



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2016 N°

**Prévalence et facteurs de risque de l'hypotension
associée à une précharge-dépendance
au cours de l'hémodialyse intermittente en réanimation**

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 20/05/2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Laurent BITKER
né le 04/12/1986
à Paris (75013)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2016 N°

**Prévalence et facteurs de risque de l'hypotension
associée à une précharge-dépendance
au cours de l'hémodialyse intermittente en réanimation**

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 20/05/2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Laurent BITKER
né le 04/12/1986
à Paris (75013)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	François-Noël GILLY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
Directeur Général des Services	Alain HELLEU
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Yves MATILLON
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2015/2016

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Claris	Olivier	Pédiatrie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Zoulim

Fabien

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Rymlin	Philippe	Neurologie

Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Baverel	Gabriel	Physiologie
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire

Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire

Vasiljevic
Venet

Alexandre
Fabienne

Anatomie et cytologie pathologiques
Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge
Figon

Thierry
Sophie

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

COMPOSITION DU JURY

Président du Jury

Professeur Claude GUERIN

Directeur de la Thèse

Professeur Jean-Christophe RICHARD

Membres assesseurs

Professeur Laurent JUILLARD

Docteur Emilie KALBACHER

REMERCIEMENTS

Au président du Jury :

Monsieur le Professeur Claude GUERIN

Pour avoir accepté de présider ce jury. C'est au sein de votre service que ma future vocation s'est confirmée et que de nombreux projets, dont celui-ci, ont pu germer. Je suis de plus honoré de la confiance que vous me faites en acceptant ma futur intégration à votre équipe.

Aux membres du Jury :

Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD

Pour avoir accepté de juger ce travail. Mais bien au delà de ça, pour vos conseils avisés tout au long de mon parcours, quand mes questionnements dépassaient l'entendement. Vous m'avez aidé à retrouver ma première passion, la Néphrologie, dans ce qu'elle a de plus humain et d'intellectuelle. Vous avez toujours su me montrer le chemin qui me siérait le mieux, dans les bons comme dans les difficiles moments de mon parcours. Pour tout ceci, je vous suis éternellement redevable.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe RICHARD

Pour m'avoir dirigé dans ce travail, toujours dans une ambiance de collaboration et de volonté d'épanouissement qui me font aimer aujourd'hui de travailler avec toi. Depuis ce premier travail, en passant par le Master 2 et pour tous ceux à venir, je te remercie pour ta confiance, ton soutien inconditionnel, ta disponibilité incroyable et des conseils avisés dans nos réflexions communes. Je suis extrêmement honoré de la confiance que tu me portes et suis tout à fait impatient de travailler à tes côtés afin de poursuivre mon apprentissage de la Réanimation sous ta tutelle.

Madame le Docteur Emilie KALBACHER

Pour avoir accepté de juger ce travail et ainsi d'être présente à la conclusion de mes études. Tu es un élément essentiel de mon parcours, tu as su me (re)donner confiance en moi tout en m'enseignant le goût de la médecine en dialyse chronique, au sein d'une équipe de choc, dynamique et amicale.

A ma famille

A ma mère, pour sa confiance aveugle et nos longues discussions entre pensées orientales et occidentales. Surtout pour avoir été la source, malgré elle, de ma vocation mais aussi de ma

volonté chaque jour réaffirmée de progresser et de m'épanouir. Merci pour tes encouragements mais aussi pour tes mises en garde.

A mon père. Je suis convaincu que tu comprendras l'importance de ton rôle dans mes choix de vie, tout particulièrement concernant la Médecine. Tu es un modèle à suivre, car tes conseils sont toujours justes et chacun d'entre eux m'accompagnent aujourd'hui dans la réalisation de mon parcours personnel et professionnel. Je sais l'importance que revêt pour toi le fait que d'être présent aujourd'hui.

A mes frère, sœurs et neveux. Pour leur soutien de longue date dans mon projet professionnel mais aussi de vie. Vous êtes un fort d'une solidité inouïe pour moi. Mes neveux, que vous êtes beaux ! Je suis impatient de vous accompagner en montagne, sur des chemins où vos mères n'iront pas...

A mon cousin Florian. Notre complicité est une des choses dont je suis le plus fière. Du temps s'est écoulé depuis nos nuits blanches à Sèvres en P2. Hâte que tu nous retrouves à Lyon.

A ma grand-mère, Brigitte RANSON-BITKER.

A ma grande tante, Annick BITKER-PORTEAU.

A mes amis

Aux copains d'enfance, Antoine, Vincent, Martin, Virgile, Thomas et Thibaut. Vous êtes ce qui me rend heureux et sûr de moi, une véritable bouffée d'air frais à chacune de nos réunions. Même si cela ne vous semble pas évident, vous avez été les acteurs essentiels de mon épanouissement qui mène aujourd'hui à l'aboutissement de mes études. Que ce soit avec vos moitiés ou avec la future génération qui arrive (est arrivé ?), cela va être un véritable plaisir de continuer de se retrouver pour les décennies à venir.

Aux copains de la fac, David, Benjamin, Aless, Mathilde (petite), Mathilde (grande) et Charlotte. Que d'années de fous-rires et de labeur, de longs chemins parcourus, en conférences, à la BU, en Bretagne, en Espagne ou en montagne. Que de bons souvenirs et tant de nouveaux à créer.

Aux copains lyonnais, Nans, Caroline, Mathieu, Yann, Maude, Théo, Marie-France, Marie, Laura, Meriem, Boris, Marion et Pierrot. Merci de nous avoir accueilli à bras ouvert il y a 4 ans et pour ces bons moments à la découverte de notre nouvelle région d'accueil (enfin surtout les bars).

A mes collègues

Aux Docteurs Sandrine LEMOINE et Florence SENS. Merci de m'avoir guider dans ma formation, de m'avoir pousser à rouvrir les livres et à aller au bout de mes idées et de mes projets. Cela a été, et c'est toujours, un véritable plaisir de collaborer avec vous.

Au Professeur Laurent ARGAUD et à l'équipe médicale du pavillon N. Merci de la confiance que vous m'avez apportée. Ces six mois de stage au sein du service ont été un véritable bonheur, le travail devenant un plaisir, entre rigolades et staff interminable. Je suis impatient de venir travailler avec vous tous dans six mois.

Au Professeur Denis VITAL-DURAND, aux Docteurs Stéphane DURUPT et Jean-Christophe LEGA. Bien que la Médecine Interne ne soit pas devenu ma spécialité, ces 6 mois ont été la source d'un renouveau dans mon appréhension de la médecine, du bon sens clinique mais aussi du travail en équipe.

Au Professeur Emmanuel MORELON et l'équipe médicale de Transplantation d'Edouard Herriot. Merci pour ces 6 mois de stages dans une ambiance relaxée et dynamique, au cours desquels j'ai pu approcher ce que mon père a vécu pendant 30 ans.

A Marine

Tu as été présente et aimante tout au long de mes études, un soutien inconditionnel lors des grandes échéances de notre parcours et une oreille attentive dans les moments décisifs. A nous deux, nous sommes un roc, un phare, une équipe. Je suis heureux du chemin parcouru avec toi, et je suis impatient de le poursuivre éternellement à tes côtés, que ce soit dans la nuit et le brouillard, en mer comme en montagne. *sd.*

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS.....	15
RESUME DE L'ARTICLE	16
INTRODUCTION	17
REVUE DE LA LITERATURE.....	19
Insuffisance rénale aiguë et épuration extra-rénale en réanimation	19
Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë.....	19
Techniques d'épuration extra-rénale en réanimation	19
L'hypotension en dialyse aiguë	19
Hypotension per-dialytique : épidémiologie, mécanismes et morbi-mortalité.....	19
Prévention de l'hypotension per-dialytique en réanimation.....	20
Monitoring hémodynamique per-dialytique et hypotension	20
Adapter la soustraction hydrique afin d'assurer la stabilité hémodynamique.....	21
Physiologie macrocirculatoire et précharge-dépendance	22
Définition de la précharge-dépendance	22
Précharge cardiaque et estimation de la volémie.....	22
Monitoring hémodynamique continu du débit cardiaque	23
Evaluer la précharge cardiaque par le test de lever de jambe passif	23
Ouverture vers l'article.....	24
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	25
DISCUSSION.....	37
Hypotension au cours de l'hémodialyse intermittente	37
Hypotension précharge-dépendante durant l'hémodialyse intermittente	38
Limites de l'étude	39
Implications et applications cliniques	40
CONCLUSIONS.....	41
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	42
ANNEXES DE LA THÈSE.....	48
MATERIELS SUPPLEMENTAIRES DE L'ARTICLE PUBLIÉ.....	52

ABBREVIATIONS

DC : débit cardiaque

HDI : hémodialyse intermittente

IC : index cardiaque

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

IEPEV : eau pulmonaire extravasculaire indexée

IGS2 : *Simplified Acute Physiology Score II (SAPSI – annexe 1)*

PVPI : perméabilité vasculaire pulmonaire indexée

PAM : pression artérielle moyenne

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment (annexe 2)*

RESUME DE L'ARTICLE

Introduction : L'hypotension est une complication fréquente et grave survenant au cours de l'hémodialyse intermittente (HDI) en réanimation. Le lever de jambe passif, associé à une mesure continue du débit cardiaque, permet d'identifier une précharge-dépendance cardiaque et pourrait préciser les mécanismes sous-jacents de l'hypotension per-dialytique. L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence et les déterminants de l'hypotension associée à une précharge-dépendance au cours des séances d'HDI en réanimation.

Matériels et méthodes : Etude de cohorte observationnelle monocentrique en réanimation. Patients de réanimation candidats à l'HDI et porteurs d'un dispositif PiCCO®. Notre critère de jugement principal était la prévalence de l'hypotension (définie par une pression artérielle moyenne [PAM] inférieure à 65 mmHg) et de l'hypotension associée à une précharge-dépendance au cours de la séance d'HDI. La précharge-dépendance était évaluée par le lever de jambe passif et considérée comme positive si le volume d'éjection systolique déterminé par le dispositif PiCCO® augmentait d'au moins 10% lors du test.

Résultats : 47 patients et un total de 107 séances d'HDI ont été inclus. La survenue d'une hypotension intéressait 61 séances (57%, IC₉₅ : 47%-66%) et était indépendamment associée à un score SOFA élevé, à une PAM basse au début de la séance d'HDI, à la précocité de l'initiation de l'HDI au cours du séjour et à l'absence d'inotrope. 19% (IC₉₅ : 10-31%) des hypotensions étaient précharge-dépendantes et étaient associées à la ventilation mécanique, à un score IGS2 bas, à la conductivité sodique prescrite ainsi qu'à un index de perméabilité vasculaire pulmonaire (PVPI) élevé. La ventilation mécanique et un PVPI supérieur à 1,6 étaient les seules variables prédictives de la survenue d'une hypotension précharge-dépendante, avec des performances diagnostiques satisfaisantes après analyse des courbes ROC (respectivement 0,69 [IC₉₅ : 0.54-0.85] et 0,68 [IC₉₅ : 0.53-0.83]).

Conclusion : Une minorité des épisodes hypotensifs survenant au cours de l'HDI en réanimation est associée à une précharge-dépendance. Les facteurs associés à la survenue de celle-ci sont la ventilation mécanique et un PVPI supérieur à 1,6. Ces résultats suggèrent une adaptation de la perte hydrique prescrite si ces facteurs de risques sont identifiés.

INTRODUCTION

L'épuration extra-rénale est une technique de suppléance d'organe utilisée quotidiennement en réanimation afin de pallier une défaillance rénale aiguë (1, 2). Elle permet l'élimination des toxines endogènes et exogènes, l'équilibration des troubles ioniques et acido-basiques et la gestion du bilan hydrosodé du patient. Deux méthodes sont actuellement disponibles : 1- l'épuration veino-veineuse continue et 2- l'hémodialyse intermittente (HDI). La première est actuellement recommandée pour les patients critiques hémodynamiquement instables, en particulier à la phase initiale du choc septique (3-5). La seconde présente des avantages certains en terme d'efficacité d'épuration et de coût d'utilisation, et reste recommandée en deuxième ligne après résolution de la défaillance hémodynamique ou dans la prise en charge d'une défaillance rénale aiguë isolée. Des méthodes intermédiaires permettent de combiner les avantages des deux techniques (SLED : *sustained low efficiency dialysis*), mais restent à ce jour peu étudiées.

Cependant, l'hypotension reste un effet secondaire majeur de l'hémodialyse intermittente et peut avoir pour conséquence une surmortalité, des lésions systémiques, en particulier cérébrales et cardiaques, induites par les variations hémodynamiques, ainsi qu'une baisse du potentiel de récupération de la fonction rénale post-insuffisance rénale aiguë (6-8). Des recommandations sur les modalités de réglages de l'HDI actuellement en vigueur permettent de limiter la survenue d'une baisse de la pression artérielle (9). Malgré celles-ci, 17% à 56% des séances d'hémodialyse intermittente se compliquent d'au moins un épisode hypotensif (3, 9-12).

Lors d'un épisode d'hypotension, la réaction habituelle du clinicien est l'arrêt de la soustraction hydrique. Cependant, cette intervention thérapeutique repose sur le postulat que l'hypotension per-dialytique est liée à une hypovolémie efficace induite par la soustraction hydrique. En pratique, d'autres déterminants de l'hémodynamique macro-circulatoire (dont le reflet est la pression artérielle) sont modifiés au cours de la séance : baisse du débit cardiaque induite par les variations ioniques (calcémie,...), vasoplégie par modification de l'équilibre thermique ou encore intolérance à la membrane d'épuration (9, 13-15).

L'appréciation indirecte de la volémie repose sur l'évaluation statique ou dynamique de la précharge-dépendance cardiaque, expliquée par le mécanisme de Franck-Starling (16). Le lever de jambe passif consiste à soulever les jambes du patient en décubitus dorsal strict à 45° de l'horizontale ou en basculant le patient en position semi-assise de 45° (figure 1); ce test mobilise environ 300 ml de sang veineux des membres inférieurs et de l'abdomen vers la cage thoracique et mime les effets d'un remplissage vasculaire (17). Une augmentation du

débit cardiaque de plus de 10% pendant le test caractérise la précharge-dépendance et fait supposer le bénéfice d'un remplissage vasculaire sur le débit cardiaque (18-21). Au cours d'un épisode hypotensif, l'appréciation d'une réserve de précharge peut laisser supposer son imputabilité à l'existence d'une hypovolémie.

