]	17 [7 - 33]	0,679
Durée de VM patients sevrés (j)	24 [19,4 - 30,6]	24 [11 - 29,5]	28 [21,5 - 34]	0,367
Délais entrée réa/ pose d'ECMO (j)	4 (2-5)	4 (2-6,4)	3 (1-4,5)	0,0687
Patients sevrés d'ECMO, n (%)	35 (58,3%)	22 (71%)	13 (44,8%)	0,0659
Durée ECMO totale (j)	7,6 [5,9 - 9,5]	8,9 [6,5 - 10,3]	6,4 [3,4-9,9]	0,2223
Durée ECMO patients sevrés (j)	9,5 [6,9 - 11,6]	9,2 [6,7 – 11]	9,9 [6,1 - 18,5]	0,403
Durée totale réanimation (j)	22 (11,5 - 37)	25 (17,2 - 31)	16 (7,8 - 33,9)	0,2609
Patients sortis de réanimation, n (%)	29 (48,3%)	21 (67,7%)	8 (27,6%)	0,0023
Durée de réanimation patients sortis (j)	31 [22 – 42]	29 [30,1 – 37]	39,5 [28,8 - 63,9]	0,1127
Durée totale hospitalisation, (j)	30,5 [15 - 56,25]	40 [26,2 – 56]	17 [12,8 - 43,9]	0,037
Patients sortis d'hospitalisation, n (%)	27 (45%)	20 (64,5%)	7 (24,1%)	0,0021
Durée d'hospitalisation patients sortis, (j)	49 [42 – 60]	52,5 [34 - 59,5]	47,5 [43,0 - 61,0]	0,9273

* Definition Surviving Sepsis Campaign (22)

Les résultats en gras montrent une différence significative entre le groupe 1 et 2 (p<0,05)

b) Données de réanimation

Le *Tableau 4 en annexe* résume le recours aux diverses thérapeutiques au cours de l'hospitalisation. Il n'y avait pas de différence dans l'utilisation de NO, du DV, de la corticothérapie, des aminosides ou de la vancomycine ou de recours à l'ECMO-VA entre les groupes 1 et 2. L'utilisation des diurétiques à forte dose (>1mg/kg) était, par contre, plus fréquente dans le groupe 2 (p= 0,0004).

Les patients du groupe 2 semblaient plus instables à la prise en charge avec un recours plus fréquent à la noradrénaline dès l'entrée en réanimation, voir la nécessité d'administrer de l'adrénaline (6 patients (21%) vs 0 ; p=0,009). Au cours du séjour il n'y avait pas de différence significative de recours aux catécholamines.

Les données biologiques (*Figure 1 et Tableau 5 en annexe*) suggèrent également, que les patients du groupe 2 présentaient plus de critères de sévérité, avec un pH plus bas et un taux de lactates plus élevé à l'admission en réanimation, mais également à J0, J1 et J2 d'ECMO. En revanche, ces données biologiques étaient similaires entre les patients survivants à J8 de la pose d'ECMO. La paO₂, la paCO₂ et l'hémoglobine n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes au cours du séjour. A l'entrée en réanimation et au cours de la prise en charge il n'y avait pas de différence de PAM entre les 2 groupes, excepté à J8, où la PAM était plus élevée dans le groupe 1.

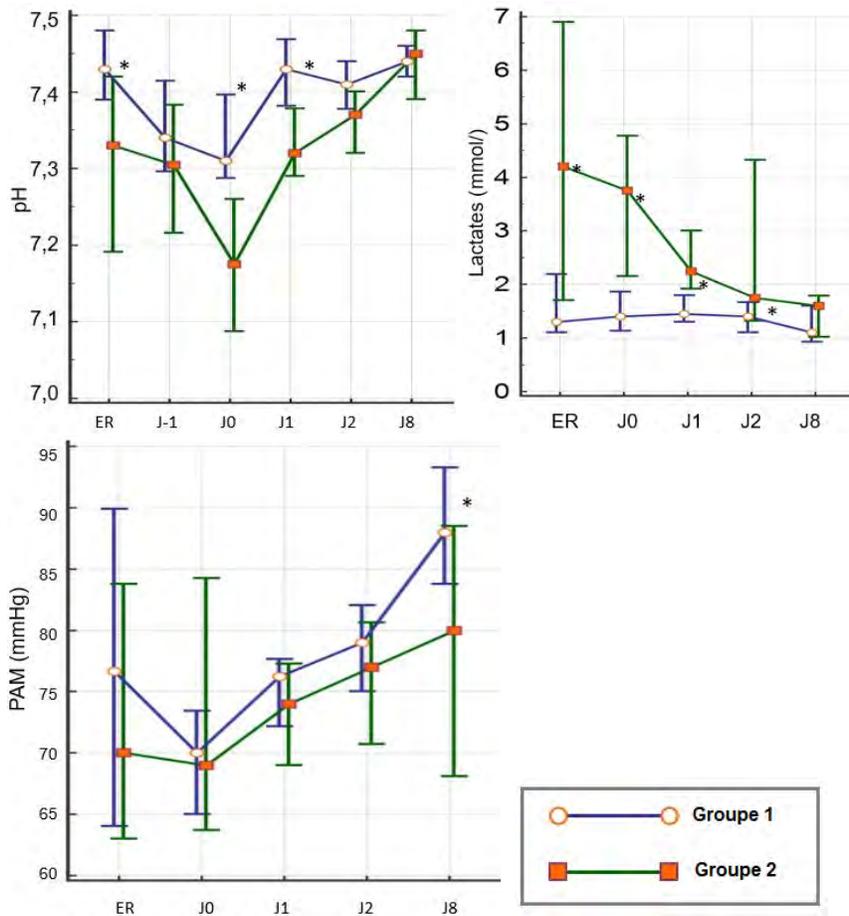


Figure 1. Données biologiques et cliniques à l'entrée en réanimation (ER) et à J-1, J0, J1, J2 et J8 de la pose d'ECMO.

* $p < 0,05$ entre les groupes 1 et 2.

c) Données sur la fonction rénale

Au cours de l'hospitalisation l'insuffisance rénale selon la définition KDIGO est survenue chez 45 patients (75%). L'atteinte rénale stade 1 et 2 est survenue chez 8 patients (13%) alors que 15 patients (25%) n'ont pas présenté d'atteinte rénale. La *Figure 2* représente le délai entre la pose de l'ECMO-VV et la survenue de l'atteinte rénale la plus sévère, selon la définition KDIGO. Dans la majorité des cas, l'IRA sévère (KDIGO 3) est survenue avant la pose d'ECMO (12 patients, 20%), chez 11 patients (18,3%) entre la pose et les 48 heures suivants, et chez 6 patients (10%) plus de 2 jours après la pose de l'ECMO.

