

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1509

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Benjamin MASSIERA

le 18 Mars 2022

**ETUDE DES PATIENTS PRESENTANT UNE HYPERFILTRATION
GLOMERULAIRE SOUS ASSISTANCE EXTRA-CORPORELLE EN
REANIMATION : ETUDE CREA ECMO**

Directeur de thèse : Dr Stéphanie RUIZ

JURY

Monsieur le Professeur	Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur	Thomas GEERAERTS	Assesseur
Monsieur le Professeur	Vincent MINVILLE	Assesseur
Madame le Docteur	Fanny BOUNES	Assesseur
Monsieur le Docteur	Jean-Marie CONIL	Assesseur
Madame le Docteur	Stéphanie RUIZ	Suppléant

REMERCIEMENTS

- **Aux MEMBRES du JURY :**

A Monsieur le Professeur FOURCADE : Monsieur, j'espère que vous n'avez jamais douté de l'immense respect que j'ai pour vous. Vous avez accompli un travail considérable pour l'Anesthésie-Réanimation Toulousaine. Au-delà de l'aspect professionnel, nous partageons évidemment ce lien fort vis-à-vis de l'Internat.

A Monsieur le Professeur GEERAERTS : vous êtes un modèle, tant sur le plan professionnel que personnel, pour toute une génération d'anesthésistes-réanimateurs. Vous rendez les choses faciles et votre simple présence est rassurante. Merci à vous d'apporter tant de normalité dans ce milieu.

A Monsieur le Professeur MINVILLE : Vincent, merci de m'avoir accompagné dans les différents projets de recherche que j'ai entrepris. Tu es toujours d'une aide précieuse. Je suis persuadé que vous allez faire avancer les choses dans le bon sens avec Charlotte, vous êtes une équipe formidable.

A Monsieur le Docteur CONIL : Jean-Marie, le nombre d'internes que vous avez aidé doit être immense. Merci pour votre aide statistique mais surtout, merci pour votre expérience et votre œil aguerri. Travailler avec vous est un réel plaisir.

A Madame le Docteur BOUNES-VARDON : j'imagine que tu dois être citée dans un nombre incalculable de thèses. J'imagine que les gens doivent t'écrire que tu es impressionnante et que tu arrives à mener une quantité de projets faramineux. Je le pense aussi, mais je vais surtout te remercier pour ton humanité et ta gentillesse. Le fait que tu aides autant de personnes est une preuve de ta bienveillance. Continue d'aider les gens, mais n'oublie pas de garder un peu d'énergie pour toi.

A Madame le Docteur RUIZ : Stéphanie, je ne te remercierai jamais assez pour ce projet. Tu fais partie de ces rares personnes qui arrivent à faire de la recherche uniquement par passion. Cette passion que tu mets dans tout ce que tu réalises professionnellement. Tu étais ma tutrice lorsque je suis passé chez vous en 2^{ème} semestre, c'est une belle histoire que de finir mon internat avec toi.

- **A ma FAMILLE :**

Ondine, vivre avec la personne que l'on admire le plus sur cette planète est une chose formidable. Je n'ai eu aucun doute depuis ce fameux jour chez moi. Tu es la raison principale qui fait que je me situe au-dessus du 97% percentile des gens les plus heureux de ce monde. Je veux continuer à voir cet amour dans tes yeux lorsque tu me regardes. Merci d'être là dans ma vie. Merci de rendre les choses si simples. Et merci pour Paulin, il est à notre image : souriant, facile et grassouillet. J'ai hâte d'agrandir cette famille avec toi.

Paulin, tu es beau, mignon et gentil. Et en plus, tu es mon fils. Ce qui tombe plutôt bien. Je ne vais pas trop m'étaler ici car tu ne sais pas encore lire. Et puis je suis déjà tellement fou de toi que tu m'entends répéter à longueur de journée à quel point je t'aime et à quel point tu es formidable. J'espère que tu seras au moins aussi heureux que moi.

Maman, Papa, voir la fierté dans vos yeux a toujours été ma plus grande récompense. Vous êtes mes modèles, depuis toujours, et le temps ne change rien à cela. Merci pour votre amour, pour votre soutien, pour votre gentillesse, pour votre tolérance, pour vos valeurs. J'étais un enfant joyeux, je suis maintenant un homme heureux et c'est en grande partie grâce à vous.

Gégé, mon grand-frère. Je t'ai toujours aimé du plus profond de mon cœur. Mais c'est vrai que le temps nous a appris à mieux nous entendre ! Je suis fier de ce que tu es devenu et je suis fier que Paulin est un tonton comme toi. L'amour que tu portes à ta famille et à tes proches est immense. Peu de gens sont capables d'en faire autant.

Au reste de la famille : à ceux qui ne sont plus là, **Papy, Mémé, Evelyne, Jacqueline**. A la famille **Massiera** : à Jean-Marc, Sandra et Matteo, à Isabelle, Laurent, Thomas et Léo, à Sophie, Cédric, Marie et Margaux, à Michel, à Eliane et Chantal. A la famille **Baise Franceschini** : à tonton Gilbert et Rosette, à tonton Jean-Pierre et tata Jo, à Chantal, Joël, Marc et Simon, à Corinne, Thierry, Sébastien et Julien.

- **A ma BELLE-FAMILLE :**

Joëlle et Gilles, j'ai la chance de faire partie de cette famille que tout le monde considère comme extraordinaire. Merci de votre accueil, merci de votre bienveillance et merci de votre humour. Vous avez 4 enfants hors du commun et ce n'est pas étonnant : vous leur portez un tel amour et une telle confiance. Votre motivation m'épatera toujours. Promis Jojo, on restera en France (métropolitaine bien sûr).

A Lily et Aymeric, Marius, Noé, Sontia et Bethanie, à nos vacances à Mérindol, aux futurs vacances à l'autre bout du monde. C'est vrai que je suis un peu un Walter quelque part même si je trouve les Walter un peu trop compétitif à mon goût. J'ai hâte de vieillir à vos côtés.

A la famille Jonca : à cette famille niçoise exceptionnelle. Je retrouve un peu de mes valeurs chez vous. A Papé, Mano, Clo, Marion, Jéro et son bébé, Gaïa et Léo.

A la famille Walter / Jacquet-Lagreze : vous êtes malheureusement trop nombreux pour que je vous cite tous (l'impression de la thèse me coûterait bien trop cher). Je n'ai jamais vu autant de diversités au sein d'une même famille. Vous êtes impressionnants.

- **A #ATJJ :**

A vous tous, j'ai décidé de ne pas vous citer un par un. Certes, ça me fait gagner du temps mais surtout, ça me fait gagner beaucoup de temps (puis vous, vous me pardonnerez). Vous êtes formidables. Exceptionnels. Rayonnants. Intelligents. Au point que je ne peux plus concevoir ma vie sans vous. Vous êtes les personnes les plus incroyables que j'ai rencontré dans ma vie et, par chance, vous êtes tous dans le même groupe de potes. Et j'y suis aussi. Je suis quelqu'un d'assez expressif donc vous êtes tous bien au courant de l'amour que je vous porte. Et ces quelques lignes ne peuvent pas résumer ou condenser ce que l'on partage. Je sais que chacun d'entre nous a la conviction que nous vivons quelque chose de spécial : c'est rare de se sentir aussi bien et aussi libre avec d'autres personnes. Vous me rendez meilleur chaque jour. Je sais que Paulin a les meilleurs parrains / marraines. Merci pour tout, pour tout ce que vous m'apportez et pour tout ce que vous m'apporterez encore et encore.

- **A mes AMIS :**

A Stéphane et Antoine, parce que le temps, l'éloignement, les silences et les choix de vie ne changeront rien à ce que l'on a vécu et ce que je ressens pour vous. Nous sommes si différents et pourtant, nous nous aimons si forts. J'ai envie de vieillir avec vous, j'ai envie de nous voir encore évoluer dans ce monde. Je suis persuadé que la vie nous rapprochera tôt ou tard. Je ne vous changerai pour rien au monde.

A Ugo et sa famille, tu es un modèle, depuis toujours. Tu m'as toujours donné ta confiance, ton amitié (et bien plus...). Je sais que tu es fier de ce que je suis devenu. Tu m'épates sans cesse, c'est toi le vrai héros. Tu es l'homme le plus respectable que j'ai rencontré jusqu'à présent. A ta femme, à mon filleul et à tes magnifiques jumeaux.

Yannis, le sang. Aucun mot n'est assez fort pour te faire comprendre à quel point je t'aime. Tu es si atypique, si génial. Toi et **Diane**, vous allez partager quelque chose qui dépasse tout le reste. J'ai hâte pour vous. Le fruit de votre amour ne peut être qu'une petite merveille. Mais niçoise la merveille hein !

Aux Toulousains, quand je pensais avoir rencontré assez de personnes dans ma vie, quand je pensais avoir assez d'amis proches... à ce moment-là précisément, vous avez débarqué à 20 (ou 30 ?) dans ma vie. Qu'est-ce que c'est bête de penser qu'il faudrait se limiter en amitié.

- Au tout premier, **Nicolas**, comment fais-tu pour rire autant ? Tu as fait de ce premier stage d'internat un bonheur quotidien. Tout est plus simple et plus drôle à tes côtés. **Camille**, prends soin de cet énergumène et prends soin de toi, c'est compliqué de se construire quand on a grandi sur une aire d'autoroute.
- **Tibaut**, je n'aurais pas cru rencontrer un être aussi atypique et épatant que toi. Ta vision de la vie est si pure. Je sais que tu ne parles pas beaucoup en général, mais avec moi, tu le fais. Merci pour ça. Je t'amènerai au Boom un jour, c'est promis.
- **Chaud et Vinciane**, nous avons déjà partagé tant de choses. Vous êtes si lisses, si doux, si agréables à vivre. Votre présence est rassurante, j'ai l'impression de pouvoir être moi-même à 100%, sans aucun jugement. Et puis vous êtes vraiment très beaux aussi. Soyons sérieux et restons proches dans les années à venir.
- **Pitch**, élu l'homme le plus drôle du monde. Merci pour la boxe, merci pour la confiance que tu mets en moi et merci pour les mygales. Tu es un grand sensible au fond, et ça ne te rend que meilleur. **Marion**, trouve toi un boulot en Métropole nom de dieu. Tes futurs enfants ont envie de grandir avec les miens.
- **Pierre**, ma beauté, mon éphèbe. J'ai tellement envie de nous voir vieillir au coin du feu. Tu es un grand humaniste, même si parfois, tu ne le souhaites pas. Tu es et tu resteras une rencontre à part dans ma vie. **Ali**, une femme formidable jusqu'aux chevilles. Ta gentillesse, ta bonne humeur, ta motivation... Tout cela fait que je te pardonne un peu le fait d'avoir volé le cœur de Pierrot.

