

**Titre : Standard versus Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARRT-AKI): A Multi-Centre, Randomized, Controlled Trial**

Titre en français : essai clinique randomisé évaluant l'effet de la suppléance rénale précoce en réanimation (STARRT-AKI)

## RESUME DU PROTOCOLE

### Introduction :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente et grave chez les patients hospitalisés en réanimation. Dans ce contexte, les critères d'initiation de l'épuration extrarénale (EER) font l'objet d'intenses débats et sont une priorité de recherche clinique. Nous avons récemment évalué ces critères dans une étude financée par le PHRC national et dont le DRCO était promoteur. Une publication récente dans le *New England Journal of Medicine* (Mai 2015, PMID: 27181456) a résulté de ce travail qui avait été mené dans le cadre de la recherche en soins courants. Cette étude est la première étude prospective multicentrique incluant un grand nombre de patients à avoir été publiée. Comme toute nouveauté, elle demande confirmation. Nous avons été sollicités par l'investigateur principal (Canadien) d'une étude multicentrique internationale qui partage de nombreux points communs avec la nôtre, notamment le caractère soins courants.

### Hypothèses :

Une stratégie d'initiation précoce de l'EER pourrait réduire la mortalité (baisse de 6% du risque absolu) des patients atteints d'IRA sévère en réanimation.

### Objectif principal :

Comparer une stratégie d'initiation précoce de l'EER à une stratégie conservatrice (plus tardive) en terme de survie globale à J90, en cas d'IRA sévère en réanimation.

### Objectif(s) secondaire(s)

Comparer la récupération de la fonction rénale, la durée de ventilation mécanique, la nécessité de catécholamines, les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital, la qualité de vie à J90 et J365 et les coûts.

### Critère d'évaluation principal :

Mortalité globale à J90

### Critère(s) d'évaluation secondaire(s) :

Dépendance à l'EER à J90, critère composite décès/dépendance à l'EER à J90, albuminurie à J90, réduction de la fonction rénale (définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 75% du débit de filtration glomérulaire estimé avant le séjour en réanimation) à J90, nombre de jours vivants sans ventilation mécanique et sans drogue vaso-active entre J0 et J28, nombre de jours vivants en dehors de la réanimation à J28 et en dehors de l'hôpital à J90, mortalité en réanimation à J28 et à l'hôpital à J90, mesure de l'échelle de qualité de vie EQ-5D-5L à J90 et J365, coûts liés à la santé à J365, statut vital et dépendance à l'EER à J365.

### Méthodologie :

Essai multicentrique ouvert randomisé contrôlé comparant une stratégie d'initiation accélérée de l'EER à une stratégie conservatrice (chez des patients présentant un IRA sévère en réanimation) en terme de mortalité globale. Le tirage au sort dans le bras stratégie d'initiation accélérée de l'EER conduit à débiter l'EER au plus vite. Dans la stratégie conservatrice, l'EER n'est débutée qu'en cas d'apparition d'un ou plusieurs critères d'alerte (hyperkaliémie >6mmol/L, acidose métabolique profonde (pH<7,20), insuffisance respiratoire aiguë liée à

une surcharge vasculaire, persistance d'une IRA au-delà de 72 heures après la randomisation).

**Nombre de sujets nécessaires :** 2866 patients

**Critères d'inclusion et principaux critères de non inclusion**

*Critères d'inclusion :* Patients adultes (>18ans) hospitalisés en réanimation et présentant une IRA sévère définie par au moins un des 3 critères suivants : Créatinine plasmatique > 2 fois la créatininémie de base ; augmentation 27 micromol/L de créatininémie par rapport à la créatininémie de base si la créatininémie est > à 354 micromol/L ; diurèse inférieure à 0.6 mL/Kg sur 12 heures.

*Principaux critères d'exclusion :* hyperkaliémie menaçante, intoxication à un produit dialysable, insuffisance rénale chronique sévère, décision de limitation thérapeutiques.

**Durée totale de l'étude :** 4 ans

**Période d'inclusion :** 3 ans

**Durée de participation pour un patient :** 1 an

**Nombre de centres participants :** Plus de 100 centres dans 15 pays différents.

**Nombre moyen d'inclusions par mois par centre :** 1 à 2 patients

L'hypothèse principale de cette recherche est qu'une stratégie d'initiation précoce de l'épuration extra-rénale (EER) pourrait réduire la mortalité des patients atteints d'IRA sévère en réanimation en comparaison d'une stratégie conservatrice. Les objectifs sont de comparer ces 2 stratégies en terme notamment de mortalité à J90 et de dépendance à l'EER à J90.

Dans notre étude publiée récemment dans NEJM (Mai 2015, PMID: 27181456), il n'avait pas été démontré de différence de mortalité entre ces deux stratégies. Il est donc capital de confirmer ou d'infirmer ces résultats par une seconde étude, elle aussi se déroulant dans le cadre de soins courants.