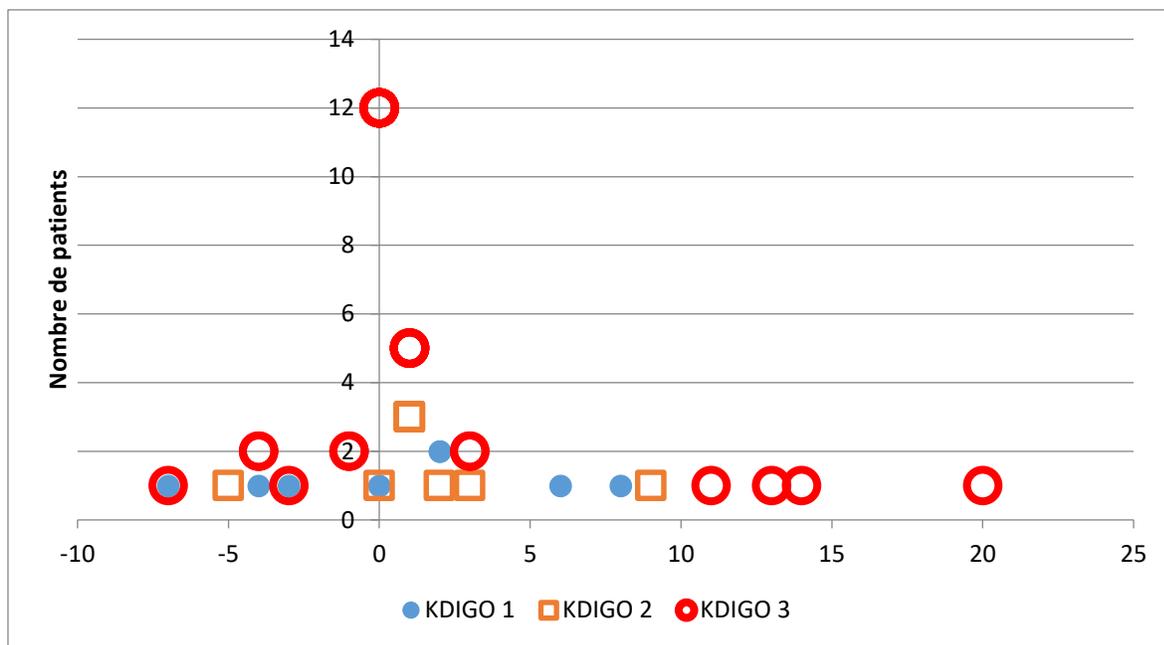


Figure 2. Délais de survenue d'une IRA selon le stade KDIGO par rapport à la pose de l'ECMO.
(0 correspond au moment de la pose de l'ECMO VV)

Près de la moitié des patients (n=26 ;43,3%) ont eu recours à une EER, dont la grande majorité par technique continue CVVHF/HDF (69,2%). Seulement 1 patient a eu recours à de l'hémodialyse intermittente seule (3,8%) et 26,9% ont bénéficié de CVVHF/ HDF suivie de séances d'hémodialyse intermittente.

Le délai médian entre la pose de l'ECMO et le début de l'EER était de 0,5 jours [0 – 1,4] et la durée médiane de CVVHF/HDF était de 7 jours [6 - 16]. Chez 6 patients (23%) l'EER a été initiée avant la pose d'ECMO. Parmi les 26 patients ayant bénéficié d'une EER, 8 (30,8%) ont pu être sevrés pendant le séjour en réanimation, aucun patient n'a eu recours à de l'EER après sa sortie de réanimation.

La *Figure 3 et les Tableaux 6-7 en annexe* décrivent la fonction rénale dans les 2 groupes au cours de la prise en charge. La créatinémie, le DFG estimé (eDFG) et la diurèse sont différents entre les 2 groupes tout au long de l'hospitalisation. Les patients du groupe 2 sont oliguriques dès l'entrée en réanimation et au cours de la première semaine suivant la mise sous ECMO. Le bilan entré-sortie (BES) des 24h et la balance hydrique sont plus élevés chez les patients du groupe 2 à l'admission en réanimation et à J1 de la pose de l'ECMO. Le bilan entrée-sortie cumulé après la pose d'ECMO est significativement plus élevé dans le groupe 2 que ce soit dans la phase précoce

(4299ml [2131 – 6249] vs 194ml [-1097,8 ; 1828] entre J0 et J2, p=0,0003) ou plus tardive post implantation (4243ml [1765 – 6462] vs 1750ml [544,8 - 2942,1] entre J1 et J3 ; p=0,0478).

Au moment de la sortie d'hospitalisation 23 patients, parmi les 27 survivants, avaient une fonction rénale normale, 1 patient dans chaque groupe présentait une insuffisance rénale modérée, et chez 3 patients du groupe 2 (10%) persistait une insuffisance rénale sévère (eDFG <15ml/min).

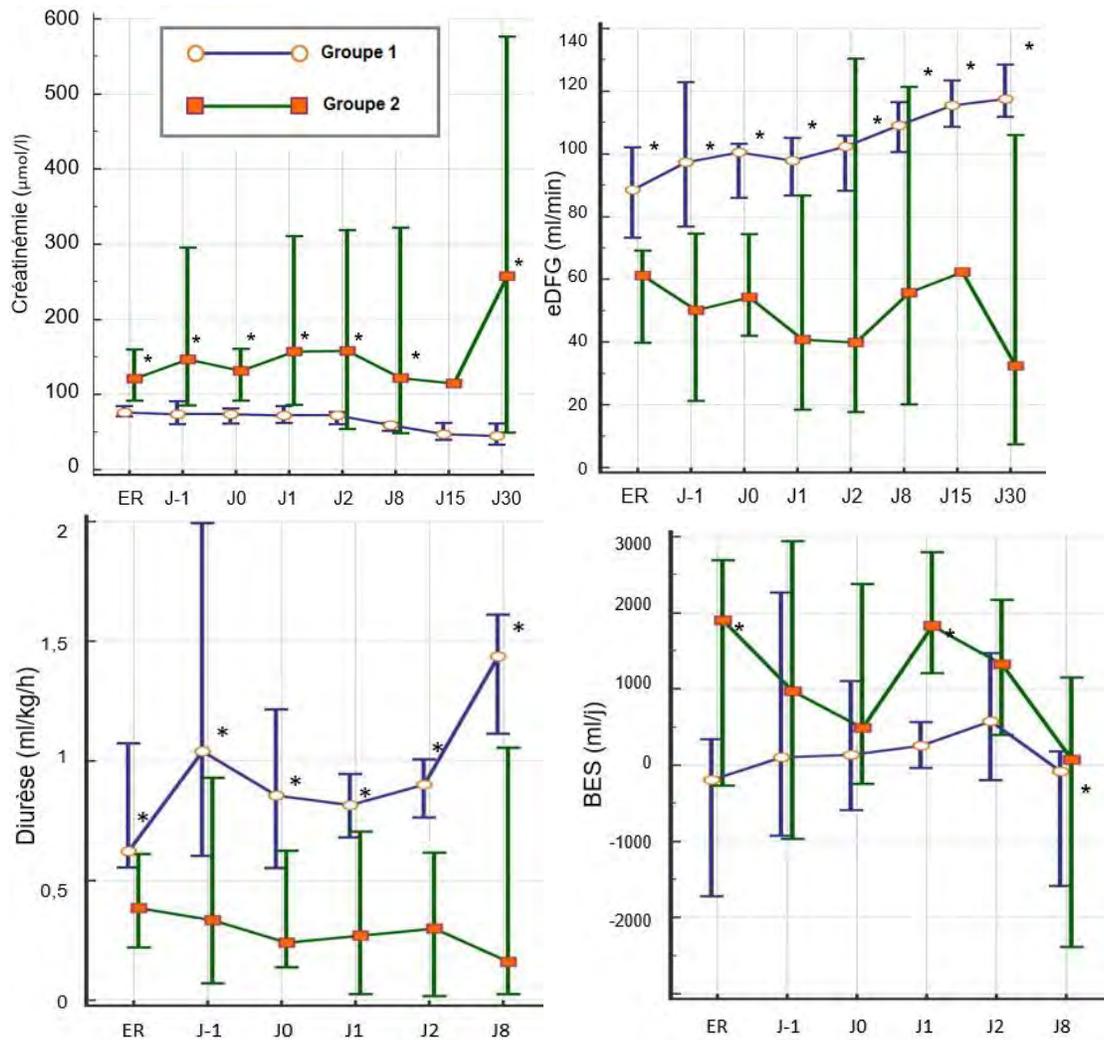


Figure 3. Créatinémie et eDFG des patients dans les groupes 1 et 2 à l'entrée en réanimation, J-1, J0, J1, J2, J8, J15, J30 de la pose d'ECMO (données des patients sous EER sont exclus). Diurèse et bilan entré-sortie (BES) des 24 heures à l'entrée en réanimation, J0, J1, J2 J8 de la pose d'ECMO.