De nouveaux outils de monitoring à haute résolution temporelle, permettent la surveillance continue du débit cardiaque par des méthodes pauci-invasives. Le dispositif PiCCO® (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Allemagne), associé au lever de jambes passif, permet l'appréciation de la précharge-dépendance par variation du débit cardiaque continu, sous réserve de la calibration régulière du dispositif (22, 23).

Nos hypothèses sont que l'hypotension per-dialytique n'est pas systématiquement secondaire à une hypovolémie (estimée par la précharge-dépendance) mais aussi à des modifications du tonus vasomoteur ou du débit cardiaque. L'objectif de notre étude est l'évaluation de la précharge-dépendance au cours du premier épisode hypotensif survenant lors de l'hémodialyse intermittente et l'identification des déterminants de l'hypotension secondaire à une précharge dépendance per-dialytique.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Insuffisance rénale aiguë et épuration extra-rénale en réanimation

Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë touche 20 à 30 % des patients de réanimation et augmente de façon indépendante la mortalité ainsi que la morbidité rénale, c'est-à-dire le risque de non récupération d'une fonction rénale normale après un épisode l'ayant altéré de façon temporaire (i.e. au décours d'un choc septique) (1, 2). L'épuration extra-rénale est indiquée en réanimation afin de suppléer l'insuffisance rénale aiguë de stade 3 de la classification KDIGO (annexe 3) mais aussi pour l'équilibration de troubles acido-basiques et ioniques ou encore l'épuration de toxines endogènes ou exogènes (1, 2).

Techniques d'épuration extra-rénale en réanimation

Deux méthodes se complètent actuellement : l'épuration veino-veineuse continue et l'épuration intermittente, que celles-ci soient par conduction (dialyse), ou par convection (ultrafiltration). L'impact sur la mortalité de l'utilisation de l'une ou l'autre de ces deux techniques est comparable (3, 24-30) bien que la technique continue (*continuous veno-venous hemofiltration*) soit actuellement préférée chez les patients instables hémodynamiquement, tout particulièrement au cours du sepsis (3-5). La technique intermittente (HDI), quant à elle, est moins onéreuse et permet l'épuration plus rapide d'un volume de sang donné dans un laps de temps plus court, libérant le patient pour les explorations complémentaires et la physiothérapie de réhabilitation. De plus, la plus grande expérience de cette technique facilite la prescription et l'administration des traitements au cours ou au décours de la séance (31). Une technique, conciliatrice entre continue et intermittente (SLED : *sustained low efficiency dialysis*) permet des séances prolongées (6 à 12 heures) et présentent les avantages théoriques sans les inconvénients des 2 méthodes sus-citées. Cependant, son intégration en réanimation n'est pas encore suffisamment évaluée.

L'hypotension en dialyse aiguë

Hypotension per-dialytique : épidémiologie, mécanismes et morbi-mortalité.

L'hémodialyse intermittente, comme énoncé ci-dessus, est potentiellement responsable d'une plus grande incidence d'épisodes d'instabilité hémodynamique, du fait d'un débit de circulation extracorporelle plus élevé, d'une vitesse de transfert transmembranaire ionique plus rapide (responsable de troubles ioniques aigus intra ou extracellulaires) ou surtout du débit de soustraction hydrique plus intense, conséquence du caractère intermittent de la technique). A ce jour, l'hypotension artérielle complique 17% à 56% des séances d'HDI en réanimation (3, 9-12).

Ces mécanismes physiopathologiques peuvent concerner tous les aspects de la physiologie circulatoire. Parmi ceux-ci, la soustraction hydrique rapide au cours de la séance a pour conséquence la soustraction d'eau du secteur vasculaire ; si la soustraction extra-rénale est plus rapide que le transfert d'eau du secteur interstitiel vers le secteur plasmatique (appelé *refilling* plasmatique), s'ensuit une hypovolémie efficace dont l'ultime conséquence est l'hypotension artérielle (13, 14).

Les conséquences de l'hypotension artérielle per-dialytique sont nombreuses. La première d'entre elles, du fait de l'arrêt de la soustraction hydrique, est la perte d'efficacité de la technique dont c'est l'objectif intrinsèque. La seconde, liée à la première, est l'entretien d'un état d'hyperinflation hydrosodée, aggravant le pronostic vital des patients en syndrome de détresse respiratoire aiguë ou en choc septique, et responsable d'un allongement de la durée de ventilation mécanique (32-36).

Prévention de l'hypotension per-dialytique en réanimation

Afin d'optimiser le contrôle hydrosodé par l'épuration extra-rénale, des recommandations d'ajustements de l'HDI en réanimation ont été proposées. On retiendra la réduction des débits sanguins et du dialysat, l'adaptation de la température du bain de dialyse à la température corporelle, des concentrations ioniques du dialysat adaptées, une conductivité du sodium élevée, une durée de séance prolongée et une soustraction hydrique horaire raisonnable, voire nulle (9).

Monitoring hémodynamique per-dialytique et hypotension

Un nombre restreint d'études ont exploré les modifications hémodynamiques survenant au cours de séances de dialyse intermittente, principalement à l'aide du cathéter de Swan-Ganz (13, 15). Celui-ci ne permet cependant pas l'évaluation de paramètres dynamiques d'évaluation de la précharge cardiaque (cf. infra).

A l'aide d'un dispositif de thermodilution transpulmonaire, l'équipe de Compton et al. a montré à deux reprises que la soustraction hydrosodée au cours des séances d'HDI en réanimation est responsable d'une diminution de l'eau pulmonaire extravasculaire (« œdème pulmonaire ») et d'une baisse de l'index cardiaque en rapport avec la diminution de la précharge cardiaque (évaluée par thermodilution transpulmonaire par le volume télé-diastolique cardiaque global) (37, 38).

Pathil et al. ont utilisé le dispositif PiCCO® chez 30 patients en choc septique hémodynamiquement stables traités par HDI et réalisé des mesures hémodynamiques, immédiatement après l'initiation de la séance et en dehors des séances pour chaque sujet.

Ces mesures par thermodilution transpulmonaire restent corrélées entre elles au cours et en dehors de la dialyse chez un même sujet (39).

On retiendra de cette courte revue de la littérature que peu d'études ont évalué l'effet de la dialyse et de la soustraction hydrique sur les paramètres hémodynamiques chez les patients de réanimation. On notera de plus que ces études n'ont étudié que l'impact hémodynamique de la soustraction hydrique alors même que de nombreuses preuves expérimentales existent sur la complexité des mécanismes vasogéniques, cardiogéniques et volémiques modifiés lors de l'épuration extra-rénale (13).

Adapter la soustraction hydrique afin d'assurer la stabilité hémodynamique

Des résultats contradictoires ont été publiés concernant l'apport de l'échographie trans-thoracique dans la prédiction de la tolérance hémodynamique de l'HDI en réanimation. Le rapport du flux mitral précoce (onde E) à la vitesse de déplacement protodiastolique de l'anneau mitral (onde E') diminue significativement après soustraction hydrique par la dialyse, en lien avec la diminution de la précharge cardiaque (40). Chez 40 patients en SDRA et hémodynamiquement stables, ce rapport E/E' permettait de prédire l'intolérance hémodynamique à la soustraction hydrique (par la dialyse ou les diurétiques), bien que sa spécificité soit relativement faible (0,46) (41). Cependant, dans une autre étude regroupant 54 patients de réanimation ventilés mécaniquement, aucun paramètre échocardiographique ne permettait de prédire la mauvaise tolérance circulatoire de la soustraction hydrique par la dialyse (42).

De même, plusieurs études ont tenté de montrer l'intérêt du monitoring continu de l'hématocrite (*blood volume sensor* – BVS) au cours de la séance d'HDI en réanimation afin de prédire et prévenir la survenue d'une hypotension (10-12, 43). Cette technique, dont le bénéfice a été montré chez les patients dialysés chroniques, repose sur le rationnel suivant : l'hypotension étant liée à une soustraction hydrique trop rapide et donc à une hypovolémie efficace, celle-ci doit avoir pour conséquence une augmentation de l'hématocrite par hémococoncentration. Malheureusement, ces études n'ont pu montrer de corrélation entre cette méthode d'évaluation continue et l'incidence de l'hypotension. Ces résultats nous indiquent que le patient de réanimation dialysé présente des spécificités hémodynamiques non comparables à celles retrouvées chez le patient dialysé chronique et que le mécanisme hypotensif n'est pas systématiquement une hypovolémie vraie.

Physiologie macrocirculatoire et précharge-dépendance

Définition de la précharge-dépendance

En physiologie hémodynamique, il est classiquement décrit trois déterminants de la pression artérielle : le débit cardiaque (la pompe), la volémie (le contenu) et le tonus vasomoteur (le contenant). Le débit cardiaque est lui même la résultante de 2 facteurs : le volume d'éjection systolique (résultante de la précharge, de la post-charge et de la contractilité myocardique) et la fréquence cardiaque. La précharge correspond au volume de remplissage télé-diastolique biventriculaire ; elle est le reflet de l'élongation des sarcomères myocardiques lors de la diastole, augmentant ainsi la force de contraction du myocarde. Lorsque la précharge augmente, le débit cardiaque augmente, jusqu'à atteindre un plateau au delà duquel l'augmentation de la précharge n'entraîne plus d'augmentation du débit cardiaque. L'augmentation du débit cardiaque par l'augmentation de la précharge est appelée précharge-dépendance ou encore réserve de précharge (figure 2). Ce principe a été décrit pour la première fois par Ernest Henry Starling au début du XX^{ème} siècle et est depuis dénommé « mécanisme de Frank-Starling ».

Cette notion est essentielle pour l'optimisation hémodynamique d'un patient en insuffisance circulatoire aiguë. La mise en évidence d'une réserve de précharge motivera l'augmentation de la précharge, le plus souvent par la réalisation d'un remplissage vasculaire (visant à augmenter la volémie efficace). Cette approche dynamique de l'évaluation de la volémie permet de guider le remplissage vasculaire tout en limitant ses effets adverses (44-47).

Précharge cardiaque et estimation de la volémie

Bien que la précharge ventriculaire ne puisse être considérée comme le reflet direct de la volémie efficace, l'évaluation de la réserve de précharge permet d'obtenir une estimation indirecte de l'état volémique du patient. Ainsi, cet indice a été récemment utilisé afin de prédire la réussite d'une épreuve de sevrage de la ventilation mécanique invasive (48). De plus, dans une étude randomisée contrôlée récente, l'évaluation dynamique de la précharge-dépendance permet l'épargne du remplissage vasculaire au cours du choc septique, réduisant ses potentiels effets adverses, sans conséquence sur la mortalité (49).

Le rationnel développé par notre étude est similaire. Nous supposons que la précharge-dépendance lors d'une hypotension per-dialytique dévoilerait un état hypovolémique induit par la soustraction hydrique (hypovolémie efficace). A contrario, une précharge-indépendance indiquerait un état normo- ou hypervolémique et l'hypotension ne serait dès lors pas considérée comme en rapport avec la déplétion hydrique. Cependant, l'évaluation

de la précharge-dépendance en pratique clinique nécessite une mesure du débit cardiaque à résolution temporelle élevée disponible au lit du patient.

Monitoring hémodynamique continu du débit cardiaque

L'évaluation hémodynamique en réanimation et la méthode optimale de sa réalisation est un sujet ancien de la littérature. Actuellement, l'outil le plus utilisé est l'échocardiographie. Les avantages inhérents à cette méthode non invasive sont malheureusement contrebalancés par une variabilité inter-opérateurs parfois importante sur certains paramètres mesurés et l'impossibilité de réaliser un monitoring hémodynamique continu.

Le dispositif PiCCO® (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Allemagne, annexe 4) est l'une des méthodes les plus récentes de monitoring hémodynamique à haute résolution temporelle. Ce dispositif de monitoring continu du débit cardiaque est constitué d'une thermistance située à l'extrémité d'un cathéter artériel fémoral, d'un site de mesure de la température injectée positionné sur une voie veineuse centrale implantée dans le territoire cave supérieur, associés à un dispositif d'analyse de l'onde de pouls artérielle. Le dispositif est calibré régulièrement par thermodilution transpulmonaire par l'instillation de trois bolus de sérum glacé ; le débit cardiaque est déterminé par l'analyse de la courbe de variation de la température artérielle faisant suite au bolus froid (courbe de thermodilution), en utilisant l'algorithme de Stewart-Hamilton. L'analyse de la courbe de thermodilution permet aussi la détermination d'autres indices (volume télédiastolique global, eau pulmonaire extravasculaire, indice de perméabilité vasculaire pulmonaire). Le débit cardiaque est aussi monitoré en continu par l'analyse du contour de l'onde de pouls artérielle, qui utilise les données de la calibration (50).

Les indices mesurés à l'aide du dispositif PiCCO®, comparés à ceux obtenus par un cathéter de Swan-Ganz, montrent une corrélation et une précision satisfaisante lorsque confrontés aux mesures réalisées en échographie trans-œsophagienne (22, 51). La limite des mesures continues est la nécessité de calibrer le dispositif toutes les 4 à 8 heures chez les malades stables, et plus fréquemment en cas d'instabilité hémodynamique, du fait de la variabilité temporelle des données mesurées (52).

Evaluer la précharge cardiaque par le test de lever de jambe passif

L'évaluation de la précharge au lit du patient est actuellement possible à l'aide de nombreuses méthodes, certaines dites statiques (en période télé-expiratoire), et d'autres dites dynamiques explorant les interactions cardio-pulmonaires responsables de variations cycliques de la précharge au cours du cycle respiratoire (16, 53-55), ou la réponse à une

intervention. Les méthodes dynamiques basées sur les interactions cardio-pulmonaires ont l'inconvénient, pour la plupart, de nécessiter des conditions spécifiques (ventilation mécanique sans cycle respiratoire spontané, rythme sinusal,...), et des conditions de ventilation standardisées.