- **Fifi, Timi**, le simple fait de penser à vous me fait sourire. Vous rayonnez par votre simplicité, votre gentillesse et votre humour. Vous êtes des amis formidables. J'ai hâte de rencontrer le futur copain de Paulin.
- **Camélia, Antoine**, quel plaisir de vous avoir dans ma vie, quel plaisir d'avoir vécu avec vous. Je vous porte un amour inconditionnel et je sais que c'est réciproque. Continuez d'être motivés pour tout, continuez d'être beaux et on se revoit pendant les 50 prochaines années si vous le voulez bien.
- **Douik**, mon étalon du Sahara. Tu me manques à un point inimaginable. Si pour te revoir, le prix à payer était de te ramener de soirée à 5h du matin, je le ferai sans hésiter. Au-delà de toutes tes frasques, je sais à quel point tu es bon et bienveillant avec ton prochain. Vous formez un couple merveilleux avec **Salomé**. Revenez nous vite.
- **Mon Batou**, mon breton. Tu es une personne à part dans ce monde. Ta vision des choses et ta manière de vivre ta vie sont épatantes. En même temps, tu ne passes que 6 heures par jour réveillé... Normal que tu profites à fond. Un énorme béco à ta **Vivi**, une femme pleine de vie (et surtout, qui sait boire comme il faut).
- **Harold**, mes tibias de cigogne. En vrai, je trouve que tu t'es beaucoup musclé des jambes. Tu me manques mon frère, j'espère que ta vie insulaire avec **Pépé** te rend heureux. Merci pour le calme que tu apportes, merci pour ton humour et merci pour ces innombrables bières au soleil dans le jardin.
- **A ma ptite Chamb'**, qu'est-ce que j'aime t'embêter. Mais surtout, qu'est-ce que je t'aime. J'ai déjà si hâte que tu rentres. Tu es ma bordelaise préférée et tu restes la dernière de ta famille avec qui je n'ai pas encore failli me battre.
- **Riri**, j'ai envie qu'on fasse la fête ensemble toute notre vie. Tu es un rayon de soleil, toujours souriante, toujours partante pour tout. On va se voir à l'autre bout du monde dans quelques mois et ça me rend heureux. J'ai hâte de traverser l'île en courant avec **Adrien**.
- **Sanchou et Tib'**, vous faites partie des rares personnes de ce groupe qui savent à quoi ressemble un ciel bleu. Et ça, ça crée des liens. Léa, c'est toujours un bonheur immense de te voir, de te parler (ivre ou pas d'ailleurs). Je sais que tu as peur de la suite, de la fin de l'internat et du fait qu'on va tous se séparer. Moi je n'ai pas peur, je suis sûr que l'on fera le nécessaire.
- **Hugo et Diana**, je ne vais pas répéter à quel point vous êtes atypiques, à quel point votre union est un cadeau pour ce monde. Je vais surtout vous répéter à quel point je vous aime et à quel point ce que vous allez vivre est incroyable. Comptez sur nous pour toutes les étapes qui arrivent.
- **Valette**, j'aimerais que tu te calmes et que tu t'allonges. Par terre de préférence. Avec quelques amis, on va venir te rosser. A toutes les bières que l'on va encore partager.
- **Anne**, on se connaît depuis maintenant si longtemps. Quel bonheur de t'avoir à Toulouse. Le temps passé ensemble n'est probablement pas énorme en quantité.. Mais il l'est toujours en qualité. En espérant que vous resterez dans le coin avec l'autre malade de **Léo**. Lui et sa grande carcasse d'abat-jour.
- **Léopoldine**, que dire de toi. Tu es probablement l'être le plus gentil et le plus dévoué que j'ai rencontré. Merci pour ta capacité à écouter les gens, merci pour tout ce que tu as fait pour le bureau. Tu es merveilleuse. **Wilou la Cartouche**, tu es fou. Mais je t'aime beaucoup et tu le sais. Toujours un plaisir de te crier dessus lors d'un five. Toujours un plaisir de dévisser et de finir une soirée à 6h du mat' à tes côtés.
- **Pauline et Hubert**, c'est toujours un grand bonheur de passer du temps ensemble. Les choses sont simples avec vous. Puis vous aimez faire la fête, et ça, vous savez à quel point ça compte pour moi. J'espère que vous aurez le mariage dont vous rêvez, je serai avec vous par la pensée.
- **Olga**, ou Glogla, je ne sais jamais. Je t'ai proposé d'être mon médecin traitant et tu as accepté. Bon, je suis un très mauvais patient, je ne suis encore jamais venu. Je préfère venir boire des coups à la Concorde, c'est quand même plus convivial.

- **Mon Tim**, comment ton corps peut contenir autant de motivation et d'énergie. Merci pour cette bonne ambiance que tu mets autour de toi. C'est triste que tu sois si loin. Mais j'espère que tu régales évidemment !
- **Abdu**, tu es tout à fait à part. J'espère continuer à te côtoyer pendant de longues années. Et puis, très sincèrement, tu as vraiment pris de la masse depuis quelques mois.
- **Dimdim**, tu es fou. Mais d'une folie très profonde. C'est tellement agréable de passer du temps avec toi. Lorsque je vois ton visage ensoleillé, avec ce magnifique sourire, sur le Pont Neuf en plein été... Ma vie s'illumine.
- **A Manon**, une niçoise de plus. A ton humour dans toutes les vidéos de mariage.
- **Adrien R.**, même si tu n'es plus à Toulouse, je n'oublie pas tous ces moments passés ensemble.

A ce semestre légendaire à Tarbes : je n'ai pas le temps de développer ce que je pense de chacun d'entre vous malheureusement. J'ai vécu 6 mois au paradis à vos côtés. **A Chloé, Célia, Alexis, Romane, Vickie, Anna, Fanny, Aris, Manu, Marine, Thomas V, Adrian...**

Charlotte M., j'espère que tu sais tout l'admiration que je te porte. Tu as déjà fait de grandes choses et ce n'est que le début. Ton amitié est un cadeau. A tous les moments passés à se raconter nos vies. A tous les moments que l'on passera encore ensemble. J'en croiserai pas deux des comme toi.

Julien et Fanny, toujours là lorsque l'envie me prend de traîner dans les montagnes. Peut être qu'un jour, on se verra quotidiennement ou presque...

Xavier et Pauline, j'aimerais passer plus de temps à vos côtés. Tous les moments partagés sont toujours privilégiés et c'est assez rare pour être souligné. Nous avons encore de belles années devant nous.

Mathilde et Valentin, votre gentillesse n'a d'égale que... Non, il n'y a rien qui arrive à la cheville de cette bienveillance que vous avez envers le monde. Vous êtes des personnes formidables.

Nico H., parce que je sais qu'on aurait été des frères si on avait eu le même âge. Mais ça me va aussi très bien d'être ton ami. Merci pour ce que tu m'as apporté professionnellement mais surtout, merci pour ta bonne humeur, pour ton humour et ton amour.

A mes amis de la Faculté de Nice :

- **Benja**, j'aimerais t'avoir plus proche de moi évidemment. Mais je prends ce qu'il y a à prendre. Le temps n'efface pas une telle amitié.
- **Thibaud et Estelle** : ne trouvez-vous pas qu'il est grand temps que nos enfants se rencontrent ? Merci pour ce que vous êtes, pour votre gentillesse, pour votre simplicité. Vous méritez tout le bonheur que vous vivez.
- **Greg**, je veux dormir de nouveau sur le carrelage de Pierre à 48h de nos partiels. Je respecte tellement la personne que tu es : tu es capable d'être aussi sérieux que totalement déjanté. Et qu'est-ce que tu peux être sérieux...
- **Shitah et Toxic** : ne m'en voulez pas de vous mettre ensemble dans les remerciements. C'est comme ça. Puis voilà quoi. A la fin, j'ai juste envie de vous dire boarf. Boarf.
- **Ardavan** : tu dois être un de mes plus vieux amis de cette longue liste. Je n'en ai pas croisé beaucoup des comme toi. Tu fais preuve d'une telle bonté, d'une telle humanité. J'allais dire « ne change jamais », mais à quoi bon, c'est ancré dans ta nature.
- **JB**, t'es vraiment le baboss le moins baboss du monde. Tout ce qu'on a partagé jusqu'à présent, ça n'a jamais été autre chose que du plaisir. Je veux qu'on retourne passer des jours entiers devant des enceintes plus grandes que nous.
- **Gordo**, tu fais partie de ces gens que l'on peut revoir une ou deux fois par an, et avec qui rien ne change. Je sais que les moments partagés seront toujours tendres. Et chauds. Et humides probablement. Moi aussi, j'aime le jambon espagnol.

A Michel B., merci pour tes valeurs et ta joie de vivre. Ton souvenir ici est impérissable.

- **A mes MAÎTRES, COLLEGUES et FUTURS COLLEGUES :**

A l'équipe de Tarbes : à tous les médecins (**Gwenola, Paul, Jérémy, Jean-Luc...**) et paramédicaux que j'ai croisé. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre accueil. J'ai d'abord appris à être interne chez vous, puis à être « chef ». Je me sens comme à la maison dans cet hôpital.

A l'équipe de Réanimation Rangueil :

- A l'équipe médicale, **Laure** (je n'ai jamais croisé un médecin comme toi, tu m'impressionnes chaque jour), **Antoine, Thierry, Bernard, Maxime, Kim, Caro**. Merci pour votre savoir et pour votre expérience. Vous êtes des médecins exceptionnels, c'est un honneur de me former à vos côtés.
- A l'équipe paramédicale. Pour avoir un service qui tourne bien, les médecins ne suffisent pas. Vous rendez les choses simples. Merci pour votre soutien, pour votre bonne humeur. Merci pour cette ambiance qui fait que je suis toujours heureux d'aller travailler. A **Romain, Jérémy, Max, Laurie, Nelson, Cédric, Luis, Pierre, Sonia, Estelle, Véro, Séverine....** Je ne peux malheureusement pas citer tout le monde.

A l'équipe de Réanimation Neurochirurgicale, les deux semestres passés à vos côtés ont été très enrichissants. Tant sur le plan humain que professionnel. Vous avez grandement participé au médecin que je vais devenir. Merci aux paramédicaux formidables que j'y ai rencontré (**Mélany, Virginie, Marc, Joy, Max, Thomas...**).

A mes co-internes qui n'ont pas été cités jusqu'à présent et qui m'ont marqué : **Luigi**, le gros **Zinar**, **Arielle, Arthur, Adrien M., Pierre G., Charlène, Adam, Pichon, Edouard C...**

Aux médecins que j'ai croisé et qui m'ont énormément apporté : **Isabelle M., Adeline C., Claude G., Balech, Rémi M., Edouard N., Maxime P., Alexandra et Xavier** (mes premiers parents), **Elsa, Pierre A., Christelle, Julien C...**

Et évidemment, à « mes » **premiers formidables internes**, vous allez devenir des médecins exceptionnels : **Flo O.** (quelle histoire de se retrouver à Toulouse), **Audrey** (tu es si forte), **Dadou, Philou le fou, Guillaume, Marie, Olivier, Baptiste, Augustin, Io, Thibaut, Hugo, Alexandre, Romane, Oz, Camille...**

A ceux à qui j'ai fait l'affront de ne pas citer...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES.....	16
Population de l'étude.....	16
Evaluation du débit de filtration glomérulaire.....	17
Méthodologie statistique.....	19
RESULTATS.....	21
Description de la population	21
Prédiction de la survenue d'une ARC sous ECMO.....	29
Comparaison entre les formules d'estimation et la clairance mesurée de la créatinine	31
DISCUSSION	35
CONCLUSION	39
REFERENCES.....	40
ANNEXES.....	45

ABREVIATIONS

ACP : analyse en composantes principales

ACR : arrêt cardio-respiratoire

ARC : *augmented renal clearance*

CART : *Classification and Regression Trees*

CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease Epidemiology*

CL_{CR} : clairance mesurée de la créatinine

COVID : *COrona Virus Disease*

DFG : débit de filtration glomérulaire

ECMO : *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

ECMO VA : *Extracorporeal Membrane Oxygenation* veino-artérielle

ECMO VV : *Extracorporeal Membrane Oxygenation* veino-veineuse

EI : écart interquartile

IGSII : Index de Gravité Simplifié II

IMC : indice de masse corporelle

IRA : insuffisance rénale aiguë

KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*

RCP : Résumés des Caractéristiques des Produits

RFE : Recommandations Formalisées d'Experts

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOFA : *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

INTRODUCTION

Chez les patients de réanimation, il est essentiel de détecter précocement une dysfonction rénale. En effet, une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un phénomène fréquent qui représente un facteur indépendant de morbi-mortalité en unité de soins intensifs (1,2).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par l'incapacité du rein à assurer l'homéostasie du fait de la chute du DFG. Il existe plusieurs classifications pour, d'une part, diagnostiquer l'IRA et, d'autre part, évaluer sa sévérité (3–5). Ces classifications ne sont pas toutes homogènes, mais elles ont démontré l'association entre le degré de sévérité de l'IRA et la mortalité (6,7). Les dernières Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) préconisent l'utilisation des critères KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), publiés en 2012, pour définir et classer l'IRA en réanimation et médecine péri-opératoire (8).

Plusieurs formules d'estimation du DFG rapidement disponibles existent : la formule de Cockcroft et Gault (encore citée pour les adaptations de posologie dans les RCP), le *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ou plus récemment la formule du *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ou CKD-EPI (9). Ces formules sont validées pour des patients stables et insuffisants rénaux chroniques (10). Les RFE (8) recommandent de ne pas les utiliser pour les patients de réanimation et préconisent la mesure de la clairance de la créatinine (CL_{CR}). Cependant, ces recommandations ne sont pas appliquées en pratique clinique quotidienne et le CKD-EPI reste fréquemment utilisé en réanimation. La meilleure évaluation du DFG réalisable simplement, sans recours à des substances exogènes, est la mesure de la clairance de la créatinine, calculée par l'équation UV/P (8,10–12). Elle impose un recueil des urines sur un temps précis.

Les formules d'estimation du DFG sont particulièrement mises en défaut chez les patients présentant une ARC (*augmented renal clearance*). L'ARC (ou hyperfiltration) est définie par une CL_{CR} supérieure à 130 mL/min/1,73m² (13). Dans la littérature, on remarque que les formules d'estimation sous-diagnostiquent les ARC : seule la clairance mesurée de la créatinine est adaptée dans ce contexte (14–18). L'ARC est un phénomène que l'on peut

observer chez certains patients brûlés (19), neurolésés (20,21), polytraumatisés et chez les patients jeunes (14). Il touche 20 à 65% des patients admis en soins critiques (22–26).