*p<0,05 entre les groupes 1 et 2.

d) Devenir et survie des patients

La durée de VM totale et la durée de VM des patients sevrés (*Tableau 1*) n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes, mais plus de patients ont pu être sevré de la ventilation mécanique dans le groupe 1 (68% vs 24% ; $p=0,0009$).

La *Figure 4* représente le devenir des patients 30 jours et 3 mois après la pose de l'ECMO. Dans le groupe 1, plus de patients ont pu regagner leur domicile à 3 mois de la pose ($p = 0,0052$). La mortalité a été significativement plus élevée à 3 mois dans le groupe 2 (72,4% vs 32,3%, $p = 0,0023$).

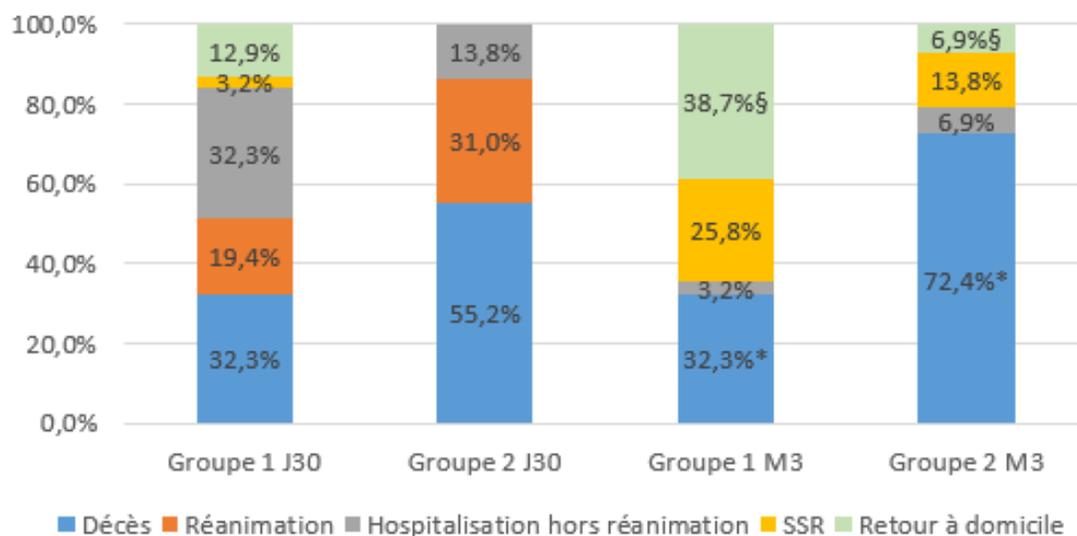


Figure 4. Devenir des patients dans les groupes 1 et 2 à 30 jours et à 3 mois de la pose d'ECMO.
*et § $p<0,05$

La *Figure 5* représente la courbe de survie en fonction du stade KDIGO à 3 mois. La mortalité était significativement plus importante chez les patients ayant développé une défaillance rénale stade 3 KDIGO ($p = 0,012$), comparé aux patients sans IRA.

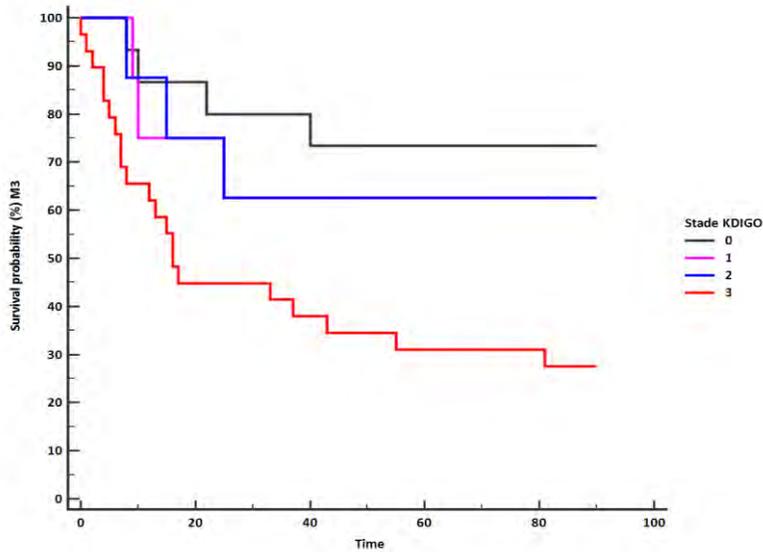


Figure 5. Courbes de survie Kaplan-Meier des patients sous ECMO-VV selon le stade maximal de l'insuffisance rénale survenue au cours du séjour selon la définition KDIGO.

Le pronostic a été également différent, selon le moment de survenue de l'insuffisance rénale sévère : les patients ayant développé une défaillance rénale stade 3 KDIGO avant le pose de l'ECMO avaient une mortalité significativement plus élevée ($p=0,004$) comparé aux patients sans IRA de stade 3 (Figure 6) et leur évolution était marquée par une mortalité précoce. En revanche, chez les patients ayant développé une IRA stade 3 KDIGO plus de 48 heures après la pose d'ECMO, nous observons que le risque de décès augmentait au cours du séjour.

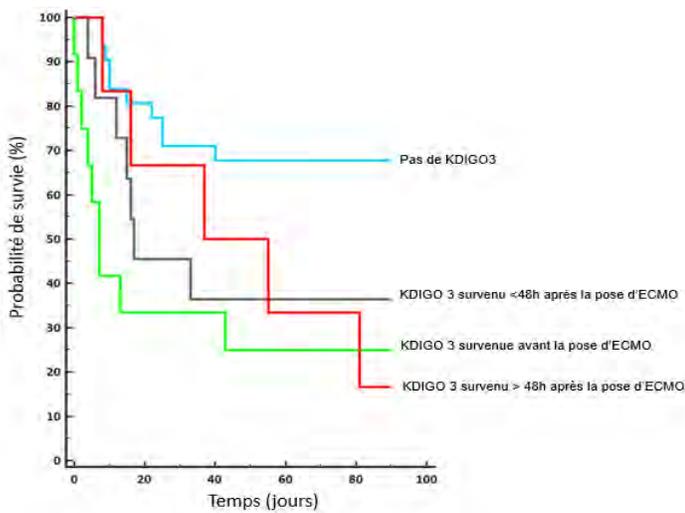


Figure 6. Coubes de survie par Kaplan- Meier des patients sous ECMO-VV selon le délai de survenue la défaillance rénale sévère stade 3 KDIGO, par rapport à la pose d'ECMO.

e) Facteurs associés à la mortalité à 3 mois et l'analyse multivariée

L'analyse univariée (*Tableau 8 en annexe*) ne retrouvait pas de différence statistique en termes d'âge, de sexe, d'antécédents ou de thérapeutiques utilisés entre les patients survivants et les patients décédés à 3 mois. Le contexte septique était plus fréquent parmi les patients survivants (93,1% vs 58,1%, $p=0,0024$). En revanche, l'immunodépression était plus fréquente parmi les patients décédés (25,8% vs 6,9%, $p=0,0817$). Les patients décédés à 3 mois ont présentés significativement plus de choc hémorragique (22,6% vs 3,4%, $p=0,0517$) ou d'arrêt cardiaque récupéré préalablement à la pose de l'ECMO-VV (19,3% vs 6,9%, $p=0,2566$). Au moment de la pose, les scores SOFA et mSOFA étaient plus élevés chez les patients décédés (respectivement 15 [12-16] vs 12 [10-12,23] ; $p=0,0016$ et 13 [12-14] vs 11 [10-12] ; $p=0,0044$).

Parmi les patients survivants seulement 27,6% ont présenté une défaillance rénale stade 3 KDIGO, contrairement à 67,7% des patients décédés à 3 mois ($p=0,0023$), dont la majorité (29%) avant la pose d'ECMO.