Le lever de jambe de passif est un moyen dynamique, simple et rapide d'évaluer la précharge dépendance au lit du patient. En effet, le lever de jambe réalise un test endogène d'augmentation de la précharge biventriculaire par mobilisation du volume sanguin veineux des membres inférieurs (environ 300 ml). Il peut être réalisé soit par un lever des jambes à un angle supérieur à 45° chez le patient en décubitus dorsal et horizontal, soit par la bascule de 45° du lit chez un patient en position semi-assise, durant 1 minute (17-21). Le clinicien évalue alors la réserve de précharge par une augmentation significative du débit cardiaque. Diverses méthodes permettent d'estimer celui-ci. Le doppler œsophagien, par la mesure du volume d'éjection aortique descendant, augmente de 10% en cas de réserve de précharge, avec une excellente sensibilité et spécificité pour la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire (18). Des résultats comparables ont été constatés par l'augmentation de plus de 12% de l'intégrale temps-vitesse sous aortique en échographie trans-thoracique (56, 57) chez des patients en ventilation autonome ou artificielle. La mesure à l'aide du dispositif PiCCO® d'une augmentation de plus de 10% du débit cardiaque a montré sa validité dans la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire (17). Cette épreuve peut être réalisée quel que soit le mode ventilatoire du patient ou le caractère sinusal ou non de son rythme cardiaque.

Ouverture vers l'article

Aucune étude actuellement n'a mis au point ou validé un moyen satisfaisant de guider la soustraction hydrique au cours de l'épuration extra-rénale afin de prédire ou surseoir aux évènements hypotensifs.

Notre étude propose donc d'étudier par le test de lever de jambe passif la précharge cardiaque au cours du premier épisode hypotensif survenant durant l'hémodialyse intermittente. Nous faisons l'hypothèse que cette épreuve permettra de classer les épisodes hypotensifs per-dialytiques comme liés ou non à une hypovolémie. Notre objectif est donc d'évaluer la prévalence d'épisodes hypotensifs per-dialytiques d'origine hypovolémique, identifiés par l'existence d'une précharge-dépendance et de déterminer les facteurs associés à ceux-ci.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

**Prevalence and risk factors of hypotension associated with preload-dependence during
intermittent hemodialysis in critically ill patients**

Bitker L, Bayle F, Yonis H, Gobert F, Leray V, Taponnier R,
Debord S, Stoian-Cividjian A, Guérin C, Richard JC

Crit Care. 2016 Feb 23 ;20(1):44. doi 10.1186/s13054-016-1227-3

RESEARCH

Open Access



Prevalence and risk factors of hypotension associated with preload-dependence during intermittent hemodialysis in critically ill patients

Laurent Bitker¹, Frédérique Bayle¹, Hodane Yonis^{1,2}, Florent Gobert^{1,2}, Véronique Leray¹, Romain Taponnier¹, Sophie Debord^{1,2}, Alina Stoian-Cividjian^{1,2}, Claude Guérin^{1,2,3} and Jean-Christophe Richard^{1,2,4*}

Abstract

Background: Hypotension is a frequent complication of intermittent hemodialysis (IHD) performed in intensive care units (ICUs). Passive leg raising (PLR) combined with continuous measurement of cardiac output is highly reliable to identify preload dependence, and may provide new insights into the mechanisms involved in IHD-related hypotension. The aim of this study was to assess prevalence and risk factors of preload dependence-related hypotension during IHD in the ICU.

Methods: A single-center prospective observational study performed on ICU patients undergoing IHD for acute kidney injury and monitored with a PiCCO[®] device. Primary end points were the prevalence of hypotension (defined as a mean arterial pressure below 65 mm Hg) and hypotension associated with preload dependence. Preload dependence was assessed by the passive leg raising test, and considered present if the systolic ejection volume increased by at least 10 % during the test, as assessed continuously by the PiCCO[®] device.

Results: Forty-seven patients totaling 107 IHD sessions were included. Hypotension was observed in 61 IHD sessions (57 %, CI_{95%}: 47–66 %) and was independently associated with inotrope administration, higher SOFA score, lower time lag between ICU admission and IHD session, and lower MAP at IHD session onset. Hypotension associated with preload dependence was observed in 19 % (CI_{95%}: 10–31 %) of sessions with hypotension, and was associated with mechanical ventilation, lower SAPS II, higher pulmonary vascular permeability index (PVPI) and dialysate sodium concentration at IHD session onset. ROC curve analysis identified PVPI and mechanical ventilation as the only variables with significant diagnostic performance to predict hypotension associated with preload dependence (respective AUC: 0.68 (CI_{95%}: 0.53–0.83) and 0.69 (CI_{95%}: 0.54–0.85)). A PVPI \geq 1.6 at IHD session onset predicted occurrence of hypotension associated with preload dependence during IHD with a sensitivity of 91 % (CI_{95%}: 59–100 %), and a specificity of 53 % (CI_{95%}: 42–63 %).

Conclusions: The majority of hypotensive episodes occurring during intermittent hemodialysis are unrelated to preload dependence and should not necessarily lead to reduction of fluid removal by hemodialysis. However, high PVPI at IHD session onset and mechanical ventilation are risk factors of preload dependence-related hypotension, and should prompt reduction of planned fluid removal during the session, and/or an increase in session duration.

Keywords: Acute kidney injury, Renal replacement therapy, Hemodynamics, Cardiac output, Circulatory failure, Cardiovascular monitoring

* Correspondence: j-christophe.richard@chu-lyon.fr

¹Service de Réanimation Médicale, Hôpital De La Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France

²Faculté de médecine Lyon-Est, Université de Lyon, Université Lyon I, 92 Rue Pasteur, 69007 Lyon, France

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Hypotension is a major complication of intermittent hemodialysis (IHD) in intensive care units (ICUs), and may impair efficiency of renal replacement therapy, increase mortality, and decrease renal recovery after acute kidney injury [1]. Although continuous renal replacement therapy techniques are now recommended for hemodynamically unstable patients, these may be replaced by IHD once hemodynamic stability has been achieved [1]. Even though dedicated ICU practice guidelines aiming to improve hemodynamic tolerance of IHD [2] are applied, hypotension rates ranging from 17 % to 56 % are still reported [2–6]. The common consequence of IHD-related hypotension is to discontinue the fluid removal for the rest of the IHD session, with the main consequence of impairing fluid balance control, which has been repeatedly shown as a major determinant of mortality in patients with septic shock or acute respiratory distress syndrome [7–9].

However, this management relies on the assumption that the underlying cause of hypotension is hypovolemia. Yet, several other determinants of hypotension during hemodialysis have been identified such as reduced cardiac output of various origins (hypocalcemia, diastolic dysfunction,...) or alterations of the vasomotor tone related to positive thermal balance, membrane/circuit bio-incompatibility or ionic imbalance, among others [10–13].

Previous studies have used the Swan-Ganz catheter to investigate hemodynamic effects of IHD [10, 12], but this technique is not reliable to predict preload dependence (cardiac output increase in response to fluid administration) during acute circulatory failure [14]. Several modern cardiac output monitoring devices with fast response time have now the potential to reliably classify hypotensive episodes as dependent or non-dependent on cardiac preload [15]. Passive leg raising (PLR) combined with continuous measurement of cardiac output is a highly reliable bedside method to identify preload dependence in a large variety of clinical settings in the ICU (spontaneous breathing and deeply sedated patients, regular or irregular cardiac rhythm) [16]. We hypothesize that this technique, by reliably classifying hypotension as related or unrelated to cardiac preload, would help the management of fluid removal during IHD. However, to date, no study has attempted to evaluate the prevalence of preload dependence-related hypotension during IHD in ICU patients.

The aim of this study was to assess the prevalence of hypotension and preload dependence-related hypotension episodes in critically ill patients undergoing IHD. Secondary objectives were (1) to identify risk factors for hypotension and hypotension related to preload dependence during IHD in ICU and (2) to assess diagnostic performance of variables associated with hypotension related to preload dependence.

Methods

Study design

This is a prospective observational single-center study performed between May 1, 2012 and May 31, 2014 in a 15-bed medical ICU. The study was approved by an ethics committee (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Grenoble, France, IRB 5921), which waived the requirement for informed consent given the observational nature of the study.

Patients

To be eligible the subjects had to fulfill all the following inclusion criteria: age of 18 years or older, staying in our ICU, PiCCO® device (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) already in place for acute circulatory failure, and acute kidney injury requiring renal replacement therapy with IHD [1]. Exclusion criteria were pregnancy, lower limb amputation, excessive nurse's workload, known obstruction of inferior vena cava, and former inclusion in the study during a previous ICU admission. Multiple IHD sessions per patient during the same ICU stay were possibly eligible, should inclusion and exclusion criteria be fulfilled at IHD session onset.

IHD sessions

In our ICU the IHD sessions are managed by a specific team of technical nurses, the indication and settings of IHD sessions being the responsibility of the clinician in charge of the patient, in accordance with current practice guidelines [1] (continuous renal replacement therapy being used as a first-line technique in hemodynamically unstable patients). IHD was performed with either INNOVA (Gambro Hospital, Meyzieu, France) or AK200 Ultra S (Gambro AB, Lund, Sweden) hemodialysis generators, Nephral ST 300 AN69ST dialysate membranes (Gambro Hospital, Meyzieu, France), and dialysate concentrate solutions with 1.75 mmol/L calcium concentration. IHD settings regarding blood and dialysate flow rate, dialysate temperature and dialysate sodium concentration were prescribed by the physician in charge, according to published practice guidelines [2].

Hemodynamic management

Arterial and central venous blood pressures were continuously monitored, by using arterial femoral and jugular vein catheters, respectively, connected to Intellivue MP40 monitor equipped with the PiCCO® technology module (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). Cardiac output was assessed using the PiCCO® device, calibrated with the transpulmonary thermodilution technique, using a triplicate intravenous infusion of 15 mL cold serum saline, immediately before the IHD session. Cardiac output was then continuously monitored using pulse contour analysis with the PiCCO® device during the sessions, using the pre-IHD thermodilution cardiac output value for calibration.

Mean arterial pressure (MAP) was targeted between 65 and 75 mm Hg in patients under vasopressor therapy. Hypotension was defined as the first occurrence of MAP below 65 mm Hg during the session. Once hypotension occurred, a PLR test was performed from the supine position by lifting the lower limbs at 45° for 1 minute. The test was also performed before the initiation of the IHD session. Preload dependence was deemed present if stroke volume increased by at least 10 % during the PLR. The physician response to preload-dependent hypotension, regarding fluid administration, reassessment of water balance or IHD session duration, was not protocolized.

Data collection

The following variables were recorded at inclusion: demographic and anthropometric data, time of ICU admission, admission category, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II [17] and reason for PiCCO® monitoring.

The following variables were recorded at IHD session onset: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [18], heart rate, MAP, central venous pressure (CVP), cardiac index, extravascular lung water index, pulmonary vascular permeability index (PVPI), vasopressor administration and dose, inotrope administration, arterial lactate, need for mechanical ventilation and IHD settings.

End points

Primary end points were the prevalence of hypotension and hypotension associated with preload dependence as assessed by passive leg raising, respectively.

Secondary end points were the identification of risk factors for both hypotension and hypotension related to preload dependence, and the diagnostic performance of variables associated with hypotension related to preload dependence during IHD.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R software [19]. A *p* value below 0.05 was chosen for statistical significance. The statistical unit was the IHD session. Power of the study was computed using the normal approximation confidence interval method [20]. We calculated that with a sample size of at least 96 IHD sessions, the study would provide at worst a ±10 % precision in the 95 % confidence interval of the prevalence of hypotension and hypotension related to preload dependence during IHD. Medians and interquartile ranges were reported for continuous variables, and counts in each category with corresponding percentages are given for categorical variables. Ninety-five percent confidence intervals (CI_{95%}) for proportions were calculated using the Wilson score test.

Since some patients were studied during several IHD sessions, quantitative variables were compared between groups of sessions (with hypotension vs. without hypotension,

and with hypotension and preload dependence vs. with hypotension without preload dependence) with a linear mixed model, using group as variable with a fixed effect, and patient as variable with a random effect [21]. Qualitative variables were compared similarly with a mixed logistic regression model, using patient as variable with a random effect.

Quantitative and qualitative variables associated with hypotension with a *p* value below 0.1 in univariate analysis (using a mixed logistic regression model with patient as variable with a random effect) were selected for inclusion in a multivariable mixed logistic regression model, using backward stepwise descending selection [22]. Low prevalence of hypotension with preload dependence precluded the use of a multivariate logistic regression model.

Diagnostic performance of variables associated with preload-dependent hypotension was tested by computation of the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve [23]. The optimal cutoff values were computed using the Youden J statistic method [24].

Results

Population

During the study inclusion period, 1462 patients were admitted to the ICU, and 47 (median age 69 [63–78] years) were included in the study (see Additional file 1). Median SAPS II score was 53 [39–61], 32 patients were male (68 %), and 45 patients (96 %) were admitted with a medical admission category. Justification for PiCCO® monitoring was septic shock in 26 patients (55 %), cardiogenic shock in 10 patients (21 %), hemorrhagic shock in 4 patients (9 %), non-septic vasoplegic shock in 4 patients (9 %) and other shocks in 3 patients (6 %). Patients' characteristics at the onset of IHD session are reported in Table 1.

IHD sessions

One hundred and seven IHD sessions were studied. Median number of IHD sessions per patient was three [2–5]. Twenty-seven patients underwent two or more IHD sessions. Details regarding IHD sessions are reported in Table 2. Missing values for each variable are reported in Additional file 2. Compliance to practice guidelines [2] to prevent hemodynamic instability during IHD sessions was high (see Additional file 3).

Hypotension

Hypotension was observed during 61 (57 %, CI_{95%}: 47–66 %) IHD sessions (Fig. 1), with a median time from IHD session onset of 35 [15–95] minutes. Effective fluid removal at hypotension onset was 300 [30–950] mL. Comparisons between IHD sessions with hypotension and without hypotension are presented in Table 3.