La physiopathologie de l'ARC chez les patients de réanimation n'est pas bien définie et les propositions avancées à ce jour nécessitent des études supplémentaires. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) pourrait être en cause (15). La libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires entraîne une diminution de la résistance vasculaire et une augmentation du débit cardiaque, ce qui, associées à certaines thérapeutiques (remplissage vasculaire, médicaments inotropes), peut augmenter le débit sanguin rénal et le DFG (27,28). Néanmoins, les études n'ont pas permis d'établir une relation significative entre l'index cardiaque, l'équilibre hydrique ou l'utilisation de vasopresseurs, et l'ARC (29). D'autres théories suggèrent que la réserve fonctionnelle rénale (capacité du rein à augmenter le DFG en réponse à certains stimuli physiologiques ou pathologiques) pourrait jouer un rôle (30).

L'ARC va être responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments à élimination rénale. Cela impose des adaptations posologiques (23,31,32). Concernant les antibiotiques hydrosolubles, ce phénomène peut conduire à un échec de traitement, mais également à l'émergence de bactéries multi-résistantes du fait de la sous-exposition aux molécules.

Une évaluation précise de la fonction rénale des patients de soins critiques est d'autant plus nécessaire qu'une assistance circulatoire extracorporelle (*Extracorporeal Membrane Oxygenation* ou ECMO) est implantée. Ce type d'assistance est recommandé pour les patients présentant un risque vital aigu potentiellement réversible et ne répondant pas aux traitements conventionnels (33). Chez les patients sous ECMO, soit veino-veineuse (ECMO VV) (34) soit veino-artérielle (ECMO VA) (35), les données de la littérature se sont essentiellement intéressées aux problèmes d'altération de la fonction rénale et il a été montré que près de 75% des patients sous assistance vont développer une IRA. Cette dernière est responsable d'une augmentation de la mortalité chez ces patients (36,37).

En revanche, l'incidence de l'hyperfiltration glomérulaire chez les patients sous ECMO n'a jamais été évaluée. Cela est d'autant plus problématique dans le contexte d'assistance extra-corporelle où des perturbations pharmacocinétiques, avec une sous-exposition fréquente aux traitements, ont été décrites. Trois principales modifications ont été mises en

évidence : l'adsorption des substances dans le circuit (38,39), l'augmentation du volume de distribution (40–42) et la modification de la clairance de la molécule.

L'ECMO est également responsable d'un SIRS inhérent à la pose d'un matériel étranger. Cela classe ces patients parmi ceux à risque de développer une ARC. La concentration plasmatique d'une substance administrée à un patient présentant une ARC sous ECMO, qui serait adsorbée par la membrane, avec un volume de distribution augmenté, serait grandement diminuée.

En conséquence, l'objectif principal de cette étude est d'analyser l'incidence de l'ARC chez les patients de réanimation sous assistance circulatoire extra-corporelle. Les objectifs secondaires sont d'élaborer un modèle prédictif de développement d'une ARC chez ces patients et d'évaluer la concordance entre les formules d'estimation de la clairance rénale (Cockcroft-Gault et CKD-EPI) et la CL_{CR} .

MATERIELS ET METHODES

1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective (numéro d'enregistrement 2018-A00907-48) conduite en Réanimation Polyvalente de l'hôpital Rangueil (CHU Toulouse, France). Nous avons inclus, entre Novembre 2016 et Novembre 2021, 87 patients sous circulation extracorporelle dont les données étaient exploitables.

Les patients étaient inclus :

- au moins 24 heures après la pose d'une ECMO artério-veineuse ou veino-veineuse, quelle qu'en soit l'indication ;
- s'ils avaient dans leur dossier biologique la présence d'une mesure de la créatinine urinaire, associée à un volume de diurèse et un temps de recueil des urines (afin de calculer la clairance de la créatinine). Si plusieurs mesures de la CL_{CR} , seule la première a été prise en compte ;
- s'ils bénéficiaient de doses inférieures ou égales à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pour la dobutamine, 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pour la noradrénaline et 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pour l'adrénaline ;
- s'ils étaient stables hémodynamiquement depuis au moins 24 heures (pas d'augmentation de noradrénaline ou d'adrénaline de plus de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, de dobutamine de plus de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou s'ils n'avaient pas reçu plus de 1000 mL de remplissage vasculaire par jour hors réhydratation quotidienne).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- insuffisant rénal chronique dialysé ;
- mise sous épuration extra-rénale, continue ou intermittente avant le recueil urinaire ;
- instabilité hémodynamique ;
- mise sous diurétiques pendant le temps du recueil urinaire.

Les données démographiques, cliniques et biologiques suivantes ont été recueillies :

- démographiques : âge, poids, sexe, indice de masse corporelle (IMC), antécédents du patient, estimation du débit de filtration glomérulaire antérieur s'il est connu avant l'hospitalisation en réanimation ;
- les scores de gravité : score SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) (43) et IGSII (Index de Gravité Simplifié II) (44). Ces scores sont recueillis à l'entrée du patient et calculé à l'aide de l'application *Medicalcul* © ;
- paramètres de l'ECMO : indication, type (VV ou VA), débit au moment de la mesure de clairance, date de mise en place, nombre de jours sous ECMO et date de retrait le cas échéant ;
- paramètres hémodynamiques : débit d'amines entourant le temps de recueil des urines, quantité de remplissage vasculaire reçu dans les 24h précédant le prélèvement d'urines, diurèse horaire ;
- données biologiques : créatinine plasmatique, urée plasmatique, protidémie (à l'entrée et le jour du prélèvement d'urines), hémoglobine (à l'entrée et le jour du prélèvement d'urines), données de la gazométrie artérielle ;
- utilisation de produits néphrotoxiques avant inclusion (produits de contraste iodés, antibiotiques...);
- date et cause de décès le cas échéant ;
- date de sortie de réanimation, date de fin d'hospitalisation.

2. Evaluation du débit de filtration glomérulaire

La durée du recueil des urines était de minimum 3 heures. L'ensemble des échantillons sanguins et urinaires étaient traités par le même laboratoire.

Le débit de filtration glomérulaire était estimé par les formules suivantes :

- Clairance mesurée de la créatinine (CL_{CR}) :

$$C = \frac{UV}{P}$$

C : clairance de la créatinine ; U : concentration urinaire de la créatinine dans l'échantillon ($\mu\text{mol/L}$) ; P : concentration plasmatique de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$) ; V : débit urinaire (ml/min)

- Formule de Cockcroft et Gault :

$$C = \frac{1,23 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \times k$$

C : clairance estimée ; âge en années ; poids en kilos ; créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

k = 1 pour les hommes et k = 0,85 pour les femmes

Formule à ajuster à la surface corporelle ($1,73 \text{ m}^2$)

- Formule de CKD-EPI :

- Femme :

Si créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$) ≤ 62 :

$$\text{DFG} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

Si créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$) > 62 :

$$\text{DFG} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

- Homme :

Si créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$) ≤ 80 :

$$\text{DFG} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

Si créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$) > 80 :

$$\text{DFG} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

DFG : débit de filtration glomérulaire ; Cr : créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/L}$; âge en années

Les clairances ont été rapportées à $1,73 \text{ m}^2$ en utilisant la formule de la surface corporelle de Mosteller (45).

Chaque patient a ensuite été classé en fonction des résultats du DFG selon la clairance mesurée de la créatinine en :

- patient hyperfiltrant lorsque $\text{DFG} > 130 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$;
- patient normofiltrant pour un DFG compris entre 60 et $130 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$;
- patient hypofiltrant lorsque le $\text{DFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$.

3. Méthodologie statistique

La population étudiée a été initialement divisée en 3 groupes comme décrit ci-dessus (hyperfiltrant, normofiltrant et hypofiltrant).

L'analyse statistique après étude de la distribution des paramètres (test de Shapiro-Wilk) a comporté plusieurs étapes :

- statistiques descriptives : pour les différentes variables continues (médianes, interquartiles) et nominales sur l'ensemble de la population étudiée et dans chacun des 3 groupes ;
- comparaison entre les 3 groupes, des variables continues le plus souvent par un test non paramétrique (Kruskal-Wallis avec méthode de comparaisons multiples par test de Conover et Iman) et des variables nominales par un test de Chi-2 ;
- table de corrélation de la CL_{CR} ;
- réduction du jeu de données afin de le représenter de manière simple sur 2 ou 3 axes à travers une analyse en composantes principales (ACP) (46,47). Cette méthode de réduction de dimension avait pour objectif la transformation des variables très corrélés en nouvelles variables décorréélées les unes des autres. Le but était de résumer l'information contenue dans toutes ces données en 1 à 3 variables synthétiques appelées « composantes principales ». Dans cette démarche, nous avons respecté les conditions d'application de la méthode : déterminant $\#t$ de 0 et de 1 (pour éliminer une multi colinéarité), indice KMO > [0,6 – 0,7] et test de sphéricité de Bartlett avec $p < 0,05$.
- partitionnement de la population représenté à l'aide d'un arbre de segmentation par la méthode « CART » (*Classification and Regression Trees*). L'apprentissage par arbre de décision désigne une méthode basée sur l'utilisation d'un arbre comme modèle prédictif. Son objectif est de créer un modèle qui prédit la valeur d'une variable-cible depuis la valeur de plusieurs variables d'entrée. Dans notre cas, cela permet de décrire les moyens de répartition en groupes homogènes en fonction du risque d'hyperfiltration glomérulaire et des covariables sélectionnées au préalable (48). Le modèle a été validé par partition d'échantillons : échantillon d'apprentissage puis échantillon test (partition à 50% à chacune des étapes).
- Par ailleurs la concordance entre le DFG mesuré et celui estimé (soit par l'équation du CKD-EPI, soit par la formule de Cockcroft) a été évaluée par une représentation

graphique de Bland et Altman (49). Cela a été complétée par une régression de Passing et Bablok (50) : dans ce modèle, s'il y a une concordance parfaite entre les deux méthodes, on retrouve la même valeur en abscisse et en ordonnée ($y = x$).

L'étude a été réalisée sur le logiciel MedCalc® statistical software version 15 pour les analyses descriptives et comparatives et sur le logiciel IBM® SPSS Statistics Version 24 (Chicago, IL) pour l'ACP et le CART.

Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

1. Description de la population

Sur les 334 patients ayant bénéficié d'une ECMO du 15 Novembre 2016 au 27 Novembre 2021, 87 patients ont été inclus dans notre étude. Les patients exclus (154 sur 247 soit 62,4%) l'étaient principalement pour absence de mesure de la créatinine urinaire (**Figure 1**).

A l'aide de la clairance de la créatinine mesurée, nous avons défini 3 groupes : hypofiltrants (29/87 soit 33%), normofiltrants (38/87 soit 44%), hyperfiltrants (20/87 soit 23%).

A. Données démographiques

Les données démographiques (de la population totale et de chaque groupe) sont décrites dans le **Tableau 1**.

L'âge médian des patients était de 56 ans (écart interquartile - EI : 44-63). L'IMC médian était à 29,4 (EI : 24,7-33,8). La médiane du score IGSII de ces patients était à 59 (EI : 49-71). 28,7% des patients étaient des femmes, avec un ratio femmes/hommes similaire entre les groupes (**Tableau 2**).

Les patients hyperfiltrants étaient plus jeunes (âge médian à 45 ans) que les normofiltrants et les hypofiltrants (âges médians respectivement à 58 ans et 61 ans). Ils avaient également moins de défaillances d'organes : les patients hyperfiltrants avaient un score SOFA médian à 8 vs 11 pour les hypofiltrants (**Tableau 1**).

Concernant les DFG des patients avant leur hospitalisation en réanimation, on constate que :

- plus de 70% des patients hypofiltrants avaient une fonction rénale altérée (DFG < 90 mL/min/1,73m²) ;
- quasiment 90% des patients hyperfiltrants avaient une fonction rénale normale (DFG > 90 mL/min/1,73m²).

La différence observée entre les DFG antérieurs des 3 groupes de l'étude est significative (**Tableau 2**).