La *Figure 7* montre l'évolution des paramètres biologiques au cours du séjour pour les patients survivants et les patients décédés à 3 mois. Les patients décédés étaient plus graves à J0 de la pose d'ECMO avec un pH et réserve alcaline plus bas et un taux de lactates plus élevé. Ces patients avaient également un taux de créatinémie et une $paCO_2$ plus élevées avant la pose d'ECMO. Le taux de créatinémie des patients restait stable au cours du séjour, avec une tendance à la baisse après la pose d'ECMO. Les paramètres gazométriques (pH, paO_2 , $paCO_2$) des patients survivants et décédés présentaient une franche amélioration après la mise sous ECMO, sans différence entre les 2 groupes. Les taux de lactates des patients décédés restait élevé à J1, comparés aux patients survivants ($p=0,0034$), même si la clairance de lactates entre J0 et J2 n'était pas un facteur prédictif de mortalité ($p=0,9747$). En revanche, à J8 de la pose d'ECMO les patients survivants étaient moins thrombopénique, comparés aux patients décédés ($p=0,0111$).

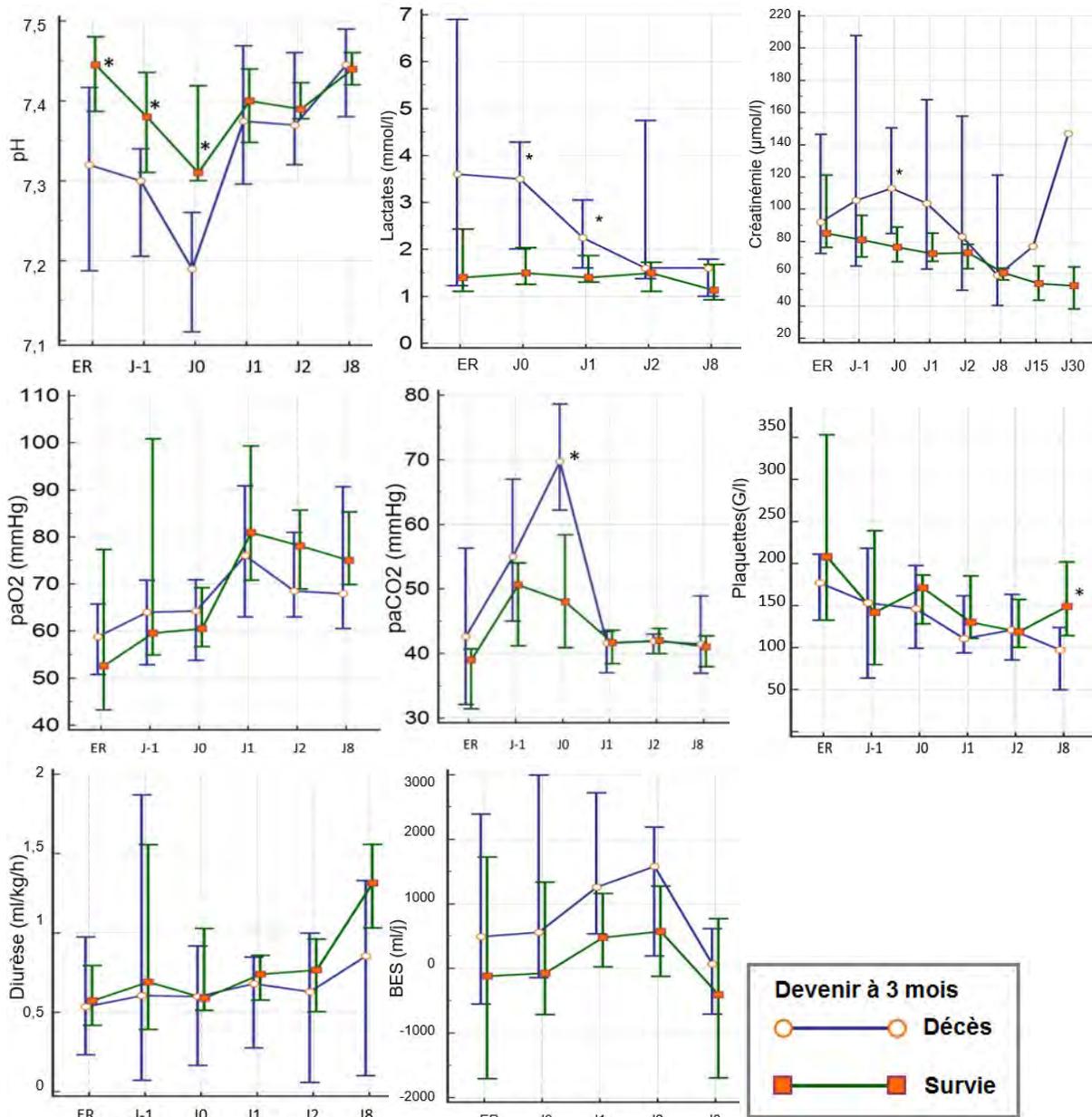


Figure 7. Données cliniques et biologiques à l'entrée en réanimation et à J-1, J0, J1, J2 et J8 de la pose d'ECMO chez les patients survivants et patients décédés à 3 mois.
 *p<0,05 entre les groupes patients survivants vs décédés

En utilisant le modèle de COX, nous avons identifié la survenue d'une IRA stade KDIGO 3 avant la pose de l'ECMO, le score mSOFA>12 et le taux de paCO2 avant la pose d'ECMO > 57mmHg comme facteurs prédictifs de décès (*Tableau 3*).

Significant covariates	Risk-ratio	p	CI 95 %
mSOFA à J0 avant ECMO >12	2,9541	0,0033	1,4355 to 6,0793
paCO2 à J0 >57	2,6493	0,0134	1,2235 to 5,7366
KDIGO 3 avant pose ECMO	2,3622	0,0351	1,0621 to 5,2536

Tableau 3. Les facteurs prédictifs de mortalité en analyse multivariée

L'AUC du modèle est égale à 0.82 IC95 [0,7-0,9]. Le modèle obtenu permet de prédire la mortalité à 3 mois avec une sensibilité de 90%, une spécificité de 57%, une valeur prédictive positive de 70% et une VP négative de 84%.

IV. Discussion

Notre objectif premier était d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une défaillance rénale sévère stade 3 KDIGO. Ainsi la survenue d'un arrêt cardiorespiratoire ou d'un choc hémorragique avant la pose de l'ECMO était significativement associée à la survenue d'une défaillance rénale sévère. Les scores de gravité le jour de la pose de l'ECMO (SOFA et mSOFA), certains paramètres biologiques (pH, lactates) et le recours plus fréquent aux catécholamines à l'admission en réanimation suggèrent que les patients atteints de défaillance rénale étaient plus sévères. En revanche l'âge, les antécédents, dont l'atteinte rénale préexistante, l'étiologie du SDRA, les thérapeutiques utilisés ou la gravité de l'atteinte respiratoires n'apparaissent pas comme paramètres associés à la survenue d'une IRA sévère. *Antonucci et al.* (13) avaient également retrouvé le score SOFA, l'immunosuppression, l'utilisation de catécholamines avant la pose de l'ECMO et le volume transfusionnel entre la pose d'ECMO et la sortie de réanimation associés à la survenue d'une IRA nécessitant une EER chez les patients sous ECMO-VA et VV. A notre connaissance, nous avons réalisé la première étude sur les facteurs associés à la survenue de défaillance rénale sévère chez les patients adultes sous ECMO-VV.

L'incidence de l'IRA chez les patients sous ECMO-VV varie selon la définition utilisée entre 59% dans l'étude d'*Antonucci et al.* selon la classification AKIN (13) et 78,2% selon classification RIFLE dans l'étude de *Lin et al.* (7). Environ 50% des patients adultes sous ECMO-VV vont avoir recours à une EER (12,13,23). Dans notre étude la prévalence d'une IRA tous stades confondus chez les patients sous ECMO VV, était très élevée (75%), et le recours à l'EER était de 43,3%. Dans la majorité des cas l'IRA survenait avant la pose de l'ECMO.