Table 1 Patients' characteristics at hemodialysis session onset

Characteristics	Overall population
Mechanical ventilation	39 (36 %)
SOFA score	8 [7–11]
Vasopressor administration	53 (50 %)
Vasopressor dose ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	0.00 [0.00–0.15]
Inotropes administration	9 (8 %)
Arterial lactate (mmol.L^{-1})	1.4 [1.1–1.8]
Elevated lactates above upper laboratory limit (2.2 mmol.L^{-1})	14 (13 %)
Heart rate (min^{-1})	90 [80–98]
Mean arterial pressure (mm Hg)	75 [68–80]
Mean arterial pressure below 65 mm Hg	8 (7 %)
Central venous pressure (mm Hg)	8 [6–12]
Cardiac index ($\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$)	3.5 [2.9–4.0]
Indexed systemic vascular resistance (dyne.s.cm^{-5})	1525 [1324–1864]
Extravascular lung water (mL.kg^{-1} PBW)	7.9 [6.0–9.9]
Extravascular lung water $> 7 \text{ mL.kg}^{-1}$ PBW	64 (60 %)
Pulmonary vascular permeability index	1.6 [1.3–2.0]

Data are median [first quartile – third quartile] or number of sessions (percentage of the total number of sessions studied)
PBW predicted body weight, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment score

In sessions complicated by at least one hypotensive episode, SOFA score was significantly higher (10 [8–11] vs. 7 [6–9], $p = 0.008$), and mean arterial pressure at IHD session onset was significantly lower (72 mm Hg [67–79] vs. 78 mm Hg [71–83], $p < 0.01$), as compared to sessions without hypotensive episode. The prevalence of preload dependence at IHD onset did not differ between hypotensive and non-hypotensive sessions (Table 3). Vasopressor dose, other hemodynamic parameters and IHD settings

Table 2 Characteristics of intermittent hemodialysis sessions

Characteristics	Overall population
Number of IHD sessions	107
Number of IHD sessions per patient	3 [2–5]
Time between ICU admission and first IHD session (days)	18 [10–30]
Duration of IHD sessions (min)	240 [240–245]
Total fluid removal per session (mL)	2620 [1990–3240]
Fluid removal per hour (mL.H^{-1})	655 [453–824]
Dialyzer blood flow rate at IHD session onset (mL.min^{-1})	250 [250–272]
Dialysate flow rate at IHD session onset (mL.min^{-1})	500 [500–625]
Dialysate temperature at IHD session onset ($^{\circ}\text{C}$)	36 [36–36]
Dialysate sodium concentration at IHD session onset (mmol.L^{-1})	145 [144–150]

Data are medians [first quartile – third quartile]
IHD intermittent hemodialysis

were not statistically different between hypotensive and non-hypotensive sessions (Table 3).

We performed a multivariate analysis of variables associated with hypotension during IHD sessions, using the following variables (see Additional file 4): time between ICU admission and IHD session, SOFA score, inotrope administration at IHD session onset, MAP at IHD session onset, and sodium conductivity at IHD session onset. SOFA score, time between ICU admission and IHD session, MAP and inotrope administration at IHD session onset were significantly and independently associated with hypotension status during IHD sessions (Table 4).

Hypotension with preload dependence

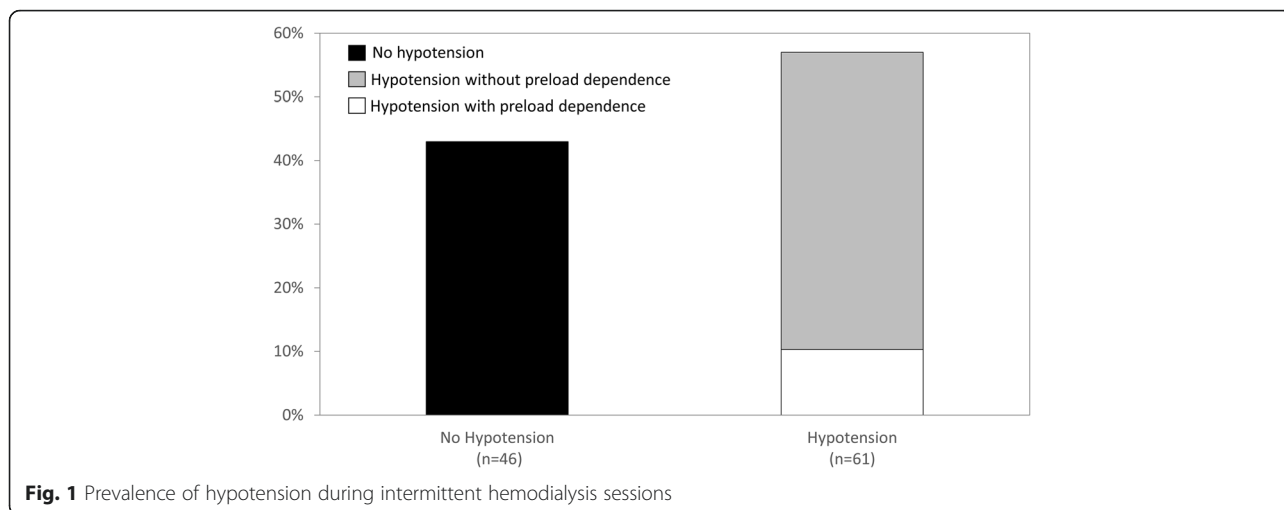
Two sessions were not assessed for preload dependence during hypotension and were therefore excluded from subsequent analysis. Hypotension associated with preload dependence was observed in 11 IHD sessions (19 %, $\text{CI}_{95\%}$: 10–31 % of sessions with hypotension). Comparisons in patients' characteristics and IHD settings associated with preload- and non-preload-dependent hypotension are available in Table 5.

In the preload-dependent hypotensive group, SAPS II score was significantly lower, while heart rate, PVPI, dialysate sodium concentration at IHD session onset were significantly higher, and mechanical ventilation was significantly more frequent (73 % vs. 27 %, $p = 0.01$). Among these variables, ROC curve analysis identified PVPI at IHD onset and mechanical ventilation as the only variables with significant diagnostic performance, as assessed by their AUC significantly different from 0.5 (Table 6). A $\text{PVPI} \geq 1.6$ at IHD session onset predicted occurrence of hypotension associated with preload dependence during IHD with a sensitivity of 91 % ($\text{CI}_{95\%}$: 59–100 %), and a specificity of 53 % ($\text{CI}_{95\%}$: 42–63 %).

Both groups also differed at hypotension onset regarding continuous cardiac index variation from IHD onset, with a significantly greater decrease in the preload-dependent group (-25% [-33% to -5%] vs. -3% [-16% to 3%], $p < 0.02$, Fig. 2).

Discussion

This study is the first to assess the prevalence of preload dependence during IHD in the ICU. The main findings are that (1) the majority of first hypotension episodes occurring during IHD are not related to preload dependence and hence to fluid removal by IHD; (2) hypotension during IHD is unrelated to dialysis settings when ICU dedicated practice guidelines to prevent hemodynamic instability are applied, and is mainly related to preexistent cardiovascular and organ dysfunction; (3) high PVPI and mechanical ventilation are risk factors for preload dependence-related hypotension during IHD and



may prompt, if identified at IHD onset, reduction of planned fluid removal during the session, or increased session duration.

Statistical methodology

The use of IHD session as a statistical unit (and not patient) was purposely chosen, in accordance with the study aim (prevalence of hypotension during IHD sessions), and in line with previous studies addressing hypotension during IHD [3, 5, 6]. As a consequence, it was possible to obtain multiple measurements per patient, leading to the choice of mixed effects statistical modeling, which allows accurate analysis of unbalanced repeated measures data [25], since correlation between repeated observations is taken into account by the model.

Hypotension during IHD sessions

Hypotensive episodes were present in 57 % of IHD sessions in the present study, a rate in the upper range of previous ICU studies, having documented hypotension rates ranging from 17 to 56 % [2–6]. As compared to those studies, the present study is characterized by a higher prevalence of patients requiring vasopressors, similar SAPS II scores, and a lower percentage of patients requiring mechanical ventilation (see Additional file 5). While dissimilarities in case mix or dialysis settings between studies may explain this difference, heterogeneity between studies regarding the criteria defining hypotension may also be an alternative explanation (see Additional file 5), since there is no universally accepted standard to define hemodynamic instability during IHD in the ICU. However, despite differences in study settings, the present study identified similar independent risk factors for hypotension during IHD (e.g., lower arterial blood pressure at IHD onset and SOFA score [3]), confirming that patient-related factors of organ dysfunction are strongly associated

with cardiovascular tolerance of IHD sessions. The association between time between ICU admission and IHD session and hypotension occurrence (higher time lag being identified as associated with less hypotension by an odds ratio significantly lower than 1) may be viewed as an incentive to favor continuous renal replacement therapy techniques at the initial phase of ICU stay, in line with current recommendations suggesting the use of this technique for hemodynamically unstable patients [1].

The protective role of cardiac inotrope regarding hypotension occurrence is unclear, and could be related to a specific subset of cardiac patients (although non-identified in our population analysis), or a direct effect of this drug preventing low cardiac output. Conversely and in accordance with a recent study [3], we were unable to identify any association between hypotension occurrence during IHD and IHD settings. This may be a consequence of a strong adherence to IHD practice guidelines aiming to improve IHD hemodynamic tolerance [2] in both studies.

Association between hypotension and preload dependence during IHD sessions

The most striking result of this study is that a very limited proportion of hypotensive patients had a positive response to the PLR test and hence were deemed preload dependent (19 % of first hypotensive episodes), suggesting that the vast majority of first hypotensive episodes during IHD are not related to hypovolemia. We were unable to compare this finding with others, due to the lack of previously published studies on that matter. Our data suggests that the main cause of hypotension during IHD in our study is an alteration in the vasomotor tone, since median change from pre-IHD value in continuous cardiac index was close to

Table 3 Comparisons between hemodialysis sessions with and without hypotension

Characteristics	No hypotension during session (n = 46)	Hypotension during session (n = 61)
Age	70 [64–79]	67 [58–78]
Male gender	38 (83 %)	47 (77 %)
SAPS II	53 [40–62]	53 [37–60]
Reasons for PiCCO® monitoring		
• Septic shock	30 (65 %)	34 (56 %)
• Cardiogenic shock	7 (15 %)	10 (16 %)
• Other	9 (20 %)	17 (28 %)
Time between ICU admission and IHD session (day)	20 [12–34]	16 [9–29]
SOFA score at the day of IHD session	7 [6–9]	10 [8–11] [†]
Mechanical ventilation at IHD session onset	18 (39 %)	21 (34 %)
Inotrope at IHD session onset	7 (15 %)	2 (3 %)
Vasopressor at IHD session onset	20 (43 %)	33 (54 %)
Vasopressor dose at IHD session onset ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0 [0–0.10]	0.04 [0–0.19]
Heart rate at IHD session onset (min^{-1})	89 [80–98]	90 [81–98]
MAP at IHD session onset (mm Hg)	78 [71–83]	72 [67–79] [†]
CVP at IHD session onset (mm Hg)	9 [7–13]	8 [5–11]
CI at IHD session onset ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$)	3.7 [3.0–3.9]	3.4 [2.8–4.0]
ISVR at IHD session onset ($\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)	1561 [1366–1907]	1501 [1262–1764]
EVLWI at IHD session onset ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{PBW}$)	8.2 [6.1–10.9]	7.7 [6.0–9.7]
PVPI at IHD session onset	1.5 [1.2–2.0]	1.6 [1.4–2.0]
Preload dependence at IHD session onset	1 (2 %)	4 (7 %)
Arterial lactates ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.4 [1.1–1.8]	1.4 [1.1–1.8]
Elevated lactates above upper laboratory limit ($2.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4 (9 %)	10 (16 %)
Duration of IHD sessions (min)	240 [240–240]	240 [240–250]
Total fluid removal during IHD session (mL)	3000 [2162–3370]	2400 [1670–3200]
Fluid removal per hour during IHD session ($\text{mL}\cdot\text{H}^{-1}$)	756 [541–820]	575 [400–829]
Dialyzer blood flow rate at IHD session onset ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)	250 [250–270]	250 [250–275]
Dialysate flow at IHD session onset ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	500 [500–600]	500 [500–700]
Dialysate temperature at IHD session onset ($^{\circ}\text{C}$)	36 [36–36]	36 [36–36]
Dialysate sodium concentration at IHD session onset ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	145 [141–148]	145 [145–150]

Data are medians [first quartile – third quartile] or number (percentage)

CI cardiac index, CVP central venous pressure, MAP mean arterial pressure, EVLWI extravascular lung water, IHD intermittent hemodialysis, ISVR indexed systemic vascular resistance, PBW predicted body weight, PVPI pulmonary vascular permeability index, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

[†] $p < 0.05$ between groups

zero during hypotension in the non-preload-dependent hypotension group. Conversely and accordingly with the Franck-Starling mechanism, median change in continuous cardiac index between pre-IHD and hypotension significantly shifted toward more negative values in the preload-dependent group as compared to the non-preload-dependent group (Fig. 2).

Among the five clinical variables associated with preload dependence-related hypotension, our analysis suggests that only PVPI at IHD onset and mechanical ventilation

have useful diagnostic performance to identify at-risk patients at IHD onset, although the lack of multivariate analysis precludes any strong inference regarding these variables. High PVPI and a larger proportion of patients under mechanical ventilation may be related to increased risk of preload dependence hypotension by (1) respectively promoting increased plasma capillary leak in the pulmonary vasculature and (2) cardiopulmonary interaction by alteration of systemic venous return. Increased heart rate at IHD onset in the preload-dependent hypotension group

Table 4 Risk factors associated with at least one hypotensive episode retained in the multivariable model

Risk factor	Odds ratio	CI _{95%} of odds ratio	p value
SOFA score, per one point increment	1.34	1.13–1.76	<0.01
MAP at IHD session onset, per one mm Hg increment	0.93	0.84–0.98	0.03
Inotrope at IHD session onset			0.04
• No [†]	1		
• Yes	0.13	0.00–0.76	
Time between ICU admission and IHD session (day), per one point increment	0.96	0.91–0.99	0.04

CI_{95%} 95 % confidence interval, IHD intermittent hemodialysis ICU intensive care unit, MAP mean arterial pressure, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

[†]No inotrope at IHD onset was the reference

could be related to preexistent hypovolemia, although the lack of significant difference in the proportion of preload-dependent patients at IHD onset strongly argues against this hypothesis. The relationship between increased dialysate sodium concentration and preload dependence-related hypotension is unclear, as this should promote interstitium-to-plasma water transfer and increase IHD hemodynamic tolerance [2]. The association between lower SAPS II and occurrence of preload dependence-related hypotension is also unclear.