Figure 1 : Diagramme de flux

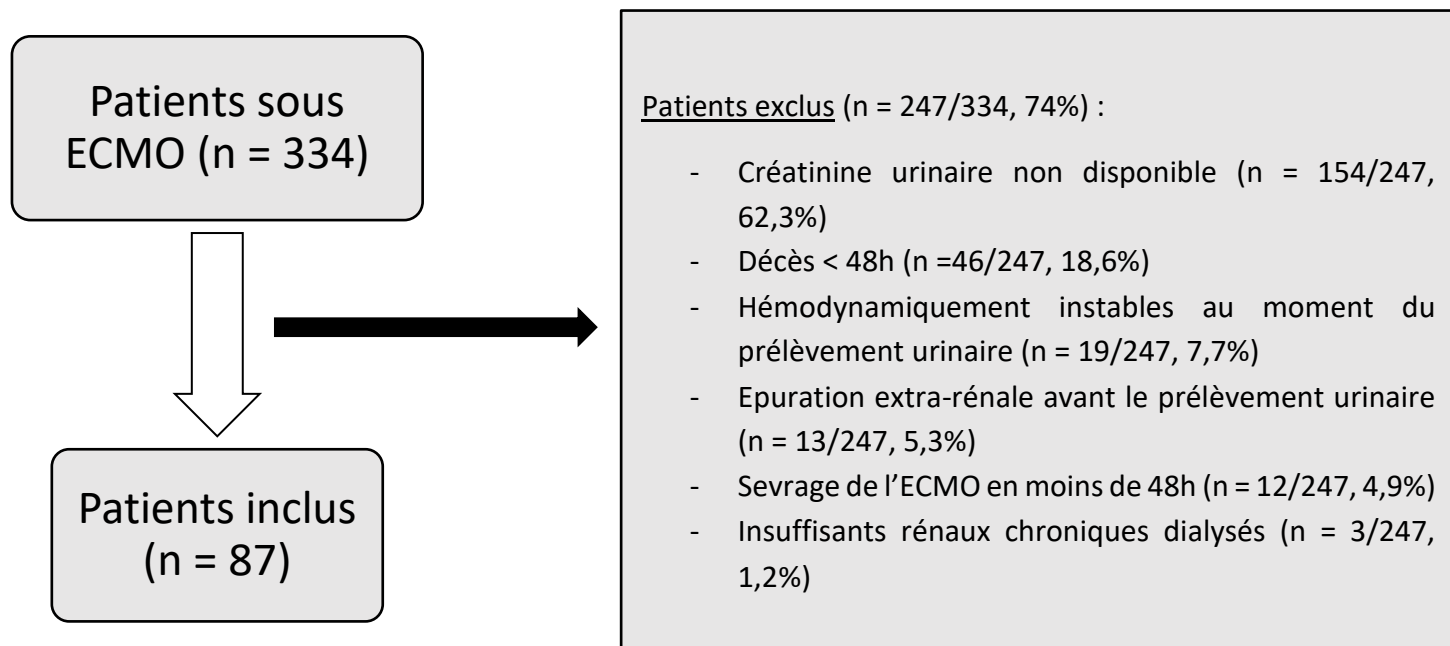


Tableau 1 : Données démographiques de la population d'étude

	Population totale n = 87		Hypofiltration (1) n = 29		Normofiltration (2) n = 38		Hyperfiltration (3) n = 20		p	Différence entre les groupes (p < 0,05)	
	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P		Analyse post-hoc (Conover)	
Âge	56	44 - 63	61	50,8 - 65,5	58	45 - 63	45	33 - 54,5	0,002*	1 2 3	3 3 1-2
IMC	29,4	24,7 - 33,8	30,3	26,8 - 34,5	28,3	24,6 - 34,3	28,7	23 - 33,2	0,68	NA	NA
IGS2	59	49 - 71	59	50 - 70	63	52 - 72	51,5	37,5 - 63,5	0,054	1 2 3	3 3 2
SOFA	10	8 - 11	11	10 - 12	9	8 - 11	8	7,5 - 10	0,002*	1 2 3	2-3 1 1

Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire ; IMC : indice de masse corporelle ; IGS2 : Index de Gravité Simplifié ; NA : non applicable ; P : percentile ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

Tableau 2 : Sexe et DFG antérieurs

	Population totale n = 87	Hypofiltration n = 29	Normofiltration n = 38	Hyperfiltration n = 20	p
Femmes, n (%)	25 (28,7%)	9 (31%)	12 (31,6%)	4 (20,0%)	0,62
Hommes, n (%)	62 (71,3%)	20 (69%)	26 (68,4%)	16 (80%)	
DFG antérieur connu, n (%)	57/87 (65,5%)	18/29 (62,1%)	24/38 (63,2%)	15/20 (75%)	0,59
DFG antérieur < 30 mL/min/1,73m ² , n (%)	6/57 (10,5%)	5/18 (27,8%)	1/24 (4,2%)	0/15 (0%)	
DFG antérieur 60-90 mL/min/1,73m ² , n (%)	20/57 (35,1%)	8/18 (44,4%)	10/24 (41,7%)	2/15 (13,3%)	0,0036*
DFG antérieur > 90 mL/min/1,73m ² , n (%)	31/57 (54,4%)	5/18 (27,8%)	13/24 (54,2%)	13/15 (86,7%)	

Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire

B. Données biologiques

Le **Tableau 3** présente les paramètres biologiques des patients. La créatinine plasmatique était plus basse chez les patients hyperfiltrants. Des résultats similaires étaient retrouvés avec l'urée plasmatique, les DFG estimés (CKD-EPI et Cockcroft) et le DFG mesuré (**Figure 2**). Il n'y avait pas de différence concernant la créatininurie, les lactates, l'hémoglobine (à l'entrée en réanimation ou le jour du prélèvement urinaire), la capnie et la protidémie (à l'entrée en réanimation ou le jour du prélèvement urinaire).

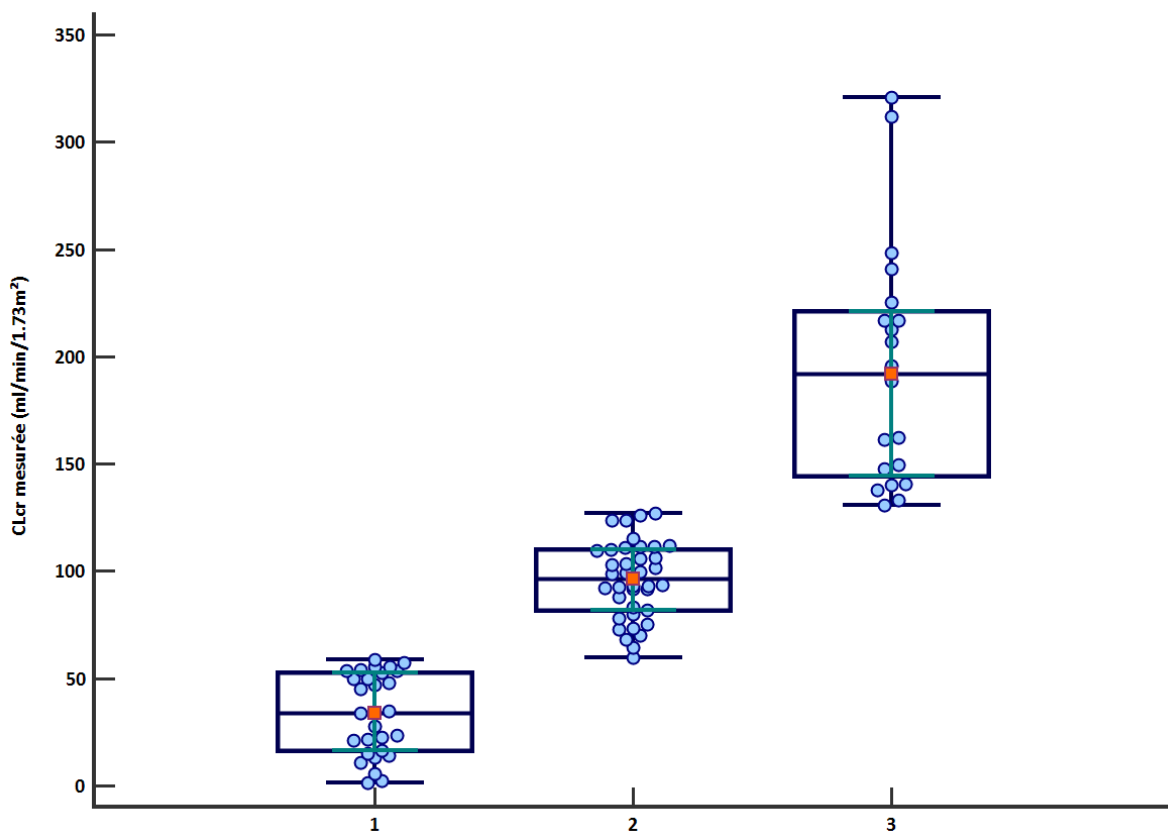
Tableau 3 : Données biologiques

	Population totale n = 87		Hypofiltration (1) n = 29		Normofiltration (2) n = 38		Hyperfiltration (3) n = 20		p	Différence entre les groupes (p < 0,05)	
	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P		Analyse post-hoc (Conover)	
Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	79	55,8 - 120	180	117 - - 328	71,5	59 - 86	46,5	36,5 - - 65,5	< 0,000001*	1 2 3	2-3 1-3 1-2
Créatininurie (mmol/L)	6,42	4,5 - 8,9	6	3,7 - 8	6,4	4,8 - 8,6	7,8	4,9 - 11	0,23	NA	NA
CL_{CR} (ml/min/1.73 m^2)	92,2	53 - 125	34	16 - 53	96	82 - 110	192	144 - 221	< 0,000001*	1 2 3	2-3 1-3 1-2
DFG-CKDEPI (ml/min/1.73 m^2)	93	54 - 113	33	17 - 55	98	78 - 109	125	115 - 142	< 0,000001*	1 2 3	2-3 1-3 1-2
DFG-Cockcroft (ml/min/1.73 m^2)	78,6	42 - 98	25	14 - 42	80	62 - 93	110	96 - 126	< 0,000001*	1 2 3	2-3 1-3 1-2
Urée (mmol/L)	12	7,8 - 18,4	22,9	18 - 27,4	10,4	7,4 - 12,8	7,6	5,7 - 9,1	< 0,000001*	1 2 3	2-3 1-3 1-2
pCO₂ (mmHg)	38	34 - 41	37	33 - 41	39	34 - 41	40	34 - 43	0,54	NA	NA
Lactates (mmol/L)	1,2	1 - 1,5	1,4	1 - 1,9	1,2	1,1 - 1,4	1,2	0,95 - - 1,45	0,18	NA	NA
Hb à l'entrée (g/dL)	11,2	9,7 - 13	10,4	9,2 - 11,9	11,2	9,9 - 12,9	11,9	10,2 - - 14,2	0,11	NA	NA
Hb au prélèvement (g/dL)	9	8,2 - 9,8	8,6	8,2 - 9,5	9	8,1 - 9,8	9,2	8,4 - 10,7	0,14	NA	NA
Protidémie à l'entrée (g/L)	57	51 - 64	53	49 - 65	59	54 - 66	57	53 - 62	0,28	NA	NA
Protidémie au prélèvement (g/L)	53	49 - 59	51	48 - 57	56	49 - 59	55,5	50 - 59	0,13	NA	NA

Abréviations : CL_{CR} : clairance mesurée de la créatinine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; Hb : hémoglobine ; NA : non applicable ; P : percentile

« Au prélèvement » signifie : le jour du prélèvement urinaire

Figure 2 : Clairance mesurée de la créatinine en fonction du groupe



1 - hypofiltrants → médiane : 34 (EI : 16-53) ; 2 - normofiltrants → médiane : 96 (EI : 82-110) ; 3 - hyperfiltrants → médiane : 192 (EI : 144-221)

C. Paramètres de l'ECMO

Sur la population étudiée, 38 patients (43,7%) ont bénéficié d'une ECMO VA et 49 patients (56,3%) d'une ECMO VV. Les indications de l'ECMO VA étaient principalement le choc cardiogénique (29,9%) et l'arrêt cardio-respiratoire ou ACR (9,2%). Les indications de l'ECMO VV étaient le SDRA (51,7%) survenant principalement dans les suites d'une pneumopathie à SARS-CoV2 (36,8% de l'ensemble de la population). La présence d'une hyperfiltration n'était pas associée au type d'ECMO ni à son indication (**Tableau 4**).

Le **Tableau 5** présente les débits d'ECMO au moment du prélèvement de la créatinine urinaire. On observe une différence significative de débit entre le groupe hyperfiltrant (4,2 L/min avec un EI à 3,1-4,5) et le groupe hypofiltrant (3,3 L/min avec un EI à 2,5-3,9).

Il faut noter que les patients hyperfiltrants avaient un nombre de jours sous assistance extra-corporelle (**Tableau 5**) plus faibles (médiane à 8 avec un EI à 5-15) que les normofiltrants (médiane à 15 avec un EI à 9-24). Cette différence ne se retrouvait pas chez les patients hypofiltrants.