Certains auteurs suggèrent que l'ECMO-VV aurait moins d'impact négatif sur la perfusion rénale que l'ECMO-VA, car la perfusion reste pulsatile et que l'amélioration de l'oxygénation permettrait d'améliorer la fonction rénale (6,8). D'autre part la fluctuation hémodynamique, associée à l'utilisation de vasopresseurs et aux phénomènes d'ischémie/reperfusion (8,23), ainsi que l'aggravation du SIRS après la mise sous ECMO, pourrait aggraver l'IRA préexistante. Dans notre étude, malgré une amélioration significative de l'oxygénation et du pH dans les 2 groupes après la mise sous ECMO, la

fonction rénale reste altérée chez les patients hors EER dans le groupe 2 avec une oligurie persistante jusqu'à J8. D'autres études ont également observé que malgré l'amélioration de paramètres d'oxygénation après la mise sous ECMO, la fonction rénale restait dégradée (23).

Le remplissage massif et l'accumulation hydrique importante dans les premiers jours après la pose de l'ECMO sont probablement responsables d'une dilution plasmatique pouvant expliquer la baisse de créatinémie observée après la pose de l'ECMO chez les patients avec atteinte rénale modérée ou absente ce qui avait déjà été suggéré par d'autres auteurs (24,25). Dans la pratique clinique et dans majorité des études le taux de créatinémie et sa variation par rapport au taux de référence servent à estimer et classer la dégradation de la fonction rénale. Nous pouvons supposer que l'altération de la fonction rénale chez les patients sévères pourrait être sous-évaluée ou diagnostiquée tardivement du fait de la dilution. Compte tenu de l'impact supposé de l'IRA sur le devenir des patients sous ECMO, elle devrait pouvoir faire objet d'un diagnostic précis précoce permettant d'envisager une correction adaptée. Alors que le retard d'initiation de l'EER en réanimation en cas de défaillance rénale est associé à une augmentation de la mortalité (26), une récente étude prospective randomisée a montré que la supplémentation plus précoce de cette défaillance rénale (au stade KDIGO 2) améliorait la survie des patients de réanimation à 90 jours (27). Chez les patients sous ECMO, le moment optimal pour initier l'EER devra donc faire objet d'études ultérieures.

Nous avons retrouvé que l'accumulation hydrique était plus importante chez les patients avec IRA sévère, à l'entrée en réanimation et au cours des premiers jours après la pose d'ECMO. Etablir l'effet de causalité reste difficile, puisque d'une part la surcharge hydro-sodée pourrait provenir de la dysfonction rénale, mais également la sévérité globale serait responsable de la défaillance multi-viscérale et de la fuite capillaire, donc accompagnée d'une accumulation hydrique. Dans notre étude nous ne retrouvons pas d'association entre la surcharge hydrique et la mortalité alors qu'elle semble être associée à une augmentation de la mortalité et de la durée d'ECMO dans la population pédiatrique (11,28–32) et adulte (33) pour d'autres. L'accumulation hydrique serait responsable d'une altération des échanges gazeux, alors que sa correction permettrait d'améliorer la fonction respiratoire et réduire le temps de sevrage de l'ECMO dans les études pédiatriques.

L'augmentation de la surcharge hydrique cumulée (*fluid overload*) au moment de l'initiation de l'EER serait corrélée à la mortalité dans les population adultes et pédiatrique (21,28,34). En pratique, la surcharge hydrique et sa prévention apparaissent comme l'indication principale d'EER chez les patients sous ECMO-VV (14).

Les différents scores de définition et classification de l'IRA : KDIGO, AKIN et RIFLE ont démontré leur pertinence pour prédire la mortalité sans qu'une supériorité de l'un de ces scores n'est pu être établie (35,36). Dans notre étude la mortalité avait tendance à se majorer avec l'augmentation du score KDIGO (*Figure 5*).

S'il semblerait, que l'IRA survient chez les patients les plus sévères, son rôle en tant que facteur indépendant de mortalité n'est pas clairement élucidé. De nombreuses études, ont observé une augmentation du risque de mortalité en cas d'association de l'ECMO et de l'EER majoritairement en population pédiatrique(37)(38). D'autres études chez l'adulte montrent des résultats similaires : ainsi le score RIFLE (7), le score AKIN à 48 heures (6) ou encore la diurèse à J1 d'ECMO (39) ont pu être associé à la mortalité. En revanche, l'impact de l'insuffisance rénale avant l'ECMO reste discuté. (12). Chez les patients en SDRA, la présence d'une insuffisance rénale aigue ou chronique avant l'ECMO était associée à la mortalité par *Schmidt et al.* (40), mais sans être intégrée dans le score prédictif de survie proposé (RESP score). Alors que le recours à l'EER avant l'ECMO-VV était plus fréquent chez les patients décédés il n'était pas identifié comme facteur de risque de mortalité indépendant pour *Enger et al.* (41), ou *Antonucci et al.* (13). Dans notre étude, la survenue d'une insuffisance rénale sévère a un impact négatif significatif sur la survie à 3 mois : 72,4% de patients avec l'IRA sévère décédés vs 32,3% sans IRA ou IRA stade 1 et 2 KDIGO. Le délai de son apparition est également un paramètre important, puisque le RR de mortalité à 3 mois est de 2,36 chez les patients qui développent une insuffisance rénale sévère avant la pose de l'ECMO.

La mortalité globale de notre population était élevée (55%) si on la compare aux séries publiées ou la mortalité varie entre 32 et 69% : 32% (42), 38,5% (41), 40% (12,43), 43,2% (40), 45% (13,44), 55,5% (39), 69% (23). Nos résultats s'expliquent par la sévérité des patients implantés (score SOFA global à J0 à 12, et score SOFA des patients décédés à 15), par l'absence d'exclusion des patients décédés <24h après implantation de l'ECMO (10% de mortalité précoce) ou des patients ayant subi un ACR (13%) avant la pose.

En absence d'atteinte rénale primitive, les études sur la population pédiatrique ont décrit une récupération complète de la fonction rénale après le recours à l'EER chez les patients sous ECMO (30–32). Dans notre étude la récupération de la fonction rénale à la sortie d'hospitalisation était de 90% chez les patients qui ont présenté une défaillance rénale stade 3, et aucun de patients ne nécessitait de dialyse à sa sortie d'hospitalisation.

Notre étude présente plusieurs limites liées à son caractère monocentrique et à un nombre limité de patients. De plus, l'absence de précision sur l'indication de l'EER (IRA, surcharge hydrique, prévention de la surcharge) et la non disponibilité de données sur le *fluid overload* (surcharge hydrique cumulée en pourcentage de poids corporel avant l'initiation de l'EER) ne nous permettent pas de comparer nos résultats à certaines études pédiatrique. Enfin nous ne disposons pas de données sur la récupération rénale à long terme après la sortie d'hospitalisation tout en sachant que peu de patients restent insuffisants rénaux sévères en sortie de réanimation.

V. Conclusion

L'IRA sévère est une complication majeure chez les patients sous ECMO-VV, qui survient chez les patients les plus graves. Sans pouvoir établir à ce jour de lien de causalité, nous avons constaté que la défaillance rénale, survenue avant la pose de l'ECMO est associée à une augmentation drastique de la mortalité à 3 mois. Nos résultats devront être confirmés par des études sur des effectifs plus importants. Le bénéfice suggéré du diagnostic et de la correction précoce de l'IRA devra également faire objet d'études ultérieures.