En dehors de certaines situations considérées comme des indications formelles d'EER en urgence (hyperkaliémie menaçante, complications de l'hyper-urémie majeure (péricardites, encéphalopathie), œdème pulmonaire de surcharge) les critères d'initiation de l'EER sont flous et conduisent à des pratiques très hétérogènes en fonction des services de réanimation. Ainsi, dans la base de donnée francilienne des réanimations médicales de l'AP-HP et de proche banlieue qui groupe 30 centres, on constate qu'à gravité comparable (même si évidemment les ajustements de case-mix n'ont pas été faits de façon précise), l'utilisation de l'EER varie de 4 à 35 % des malades (rapport CuB-Réa 2009). Une revue récente publiée dans la littérature internationale (Joannidis M, *Crit Care* 2011; 15:223) a confirmé les disparités majeures quant aux chiffres d'urée et de créatinine faisant débiter l'EER. Récemment, une enquête de pratique auprès de 180 médecins (réanimateurs et néphrologues) dans 32 centres canadiens (Clark E, *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2761-2767) a révélé qu'en dehors des complications métaboliques graves telles qu'hyperkaliémie et œdème pulmonaire, il n'existait aucun consensus sur les indications de l'EER et que 90% des répondants indiquaient qu'une étude randomisée contrôlée destinée à préciser l'indication optimale de l'initiation d'une EER serait justifiée au plan éthique.

En résumé, les variations inter-services observées au plan national et international font que les deux stratégies qui sont comparées dans cette étude sont utilisées dans les soins courants.

Le traitement à l'étude (EER) est réalisé dans le cadre des soins. Aucune procédure autre que les soins usuels n'est introduite par le protocole. C'est le délai pour le démarrage de l'EER qui est randomisé. Comme on l'a dit, ce délai est variable d'un centre à l'autre (et notamment parmi ceux qui participeront à l'étude). En d'autres termes, certains centres ont l'habitude d'instaurer l'EER précocement alors que d'autres attendent plus longtemps. Le protocole de recherche ne consiste donc qu'en la formalisation de ces deux attitudes. Répondre à la question du meilleur moment de l'EER est jugée prioritaire par la communauté des réanimateurs et celle des néphrologues. L'étude que nous venons de publier dans le *New England Journal of Medicine* est la première à avoir évalué cette question sur une large population. Il est donc indispensable d'en confirmer (ou infirmer) les résultats. L'étude à laquelle nous souhaitons participer est quasiment identique à celle que nous avons menée, qui avait été caractérisée comme recherche en soins courants. Dans l'étude envisagée (qui a débuté au Canada et ailleurs dans le monde), l'épuration se fera dans des délais normaux, fourchette basse dans un bras (stratégie d'initiation précoce) et fourchette haute dans l'autre bras (stratégie conservatrice où l'EER n'est initiée qu'en cas d'apparition d'un ou plusieurs critère(s) d'alerte tel(s) que l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique profonde et l'oedème pulmonaire de surcharge).

Toutes les procédures thérapeutiques et les examens complémentaires sont les mêmes que celles requises par les soins courants

Comme dit précédemment, notre équipe a récemment mené un essai randomisé multicentrique sur le moment de mise en route de l'EER, publié en mai 2016 (étude AKIKI, NEJM publication en ligne le 15 mai 2016), ne montrant aucune différence de mortalité entre une stratégie précoce et une stratégie retardée. Cette étude avait d'ailleurs été considérée comme une étude de soins courants dans le cadre du PHRC national avec le DRCD comme promoteur. L'absence de conclusion définitive sur la supériorité d'une attitude par rapport à une autre justifie la poursuite des travaux sur le sujet dans les mêmes conditions d'équipoise.

L'hétérogénéité des pratiques sur le délai avant d'entreprendre une EER en réanimation souligne que l'initiation précoce et l'initiation retardée de l'EER en cas d'IRA en réanimation sont des pratiques courantes. En aucun cas, en l'état actuel des connaissances, l'une ou l'autre de ces 2 stratégies n'a montré sa supériorité.

La surveillance recommandée par le protocole est une surveillance standard de patients hospitalisés en réanimation. Aucun prélèvement biologique supplémentaire à la pratique courante n'est prévu. En conséquence, les modalités de surveillance ne comportent pas de risque supplémentaire.

#### Références :

1. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, et al: Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: Unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:876-880
2. Ricci Z, Ronco C: Timing, dose and mode of dialysis in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:556-561
3. Nguyen YL, Milbrandt EB, Weissfeld LA, et al: Intensive care unit renal support therapy volume is not associated with patient outcome. *Crit Care Med* 2011; 39:2470-2477
4. Joannidis M, Forni LG: Clinical review: Timing of renal replacement therapy. *Crit Care* 2011; 15:223

5. Clark E, Wald R, Walsh M, et al: Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury: A survey of nephrologists and intensivists in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2761-2767

6. Legrand M, Darmon M, Joannidis M et al: Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *ICM* 2013; 39(1): 101-108