Limitations

Some limitations of the present study should be acknowledged. First, the single-center nature of this study could limit its generalizability, as patient case mix, selection of a subgroup of patients monitored by the PiCCO[®] device, local practice of using IHD as a second-line modality following continuous renal replacement therapy techniques after improvement of hemodynamic status [1], or main end point restricted to the first episode of hypotension, are center or study specific. Nevertheless, the strong adherence to practice guidelines aiming to limit hemodynamic instability during IHD sessions [2] ensures that IHD management of study patients reflects general practice, although a selection bias cannot be ruled out.

Second, the lack of significant difference regarding effective fluid removal by IHD between hypotensive episodes related or unrelated to preload dependence could have been related to a reevaluation of planned fluid removal by the physician in charge during IHD, in relation with hemodynamic instability. However, similar results were obtained using planned fluid removal (data not shown).

Third, PLR was performed from the supine position, while one study suggested that starting from the semi-recumbent position increases the diagnosis performance of the PLR test [26], since it may mobilize venous blood from the splanchnic compartment in addition to venous blood from the lower limbs. However, this study [26] was restricted to volume-responder patients, and respective

sensitivity and specificity of both tests could not be computed. To the contrary, a meta-analysis of 23 studies did not find any effect of the starting position on diagnosis accuracy of the PLR test [27]. However, assuming a conservative assumption of a lower sensitivity of the PLR test performed from the supine position (although not identified by meta-analysis), we cannot rule out that the prevalence of preload dependence was underestimated in the present study.

Four, due to the non-interventional nature of the study, we are unable to conclude regarding the effect of therapeutic interventions after hypotension onset (e.g., of change in fluid removal settings, fluid administration, vasopressor change...), and their effect on the PLR test result.

Five, cardiac index was not assessed by the thermodilution technique during hypotension, but solely by pulse contour analysis, whose reliability may be altered by acute changes in the vasomotor tone. However, it was previously shown in 32 patients [28] that the accuracy of continuous cardiac output assessed by the PiCCO[®] device remained clinically acceptable within 1 hour of the calibration procedure (percentage error lower than 30 %) despite significant change in the vascular tone (as defined by a greater than 15 % variation in systemic vascular resistance). Therefore, the short delay between PiCCO[®] calibration and hypotension occurrence (35 [15–95] min) in the present study and significant decrease in cardiac index during preload-dependent hypotension as predicted by the Franck-Starling mechanism, favors the reliability of the measurement in most patients.

Six, the relatively low number of preload dependence-associated hypotension episodes in this study weakens the relevance of associated variables as it prevented multivariate analysis of variables associated with preload-dependent hypotension.

Clinical implications

The low percentage of preload dependence-related hypotension, should it be confirmed in a wider ICU

Table 5 Characteristics of hypotensive episodes with and without preload dependence

Characteristics	Hypotension without preload dependence (n = 48)	Hypotension with preload dependence (n = 11)
Age	70 [58–78]	64 [59–69]
Male gender	38 (79 %)	7 (64 %)
SAPS II	54 [37–60]	49 [41–55] [†]
Reasons for PICCO® monitoring		
• Septic shock	25 (52 %)	8 (73 %)
• Cardiogenic shock	8 (17 %)	2 (18 %)
• Other	15 (31 %)	1 (9 %)
Time between ICU admission and IHD session (day)	18 [10–30]	9 [6–15]
SOFA score at the day of IHD session	9 [7–11]	10 [9–10]
Mechanical ventilation at IHD session onset	13 (27 %)	8 (73 %) [†]
Inotrope at IHD session onset	1 (2 %)	1 (9 %)
Vasopressor at IHD session onset	25 (52 %)	7 (64 %)
Vasopressor dose at IHD session onset ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0.04 [0–0.19]	0.01 [0–0.13]
Heart rate at IHD session onset (min^{-1})	88 [79–96]	92 [83–108] [†]
MAP at IHD session onset (mm Hg)	70 [66–77]	72 [72–80]
CVP at IHD session onset (mm Hg)	8 [5–11]	8 [6–10]
CI at IHD session onset ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$)	3.4 [2.8–3.9]	3.6 [3.2–4.1]
ISVR at IHD session onset ($\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)	1497 [1294–1711]	1440 [1160–1636]
EVLWI at IHD session onset ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ PBW)	8.8 [6.5–12.7]	10.9 [9.0–12.4]
PVPI at IHD session onset	1.5 [1.3–1.9]	2.0 [1.6–2.0] [†]
Preload dependence at IHD session onset	3 (6 %)	1 (9 %)
Arterial lactates ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.3 [1.1–1.6]	1.5 [1.4–1.9]
Elevated lactates above upper laboratory limit ($2.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	8 (17 %)	1 (9 %)
Duration of IHD sessions (min)	240 [240–250]	228 [228–240]
Total fluid removal during IHD session (mL)	2580 [1738–3400]	2250 [390–2990]
Fluid removal during IHD session ($\text{mL}\cdot\text{H}^{-1}$)	576 [411–748]	562 [95–748]
Dialyzer blood flow rate at IHD session onset ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)	250 [250–271]	250 [250–295]
Dialysate flow at IHD session onset ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	500 [500–700]	700 [500–700]
Dialysate temperature at IHD session onset ($^{\circ}\text{C}$)	36 [36–36]	36 [36–36]
Dialysate sodium concentration at IHD session onset ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	145 [144–149]	150 [145–150] [†]
Time between IHD session onset and hypotension (min)	30 [14–94]	60 [25–135]
Cumulative fluid removal at time of hypotension (mL)	265 [10–825]	300 [70–1195]

Data are medians [first quartile – third quartile] or number (percentage)

CI cardiac index, CVP central venous pressure, EVLWI extravascular lung water, IHD intermittent hemodialysis, ISVR indexed systemic vascular resistance, MAP mean arterial pressure, PBW predicted body weight, PVPI pulmonary vascular permeability index, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

[†] $p < 0.05$ between groups

setting, suggests that hypotension occurring during IHD sessions should not systematically lead to discontinuation of fluid removal, but prompt hemodynamic evaluation of cardiovascular status. This should be achieved by using a hemodynamic device which can reliably classify patients regarding their preload dependence status (e.g., echocardiography, esophageal Doppler, or other

cardiac output monitors with the ability to provide real-time measurement of cardiac output during a PLR maneuver [29]...). Furthermore, the high sensitivity of the PVPI at IHD onset to predict occurrence of preload dependence-related hypotension may help to identify at-risk patients and may prompt downward revision of the total planned fluid removal during the IHD

Table 6 Diagnostic performance of parameters associated with preload dependence-related hypotension in univariate analysis

Parameter	AUC [CI _{95%}]	Optimal cutoff	Se [CI _{95%}]	Sp [CI _{95%}]	FP	FN	PPV	NPV	PLR	NLR	Youden index
PVPI at IHD onset	0.68 [†] [0.53–0.83]	1.6	0.91 [0.59–1.00]	0.53 [0.42–0.63]	42	1	0.19	0.98	1.93	0.17	0.44
Mechanical ventilation at IHD onset	0.69 [†] [0.54–0.85]	NA	0.64 [0.32–0.88]	0.75 [0.65–0.83]	24	4	0.23	0.95	2.55	0.15	0.39
HR at IHD onset (min ⁻¹)	0.60 [0.38–0.81]	105	0.36 [0.11–0.69]	0.91 [0.83–0.96]	9	7	0.31	0.93	3.88	0.70	0.27
Dialysate sodium concentration at IHD onset (mmol.L ⁻¹)	0.63 [0.45–0.81]	145	0.82 [0.48–0.98]	0.45 [0.45–0.55]	53	2	0.15	0.96	1.48	0.41	0.27
SAPS II	0.46 [0.30–0.62]	38	0.91 [0.59–1.00]	0.27 [0.19–0.37]	53	2	0.13	0.96	1.24	0.34	0.18

AUC area under the curve, CI_{95%} 95 % confidence interval, FP false positive, FN false negative, HR heart rate, NA not applicable, NLR negative likelihood ratio, NPV negative predictive value, PLR positive likelihood ratio, PPV positive predictive value, PVPI pulmonary vascular permeability index, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, Se sensitivity, Sp specificity

[†]Area under the curve significantly different from 0.5

session, or an increase in IHD session duration. This should obviously be confirmed in future studies, before implementation in the clinical setting.

Conclusions

In the context of our center, the majority of hypotensive episodes occurring during intermittent hemodialysis are unrelated to preload dependence and should not necessarily lead to reduction of fluid removal by hemodialysis, but should prompt hemodynamic evaluation of cardiovascular

status to reliably classify patients regarding their preload dependence status. Lower arterial pressure at dialysis onset, higher SOFA score, and shorter time lag between ICU admission and IHD session are the main risk factors for hypotension during IHD, while high PVPI at dialysis onset and mechanical ventilation are risk factors for preload dependence-related hypotension during IHD and may prompt, if identified at IHD onset, reduction of planned fluid removal during the session, or an increase in session duration.

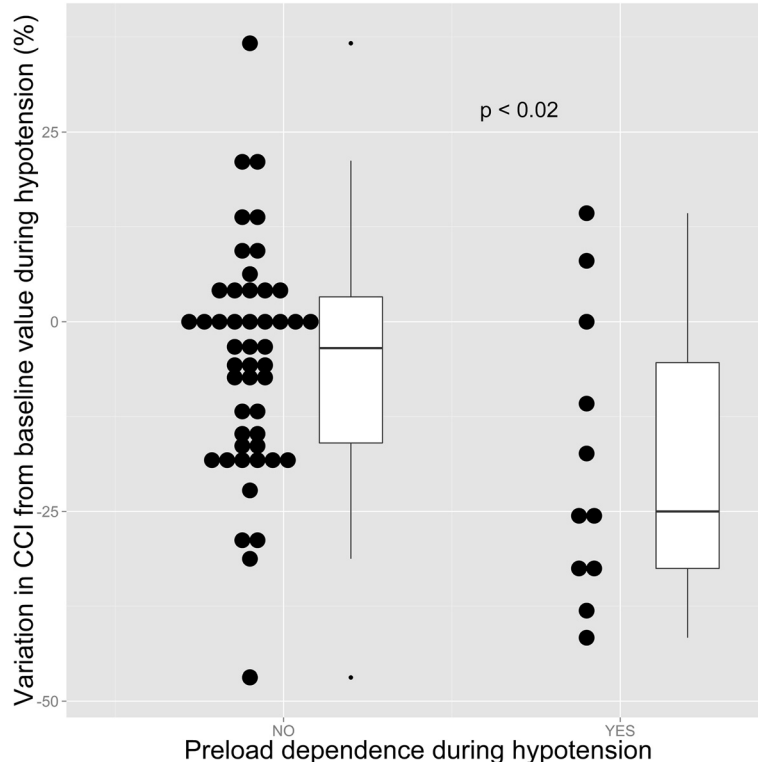


Fig. 2 Variation of CCI from baseline value during hypotension as a function of preload dependence status. Black circles are individual values. CCI continuous cardiac index

Key messages

- Lower arterial pressure at dialysis onset, higher SOFA score, and shorter time lag between ICU admission and IHD session are the main risk factors for hypotension during intermittent hemodialysis
- The majority of hypotensive episodes occurring during intermittent hemodialysis are unrelated to preload dependence and should not necessarily lead to reduction of fluid removal by hemodialysis.
- Identified risk factors for preload dependence-associated hypotension during IHD are high pulmonary vascular permeability index at hemodialysis onset and mechanical ventilation, and may prompt reduction of planned fluid removal during the session, or an increase in session duration.

Additional files

Additional file 1: Study flow chart. Description of data: study flow chart. (PDF 145 kb)

Additional file 2: Missing values for each studied variable.

Description of data: proportions are computed with either total number of patients (n = 47), total number of hypotensive episodes (n = 61) or total number of IHD sessions (n = 107), as needed. (PDF 111 kb)

Additional file 3: Compliance to practice guidelines of intermittent hemodialysis in intensive care units. Description of data: compliance to practice guidelines of intermittent hemodialysis in intensive care units according to reference [2]. Data are number of sessions (percentage of the total number of sessions studied). (PDF 422 kb)

Additional file 4: Univariate analysis of risk factors associated with at least one hypotensive episode. Description of data: univariate analysis of risk factors associated with at least one hypotensive episode. (PDF 305 kb)

Additional file 5: Hypotension rates during intermittent hemodialysis in intensive care units in published studies. Description of data: hypotension rates during intermittent hemodialysis in intensive care units in published studies. (PDF 113 kb)

Abbreviations

AUC: Area under the curve; CI_{95%}: 95 % Confidence interval; CVP: Central venous pressure; ICU: Intensive care unit; IHD: Intermittent hemodialysis; MAP: Mean arterial pressure; PLR: Passive leg raising; PVPI: Pulmonary vascular permeability index; ROC: Receiver operating characteristic; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

LB made substantial contributions to the study design, analysis, and interpretation of data; drafted the manuscript; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. FB made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. HY made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be

published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. FG made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. VL made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. RT made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. SD made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. ASC made substantial contributions to acquisition and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. CG made substantial contributions to the study design, analysis, and interpretation of data; revised the manuscript for important intellectual content; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. JCR made substantial contributions to the study design, analysis, and interpretation of data; drafted the manuscript; approved the version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

We wish to thank the following nurses of our ICU whose help was invaluable to conduct the study: P. Couder, X. Forel, T. Garofalo, T. Martinez, A. Saez, V. Urréa, and M. Wilki.