VI. Références

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 Oct 17;374(9698):1351–63.
2. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med*. 2012 Feb;38(2):210–20.
3. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1905–14.
4. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care*. 2014;4:15.
5. Lin C-Y, Tsai F-C, Tian Y-C, Jenq C-C, Chen Y-C, Fang J-T, et al. Evaluation of outcome scoring systems for patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct;84(4):1256–62.
6. Chen Y-C, Tsai F-C, Chang C-H, Lin C-Y, Jenq C-C, Juan K-C, et al. Prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation: the impact of acute kidney injury on mortality. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jan;91(1):137–42.
7. Lin C-Y, Chen Y-C, Tsai F-C, Tian Y-C, Jenq C-C, Fang J-T, et al. RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Oct;21(10):2867–73.
8. Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, Cooper DS, Bridges BC, Zappitelli M, et al. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Aug;7(8):1328–36.
9. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012 May;116(5):1139–48.
10. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int*. 2008 Oct;74(7):849–51.
11. Swaniker F, Kolla S, Moler F, Custer J, Grams R, Barlett R, et al. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure. *J Pediatr Surg*. 2000 Feb;35(2):197–202.

12. Haneya A, Diez C, Philipp A, Bein T, Mueller T, Schmid C, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Outcome in Patients With Severe Acute Respiratory Failure Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2015 Sep;43(9):1898–906.
13. Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, Vincent J-L, De Backer D, Silvio Taccone F. The Impact of Renal Failure and Renal Replacement Therapy on Outcome During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *Artif Organs*. 2016 Aug;40(8):746–54.
14. Fleming GM, Askenazi DJ, Bridges BC, Cooper DS, Paden ML, Selewski DT, et al. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation (KIDMO) group. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2012 Aug;58(4):407–14.
15. ELSO Patient Specific Supplements to the ELSO General Guidelines, version 1.1, Apr 2009.
16. ELSO general guidelines, version 1.3, Nov 2013.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008 Apr;(109):S1-99.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–12.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
20. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16(5):R197.
21. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Mar;27(3):956–61.
22. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296–327.
23. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, et al. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013 Jan;28(1):86–90.
24. Seeley EJ. Updates in the management of acute lung injury: a focus on the overlap between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Jan;20(1):14–20.

25. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2755–61.
26. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care*. 2009 Mar;24(1):129–40.
27. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 24;315(20):2190–9.
28. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M, et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2012 Sep;40(9):2694–9.
29. Blijdorp K, Cransberg K, Wildschut ED, Gischler SJ, Jan Houmes R, Wolff ED, et al. Haemofiltration in newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation: a case-comparison study. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(2):R48.
30. Hoover NG, Heard M, Reid C, Wagoner S, Rogers K, Foland J, et al. Enhanced fluid management with continuous venovenous hemofiltration in pediatric respiratory failure patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Intensive Care Med*. 2008 Dec;34(12):2241–7.
31. Paden ML, Warshaw BL, Heard ML, Fortenberry JD. Recovery of renal function and survival after continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2011 Mar;12(2):153–8.
32. Meyer RJ, Brophy PD, Bunchman TE, Annich GM, Maxvold NJ, Mottes TA, et al. Survival and renal function in pediatric patients following extracorporeal life support with hemofiltration. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2001 Jul;2(3):238–42.
33. Schmidt M, Bailey M, Kelly J, Hodgson C, Cooper DJ, Scheinkestel C, et al. Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2014 Sep;40(9):1256–66.
34. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1771–6.
35. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGA de O, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013 Dec;25(4):290–6.
36. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute

Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2013 Apr;3(1):26–37.

37. Chen H, Yu R-G, Yin N-N, Zhou J-X. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(6):675.
38. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Hamilton K, Cutter G, Laney D, Kaslow R, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2011 Jan;12(1):e1-6.
39. Hsiao C-C, Chang C-H, Fan P-C, Ho H-T, Jenq C-C, Kao K-C, et al. Prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome on extracorporeal membrane oxygenation: the impact of urine output on mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jun;97(6):1939–44.
40. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 1;189(11):1374–82.
41. Enger T, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(2):R67.
42. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, Patroniti N, Pesenti A, Arcadipane A, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):275–81.
43. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt C-E, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013 Oct;39(10):1704–13.
44. Hsin C-H, Wu M-Y, Huang C-C, Kao K-C, Lin P-J. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: Scores for mortality prediction. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(25):e3989.

VII. Annexes

Tableau 4. Données thérapeutiques dans la population globale et dans les groupes 1 (KDIGO 0,1 ou 2) et 2 (KDIGO 3).

Thérapeutiques utilisées, n (%)		Total (n=60)	Groupe 1 (KDIGO 0,1,2) (n=31)	Groupe 2 (KDIGO 3) (n=29)	p
	Utilisation du DV	46 (76,7%)	24 (77%)	22 (76%)	1
	Utilisation du NO	28 (46,7%)	13 (42%)	15 (52%)	0,605
	Corticothérapie	31 (51,7%)	18 (58%)	13 (45%)	0,438
	Diurétiques faible dose	40 (66,7%)	23 (74%)	17 (59%)	0,2749
	Diurétiques forte dose	13 (21,7%)	1 (3%)	12 (41%)	0,0004
	Aminosides	31 (51,7%)	16 (52%)	15 (52%)	1
	Vancomycine	27 (45%)	15 (48%)	12 (41%)	0,614
	ECMO VA	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1
ER	Noradrénaline	23 (38,3%)	7 (22,6%)	16 (55,2%)	0,0161
	Adrénaline	6 (10%)	-	6 (21%)	0,0095
J-1	Noradrénaline	16/53 (30%)	8/30 (26,7%)	8/23 (34,8%)	0,5594
	Adrénaline	4/53 (7,5%)	1/30 (3,3%)	3/23 (13%)	0,3053
J0	Noradrénaline	40 (66,7%)	18 (58,1%)	22 (75,9%)	0,1772
	Adrénaline	7 (11,7%)	2 (6,5%)	5 (17,2%)	0,2472
J1	Noradrénaline	33/54 (61,1%)	16/30 (53,3%)	17/24 (70,8%)	0,2634
	Adrénaline	2/54 (3,7%)	1/30 (3,3%)	1/24 (4,2%)	1
J2	Noradrénaline	32/53 (60,4%)	16/29 (55,2%)	16/24 (66,7%)	0,416
	Adrénaline	1/53 (1,9%)	1/29 (3,4%)	-	1
J8	Noradrénaline	9/43 (20,9%)	3/26 (11,6%)	3/17 (17,6%)	0,6665
	Adrénaline	-	-	-	

Les résultats en gras montrent une différence significative entre le groupe 1 et 2 ($p < 0,05$)

Tableau 5. Données biologiques et cliniques de la population totale et des groupes 1 (KDIGO 0,1 ou 2) et 2 (KDIGO 3) à l'entrée en réanimation (ER) et à J-1, J0, J1, J2 et J8 de la pose d'ECMO.