Tableau 4 : Type d'ECMO et indications

	Population totale n = 87	Hypofiltration n = 20	Normofiltration n = 38	Hyperfiltration n = 20	p
ECMO veino-veineuse, n (%)	49 (56,3%)	13 (44,8%)	23 (60,5%)	13 (65%)	0,29
ECMO veino-artérielle, n (%)	38 (43,7%)	17 (55,2%)	15 (39,5%)	7 (35%)	
Indication ECMO, n (%)					
• ACR	8 (9,2%)	4 (13,8%)	2 (5,3%)	2 (10%)	0,36
• Choc cardiogénique	29 (33,3%)	12 (41,4%)	13 (34,2%)	4 (20%)	
• SDRA non-COVID	14 (16,1%)	5 (17,2%)	3 (7,9%)	6 (30 %)	
• SDRA COVID	32 (36,8%)	7 (24,1%)	19 (50%)	6 (30%)	
• Fibrose	2 (2,3%)	1 (3,5%)	0 (0 %)	1 (5%)	
• Autre	2 (2,3%)	0 (0%)	1 (2,6%)	1 (5%)	

Abréviations : ACR : arrêt cardio-respiratoire ; COVID : Corona Virus Disease ; ECMO : extracorporeal membran oxygenation ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Tableau 5 : Paramètres de l'ECMO

	Population totale n = 87		Hypofiltration (1) n = 29		Normofiltration (2) n = 38		Hyperfiltration (3) n = 20		p	Différence entre les groupes (p < 0,05)	
	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P	Médiane	25 - 75 P		Analyse post-hoc (Conover)	
Débit ECMO (L/min)	3,7	2,8 - 4,4	3,3	2,5 - 3,9	3,8	3,1 - 4,7	4,2	3,1 - 4,5	0,049*	1 2 3	2-3 1 1
Nombre de jours d'ECMO	12	7 - 20	11	8 - 18	15	9 - 24	8	5 - 15	0,036*	1 2 3	1 3 2
Nombre de jours : ECMO → clairance	3	2 - 7	3	2 - 6	4	2 - 7	3	2 - 6	0,73	NA	NA
Nombre de jours : entrée → clairance	4	2 - 8	4	3 - 7	6	2 - 8	5	2 - 16	0,89	NA	NA

Abréviations : ECMO : extracorporeal membran oxygenation ; NA : non applicable ; P : percentile

Enfin, le jour de réalisation de la clairance (par rapport à l'entrée et par rapport à la mise en place de l'ECMO) n'était pas différent entre les 3 groupes (**Tableau 5**).

D. Etat hémodynamique

Il n'y avait aucune différence entre les groupes concernant les doses d'amines reçues au moment du prélèvement urinaire (**Tableau 6**) ou la quantité de remplissage vasculaire reçu (par cristalloïdes / albumine / produits sanguins labiles) dans les 24 heures précédant le prélèvement (données non présentées).

Les patients ont été répartis entre 3 temps de stabilité hémodynamique (avant le prélèvement de la créatinine urinaire) : entre 24 et 48 heures, entre 48 et 72 heures ou plus de 72 heures. Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes concernant les temps de stabilité hémodynamique (données non présentées).

Tableau 6 : Catécholamines au moment du prélèvement urinaire

	Population totale n = 87			Hypofiltration n = 29			Normofiltration n = 38			Hyperfiltration n = 20			p
<i>Au moment du prélèvement urinaire</i>	N	Médiane	25 - 75 P	N	Médiane	25 - 75 P	N	Médiane	25 - 75 P	N	Médiane	25 - 75 P	
Posologie de noradrénaline (µg/kg/min)	26	0,08	0,03 - -	14	0,11	0,04 - -0,3	8	0,06	0,02 - -0,3	4	0,08	-	0,79
Posologie de dobutamine (µg/kg/min)	19	5	2,5 - 5	5	5	4,4 - 6,2	11	2,5	2,5 - 5	3	5	5 - 5,4	0,177

Abréviations : P : percentile

E. Néphrotoxiques

Les patients des 3 groupes étaient également exposés aux néphrotoxiques (**Annexe 1**).

F. Evolution au cours de l'hospitalisation

On ne retrouvait pas de différence significative concernant la survenue d'un décès au cours de la prise en charge : 15% des patients hyperfiltrants, 26,3% des patients normofiltrants et 27,6% des patients hypofiltrants décédaient au cours de leur hospitalisation pour la pathologie initiale (**Annexe 1**).

Concernant la durée d'hospitalisation en réanimation (données non présentées), la médiane du groupe hyperfiltrant était de 18 jours (EI : 15-41), de 27 jours pour le groupe normofiltrant (EI : 13-49) et de 26 jours pour le groupe hypofiltrant (EI : 15-38). Il n'y avait pas de différence significative.

G. Corrélation entre les variables

Une table de corrélation a été réalisée à l'aide d'un test de corrélation linéaire de Pearson (**Annexe 2**). On ne retrouvait aucune dépendance statistique forte ($r > 0,8$) entre les variables. Cependant, il existait de manière logique, une corrélation positive (avec un coefficient de corrélation r satisfaisant) entre la CL_{CR} d'une part et le CKD-EPI (r à 0,791) et le Cockcroft (r à 0,739) d'autre part.

2. Prédiction de la survenue d'une ARC sous ECMO (méthode CART)

Les résultats sont présentés dans la **Figure 3** sous la forme d'un arbre avec une structure séquentielle hiérarchique. Dans ces structures d'arbre, les « feuilles » représentent les valeurs de la variable-cible (ici, présence ou absence d'ARC) et les embranchements correspondent à des variables d'entrée (CKD-EPI, urémie, protidémie...).

Le premier embranchement est représenté par la présence ou non d'un CKD-EPI > 120 mL/min/1,73². Parmi les patients qui ont un CKD-EPI > 120 mL/min/1,73², 88,2% ont une ARC. Parmi les patients qui ont un CKD-EPI < 120 mL/min/1,73², 92,9% n'ont pas d'ARC.

Le deuxième embranchement du CART est réalisé au sein des patients ayant un CKD-EPI < 120 mL/min/1,73². Il est déterminé par l'urémie : supérieur ou inférieur à 8,2 mmol/L.

Parmi les patients ayant une urémie $< 8,2$ mmol/L, 25% ont une ARC et 75% n'ont pas d'ARC. Parmi les 4 patients ayant une ARC, aucun n'a une protidémie < 55 g/L (3^{ème} embranchement). Parmi les patients ayant une urémie $> 8,2$ mmol/L, 1 seul patient (1,9%) avait une ARC.

Le pourcentage global de prévisions du modèle est de 92% (après validation interne par échantillon d'apprentissage avec pourcentage global à 95,8% et échantillon test à 85%).

Figure 3 : CART

Population de l'étude		
Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	77,0	67
Hyperfiltrant	23,0	20
Total	100	87

DFG par le CKD-EPI (p = 0,207)

≤ 120 mL/min/1,73m²

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	92,9	65
Hyperfiltrant	7,1	5
Total	80,5	70

> 120 mL/min/1,73m²

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	11,8	2
Hyperfiltrant	88,2	15
Total	19,5	17

Urémie au prélèvement
urinaire (p = 0,015)

≤ 8,2 mmol/L

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	75	25
Hyperfiltrant	12	4
Total	18,4	16

> 8,2 mmol/L

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	98,1	53
Hyperfiltrant	1,9	1
Total	62,1	54

Protidémie au prélèvement
urinaire (p = 0,028)

≤ 55 g/L

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	100	8
Hyperfiltrant	0	0
Total	9,2	8

> 55 g/L

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	50	4
Hyperfiltrant	50	4
Total	9,2	8

Hémoglobine au prélèvement
urinaire (p = 0,002)

≤ 9,9 g/dL

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	100	45
Hyperfiltrant	0	0
Total	51,7	45

> 9,9 g/dL

Catégorie	%	n
Non hyperfiltrant	88,9	8
Hyperfiltrant	11,1	1
Total	10,3	9

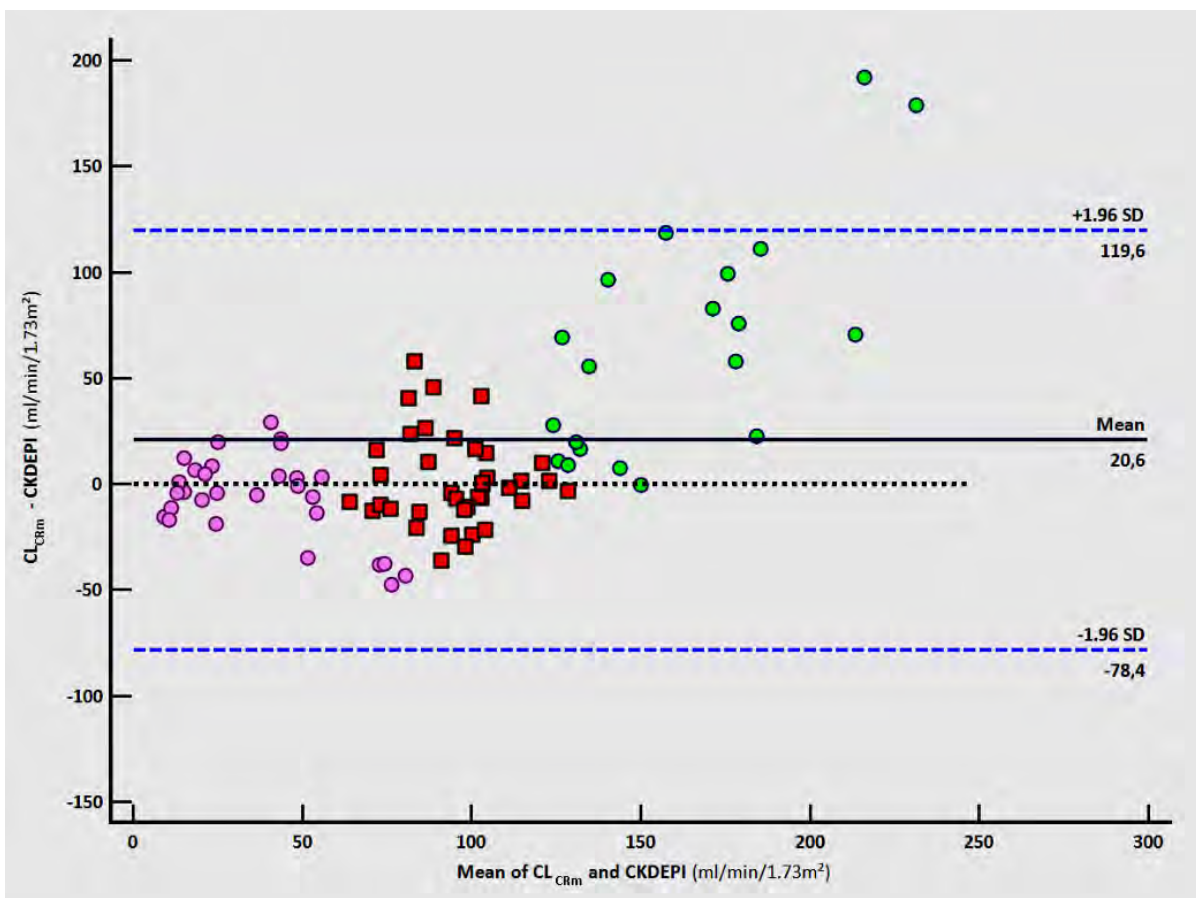
3. Evaluation de la concordance entre les formules d'estimation et la CL_{CR}

La concordance entre la clairance mesurée de la créatinine et le DFG estimé (soit par l'équation du CKD-EPI, soit par la formule de Cockcroft) a été évaluée par une représentation graphique de Bland et Altman puis par la méthode de Passing et Bablok.

Dans la **Figure 4**, l'ordonnée correspond à l'erreur générée par la formule d'estimation (par rapport à la CL_{CR}). On remarque que plus la valeur du DFG était élevée, plus l'erreur était grande (tendance à la sous-estimation de la clairance pour les formules d'estimation). La moyenne d'erreur était de 20,6 mL/min $1,73m^2$ pour la formule du CKD-EPI. Elle était de 33 mL/min $1,73m^2$ pour la formule du Cockcroft.