Author details

¹Service de Réanimation Médicale, Hôpital De La Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France. ²Faculté de médecine Lyon-Est, Université de Lyon, Université Lyon 1, 92 Rue Pasteur, 69007 Lyon, France. ³Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), INSERM 955 Eq13, Faculté de Médecine de Créteil, 8, rue du Général Sarraill, 94010 Créteil, France. ⁴CREATIS, CNRS UMR 5220, INSERM 1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, 7 avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne, France.

Received: 30 November 2015 Accepted: 11 February 2016

Published online: 23 February 2016

References

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
2. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:197–202.
3. du Cheyron D, Terzi N, Seguin A, Valette X, Prevost F, Ramackers M, et al. Use of online blood volume and blood temperature monitoring during haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a single-centre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:430–7.
4. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006;368:379–85.

5. Tonelli M, Astephan P, Andreou P, Beed S, Lundrigan P, Jindal K. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1075–80.
6. du Cheyron D, Lucidarme O, Terzi N, Charbonneau P. Blood volume- and blood temperature-controlled hemodialysis in critically ill patients: a 6-month, case-matched, open-label study. *Blood Purif.* 2010;29:245–51.
7. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med.* 2009;24:35–46.
8. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* 2005;128:3098–108.
9. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest.* 1990;97:1176–80.
10. Kinet JP, Soyeur D, Balland N, Saint-Remy M, Collignon P, Godon JP. Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int.* 1982;21:868–76.
11. Schortgen F. Hypotension during intermittent hemodialysis: new insights into an old problem. *Intensive Care Med.* 2003;29:1645–9.
12. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991;39:233–46.
13. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis.* 2001;38 Suppl 4:S11–17.
14. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121:2000–8.
15. Pinsky MR. Functional haemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:288–93.
16. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36:1475–83.
17. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957–63.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca 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;22:707–10.
19. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
20. Wiegand H. Survey sampling. *Biom Z.* 1968;10:88–9.
21. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team. Linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1-124. 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>.
22. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.1-7. 2014. Available at: <http://cran.r-project.org/package=lme4>.
23. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011;12:77.
24. López-Ratón M, Rodríguez-Alvarez MX, Cadarso-Suárez C, Gude-Sampedro F. OptimalCutpoints: an R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. *J Stat Softw.* 2014;61:1–36.
25. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med.* 1997;16:2349–80.
26. Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009;35:85–90.
27. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, Groeneveld AB. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med.* 2016; doi: 10.1097/CCM.0000000000001556
28. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med.* 2008;36:434–40.
29. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:177–85.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



DISCUSSION

Nos résultats montrent, dans le contexte de notre centre, que 1- l'hypotension per-dialytique en réanimation n'est associée à une précharge dépendance que dans un cas sur cinq ; 2- l'hypotension per-dialytique complique plus de 50% des séances d'HDI malgré l'application des recommandations de bonnes pratiques publiées ; 3- les paramètres associés à une hypotension avec précharge dépendance sont la ventilation mécanique et un index de perméabilité vasculaire pulmonaire supérieur à 1,6 en début de séance.

Hypotension au cours de l'hémodialyse intermittente

Nous avons observé une prévalence relativement élevée de la survenue d'une hypotension au cours des séances d'HDI comparativement aux études précédemment publiées (3, 9-12). Dans notre étude, les patients inclus avaient des scores de gravité comparables, nécessitaient plus souvent des amines vasopressives et moins souvent un support ventilatoire.

En dehors de différences de population et d'hétérogénéité d'application des recommandations de bonnes pratiques, il est possible que cette différence de prévalence soit liée à la définition de l'hypotension dans ces études. Cependant, notre étude identifie des facteurs comparables associés à la survenue d'une hypotension (score SOFA [annexe 1], pression artérielle moyenne basse à l'initiation de la séance d'HDI) (12). De plus, nous identifions comme facteur de mauvaise tolérance hémodynamique de la séance le temps écoulé entre l'admission en réanimation et l'initiation de l'HDI, une durée plus courte étant associée à une augmentation du risque d'hypotension. Ceci réaffirme les recommandations actuelles qui proposent l'utilisation des techniques continues d'épuration extra-rénale lors de la prise en charge initiale des patients hémodynamiquement instables (2, 5).

Nous avons identifié l'administration d'inotropes cardiaques comme facteur protecteur de la survenue d'une hypotension, bien que nous n'ayons pu mettre en évidence de lien entre ce paramètre et une cause cardiogénique à la défaillance circulatoire. Il serait donc possible que les inotropes cardiaques préviennent la diminution du débit cardiaque au cours de l'HDI. Par ailleurs, aucun paramètre de réglages de dialyse n'est associé à l'hypotension, ce qui a été retrouvé dans une autre étude récente (12), confirmant l'application et l'adéquation des recommandations de bonnes pratiques en terme de prévention de l'instabilité hémodynamique durant l'HDI (9).

Hypotension précharge-dépendante durant l'hémodialyse intermittente

Le résultat le plus singulier de notre étude est que seulement une hypotension sur cinq était associée à une précharge-dépendance, ce qui suggère qu'une majorité des épisodes hypotensifs en dialyse ne sont pas liés à une hypovolémie induite par la soustraction hydrique. Nous ne pouvons pas malheureusement comparer nos résultats à des études antérieures, du fait de l'absence de données bibliographiques sur ce sujet.

Notre hypothèse est que l'hypotension non associée à une précharge-dépendance est principalement secondaire à un mécanisme vasomoteur, car le débit cardiaque au cours de l'hypotension ne varie pas significativement par rapport à sa valeur en début de séance. De plus, nous retrouvons au cours des hypotensions associées à une précharge dépendance, une diminution significative du débit cardiaque entre le début de la séance et la survenue de l'hypotension, ce qui concorde avec le mécanisme de Franck-Starling. Cependant, la déplétion hydrique horaire (prescrite ou réelle) ne différait pas significativement entre les groupes hypotension avec précharge-dépendance et hypotension sans précharge-dépendance, suggérant que d'autres mécanismes non explorés et non associés à la soustraction hydrique par la dialyse sont impliqués dans la défaillance circulatoire aiguë.

Parmi les cinq paramètres présents à l'initiation de la séance et identifiés en analyse univariée comme associés à la survenue d'une hypotension avec précharge-dépendance, seuls la ventilation mécanique et un PVPI supérieur à 1,6 présentaient des qualités prédictives suffisantes. La ventilation mécanique, par le biais des interactions cardio-pulmonaires, diminue le retour veineux systémique et augmente la post-charge du ventricule droit, amplifiant ainsi la fluctuation du débit cardiaque en cas de précharge-dépendance survenant au cours de la séance d'HDI. Le PVPI reflète la perméabilité capillaire de la circulation pulmonaire (reflet potentiel de celle de la circulation systémique); son augmentation traduit une augmentation de la fuite de plasma vers le tissu interstitiel et donc une situation à risque d'hypovolémie au cours de la séance d'HDI.

La différence de fréquence cardiaque en début de séance entre les groupes de patients avec et sans précharge dépendance lors de l'hypotension pourrait être secondaire à un état hypovolémique précédant la séance. Mais cette hypothèse semble infirmée par l'absence de différence significative du taux de patients répondeurs à l'épreuve de lever de jambe passif au début de la séance d'HDI. Nous identifions aussi une différence de conductivité du sodium prescrite entre les 2 groupes, celle-ci étant plus élevée dans le groupe avec hypotension associée à une précharge-dépendance, alors même qu'il était attendu que ce paramètre jouerait un rôle protecteur sur l'hypovolémie induite par la perte hydrique, en favorisant le transfert d'eau vers le secteur extravasculaire (9). Pour finir, un score IGS2

(annexe 2) significativement plus élevé dans le groupe hypotension non associée à une précharge-dépendance peut être expliqué par une soustraction hydrique limitée par le clinicien en charge du patient, du fait de critères non identifiés de risque d'hypotension per-dialytique en lien avec la gravité clinique.

Limites de l'étude

Des limites inhérentes à cette étude doivent être précisées. De prime abord, le caractère monocentrique de notre étude limite la généralisation de nos résultats à d'autres centres. En effet, nos résultats sont influencés par la sélection des patients porteurs du dispositif PiCCO® lors de la séance d'HDI, par notre habitude d'utilisation de l'HDI comme moyen d'épuration extra-rénale de deuxième ligne chez les patients hémodynamiquement stabilisés, ou encore par la sélection du premier épisode hypotensif comme critère de jugement principal (éliminant de fait les épisodes ultérieurs). Cependant, la forte adhésion aux recommandations de prescription de l'HDI, ainsi que la gravité et le motif d'admission de nos patients reflètent les pratiques et la population hospitalisée habituellement dans les services de réanimation médicale en France (58).

Nous n'avons pu mettre en évidence de différences de soustraction hydrique par la dialyse entre les séances avec hypotension et précharge-dépendance et celles sans. Ceci pourrait être dû à une réévaluation par le clinicien en charge du patient de la perte hydrique durant la séance, revue à la baisse lors de la survenue de l'hypotension. Cependant, nos résultats restent inchangés lorsque l'analyse est réalisée avec la perte hydrique prescrite en début de séance ou la perte effective.

Le test de précharge-dépendance a été effectué par le test de lever de jambe passif par élévation des jambes du patient à partir du plan horizontal. Une étude récente suggère que la réalisation de ce test en basculant le patient à partir de la position semi-assise augmenterait sa performance diagnostique. Cette supériorité n'a cependant pas été confirmée par une méta-analyse récente portant sur 23 études (17, 21).

Il sera remarqué que durant les épisodes hypotensifs, la mesure de l'index cardiaque n'a pas été à nouveau calibrée par thermodilution transpulmonaire. Une étude portant sur 34 patients a cependant montré que la validité de la mesure de l'IC restait satisfaisante une heure après la calibration initiale malgré des modifications significatives des résistances vasculaires systémiques (52). Dans notre étude, le délai de survenue de l'hypotension était de 35 [15-95] minutes. On peut donc raisonnablement considérer qu'une majorité des valeurs d'index cardiaque mesurés pendant l'hypotension par analyse de l'onde de pouls restent valides ; cela est confirmé indirectement par la documentation d'une baisse

significative de l'IC chez les patients qualifiés « précharge-dépendants », comme attendu par le mécanisme de Franck-Starling.

Sur le plan statistique, le faible nombre de patients avec hypotension et précharge-dépendance a empêché la réalisation d'une analyse multivariée des facteurs associés à celle-ci. De plus, nous avons fait délibérément le choix de la séance d'HDI comme unité statistique, comme cela a déjà été fait dans plusieurs études sur des sujets similaires (10-12). En conséquence, l'analyse de séances répétées chez un nombre restreint de patients a nécessité l'utilisation de modèles mixtes de régression linéaire tels que détaillés dans le paragraphe méthodologie (59).

Implications et applications cliniques

Nos résultats montrent qu'une faible proportion d'hypotensions survenant au cours des séances d'hémodialyse intermittente est associée à une précharge dépendance. Bien qu'aucune étude ne vienne confirmer actuellement nos résultats, ceux-ci suggèrent que toute hypotension per-dialytique ne justifie pas la diminution systématique de la perte de poids mais bien une réévaluation du statut hémodynamique à l'aide d'un dispositif de monitoring du débit cardiaque afin d'estimer de façon satisfaisante la précharge cardiaque.

De plus, l'excellente sensibilité du PVPI et de la ventilation mécanique à l'initiation de la séance pour prédire la survenue d'une hypotension avec précharge-dépendance devrait motiver la réévaluation de la soustraction hydrique ou l'allongement de la durée de la séance.

Nos résultats devront être confirmés par une étude multicentrique de plus grande ampleur avant de les voir appliqués au quotidien en réanimation.

CONCLUSIONS

En réanimation, l'hypotension définie par une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg survient au cours d'une séance de dialyse sur deux, et ceci malgré l'application de recommandations publiées visant à améliorer la tolérance hémodynamique de la dialyse. Les variables associées à la survenue d'une hypotension per-dialytique sont un score SOFA élevé, la précocité de l'initiation de l'hémodialyse intermittente au cours du séjour et une PAM basse à l'initiation de la séance.

Dans notre étude, seulement un cinquième des épisodes hypotensifs survenant au cours de l'hémodialyse intermittente sont associés à une précharge-dépendance. La ventilation mécanique et l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire (PVPI) sont statistiquement associés à celle-ci. Lorsque cet indice de perméabilité est supérieur à 1,6 à l'initiation de la séance, il prédit la survenue d'une hypotension précharge-dépendante avec une sensibilité de 0.91 [0.59-1.00] et une spécificité de 0.53 [0.42-0.63], et semble particulièrement intéressant pour identifier a priori les malades à risque.

Nos résultats suggèrent deux futures pistes à explorer. Premièrement, une majorité des épisodes hypotensifs per-dialytiques en réanimation ne sont pas secondaires à une hypovolémie induite par la déplétion hydrique ; les paramètres hémodynamiques suggèrent que cette insuffisance circulatoire aiguë est principalement liée à une vasoplégie. Deuxièmement, ces conclusions, une fois confirmées par une étude interventionnelle et multicentrique, pourraient modifier les stratégies thérapeutiques lors de la survenue d'une hypotension per-dialytique : en effet, l'arrêt de la soustraction hydrosodée ne semble être adapté que dans l'éventualité d'une hypotension par hypovolémie. En cas de vasoplégie ou de défaillance cardiaque induite par la dialyse, une évaluation hémodynamique durant la séance pourrait motiver l'introduction ou l'augmentation des amines vasomotrices ou des inotropes.

En conclusion, l'hypotension au cours de l'hémodialyse intermittente en réanimation est le plus souvent non hypovolémique et ne devrait pas motiver l'arrêt de la soustraction hydrosodée sans réévaluation hémodynamique préalable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
2. KDIGO guidelines : Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1).
3. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2006;368(9533):379-85.
4. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36(2):610-7.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
6. Bos WJ, Bruin S, van Olden RW, Keur I, Wesseling KH, Westerhof N, et al. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(5):819-26.
7. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):914-20.
8. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):987-97.
9. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):197-202.
10. du Cheyron D, Lucidarme O, Terzi N, Charbonneau P. Blood volume- and blood temperature-controlled hemodialysis in critically ill patients: a 6-month, case-matched, open-label study. *Blood Purif*. 2010;29(3):245-51.
11. Tonelli M, Astephen P, Andreou P, Beed S, Lundrigan P, Jindal K. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(3):1075-80.