		Total (n=60)	Groupe 1 (KDIGO 0,1,2) (n=31)	Groupe 2 (KDIGO 3) (n=31)	p
pH	ER	7,4 (7,32 - 7,45)	7,43 (7,39 - 7,48)	7,33 (7,19 - 7,42)	0,0371
	J-1	7,31 (7,3 - 7,4)	7,34 (7,30 - 7,41)	7,3 (7,22 - 7,38)	0,3561
	J0	7,28 (7,20 - 7,31)	7,31 (7,30 - 7,40)¹	7,15 (7,09 - 7,26)[§]	0,0034
	J1	7,38 (4,34 - 7,43)	7,43 (7,38 - 7,47)¹	7,32 (7,29 - 7,38)[§]	0,0037
	J2	7,39 (7,37 - 7,42)	7,41 (7,38 - 7,44)	7,37 (7,32 - 7,40)	0,0981
	J8	7,44 (7,42 - 7,46)	7,44 (7,42 - 7,46)	7,45 (7,39 - 7,48)	1
PaO ₂ (mmHg)	ER	56,5 (50 - 64,0)	56 (48,3 - 62,4)	62 (48,7 - 77,5)	0,4244
	J-1	61,8 (56,2 - 73,4)	61,8 (57,2 - 75,9)	60,5 (51,7 - 75,9)	0,4296
	J0	62,2 (58,3 - 68,4)	64,9 (60,4 - 71,3)*	59 (45,7 - 68,4) [§]	0,0861
	J1	79 (69,5 - 90)	82,6 (71,4 - 93,6)*	72,6 (63 - 89,6) [§]	0,1845
	J2	71,1 (67,9 - 81,3)	79 (69,2 - 85,6)	68,5 (63 - 80,2)	0,1288
	J8	74,4 (69,1 - 83,2)	72,2 (64,2 - 85,4)	75 (69,3 - 91,9)	0,3085
paCO ₂ (mmHg)	ER	40 (33,9 - 43,6)	39,5 (31 - 42,7)	40,3 (33,9 - 52,1)	0,5303
	J-1	52,4 (45,4 - 55)	52 (43,6 - 58,3)	55 (45 - 58,8)	0,7999
	J0	60 (50,6 - 68)	58,5 (42,2 - 73,1)	62 (50,8 - 69,3)	0,6729
	J1	41,7 (38,4 - 42,9)	39,6 (36,5 - 42,8)	42 (39,1 - 44,7)	0,1556
	J2	42 (40,3 - 42,7)	42 (39,9 - 43,8)	41,5 (39,9 - 43)	0,6358
	J8	41 (38 - 42,8)	41 (37,9 - 43,2)	41 (37 - 44)	0,8619
Lactates (mmol/L)	ER	1,8 (1,2 - 3,1)	1,3 (1,1 - 2,2)	4,2 (1,7 - 6,9)	0,0114
	J0	2 (1,5 - 3,3)	1,4 (1,13 - 1,8)	3,7 (2,1 - 7,8)	0,0001
	J1	1,8 (1,4 - 2,2)	1,4 (1,3 - 1,8)	2,2 (1,9 - 3)	0,0032
	J2	1,6 (1,3 - 1,7)	1,4 (1,1 - 1,7)	1,7 (1,3 - 4,3)	0,0418
	J8	1,2 (1 - 1,6)	1,1 (0,9 - 1,6)	1,6 (1,0 - 1,8)	0,2692
RA (mmol/L)	ER	21,5 (19,2 - 23)	22 (19,3 - 23,7)	20,4 (19 - 23,8)	0,6049
	J-1	24 (23,0 - 28,9)	24 (22,2 - 30)	25 (22 - 33,1)	0,826
	J0	25 (22 - 27,2)	27 (24,5 - 30,5)	22 (19,9 - 25,1)	0,0343
	J1	26 (23 - 27)	27 (24 - 27,8)	23 (21 - 26)	0,0989
	J2	26 (25 - 27)	27 (25 - 28,2)	25 (21 - 27)	0,1072
	J8	27 (26,5 - 28)	27,5 (25,5 - 29,5)	27 (26 - 28)	0,8419
PAM (mmHg)	ER	75,7 (65 - 83,2)	76,7 (64,0-89,9)	70 (63,0 - 83,8)	0,6915
	J0	70 (65 - 70)	70 (65 - 73,4)	69 (63,6-84,3)	0,7551
	J1	74,5 (72,7 - 77)	76,25 (72,2-77,6)	74 (69-77,2)	0,3123
	J2	78,2 (75 - 80)	79 (75-82)	77 (70,7-80,6)	0,3862
	J8	87 (81,4 - 88,3)	88 (83,7-93,2)	80 (68,1-88,5)	0,0354

Les résultats en gras montrent une différence significative entre le groupe 1 et 2 (p<0,05)

Tableau 6. Données cliniques et biologiques sur la fonction rénale de la population globale et des groupes 1 (KDIGO 0,1 ou 2) et 2 (KDIGO 3) à l'entrée en réanimation (ER) et à J-1, J0, J1, J2 et J8 de la pose d'ECMO.

		Total (n=60)	Groupe 1 (KDIGO 0,1,2) (n=31)	Groupe 2 (KDIGO 3) (n=29)	p
Créatinémie * (μ mol/L)	ER	89 (77,0 - 121)	76 (10,4-84,6)	121 (91,7 -159,2)	0,0045
	J-1	89 (74 - 116,8)	74 (60,4 - 90,9)	147 (85,3 - 294,83)	0,0096
	J0	86 (74,9 - 95,9)	74 (61,2 - 80,8)	131,5 (87 - 160,6)	0,0002
	J1	76,5 (69,0 - 87,7)	72,5 (61,4 - 83,8)	157 (85,6 - 310,8)	0,0045
	J2	73 (63,5 - 84,5)	72 (60,5 - 76,2)	158 (137 - 318,3)	0,032
	J8	60 (56 63,6)	59 (51,5 - 62)	122 (48,4 - 321,9)	0,0247
	J15	54 (42,9 - 65)	47,5 (38,9 - 62,1)	115 [54 - 238]*	0,0125
	J30	54 (39,3 - 64,2)	45 (32,6 - 61,3)	257 (48,9 - 575,8)	0,0027
eDFG * (ml/min)	ER	69,8 (61,6 - 89,4)	88,5 (73,2 - 101,9)	61,3 (39,7 - 69,1)	0,0047
	J-1	76,9 (63,2 - 97,7)	97,4 (76,7 - 122,8)	50,1 (21,2 - 74,6)	0,0019
	J0	80,6 (62,7 - 93,5)	100,6 (85,9 - 103,2)	54,2 (41,8 - 74,3)	0,0003
	J1	94,8 (65,9 - 102,0)	97,8 (86,6 - 105,0)	40,9 (18,4 - 86,7)	0,0114
	J2	95,9 (77,8 - 105,2)	102,3 (88,1 - 105,8)	39,9 (17,6 - 130,3)	0,0356
	J8	102,0 (95,3 - 112,2)	109 (100,5 - 116,4)	55,8 (20,0 - 121,3)	0,0137
	J15	112,3 (99,8 - 119,9)	115,5 (108,5 - 123,4)	62,2 [24,4 - 101,1]*	0,0041
	J30	114,4 (105,6 - 120,8)	117,5 (111,7 - 128,5)	32,4 (9,8 - 106,0)	0,0004
Urée* (mmol/L)	ER	7,7 (6,9 - 9,5)	7,65 (5,2 - 11,3)	9 (6,7 - 13,0)	0,23
	J-1	9 (6,6 - 11,5)	9 (6,5 - 11,3)	9,5 (5,8 - 15,2)	0,6224
	J0	10 (8,2 - 11,9)	9,1 (7,7 - 10,6)	12,4 (7,0 - 17,1)	0,0697
	J1	11,8 (9,6 - 14,0)	10,9 (8,9 - 12,8)	20,3 (9,5 - 24,1)	0,0217
	J2	12,1 (9,4 - 15,0)	11 (8,8 - 14,0)	24,4 (11,1 - 28,6)	0,0053
	J8	12 (10,0 - 15,5)	10,7 (8,9 - 15,1)	16 (8,9 - 31,7)	0,09
Diurèse (ml/kg/h)	ER	0,56 (0,41 - 0,64)	0,6 (0,5 - 1,1)	0,4 (0,2 - 0,6)	0,0112
	J-1	0,63 (0,37 - 1,05)	1 (0,6 - 2)	0,3 (0,1 - 0,9)	0,0138
	J0	0,6 (0,51 - 0,88)	0,8 (0,5 - 1,2)	0,2 (0,1 - 0,6)	0,0004
	J1	0,69 (0,59 - 0,82)	0,8 (0,7 - 0,9)	0,3 (0,03 - 0,7)	0,0008
	J2	0,73 (0,47 - 0,9)	0,9 (0,8 - 1)	0,3 (0,02 - 0,6)	0,0003
	J8	1,16 (0,92 - 1,48)	1,4 (1,1 - 1,6)	0,15 (0,02 - 1,0)	0,0008

* Les données des patients sous EER sont exclues

Les résultats en gras montrent une différence significative entre le groupe 1 et 2 ($p < 0,05$)

Tableau 7. Bilan Entrée-Sortie des 24h et la Balance hydrique (en % poids corporel) de la population globale et des groupes 1 (KDIGO 0,1 ou 2) et 2 (KDIGO 3) à l'entrée en réanimation (ER), J-1, J0, J1, J2, J8 de la pose d'ECMO.