Figure 4 : Comparaison entre les valeurs du DFG mesuré par CL_{CR} et les valeurs du DFG estimé par les formules d'estimation (représentation de Bland et Altman)

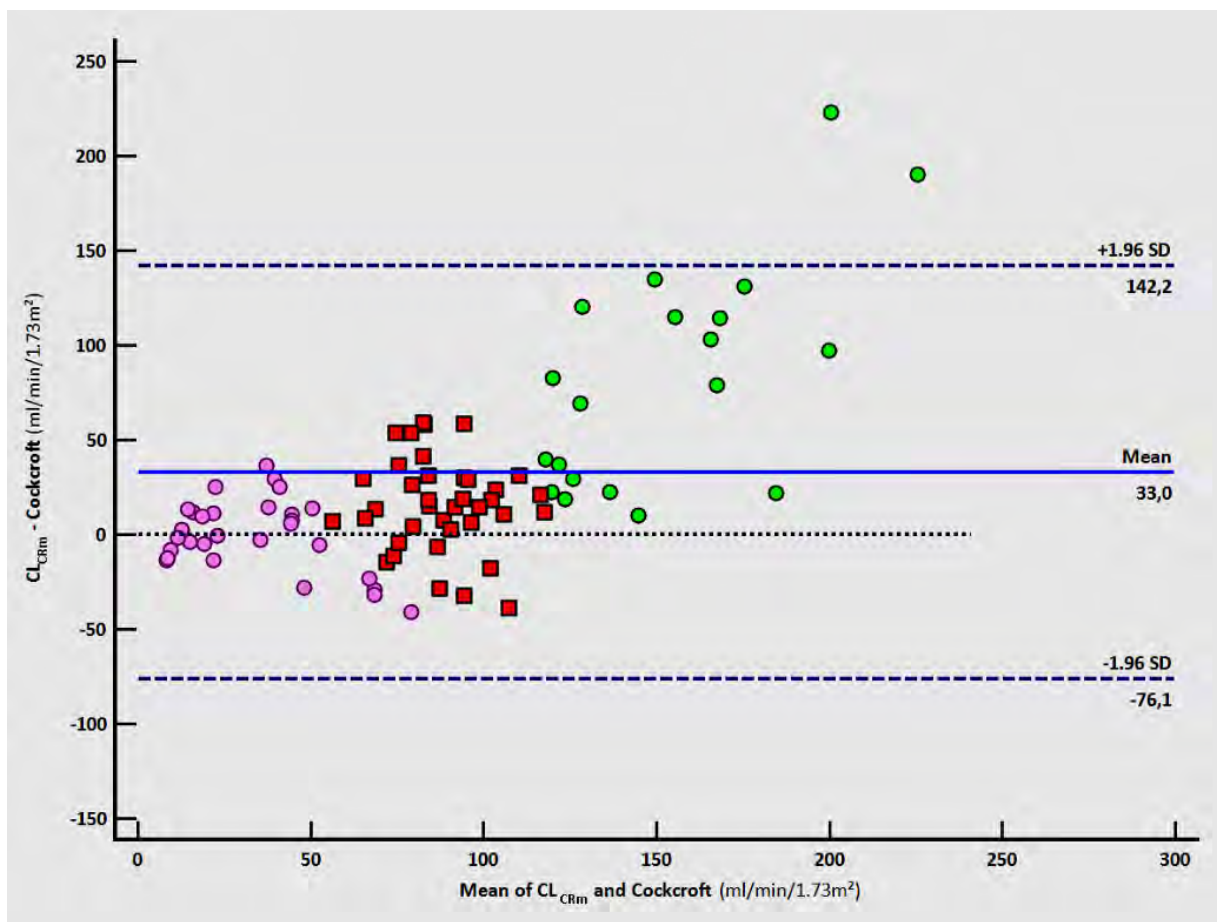
Figure 4a : CL_{CR} vs CKD-EPI



CL_{cr} : clairance mesurée

Points roses : patients hypofiltrants ; carrés rouges : patients normofiltrants ; points verts : patients hyperfiltrants

Figure 4b : CL_{CR} vs Cockcroft



CL_{CR} : clairance mesurée

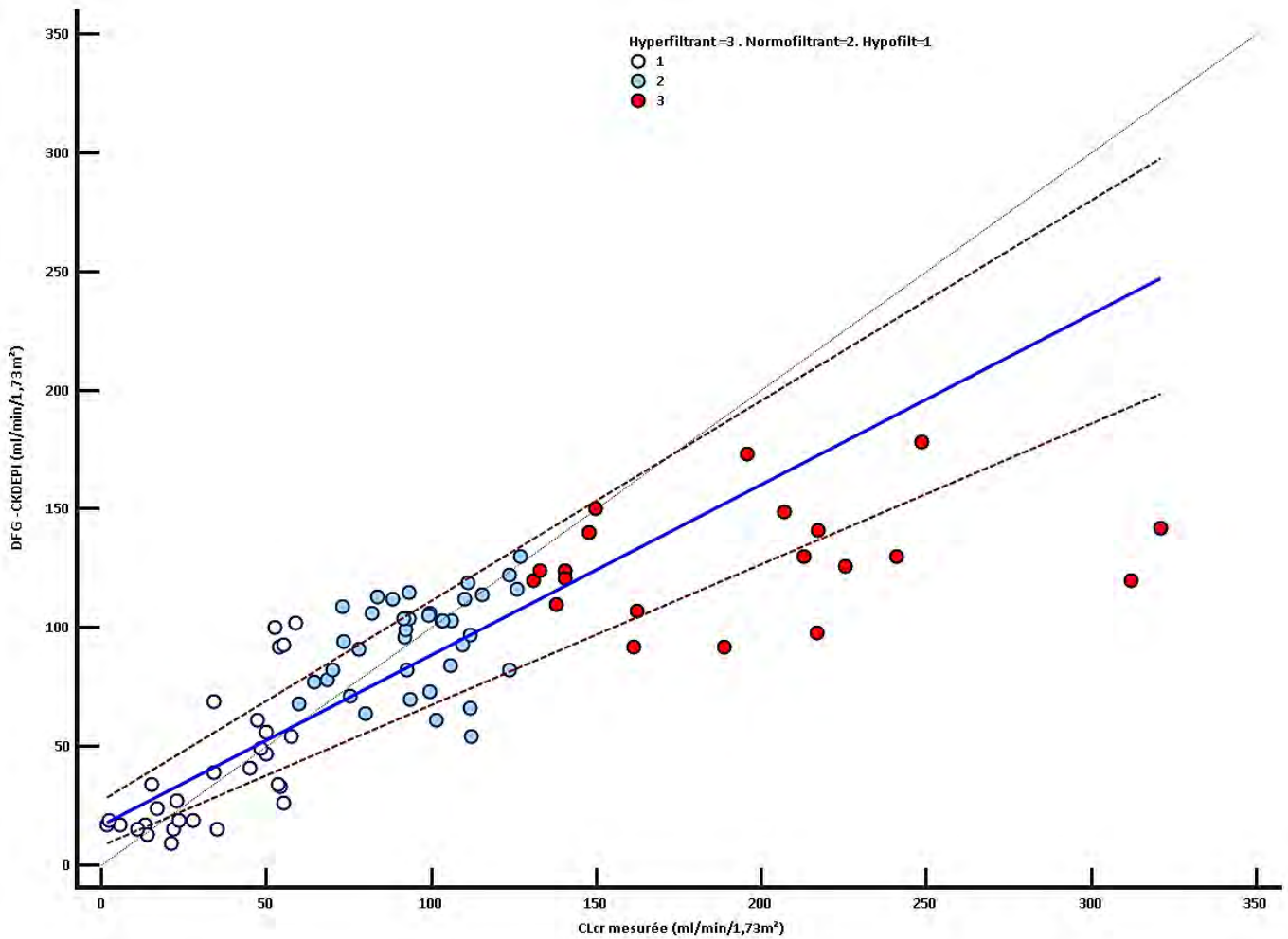
Points roses : patients hypofiltrants ; carrés rouges : patients normofiltrants ; points verts : patients hyperfiltrants

La régression de Passing Bablok est représentée dans la **Figure 5**. La ligne bleue représente la concordance réellement observée entre la clairance mesurée de la créatinine et le DFG estimé.

On observe une pente à 0,72 pour la formule du CKD-EPI (intervalle de confiance à 95% : 0,59 – 0,84) et une pente à 0,64 pour la formule de Cockcroft (intervalle de confiance à 95% : 0,52 – 0,77). La dispersion des points roses autour de la ligne bleue (représentant les patients hyperfiltrants) sur les **Figures 5a et 5b** est plus marquée que pour les autres groupes.

Figure 5 : comparaison entre les valeurs du DFG mesuré par CL_{CR} et les valeurs du DFG estimé par les formules d'estimation (régression de Passing Bablok)

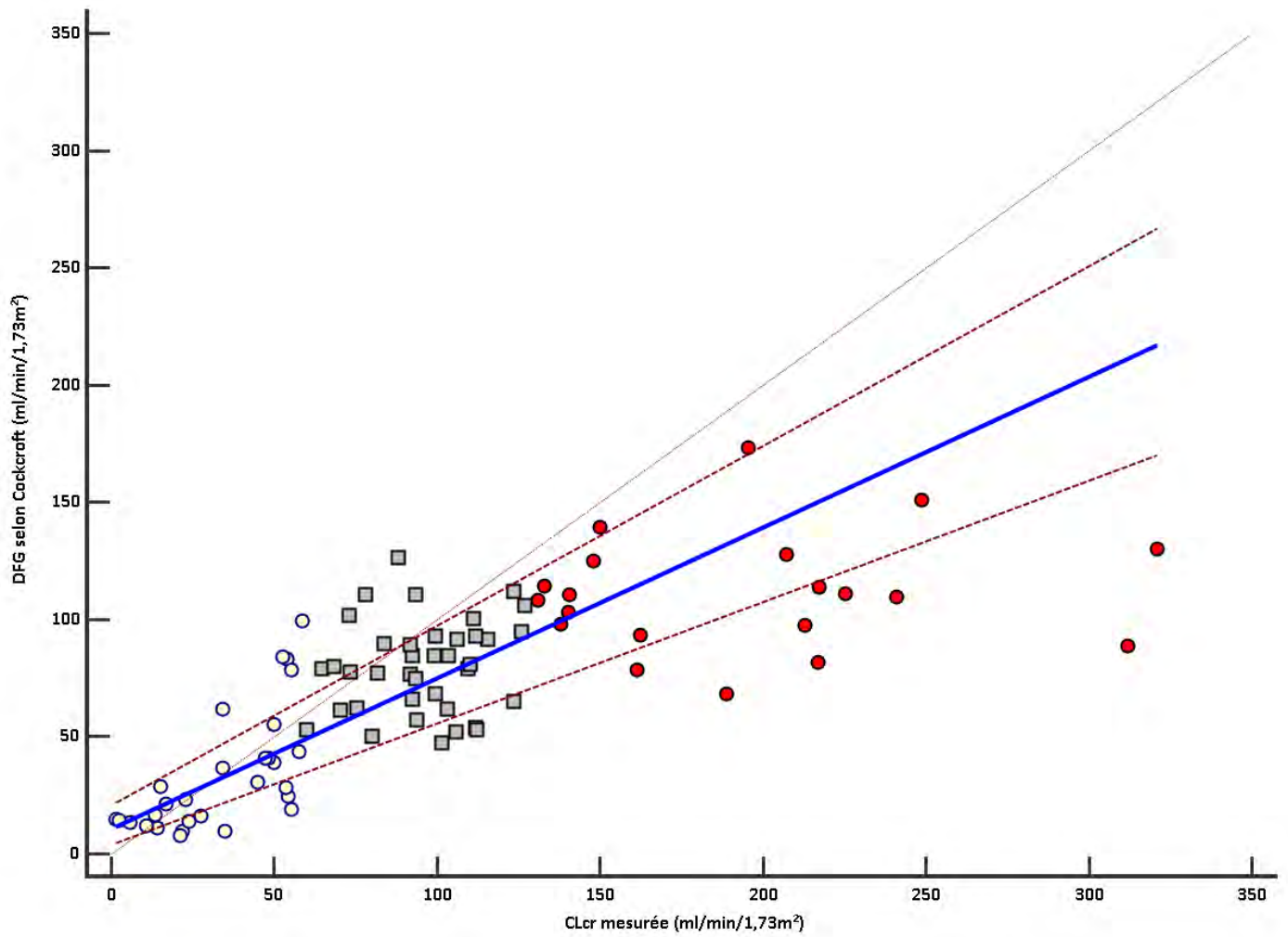
Figure 5a : CL_{CR} vs CKD-EPI



CL_{cr} : clairance mesurée ; pour le CKD-EPI $\rightarrow y = 16,93 + 0,72x$

Points blancs : patients hypofiltrants ; points bleus : patients normofiltrants ; points rouges : patients hyperfiltrants

Figure 5b : CL_{CR} vs Cockcroft



CL_{cr} : clairance mesurée ; pour la formule de Cockcroft $\rightarrow y = 10,88 + 0,64x$

Points blancs : patients hypofiltrants ; carrés gris : patients normofiltrants ; points rouges : patients hyperfiltrants

DISCUSSION

Cette étude retrouve une proportion non négligeable (23%) des patients sous ECMO qui développent une ARC au cours de leur hospitalisation. Cette hyperfiltration survient plus fréquemment chez les patients jeunes et avec un niveau de gravité moindre. En effet, les patients hyperfiltrants avaient un score SOFA à l'entrée moins élevé et leur durée d'hospitalisation était plus faible.

Plus que l'assistance elle-même, il semble que ce soit la fonction rénale préalable qui soit associée au niveau de filtration glomérulaire sous ECMO. Les patients hypofiltrants sous ECMO étaient principalement des insuffisants rénaux chroniques. En revanche 86,7% des patients hyperfiltrants avaient une fonction rénale normale avant leur hospitalisation (DFG > 90 mL/min/1,73m²).