12. du Cheyron D, Terzi N, Seguin A, Valette X, Prevost F, Ramakers M, et al. Use of online blood volume and blood temperature monitoring during haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a single-centre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):430-7.
13. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int*. 1991;39(2):233-46.
14. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 4):S11-7.
15. Kinet JP, Soyeur D, Balland N, Saint-Remy M, Collignon P, Godon JP. Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int*. 1982;21(6):868-76.
16. Teboul JL, Monnet X. Prédiction de la réponse à l'expansion volémique chez les patients en ventilation spontanée. *Réanimation*. 2009;18(3):239-45.
17. Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):85-90.
18. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1402-7.
19. Thiel SW, Kollef MH, Isakow W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care*. 2009;13(4):R111.
20. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1475-83.
21. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2016.
22. Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, Maloigne M, Klaghofer R, Genoni M, et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):748-55.
23. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Sugihara M, French C, Stephens D, et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2006;10(6):R174.
24. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;44(6):1000-7.

25. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):512-8.
26. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001;60(3):1154-63.
27. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Alberta Kidney Disease N. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008;299(7):793-805.
28. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1630-7.
29. Rabindranath KS, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3).
30. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(5):875-85.
31. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest*. 2007;132(4):1379-88.
32. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5):3098-108.
33. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest*. 1990;97(5):1176-80.
34. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(5):361-80.
35. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock*. 2015;43(1):68-73.

36. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
37. Compton F, Vogel M, Zidek W, van der Giet M, Westhoff T. Changes in Volumetric Hemodynamic Parameters Induced by Fluid Removal on Hemodialysis in Critically Ill Patients. *Ther Apher Dial.* 2014.
38. Compton F, Hoffmann C, Zidek W, Schmidt S, Schaefer JH. Volumetric hemodynamic parameters to guide fluid removal on hemodialysis in the intensive care unit. *Hemodial Int.* 2007;11(2):231-7.
39. Pathil A, Stremmel W, Schwenger V, Eisenbach C. The influence of haemodialysis on haemodynamic measurements using transpulmonary thermodilution in patients with septic shock: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(1):16-20.
40. Vignon P, Allot V, Lesage J, Martaille JF, Aldigier JC, Francois B, et al. Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care.* 2007;11(2):R43.
41. Allyn J, Allou N, Dib M, Tashk P, Desmard M, Dufour G, et al. Echocardiography to predict tolerance to negative fluid balance in acute respiratory distress syndrome/acute lung injury. *J Crit Care.* 2013;28(6):1006-10.
42. Chimot L, Gacouin A, Nardi N, Gros A, Mascle S, Marque S, et al. Can we predict poor hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis with echocardiography in intensive care patients? *J Ultrasound Med.* 2014;33(12):2145-50.
43. Tanguay TA, Jensen L, Johnston C. Predicting episodes of hypotension by continuous blood volume monitoring among critically ill patients in acute renal failure on intermittent hemodialysis. *Dynamics.* 2007;18(3):19-24.
44. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest.* 2000;117(6):1749-54.
45. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Critical Care Medicine.* 2006;34(2):344-53.
46. National Heart Lung Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.

47. Lira A, Pinsky MR. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intensive Care*. 2014;4:38.
48. Dres M, Teboul JL, Anguel N, Guerin L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising performed before a spontaneous breathing trial predicts weaning-induced cardiac dysfunction. *Intensive Care Med*. 2015;41(3):487-94.
49. Richard JC, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Debord S, Delannoy B, et al. Preload dependence indices to titrate volume expansion during septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19(1):5.
50. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(5):347-53.
51. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Critical Care Medicine*. 1999;27(11):2407-12.
52. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med*. 2008;36(2):434-40.
53. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-815.
54. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8.
55. Pinsky MR. Functional haemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(3):288-93.
56. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1125-32.
57. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1133-8.
58. Annane D, Diehl JL, Drault JN, Farkas JC, Gouello JP, Fourrier F, et al. Démographie et structures des services de réanimation français (hors réanimation chirurgicale): état des lieux. *Réanimation*. 2013;21(S3):540-61.
59. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med*. 1997;16(20):2349-80.

60. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
61. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca 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;22(7):707-10.

ANNEXES DE LA THÈSE

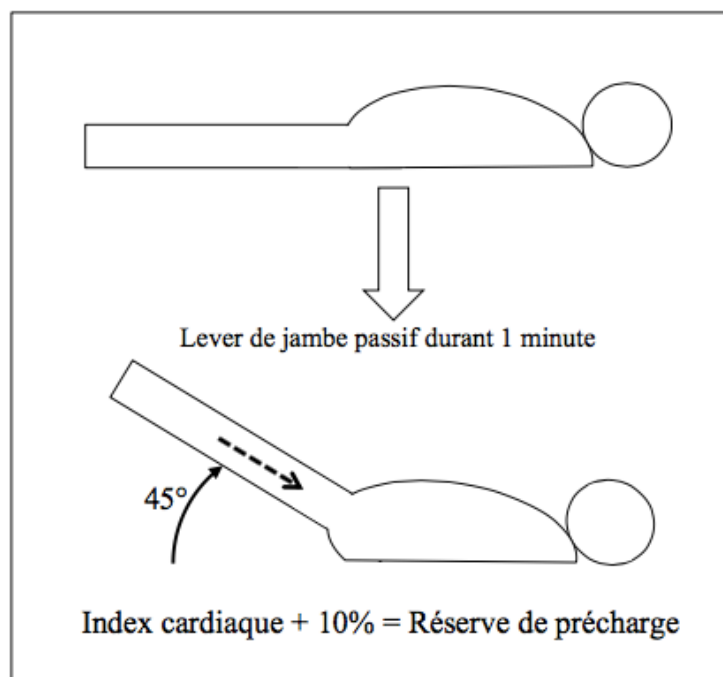


Figure 1. Epreuve de lever de jambe passif

Le position est installée en décubitus dorsal strict (à 0°). L'intervenant réalise alors le lever de jambe passif en élevant les membres inférieurs à 45° du plan horizontal, entraînant ainsi le retour veineux d'environ 300 mL de sang provenant des membres inférieurs. La constatation d'une augmentation de plus de 10% du débit cardiaque signe la précharge dépendance.

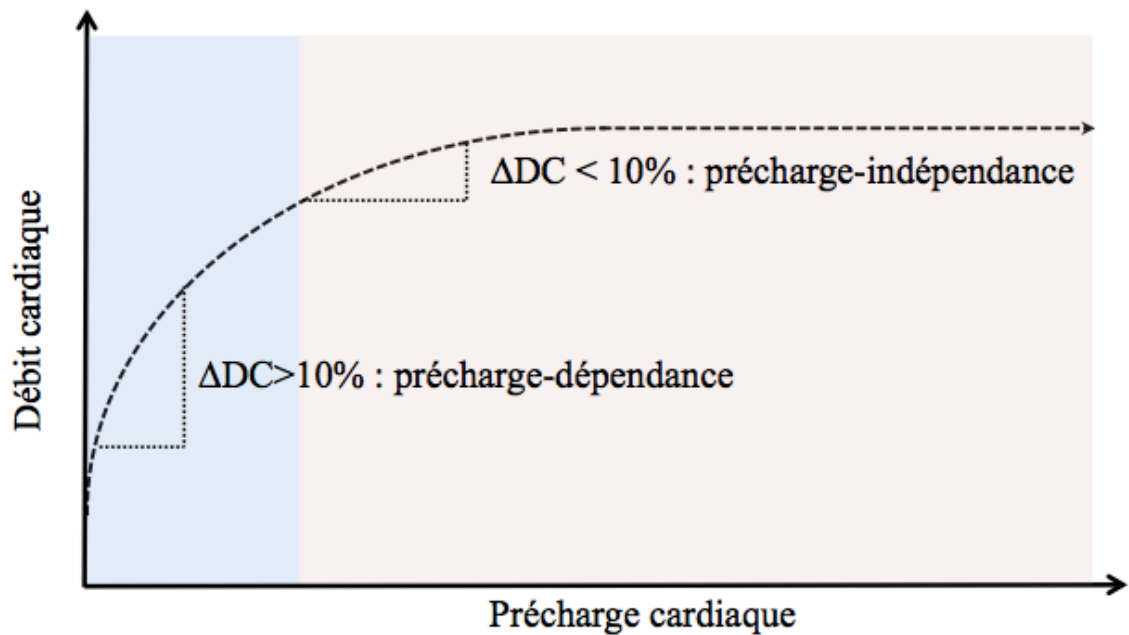


Figure 2 : loi de Franck-Starling.

L'augmentation de la précharge cardiaque entraîne l'augmentation du débit cardiaque (précharge-dépendance) jusqu'à atteindre un plateau au delà duquel l'augmentation de la précharge n'entraîne plus d'augmentation du débit cardiaque (précharge-indépendance).

ΔADC : augmentation du débit cardiaque

Annexe 1. Méthode de calcul automatisée du score IGSII selon Le Gall et al (60).

<http://www.sfar.org/scores/igs2.php>

Annexe 2. Score de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (61)

Organe	Score				
	0	1	2	3	4
<i>Respiratoire : PaO₂/FiO₂</i>	>400	<400	<300	<200 et VM	<100 et VM
<i>Rénal :</i>					
• <i>créatininémie (μmol/L)</i>	<110	110-170	171-299	300-440	>440
• <i>diurèse (mL/j)</i>	-	-	-	<500	<200
<i>Hépatique : bilirubinémie (μmol/L)</i>	<20	20-32	33-101	102-204	>204
<i>Hémodynamique :</i>					
• <i>PAM en mmHg</i>	PAM > 70	PAM < 70	-	-	-
• <i>amines (μg/kg/min)</i>	-	-	DOB	NAD<0,1	NAD>0,1
<i>Hématologique : plaquettes (G/L)</i>	>150	<150	<100	<50	<20
<i>Neurologique : GCS</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6

Les valeurs retenues pour le calcul du score sont celles les plus péjoratives au cours des dernières 24 heures.

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; PAM : pression artérielle moyenne ; GCS : Glasgow Coma Scale ; VM : ventilation mécanique ; DOB : dobutamine ; NAD : noradrénaline

Annexe 3. Classification KDIGO de l'insuffisance rénale aiguë (AKI) (2)

Stade	Paramètres	Diurèse
1	× 1,5 à 1,9 fois la créatinine de base ou ≥ 26,5 µmol/L en 48h	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12h
2	× 2,0 à 2,9 fois la créatinine de base	< 0,5 mL/kg/h pendant plus de 12h
3	× 3,0 fois la créatinine de base ou ≥ 353 µmol/L ou <u>épuration extra-rénale</u>	< 0,3 mL/kg/h pendant plus de 24h ou <u>anurie</u> pendant plus de 12h

AKI : *acute kidney injury*

Annexe 4. Valeurs normales des mesures hémodynamiques obtenues à l'aide du dispositif PiCCO® (site du fabricant : <http://www.pulsion.com>)

Variable	Unité	Valeurs normales
<i>Index cardiaque</i>	L/min/m ²	3,5 à 5,0
<i>Volume d'éjection systolique indexé</i>	mL/m ²	40 à 60
<i>Eau pulmonaire extravasculaire indexée</i>	mL/kg	< 7,0
<i>Index de perméabilité vasculaire pulmonaire</i>	-	1,0 à 3,0

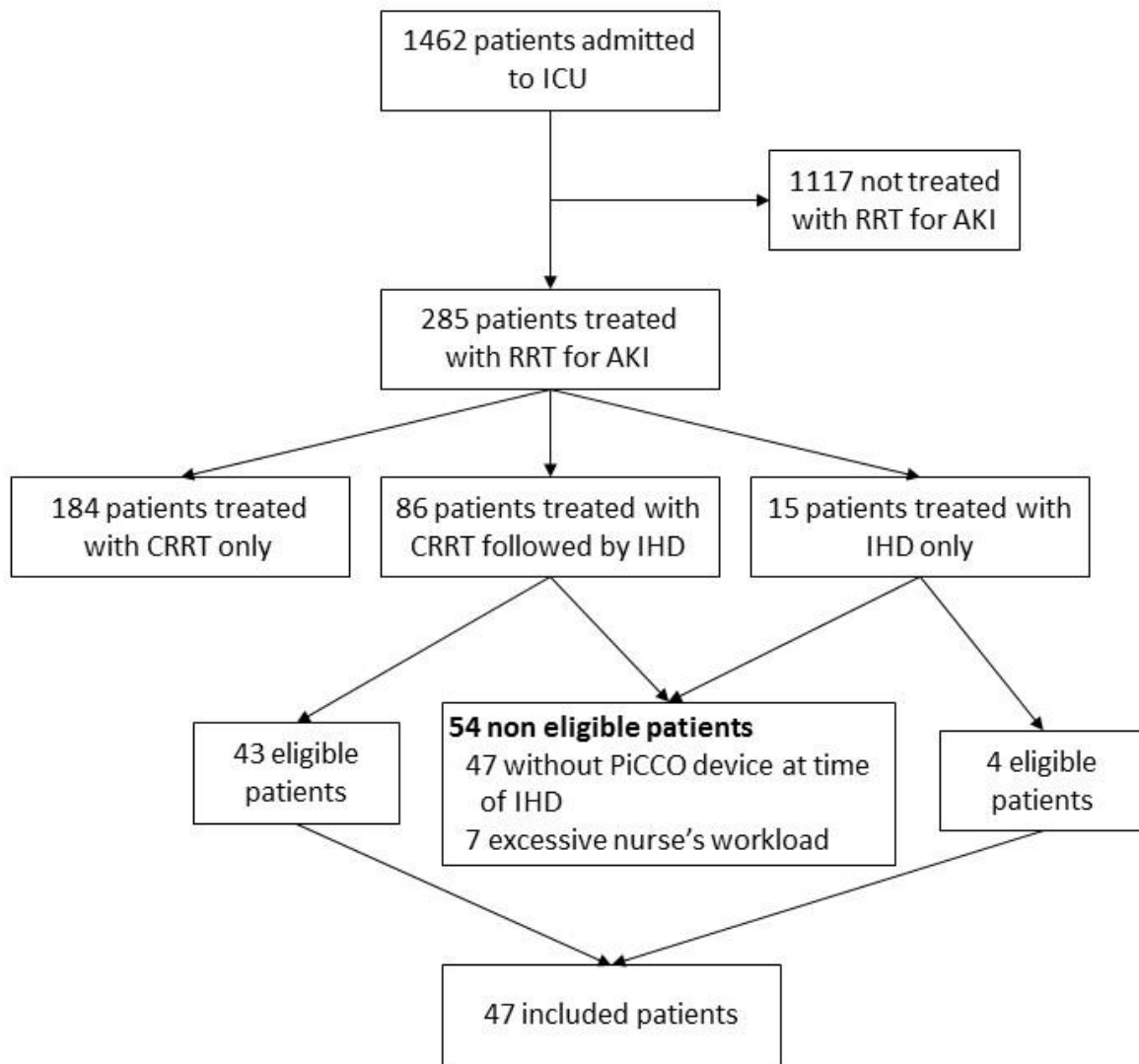
MATERIELS SUPPLEMENTAIRES DE L'ARTICLE PUBLIÉ

File name: Additional file 1

File format: .pdf

Title: Study flow chart.