		Total (n=60)	Groupe 1 (KDIGO 0,1,2) (n=31)	Groupe 2 (KDIGO 3) (n=29)	p
BES 24h (ml)	ER	207 (-579,4; 1441)	-189,5 (-1726 ; 339)	1900 (-270 ; 2689)	0,0129
	J0	314 (-225,4; 1272,6)	138,5 (-590,6 ; 1095)	492 (-245 ; 2370)	0,19
	J1	801,5 (360,9; 1404,8)	253 (-37,1 ; 560,8)	1825 (1200 ; 2793)	0,0002
	J2	943 (320,7; 1553,7)	576 (-203 ; 1464,3)	1320 (390 ; 2167,4)	0,1134
	J8	-78(-878,9; 400,9)	-78 (-1590,2 ; 174,5)	75,5 (-2389,2 ; 1148,9)	0,013
Balance Hydrique 24h (% poids)	ER	0,21 (-0,58; 1,44)	-0,2 (-1,7; 0,3)	1,9 (-0,3 ; 2,7)	0,0129
	J0	0,37 (-0,25; 1,74)	0,2 (-0,7; 1,3)	0,5 (-0,3 ; 3,4)	0,1609
	J1	1 (0,47; 1,66)	0,4 (-0,04; 0,7)	2,3 (1,2 ; 3,8)	0,0002
	J2	1,07 (0,42; 1,69)	0,7 (-0,3; 1,6)	1,5 (0,5 ; 2,5)	0,1537
	J8	-0,09 (-0,97; 0,46)	-0,09 (-1,6; 0,3)	0,06 (-2,9 ; 1,1)	0,9175
BES cumulé (ml)	J0-J2	2080 (297,8; 3711,7)	194 (-1097,8; 1828)	4299 (2131 - 6249)	0,0003
	J1-J3	2800 (1512,4; 3603,8)	1750 (544,8; 2942,1)	4243 (1765 - 6462)	0,0478
Balance hydrique cumulée (% poids)	J0-J2	2,56 (0,39; 3,92)	0,2 (-1,2 -2,8)	5,4 (2,4 - 7,7)	0,0008
	J1-J3	3,13 (1,98; 4,76)	2,4 (0,6 - 4,4)	4,6 (2,2 - 6,8)	0,0852

Les résultats en gras montrent une différence significative entre le groupe 1 et 2 (p<0,05)

Tableau 8. Données démographiques et cliniques des patients survivants et décédés à 3 mois de la pose d'ECMO.

	Total (n=60)	Survivants à 3 mois (n=29)	Décédés à 3 mois (n=31)	p
Age (années)	53,5 [51 – 57]	55 [49,7 – 60]	53 [50,6 - 57,4]	0,6731
IMC (kg/m ²)	25,8 [24,8 – 29]	26,3 [24,8 - 31,1]	25,6 [24,5 – 29]	0,2141
Hommes, n (%)	46 (76,7%)	20 (69%)	26 (83,9%)	0,2271
Facteurs étiologiques, n (%)				
H1N1	16 (26,7%)	10 (34,5%)	6 (19,4%)	0,2465
Pneumopathie infectieuse*	37 (61,7%)	20 (69%)	17 (54,8%)	0,2979
Chirurgie thoracique	6 (10%)	3 (10,3%)	3 (9,7%)	1
Chirurgie abdominale lourde	6 (10%)	2 (6,9%)	4 (12,9%)	0,6719
Choc hémorragique	8 (13,3%)	1 (3,4%)	7 (22,6%)	0,0517
ACR récupéré	8 (13,3%)	2 (6,9%)	6 (19,3%)	0,2566
Sepsis**	45 (75%)	27 (93,1%)	18 (58,1%)	0,0024
Immunodépression	10 (16,7%)	2 (6,9%)	8 (25,8%)	0,0817
IGS II Admission	61 [58 – 69]	59 [56,1 - 69,3]	65 [53 – 73]	0,4208
SOFA J0	12 [11,9 - 13,5]	12 [10 - 12,2]	15 [12 – 16]	0,0016
mSOFA J0	12 [11 – 12]	11 [10 – 12]	13 [12 – 14]	0,0044
Durée de VM totale (j)	18,5 (15 - 24)	24 (19,8 - 31,7)	12 (7 - 17,4)	0,006
Durée CVVHF/HDF (j)	7 [6 – 16,1]	14,5 [3,8 – 25,6]	5 [3 – 11]	-
Délais ER / pose d'ECMO (j)	4 [2 - 5]	4 [2,7 – 6]	2 [1 - 6,4]	0,3008
Durée ECMO totale (j)	7,6 [5,9 - 9,5]	9,5 [7,3 - 11,1]	5,62 [2,6 – 9]	0,0308
Durée totale réanimation (j)	22 [11,5 – 37]	31 [27,3 - 38,2]	12 [8 - 16,4]	<0,001
Durée totale hospitalisation (j)	30,5 [15 - 56,25]	56 [46,3 - 60,5]	15 [10 - 19,2]	<0,001

Les résultats en gras montrent une différence significative entre le groupe 1 et 2 (p<0,05)

FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LES PATIENTS SOUS ECMO VEINO-VEINEUSE ET IMPACT SUR LE PRONOSTIC A 3 MOIS

Introduction. Chez les patients en SDRA réfractaire nécessitant une ECMO veino-veineuse, l'insuffisance rénale aigue (IRA) est une complication fréquente. Notre étude vise à décrire les facteurs associés à la survenue d'une défaillance rénale et évaluer son impact sur la survie à 3 mois.

Matériel et méthodes. Nous avons mené une étude prospective observationnelle au CHU de Toulouse entre 2009 et 2013 chez 60 patients consécutifs ayant bénéficié d'une ECMO-VV. Les patients ayant développé pendant le séjour en réanimation une défaillance rénale sévère (stade 3 KDIGO) ont été inclus dans le groupe 2 et les autres patients (sans IRA ou stade 1 et 2 KDIGO) dans le groupe 1.

Résultats. Au total 45 patients (75%) ont développé une IRA, dont 31 (51%) une défaillance rénale sévère et 26 patients (43%) ont eu recours à une épuration extra rénale (EER). Les patients du groupe 2, comparés au groupe 1, étaient plus instables nécessitant plus de catécholamines et présentaient plus de défaillances d'organes avec des scores SOFA et mSOFA (fonction rénale exclue) plus élevés le jour de la pose d'ECMO. La mortalité à 3 mois était significativement plus élevée dans le groupe 2 (72% vs 32%; $p=0,0023$). La courbe de survie de Kaplan-Meier de patients avec la défaillance rénale sévère avant l'ECMO était statistiquement différente de celle des patients sans IRA ($p=0,004$). Les facteurs de mortalité indépendants identifiés à l'analyse multivariée étaient : l'IRA stade 3 avant l'ECMO, la $paCO_2 > 57$ mmHg et le score mSOFA > 12 .

Conclusion. La survenue d'une défaillance rénale sévère est corrélée à la sévérité initiale et à la gravité lors de la pose d'ECMO. De plus, sa survenue précoce est associée à une augmentation de la mortalité à 3 mois.

TITRE EN ANGLAIS : Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adults Receiving Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Impact on Outcome

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), syndrome de détresse respiratoire aigüe, insuffisance rénale aigue, épuration extrarénale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Clément DELMAS