L'indication ou le type d'ECMO ne sont, quant à elles, pas associées à la survenue d'une ARC. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de la CL_{CR} entre les patients sous ECMO VA et ceux sous ECMO VV. Les patients sous ECMO VV présentent, en général, moins d'instabilité hémodynamique : il semblerait logique que leur DFG soit supérieur à celui des patients sous ECMO VA. Dans notre travail, on ne constate aucune différence sur le plan hémodynamique entre les différents groupes (lactates, amines, remplissage vasculaire, temps de stabilité hémodynamique). De ce fait, on peut estimer que les éventuelles variations hémodynamiques pouvant modifier le DFG ont été minimales dans cette étude.

L'utilisation d'un modèle de prédiction (type CART) permet de dépister un patient possiblement hyperfiltrant lorsqu'un résultat de clairance mesurée de la créatinine n'est pas immédiatement disponible. Cela se fait grâce à l'utilisation conjointe du CKD-EPI, de l'urémie, de la protidémie et du taux d'hémoglobine.

Jusqu'à présent, il était admis que les ARC étaient des phénomènes relativement fréquents en réanimation (14), mais à notre connaissance, aucune étude ne s'était intéressée à la survenue d'une ARC chez les patients sous ECMO. De même, aucun modèle prédictif de la survenue d'une ARC n'a été décrit.

Contrairement à d'autres études publiées (51,52), nous n'avons pas observé de surmortalité chez les patients hypofiltrants. Cela peut être dû à la taille de l'effectif, trop faible pour détecter ce type d'événement, et à l'exclusion des patients instables hémodynamiquement. De plus, la mortalité globale dans la population de cette étude était

faible (21 décès sur 87 patients soit 24%) par rapport à d'autres cohortes, malgré des scores de gravité élevés à l'admission (53,54).

De manière surprenante, les patients qui restaient le plus de jours sous ECMO étaient les patients normofiltrants (durée médiane de 15 jours) et non les hypofiltrants. Comme dit précédemment, cela n'était pas dû à une surmortalité chez les hypofiltrants, mais probablement à un biais lié à la taille de l'effectif et à l'exclusion des patients instables.

Une des forces de ce travail est son caractère unique. Nous avons utilisé comme définition de l'ARC un DFG > 130 mL/min/1,73 m² (calculé avec la clairance mesurée de la créatinine) ce qui est communément admis par de nombreux auteurs (55–57). La population étudiée est représentative de l'ensemble des patients sous ECMO dans les services de réanimation : les inclusions ont concerné les 2 types d'ECMO et les indications étaient variées.

Le recueil de données a été exhaustif, malgré le caractère rétrospectif de l'étude. En effet, un des avantages des études menées dans un service de réanimation où le dossier patient est informatisé, est que les données (démographiques, biologiques, traitements reçus, paramètres de l'assistance extra-corporelle) sont facilement disponibles et très détaillées. De ce fait, en dehors des DFG antérieurs de certains patients, il n'y a pas de données manquantes.

L'exhaustivité du recueil, malgré le faible effectif, a permis de proposer un modèle de prédiction en utilisant la méthode CART. Il s'agit d'une méthode principalement utilisée dans le « *machine learning* ». Le terme générique de CART se réfère aux procédures décrites et introduites par Breiman (58). Dans le cas de cette étude, c'est une méthode utilisable en pratique clinique quotidienne, qui nous permet de prédire si le patient évalué est à risque d'ARC avec un pourcentage de prévision élevé. Cette méthode peut être utilisée dans l'attente ou l'impossibilité d'obtenir une CL_{CR}.

La comparaison entre la CL_{CR} et les formules d'estimation montre, une fois de plus, que ces dernières sont prises en défaut chez les patients de réanimation. Elles sont encore moins précises pour les patients hyperfiltrants. L'analyse des données par la méthode de Passing et Bablok, en complément de la méthode de Bland et Altman, permet d'améliorer la pertinence clinique de l'étude. La majorité de la littérature s'intéressant à la concordance entre les méthodes de mesure du DFG repose sur l'analyse de Bland et Altman (59,60) qui suppose une distribution normale des paramètres étudiés. La régression de Passing Bablok, qui est un test

non paramétrique, s'affranchit de cette contrainte (61). La CL_{CR} est facilement réalisable en soins critiques, il semble important que cette technique rentre dans les habitudes des réanimateurs pour une meilleure évaluation de la fonction rénale.

Une évaluation précise de la fonction rénale chez les patients sous assistance est primordiale. En effet, certains médicaments peuvent être adsorbés dans le circuit de l'ECMO ce qui peut réduire leur concentration circulante et donc leur efficacité. Ce phénomène peut être majoré par la présence d'une ARC. Inversement, une hypofiltration (seule dysfonction rénale étudiée jusqu'à présent pour les patients sous ECMO), peut conduire à une augmentation de la concentration de la substance et donc à un risque de toxicité pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Par conséquent, il est nécessaire pour chaque substance de connaître les modifications de sa pharmacocinétique liée à l'ECMO et à son élimination rénale, afin de proposer, lors de l'initiation du médicament, une adaptation de son schéma posologique. Dans un second temps, ce même schéma posologique établi a priori pourra si besoin être ajusté en fonction de la réponse clinique, de l'évolution de la fonction rénale et/ou des concentrations en médicament déterminées dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique. A chaque fois que cela est possible, il est important de doser les médicaments et en particulier les anti-infectieux.

Cette étude comporte également des limites, principalement son caractère monocentrique, rétrospectif, et son faible effectif. Néanmoins, l'exhaustivité des données des logiciels de réanimation permet de s'affranchir des biais de mesures liés aux études rétrospectives. Le caractère monocentrique de l'étude est pondéré par le fait que le service de réanimation dans lequel a été réalisé le recueil est un service polyvalent avec des types et des indications d'ECMO variés.

Une autre limite de cette étude est le biais de sélection induit par l'exclusion des patients sans mesure de la créatinine urinaire. Ainsi, il est probable que chez les patients avec une clairance estimée normale durant toute l'hospitalisation, la créatinine urinaire n'ait pas été mesurée, excluant cette population de l'analyse. De la même manière, les patients instables sur le plan hémodynamique et les patients dialysés chroniques ont été exclus de l'analyse et les résultats ne s'appliquent donc pas à cette sous-population.

Concernant les clairances mesurées, elles n'ont pas pu toutes être réalisées sur un recueil urinaire de 24 heures. Dans cette étude, il était réalisé au minimum sur 3 heures. Dans

la littérature, la CL_{CR} est mesurée idéalement sur les urines de 8 heures ou de 24 heures (62,63). Cependant, les travaux de Herrera-Gutierrez (64), ont montré qu'un recueil d'urines sur 2 heures permettait d'obtenir la CL_{CR} avec une bonne fiabilité, et permettait de s'affranchir de l'influence de certains facteurs confondants (agression rénale aiguë liée aux facteurs hémodynamiques et volumiques : remplissage, diurétiques, amines...). Les RFE sur le sujet évoquent même un recueil possible sur 1 heure (8).

La présence ou l'absence d'ARC était jugée sur un seul prélèvement de la créatinine urinaire au cours de l'hospitalisation. Il est possible que des patients du groupe normofiltrant développent une ARC par la suite. Il conviendrait de répéter ces mesures au cours de l'hospitalisation, de manière prospective, afin d'avoir des résultats plus précis. Le nombre de patients hyperfiltrants sous ECMO dans notre étude est donc probablement sous-estimé.

Enfin, il faut préciser que la CL_{CR} , bien qu'étant la meilleure mesure du DFG en pratique clinique, ne nous donne qu'une estimation de la fonction rénale (65).

Malgré ses limites, cette étude observationnelle préliminaire a permis d'identifier une population à risque de développer une ARC, et permet de guider la réalisation d'études prospectives à plus large échelle.

CONCLUSION

La survenue d'une hyperfiltration glomérulaire, ou ARC (clairance mesurée de la créatinine supérieure à 130 mL/min/1,73m²) n'est pas un évènement rare chez les patients de réanimation sous assistance extra-corporelle (23% dans cette étude). Cette hyperfiltration concerne en priorité les patients les plus jeunes et les moins sévères de la population étudiée.

Tout comme dans la population générale des patients de réanimation, les formules d'estimation du DFG sont mises en défaut chez les patients sous ECMO. Lorsque les patients sont hyperfiltrants, la concordance entre clairance mesurée et DFG estimé est encore plus faible.

La clairance mesurée de la créatinine, facilement réalisable en réanimation avec un recueil d'urines de quelques heures, est l'outil de référence pour évaluer le débit de filtration glomérulaire, et devrait être plus systématisée qu'elle ne l'est actuellement. En l'absence de clairance mesurée, il est cependant possible de se servir d'un modèle utilisant des paramètres simples (CKD-EPI, protidémie, urémie, taux d'hémoglobine sanguine) pour prédire la survenue d'une ARC.

Cette démarche de dépistage d'une hyperfiltration glomérulaire s'inscrit dans l'amélioration de la prise en charge de ces patients sous assistance. Les modifications pharmacocinétiques induites par l'ECMO, associées à une ARC, peuvent en effet conduire à un échec thérapeutique, en particulier pour les anti-infectieux.

*Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

Bon pour impression, le 01/03/2022
Pr Olivier Fourcade

Professeur O. FOURCADE
N° RPPS : 10002903317
Département Anesthésie & Réanimation
Centre Hospitalo-Universitaire de TOULOUSE
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

References :

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* août 2015;41(8):1411-23.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet.* août 2012;380(9843):756-66.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* août 2004;8(4):R204-212.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
5. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron.* 7 août 2012;120(4):c179-84.
6. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE*: *Crit Care Med.* août 2007;35(8):1837-43.
7. Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;13(6):R175.
8. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société de réanimation de langue française (SRLF), Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP), Société française de néphrologie (SFN), Ichai C, Vinsonneau C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):48.
9. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol.* juin 2010;5(6):1003-9.
10. Hoste EAJ, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 1 avr 2005;20(4):747-53.
11. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* nov 2021;78(5):736-49.
12. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Van Eynde R, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* mars 2015;41(3):427-35.
13. Tomasa-Irriguible TM, Sabater-Riera J, Pérez-Carrasco M, Ortiz-Ballujera P, Díaz-Buendía Y, Navas-Pérez A, et al. Augmented renal clearance. An unnoticed relevant event. *Sci Prog.* avr 2021;104(2):003685042110185.
14. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, Virtos M, Georges B, Fourcade O, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care.* déc 2015;5(1):49.

15. Udy AA, Morton FJ, Nguyen-Pham S, Jarrett P, Lassig-Smith M, Stuart J, et al. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol.* déc 2013;14(1):250.
16. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, Meyfroidt G, Spriet I. Augmented Renal Clearance in the Critically Ill: How to Assess Kidney Function. *Ann Pharmacother.* juill 2012;46(7-8):952-9.
17. Baptista J, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care.* 2011;15(3):R139.
18. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care.* déc 2014;18(6):657.
19. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Lavit M, Samii K, et al. Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2007;63(5):583-94.
20. Dias C, Gaio AR, Monteiro E, Barbosa S, Cerejo A, Donnelly J, et al. Kidney-Brain Link in Traumatic Brain Injury Patients? A preliminary report. *Neurocrit Care.* avr 2015;22(2):192-201.
21. May CC, Arora S, Parli SE, Fraser JF, Bastin MT, Cook AM. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* déc 2015;23(3):374-9.
22. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2017;49(5):624-30.
23. Abdel El Naeem HEM, Abdelhamid MHE, Atteya DAM. Impact of augmented renal clearance on enoxaparin therapy in critically ill patients. *Egypt J Anaesth.* janv 2017;33(1):113-7.
24. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg.* avr 2017;82(4):665-71.
25. Kawano Y, Morimoto S, Izutani Y, Muranishi K, Kaneyama H, Hoshino K, et al. Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study. *J Intensive Care.* déc 2016;4(1):62.
26. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Hollingworth AK, Sucher JF, Ali-Osman FR, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: Are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? *J Trauma Acute Care Surg.* déc 2016;81(6):1115-21.
27. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in Critically ILL Patients. *Anaesth Intensive Care.* sept 2008;36(5):674-80.
28. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. *Chest.* juill 2012;142(1):30-9.
29. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care.* 2013;17(1):R35.

30. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal Functional Reserve and Renal Recovery after Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 24 sept 2014;127(1-4):94-100.
31. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):13-20.
32. Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, Murray CK. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* sept 2014;77(3):S163-70.
33. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care.* déc 2015;19(1):431.
34. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med.* 17 nov 2011;365(20):1905-14.
35. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: Cardinal Considerations for Initiation and Management. *Circ Heart Fail [Internet].* sept 2018 [cité 8 févr 2022];11(9). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004905>
36. 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: ECMO AND RENAL REPLACEMENT THERAPY. *Artif Organs.* août 2016;40(8):746-54.
37. Delmas C, Zapetskaia T, Conil JM, Georges B, Vardon-Bouines F, Seguin T, et al. 3-month prognostic impact of severe acute renal failure under veno-venous ECMO support: Importance of time of onset. *J Crit Care.* avr 2018;44:63-71.
38. Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, Mathot RAA, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med.* déc 2010;36(12):2109-16.
39. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Ghassabian S, Anstey C, Wallis SC, et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study. *Crit Care.* déc 2015;19(1):164.
40. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther.* sept 2016;38(9):1976-94.
41. Seghaye M-C, Grabitz RG, Duchateau J, Bussea S, Däbritz S, Koch D, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 1996;112(3):687-97.
42. Friis-Hansen B. WATER DISTRIBUTION IN THE FOETUS AND NEWBORN INFANT. *Acta Paediatr.* févr 1983;72(s305):7-11.
43. Vincent J-L, 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 (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.

44. Le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
45. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med.* 22 oct 1987;317(17):1098-1098.
46. Groth D, Hartmann S, Klie S, Selbig J. Principal Components Analysis. In: Reisfeld B, Mayeno AN, éditeurs. *Computational Toxicology* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 12 févr 2022]. p. 527-47. (Methods in Molecular Biology; vol. 930). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-059-5_22
47. Zhang Z, Castelló A. Principal components analysis in clinical studies. *Ann Transl Med.* sept 2017;5(17):351-351.
48. Romeo M, Yepes-Baldó M, Soria MÁ, Jayme M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Higher Education: Characterizing the Psychosocial Context of the Positive and Negative Affective States Using Classification and Regression Trees. *Front Psychol.* 1 sept 2021;12:714397.
49. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl.* 8 févr 1986;1(8476):307-10.
50. Bilic-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem Medica.* 2011;49-52.
51. 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.* 1 oct 2006;21(10):2867-73.
52. 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.* janv 2011;91(1):137-42.
53. Becher PM, Twerenbold R, Schrage B, Schmack B, Sinning CR, Fluschnik N, et al. Risk prediction of in-hospital mortality in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary support: The ECMO-ACCEPTS score. *J Crit Care.* avr 2020;56:100-5.
54. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* févr 2019;7(2):163-72.
55. Morbitzer KA, Jordan JD, Dehne KA, Durr EA, Olm-Shipman CM, Rhoney DH. Enhanced Renal Clearance in Patients With Hemorrhagic Stroke*: *Crit Care Med.* juin 2019;47(6):800-8.
56. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* sept 2018;57(9):1107-21.
57. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* oct 2015;24:1-6.
58. Breiman L, éditeur. *Classification and regression trees.* Belmont, Calif: Wadsworth International Group; 1984. 358 p. (The Wadsworth statistics/probability series).
59. Fonseca G da S da, Souza VC de, Bilibio SA, Carobin V, Facin L, Koch K, et al. Performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate compared to endogenous

- creatinine clearance. *Braz J Nephrol* [Internet]. 6 déc 2021 [cité 26 févr 2022]; Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002021005084301&tling=en
60. Caravaca F, Arrobas M, Luna E, Naranjo M, Pizarro JL, Sánchez-Casado E. [Differences between the glomerular filtration rate estimated by the MDRD equation and the measurement of creatinine and urea clearance in unselected patients with terminal renal insufficiency]. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2002;22(5):432-7.
 61. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 1983 [cité 26 févr 2022];21(11). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.1983.21.11.709/html>
 62. Ognibene A, Grandi G, Lorubbio M, Rapi S, Salvadori B, Terreni A, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline CKD classification rules out creatinine clearance 24 hour urine collection? *Clin Biochem*. janv 2016;49(1-2):85-9.
 63. Martin C, Alaya M, Bras J, Saux P, Gouin F. Assessment of creatinine clearance in intensive care patients: *Crit Care Med*. nov 1990;18(11):1224-6.
 64. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med*. 23 oct 2007;33(11):1900-6.
 65. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*. sept 2014;64(3):411-24.

Annexe 1 : médicaments néphrotoxiques et décès

	Population totale n = 87	Hypofiltration n = 29	Normofiltration n = 38	Hyperfiltration n = 20	p
Médicaments néphrotoxiques, n (%)					
PDC	37 (42,5%)	12 (41,4%)	16 (42,1%)	9 (45%)	
Colistine	1 (1,1%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
Aminosides	23 (26,4%)	7 (24,1%)	10 (26,3%)	6 (30%)	0,75
Vancomycine	14 (16,1%)	6 (20,7%)	7 (18,4%)	1 (5%)	
Aucun	12 (13,8%)	3 (10,3%)	5 (13,2%)	4 (20%)	
Décès, n (%)	21(24,1%)	8 (27,6%)	10 (26,3%)	3 (15%)	0,55

Abréviations : PDC : produits de contraste iodés

Annexe 2 : Corrélation entre les variables d'intérêt

		CLcr	Âge	IGS2	SOFA	CKD-EPI	Cockcroft	Débit ECMO	Hb	pCO2	Prot.	Urée	Lactates
CLcr	R		-0,376	-0,294	-0,336	0,791	0,739	0,173	0,342	0,193	0,243	-0,602	-0,261
	P		0,0003	0,0057	0,0015	<0,0001	<0,0001	0,1100	0,0012	0,0738	0,0243	<0,0001	0,0147
	n		87	87	87	87	87	87	87	87	86	86	87
Âge	R	-0,376		0,253	0,204	-0,426	-0,431	-0,127	-0,263	-0,106	-0,099	0,350	0,120
	P	0,0003		0,0180	0,0586	<0,0001	<0,0001	0,2416	0,0138	0,3299	0,3636	0,0009	0,2681
	n	87		87	87	87	87	87	87	87	86	86	87
IGS2	R	-0,294	0,253		0,579	-0,219	-0,215	-0,134	-0,173	-0,206	-0,029	0,111	0,033
	P	0,0057	0,0180		<0,0001	0,0416	0,0457	0,2161	0,1097	0,0561	0,7935	0,3096	0,7613
	n	87	87		87	87	87	87	87	87	86	86	87
SOFA	R	-0,336	0,204	0,579		-0,327	-0,313	-0,198	-0,233	-0,168	-0,079	0,268	-0,055
	P	0,0015	0,0586	<0,0001		0,0020	0,0031	0,0661	0,0299	0,1204	0,4669	0,0126	0,6121
	n	87	87	87		87	87	87	87	87	86	86	87
CKD-EPI	R	0,791	-0,426	-0,219	-0,327		0,971	0,277	0,108	0,277	0,159	-0,728	-0,279
	P	<0,0001	<0,0001	0,0416	0,0020		<0,0001	0,0094	0,3174	0,0093	0,1437	<0,0001	0,0089
	n	87	87	87	87		87	87	87	87	86	86	87
Cockcroft	R	0,739	-0,431	-0,215	-0,313	0,971		0,184	0,099	0,234	0,124	-0,728	-0,257
	P	<0,0001	<0,0001	0,0457	0,0031	<0,0001		0,0880	0,3595	0,0289	0,2542	<0,0001	0,0161
	n	87	87	87	87	87		87	87	87	86	86	87
Débit ECMO	R	0,173	-0,127	-0,134	-0,198	0,277	0,184		-0,045	0,274	-0,211	-0,043	-0,004
	P	0,1100	0,2416	0,2161	0,0661	0,0094	0,0880		0,6765	0,0102	0,0513	0,6924	0,9691
	n	87	87	87	87	87	87		87	87	86	86	87
Hb	R	0,342	-0,263	-0,173	-0,233	0,108	0,099	-0,045		-0,066	0,243	-0,179	-0,101
	P	0,0012	0,0138	0,1097	0,0299	0,3174	0,3595	0,6765		0,5426	0,0241	0,0986	0,3505
	n	87	87	87	87	87	87	87		87	86	86	87
pCO2	R	0,193	-0,106	-0,206	-0,168	0,277	0,234	0,274	-0,066		0,079	0,004	-0,115
	P	0,0738	0,3299	0,0561	0,1204	0,0093	0,0289	0,0102	0,5426		0,4712	0,9695	0,2905
	n	87	87	87	87	87	87	87	87		86	86	87
Prot	R	0,243	-0,099	-0,029	-0,079	0,159	0,124	-0,211	0,243	0,079		-0,264	-0,003
	P	0,0243	0,3636	0,7935	0,4669	0,1437	0,2542	0,0513	0,0241	0,4712		0,0147	0,9745
	n	86	86	86	86	86	86	86	86	86		85	86
Urée	R	-0,602	0,350	0,111	0,268	-0,728	-0,728	-0,043	-0,179	0,004	-0,264		0,158
	P	<0,0001	0,0009	0,3096	0,0126	<0,0001	<0,0001	0,6924	0,0986	0,9695	0,0147		0,1458
	n	86	86	86	86	86	86	86	86	86	85		86
Lactates	R	-0,261	0,120	0,033	-0,055	-0,279	-0,257	-0,004	-0,101	-0,115	-0,003	0,158	
	P	0,0147	0,2681	0,7613	0,6121	0,0089	0,0161	0,9691	0,3505	0,2905	0,9745	0,1458	
	n	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	86	

Abréviations : CL_{CR} : clairance mesurée de la créatinine ; ECMO : extracorporel membran oxygenation ; Hb : hémoglobine ; IGS2 : Index de Gravité Simplifié ; Prot : protidémie ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

**STUDY OF PATIENTS WITH AUGMENTED RENAL CLEARANCE UNDER
EXTRACORPOREAL MEMBRAN OXYGENATION IN INTENSIVE CARE: CREA
ECMO STUDY**

ABSTRACT :

Introduction: The occurrence of augmented renal clearance or ARC (GFR > 130 mL/min/1.73m² calculated with measured creatinine clearance or CL_{CR}) has never been studied in intensive care patients on ECMO.

Methodology: This was a retrospective, single-centre study conducted in a tertiary intensive care unit. The patients included were hemodynamically stable, under veno-venous (VV) or veno-arterial (VA) ECMO and had a urine creatinine measurement to calculate CL_{CR}.

Results: 23% of the patients presented ARC. They were younger and less severe than the other patients. A prediction model by the CART method was developed for use in daily practice while waiting for the CL_{CR}. GFR estimation formulas have a poor performance in ARC patients under ECMO.

Conclusion: Hyperfiltration in these patients is not uncommon. The CL_{CR} is the reference method in the ICU for assessing GFR. In its waiting, our model allows to predict the occurrence of hyperfiltration in order to adapt the dosage of renal elimination drugs.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

KEYWORDS: measured creatinine clearance, augmented renal clearance, ECMO, ECLS, glomerular filtration rate, CKD-EPI, Cockcroft, intensive care

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

Directeur de thèse : Dr RUIZ Stéphanie

**ETUDE DES PATIENTS PRESENTANT UNE HYPERFILTRATION
GLOMERULAIRE SOUS ASSISTANCE EXTRA-CORPORELLE EN
REANIMATION : ETUDE CREA ECMO**

RESUME :

Introduction : La survenue d'une hyperfiltration (DFG > 130 mL/min/1,73m² calculé avec la clairance mesurée de la créatinine ou CL_{CR}) n'a jamais été étudiée chez les patients sous ECMO.

Méthodologie : il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, réalisée dans un service de réanimation polyvalente. Les patients inclus étaient stables hémodynamiquement, sous ECMO veino-veineuse ou veino-artérielle et disposaient d'une mesure de la créatinine urinaire afin de calculer la CL_{CR}.

Résultats : 23% des patients étaient hyperfiltrants. Ils étaient plus jeunes et moins sévères que les autres patients. Un modèle de prédiction par la méthode CART a été développé pour être utilisé en pratique quotidienne en attendant la CL_{CR}. Les formules d'estimation du DFG ont une performance médiocre chez les patients hyperfiltrants sous ECMO.

Conclusion : une hyperfiltration chez ces patients n'est pas rare. La CL_{CR} est la méthode de référence en réanimation pour évaluer le DFG. Dans son attente, notre modèle permet de prédire la survenue d'une hyperfiltration afin d'adapter au mieux la posologie de médicaments à élimination rénale.

TITRE EN ANGLAIS : Study of patients with augmented renal clearance under extracorporeal membran oxygenation in intensive care: CREA ECMO study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : clairance mesurée de la créatinine, augmented renal clearance, ARC, hyperfiltration, hyperclairance, assistance extra-corporelle, ECMO, CKD-EPI, Cockcroft, réanimation

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 : Dr RUIZ Stéphanie