Description of data: Study flow chart.



AKI = acute kidney injury; CRRT = continuous renal replacement therapy; ICU = intensive care unit; IHD = intermittent hemodialysis; RRT = renal replacement therapy.

File name: Additional file 2

File format: .pdf

Title: Missing values for each studied variable.

Description of data: Proportions are computed with either total number of patients (n=47), total number of hypotensive episodes (n=61) or total number of IHD sessions (n=107), as needed.

Variable	n	Proportion
Age	0	0%
Gender	0	0%
SAPSII	0	0%
Reason for PiCCO monitoring	0	0%
Mechanical ventilation	0	0%
Inotrope administration	0	0%
SOFA score	0	0%
Vasopressor administration	0	0%
Vasopressor dose at IHD onset	0	0%
Arterial lactate	0	0%
Hypotension assessment	0	0%
Preload dependence assessment if hypotension	2	3.3%
Time between IHD onset and hypotension	0	0%
Fluid removal at hypotension	0	0%
Heart rate at IHD onset	0	0%
Mean arterial pressure at IHD onset	0	0%
Central venous pressure at IHD onset	2	1.9%
Cardiac index at IHD onset	0	0%
Indexed systemic vascular resistance at IHD onset	2	1.9%
Extravascular lung water index at IHD onset	0	0%
Pulmonary vascular permeability index at IHD onset	7	6.5%
Duration of dialysis session	0	0%
Time between admission and IHD session	0	0%
Total fluid removal during IHD session	0	0%
Dialyzer blood flow rate at IHD onset	0	0%
Dialysate flow at IHD onset	0	0%
Dialysate temperature at IHD onset	0	0%
Dialysate sodium concentration at IHD onset	0	0%

IHD = intermittent hemodialysis; SAPS II = simplified acute physiology score II;

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score.

File name: Additional file 3

File format: .pdf

Title: Compliance to practice guidelines of intermittent hemodialysis in intensive care units.

Description of data: Compliance to practice guidelines of intermittent hemodialysis in intensive care units according to reference [1]. Data are number of sessions (percentage of the total number of sessions studied).

Dialysis settings	n (%)
Isovolemic connection with 0.9% saline	107 (100%)
Dialysate sodium concentration \geq 145 mmol/L	75 (70%)
Minimal IHD session duration 4H	92 (86%) *
Dialysate temperature \leq 37°C	106 (99%)

* IHD sessions of less than 4H00 duration were initially planned for at least a 4H00 duration, but were prematurely interrupted for medical, technical or organizational reasons.

IHD = intermittent hemodialysis.

- Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L: Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(1):197-202.

File name: Additional file 4

File format: .pdf

Title: Univariate analysis of risk factors associated with at least one hypotensive episode.

Description of data: Univariate analysis of risk factors associated with at least one hypotensive episode.

Risk factors	Odd ratio	CI _{95%} of odd ratio	p value
Age (year) *	0.99	[0.94-1.03]	0.62
Male gender	0.70	[0.17-2.31]	0.58
SAPSII *	0.99	[0.95-1.02]	0.46
Reasons for PiCCO® monitoring			0.89
• Septic shock	1		
• Cardiogenic shock	1.08	[0-inf]	
• Other	1.39	[0.32-5.32]	
Time between ICU admission and IHD session (day) *	0.97	[0.92-1.00]	0.05
SOFA score at the day of IHD session *	1.35	[1.12-1.70]	<0.01
Mechanical ventilation at IHD session onset	0.77	[0.27-2.15]	0.62
Inotrope at IHD session onset	0.19	[0.02-1.22]	0.09
Vasopressor at IHD session onset	1.65	[0.60-4.83]	0.33
Vasopressor dose at IHD session onset ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) *	18.49	[0.56-4035]	0.13
Heart rate at IHD session onset (min^{-1}) *	1.00	[0.96-1.03]	0.82
MAP at IHD session onset (mm Hg) *	0.90	[0.84-0.96]	<0.001
CVP at IHD session onset (mm Hg) *	0.96	[0.87-1.05]	0.37
CI at IHD session onset ($\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$) *	0.91	[0.43-1.68]	0.76
ISVR at IHD session onset (dyne.s.cm^{-5}) †	0.78	[0.47-1.27]	0.31
EVLWI at IHD session onset (ml.kg^{-1} PBW) *	0.88	[0.71-1.05]	0.16
PVPI at IHD session onset *	1.11	[0.37-3.46]	0.85
Preload dependence at IHD session onset	3.25	[0.34-80]	0.32
Arterial lactates (mmol.L^{-1}) *	1.19	[0.64-2.29]	0.57
Elevated lactates above upper laboratory limit (2.2	2.41	[0.58-11.84]	0.23

mmol.L⁻¹)

Duration of IHD sessions (min) †	1.49	[0.91-2.70]	0.12
Total fluid removal during IHD session (mL) †	0.83	[0.50-1.37]	0.45
Fluid removal per hour during IHD session (mL.H ⁻¹) †	0.78	[0.46-1.29]	0.32
Dialyzer blood flow rate at IHD session onset (L.min ⁻¹) †	1.31	[0.83-2.19]	0.25
Dialysate flow at IHD session onset (mL.min ⁻¹) †	1.41	[0.87-2.35]	0.16
Dialysate temperature at IHD session onset (°C) †	0.95	[0.58-1.53]	0.83
Dialysate sodium concentration at IHD session onset (mmol.L ⁻¹) †	1.58	[0.96-2.88]	0.07

* per one unit increase, † per one standard deviation increase*.

CI = cardiac index; CI_{95%} = 95% confidence interval; CVP = central venous pressure; MAP = mean arterial pressure; EVLWI = extravascular lung water; IHD = intermittent hemodialysis; inf = infinity; ISVR = indexed systemic vascular resistance; PBW = predicted body weight; PVPI = pulmonary vascular permeability index; SAPSII = simplified acute physiology score II; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score.

File name: Additional file 5

File format: .pdf

Title: Hypotension rates during intermittent hemodialysis in intensive care units in published studies.

Description of data: Hypotension rates during intermittent hemodialysis in intensive care units in published studies.

Study	Year of publication	Hypotension rate	SAPS II	SOFA	Vasopressor requirement	Mechanical ventilation	Criteria defining hypotension
Schortgen (1) *	2000	56%	59	NR	34%	67%	SAP drop from baseline value > 10%
Tonelli (2)	2002	18%	NR	NR	30%	85%	MAP < 70 mm Hg for at least 5 minutes
Vinsonneau (3)	2006	39%	64	NR	86%	95%	SAP < 80 mm Hg or SAP drop from baseline > 50 mm Hg
Du Cheyron (4)	2013	17%	57	8	22%	34%	SAP < 90 mm Hg justifying therapeutic interventions
Present study	-	57%	53	8	50%	36%	MAP < 65 mm Hg

* intervention arm with dedicated IHD guidelines to improve hemodialysis tolerance.

ICU = intensive care units; IHD = intermittent hemodialysis; MAP = mean arterial pressure; NR = not reported; SAP = systolic arterial pressure; SAPS II = simplified acute physiology score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score

1. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al: Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:197-202
2. Tonelli M, Astephen P, Andreou P, et al: Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1075-1080
3. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2006;368:379-385
4. du Cheyron D, Terzi N, Seguin A, et al: Use of online blood volume and blood temperature monitoring during haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a single-centre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:430-437

Nom, prénom du candidat : BITKER, Laurent

CONCLUSIONS

En réanimation, l'hypotension définie par une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg survient au cours d'une séance sur deux, et ceci malgré l'application de recommandations publiées visant à améliorer la tolérance hémodynamique de la dialyse. Les variables associées à la survenue d'une hypotension per-dialytique sont un score SOFA élevé, la précocité de l'initiation de l'hémodialyse intermittente au cours du séjour et une PAM basse à l'initiation de la séance.

Dans notre étude, seulement un cinquième des épisodes hypotensifs survenant au cours de l'hémodialyse intermittente sont associés à une précharge-dépendance. La ventilation mécanique et l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire sont statistiquement associés à celle-ci. Lorsque cet indice de perméabilité est supérieur à 1,6 à l'initiation de la séance, il prédit la survenue d'une hypotension précharge-dépendante avec une sensibilité de 0.91 [0.59-1.00] et une spécificité de 0.53 [0.42-0.63], et semble particulièrement intéressants pour identifier a priori les malades à risque.

Nos résultats suggèrent deux futures pistes à explorer. Premièrement, une majorité des épisodes hypotensifs per-dialytiques en réanimation ne sont pas secondaires à une hypovolémie induite par la déplétion hydrique ; les paramètres hémodynamiques suggèrent que cette insuffisance circulatoire aiguë est principalement liée à une vasoplégie. Deuxièmement, ces conclusions, si confirmées par une étude interventionnelle et multicentrique, pourraient modifier les stratégies



thérapeutiques lors de la survenue d'une hypotension per-dialytique : en effet, l'arrêt de la soustraction hydrosodée ne semble être adapté que dans l'éventualité d'une hypotension par hypovolémie. En cas de vasoplégie ou de défaillance cardiaque induite par la dialyse, une évaluation hémodynamique durant la séance pourrait motiver l'introduction ou l'augmentation des amines vasomotrices ou des inotropes.

En conclusion, l'hypotension au cours de l'hémodialyse intermittente en réanimation est le plus souvent non hypovolémique et ne devrait pas motiver l'arrêt de la soustraction hydrosodée sans réévaluation hémodynamique préalable.

Le Président de la thèse,
Professeur Claude GUERIN
Signature



VU :
**Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est**

Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
**Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales**




Professeur Jérôme ETIENNE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **06 AVR. 2016**

BITKER Laurent

Prévalence et facteurs de risque de l'hypotension associée à une précharge-dépendance au cours de l'hémodialyse intermittente en réanimation.

Th. Méd.: Lyon 2016 n°.....; 66p.

Résumé :

Background: Hypotension is a frequent complication of intermittent hemodialysis (IHD) performed in intensive care units (ICUs). Passive leg raising (PLR) combined with continuous measurement of cardiac output is highly reliable to identify preload dependence, and may provide new insights into the mechanisms involved in IHD-related hypotension. The aim of this study was to assess prevalence and risk factors of preload dependence-related hypotension during IHD in the ICU.

Methods: A single-center prospective observational study performed on ICU patients undergoing IHD for acute kidney injury and monitored with a PiCCO® device. Primary end points were the prevalence of hypotension (defined as a mean arterial pressure below 65 mm Hg) and hypotension associated with preload dependence. Preload dependence was assessed by the passive leg raising test, and considered present if the systolic ejection volume increased by at least 10 % during the test, as assessed continuously by the PiCCO® device.

Results: Forty-seven patients totaling 107 IHD sessions were included. Hypotension was observed in 61 IHD sessions (57 %, CI₉₅: 47–66 %) and was independently associated with inotrope administration, higher SOFA score, lower time lag between ICU admission and IHD session, and lower MAP at IHD session onset. Hypotension associated with preload dependence was observed in 19 % (CI₉₅: 10–31 %) of sessions with hypotension, and was associated with mechanical ventilation, lower SAPS II, higher pulmonary vascular permeability index (PVPI) and dialysate sodium concentration at IHD session onset. ROC curve analysis identified PVPI and mechanical ventilation as the only variables with significant diagnostic performance to predict hypotension associated with preload dependence (respective AUC: 0.68 (CI₉₅: 0.53–0.83) and 0.69 (CI₉₅: 0.54–0.85)). A PVPI \geq 1.6 at IHD session onset predicted occurrence of hypotension associated with preload dependence during IHD with a sensitivity of 91 % (CI₉₅: 59–100 %), and a specificity of 53 % (CI₉₅: 42–63 %).

Conclusions: The majority of hypotensive episodes occurring during intermittent hemodialysis are unrelated to preload dependence and should not necessarily lead to reduction of fluid removal by hemodialysis. However, high PVPI at IHD session onset and mechanical ventilation are risk factors of preload dependence-related hypotension, and should prompt reduction of planned fluid removal during the session, and/or an increase in session duration.

MOTS CLES : insuffisance rénale aiguë, épuration extra-rénale,
insuffisance circulatoire aiguë, monitoring cardio-vasculaire,
débit cardiaque, hémodynamique


JURY :

Président : Monsieur le Professeur Claude GUERIN
Membres : Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD
Monsieur le Professeur Jean-Christophe RICHARD
Madame le Docteur Emilie KALBACHER

DATE DE SOUTENANCE : le 20 mai 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR : 126 avenue Maréchal de Saxe, 69003 Lyon
laurent.bitker@hotmail.fr



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr