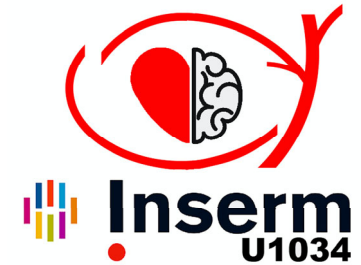


université
de BORDEAUX



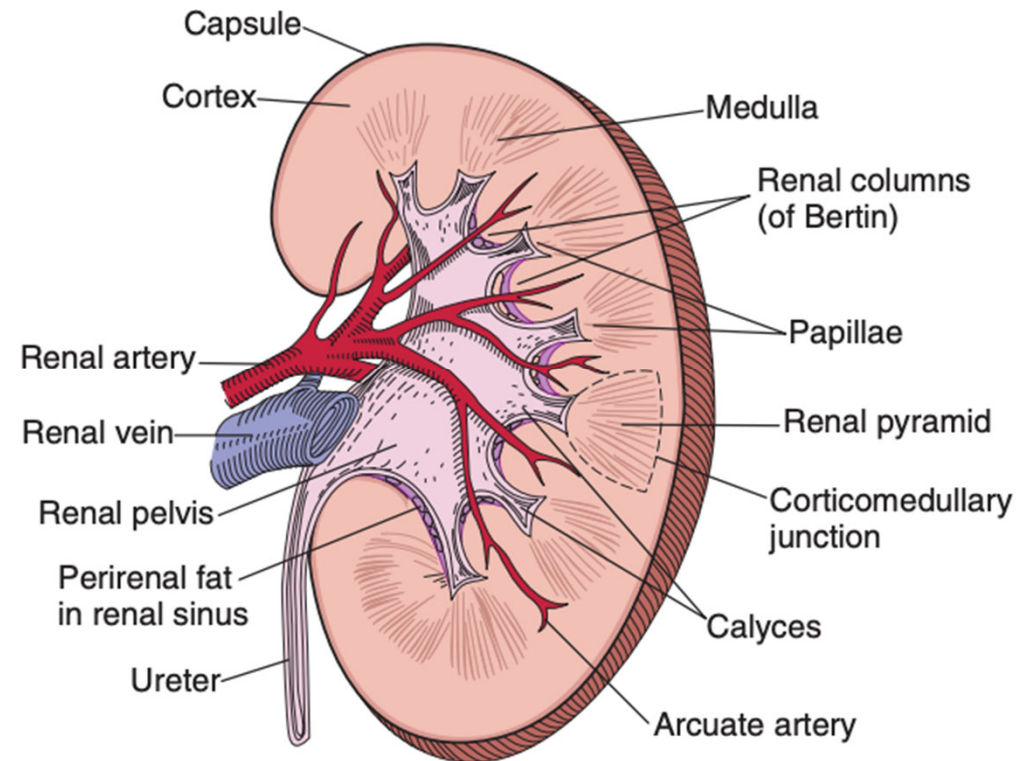
Aspects physiopathologiques et épidémiologiques de l'insuffisance rénale aiguë - Implications thérapeutiques

Pr. Sébastien Rubin

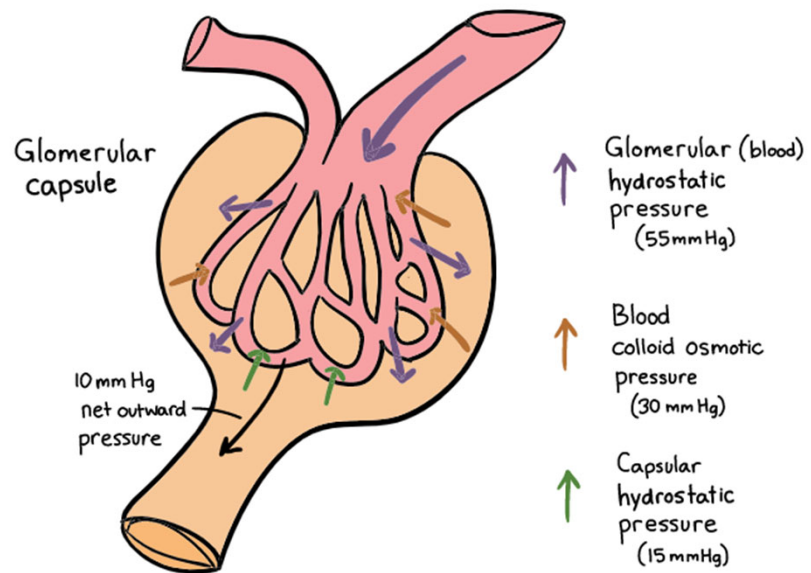
Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèse, CHU de Bordeaux
INSERM U1034, Biologie des maladies cardiovasculaires

DU CEC 2026

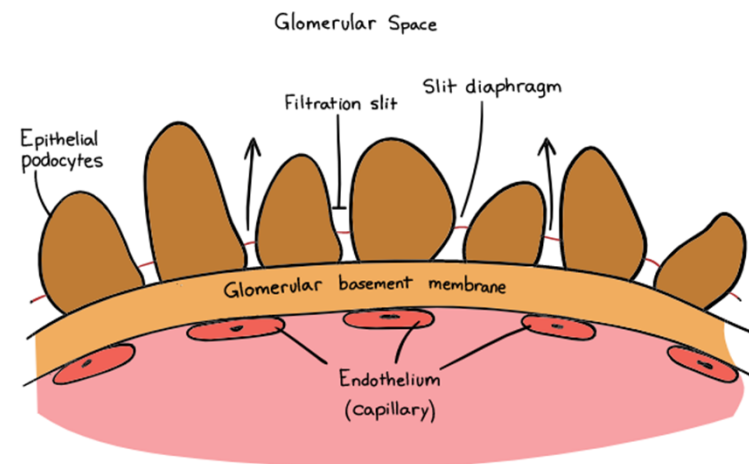
Un rein



La filtration glomérulaire

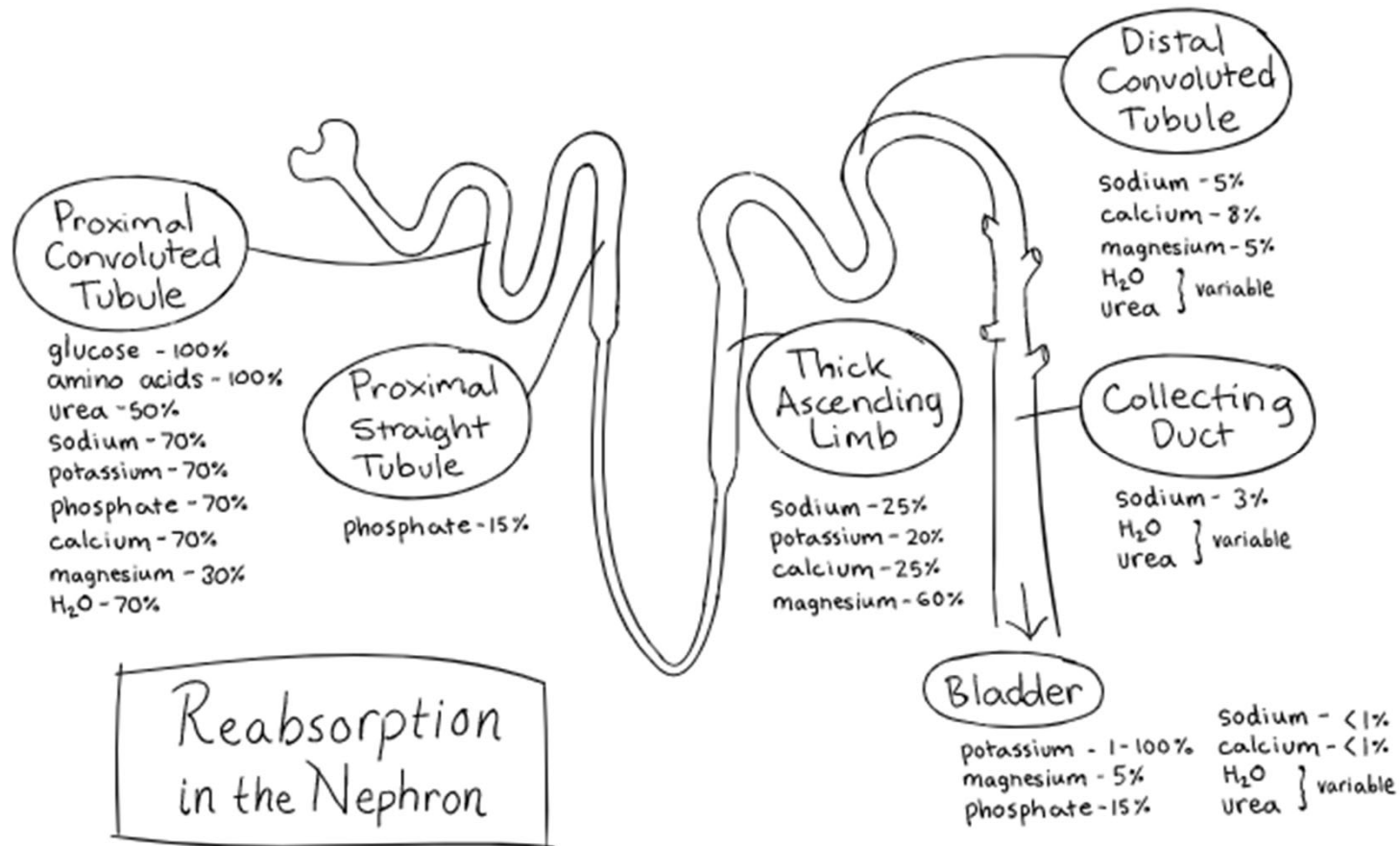


Débit de filtration glomérulaire

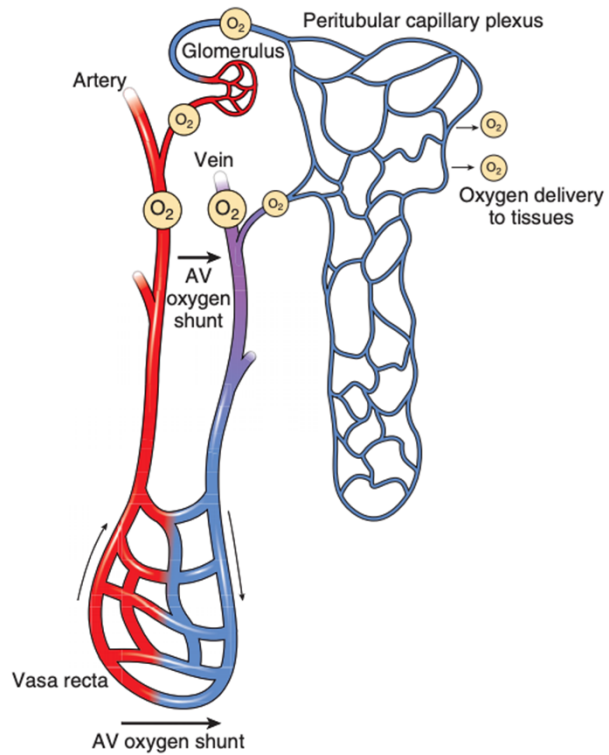


Sélectivité du filtre glomérulaire
Imperméable aux grosses protéines,
Aux hématies

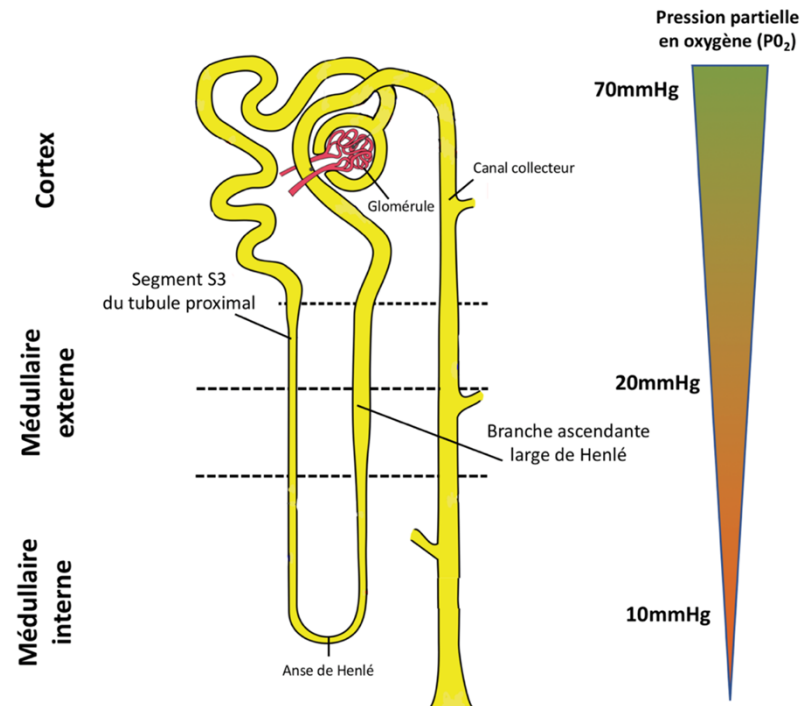
La réabsorption tubulaire



Vascularisation rénale



The kidney, Brenner and Rector's, 11th



Orieux et Rubin

Débit de filtration glomérulaire (DFG) et maladie rénale

- DFG = débit d'urine primitive formée
 - 100 ml/min/1.73m² <-> 140 litres / jour
- La baisse du DFG depuis au moins 3 mois définit la maladie rénale chronique
- Ce DFG peut être estimé en situation chronique par des équations (MDRD, CKD-Epi)
- En situation aiguë les équations ne fonctionnent pas

Insuffisance rénale aiguë

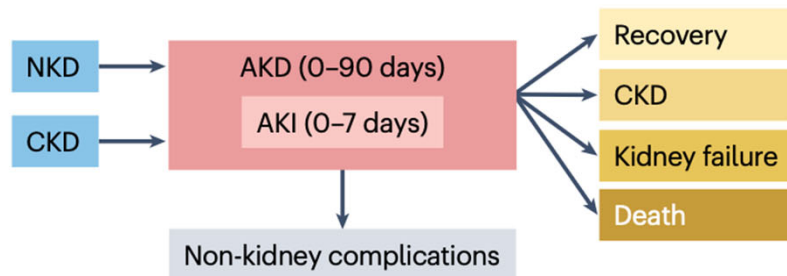
Baisse brutale du débit de filtration glomérulaire

Définition de l'IRA

Insuffisance rénale aiguë (IRA) : définition

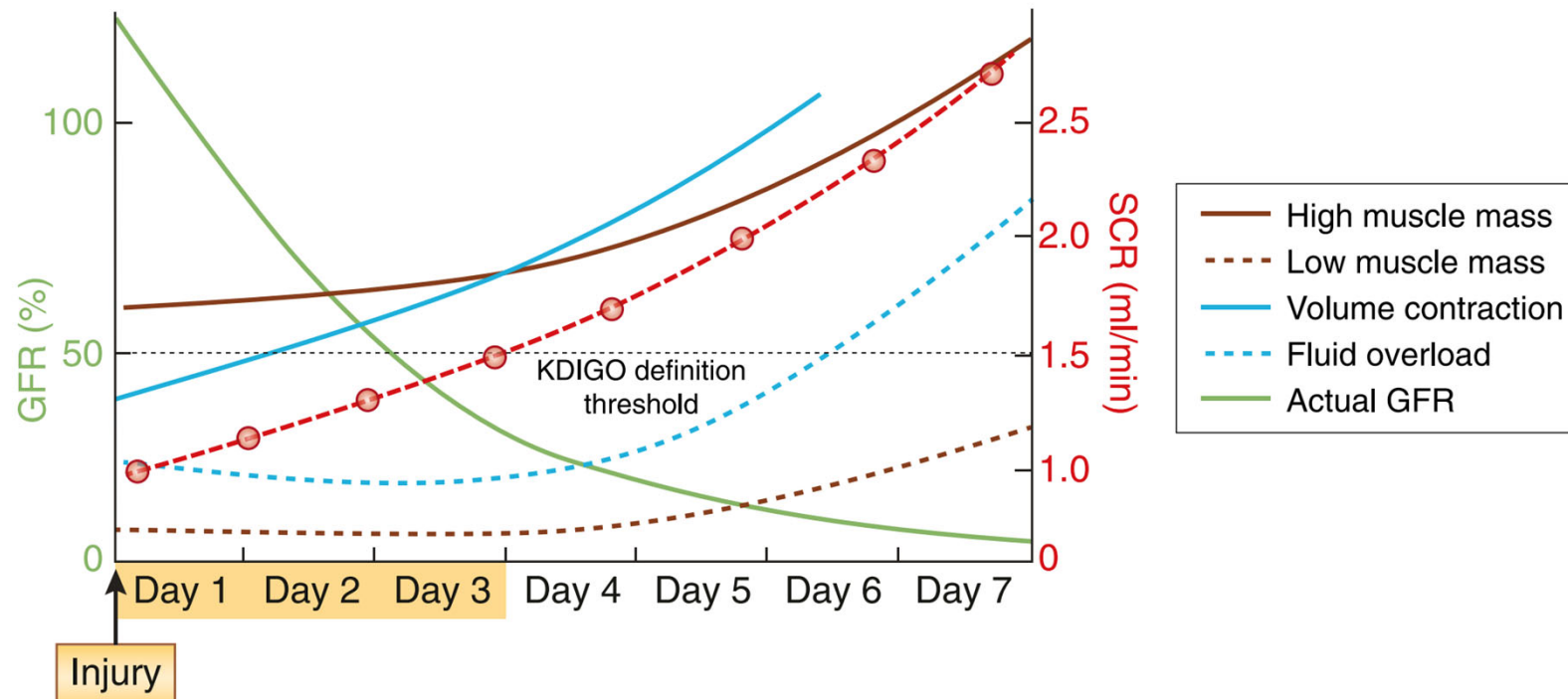
	Créatinine plasmatique	Diurèse
Stade 1	x1,5-1,9 en 7 jours ou >26,5 µmol/L en 48 heures	<0,5mL/kg/h sur 6 à 12 heures
Stade 2	x2-2,9 en 7 jours	<0,5mL/kg/h pendant ≥ 12 heures
Stade 3	x3 en 7 jours ou ≥354 µmol/L ou Épuration extra-rénale	<0,3mL/kg/h pendant ≥ 24 heures ou Anurie pendant ≥ 12 heures

IRA : définition et histoire naturelle

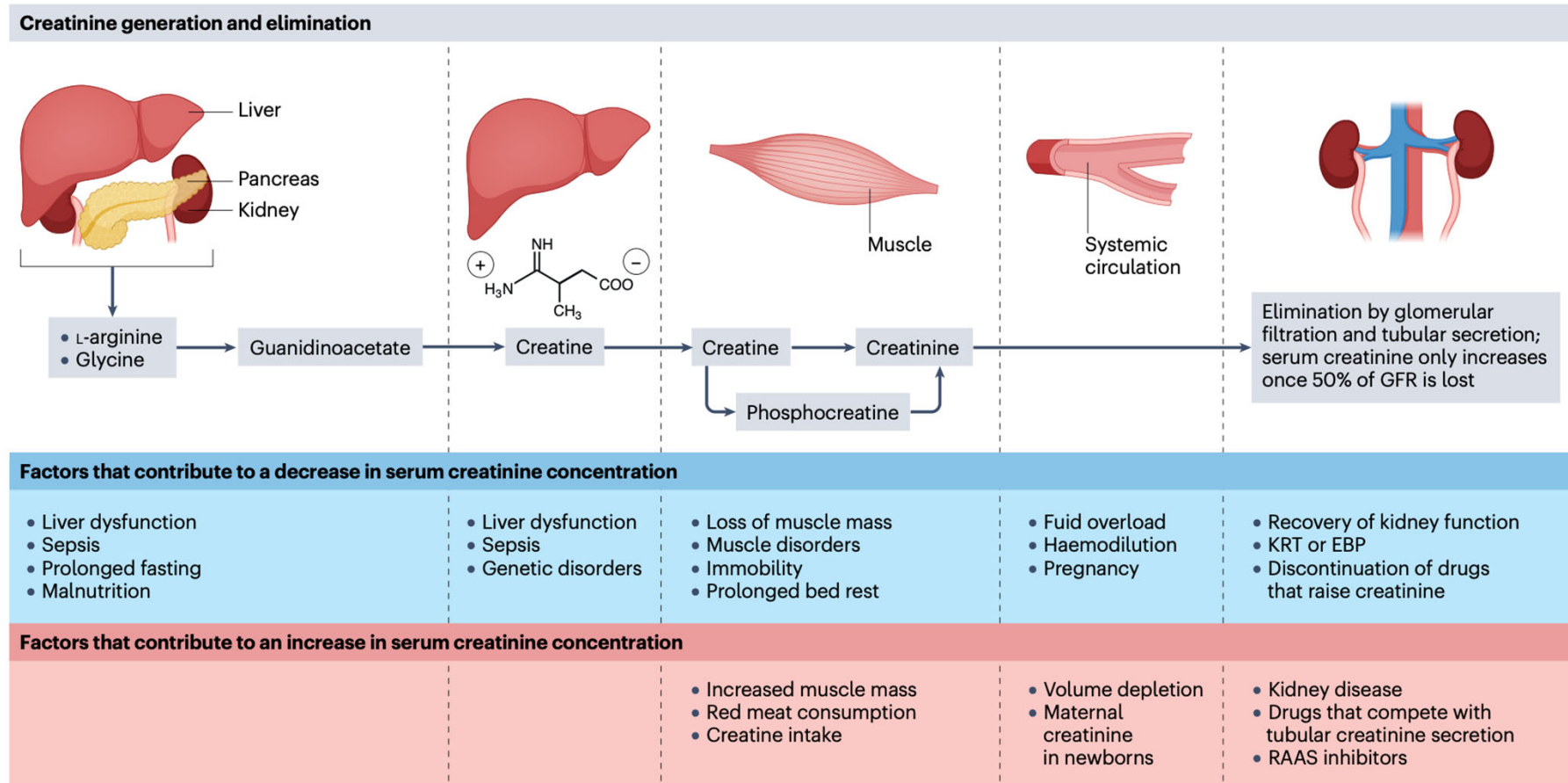


	Functional criteria	Structural criteria
NKD	GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m ² , stable SCr	No kidney damage
AKI	50% increase in SCr within 7 days or 0.3 mg/dl increase in SCr within 2 days or oliguria	Not defined
AKD	AKI or GFR < 60 ml/min/1.73 m ² for < 3 months or $\geq 35\%$ decrease in GFR or $> 50\%$ increase in SCr for < 3 months	Signs of kidney damage for < 3 months
CKD	GFR < 60 ml/min/1.73 m ² for > 3 months	Signs of kidney damage for > 3 months

La créatinine est un marqueur peu spécifique et peu sensible



Synthèse et élimination de la créatinine



Les critères du sepsis et la fonction rénale : des biais multiples

Score SOFA

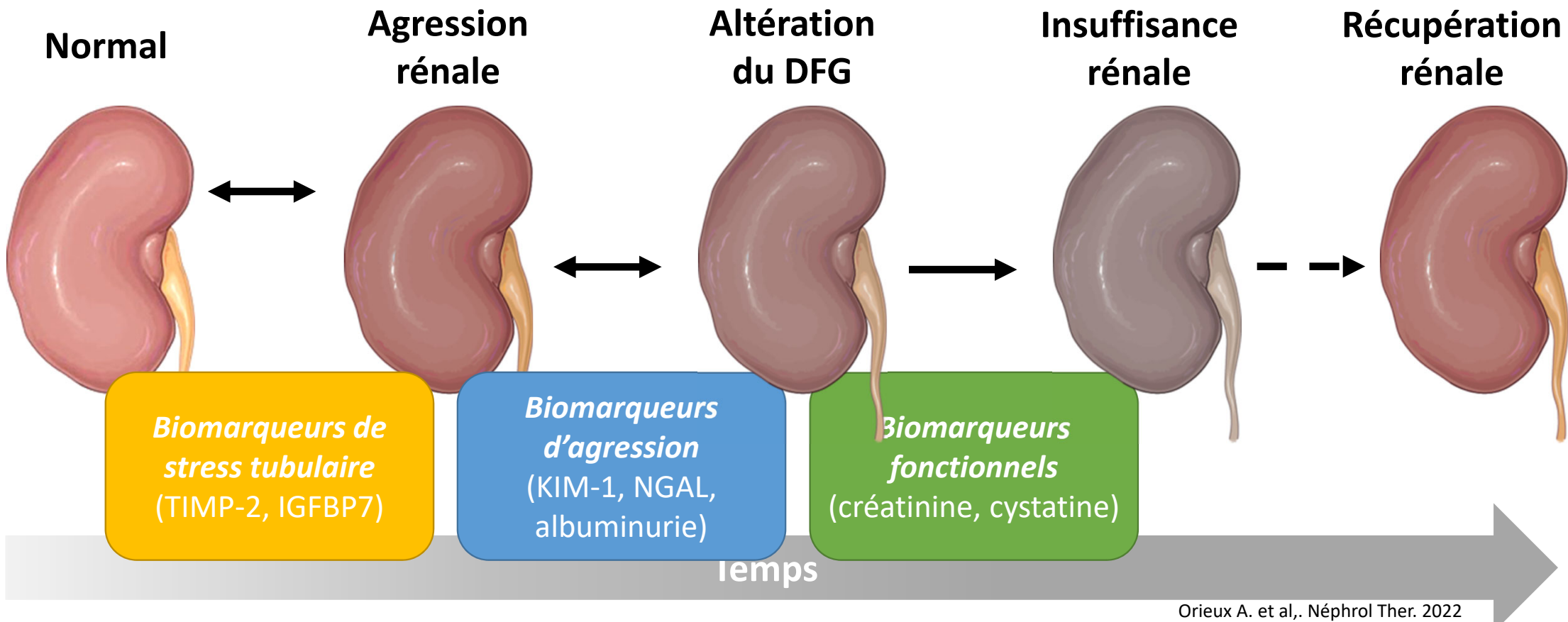
Renal domain points	SOFA	pSOFA	Phoenix-8 renal dysfunction
	Creatinine (mg/dl ^a) or UO	Age-based serum creatinine (mg/dl ^a) criteria	Age-based serum creatinine (mg/dl ^a) criteria
1	1.2-1.9	0.8-0.9 for <1 month 0.3-0.4 for 1-11 months 0.4-0.5 for 12-23 months 0.6-0.8 for 24-59 months 0.7-1.0 for 60-143 months 1.0-1.6 for 144-216 months 1.2-1.9 for >216 months	>0.8 for <1 month >0.3 for 1-11 months >0.4 for 1-2 years >0.6 for 2-5 years >0.7 for 5-12 years >1.0 for 12-17 years
2	2.0-3.4	1.0-1.1 for <1 month 0.5-0.7 for 1-11 months 0.6-1.0 for 12-23 months 0.9-1.5 for 24-59 months 1.1-1.7 for 60-143 months 1.7-2.8 for 144-216 months 2.0-3.4 for >216 months	NA
3	3.5-4.9 or UO <500 ml/day	1.2-1.5 for <1 month 0.8-1.1 for 1-11 months 1.1-1.4 for 12-23 months 1.6-2.2 for 24-59 months 1.8-2.5 for 60-143 months 2.9-4.1 for 144-216 months 3.5-4.9 for >216 months	NA
4	>5.0 or UO <200 ml/day	≥1.6 for <1 month ≥1.2 for 1-11 months ≥1.5 for 12-23 months ≥2.3 for 24-59 months ≥2.6 for 60-143 months ≥4.2 for 144-216 months ≥1.2 for 1-11 months	NA

NA, not applicable; pSOFA, paediatric Sequential Organ Failure Assessment; UO, urine output.
^aMultiply by 88.4 to obtain value in μmol/L.

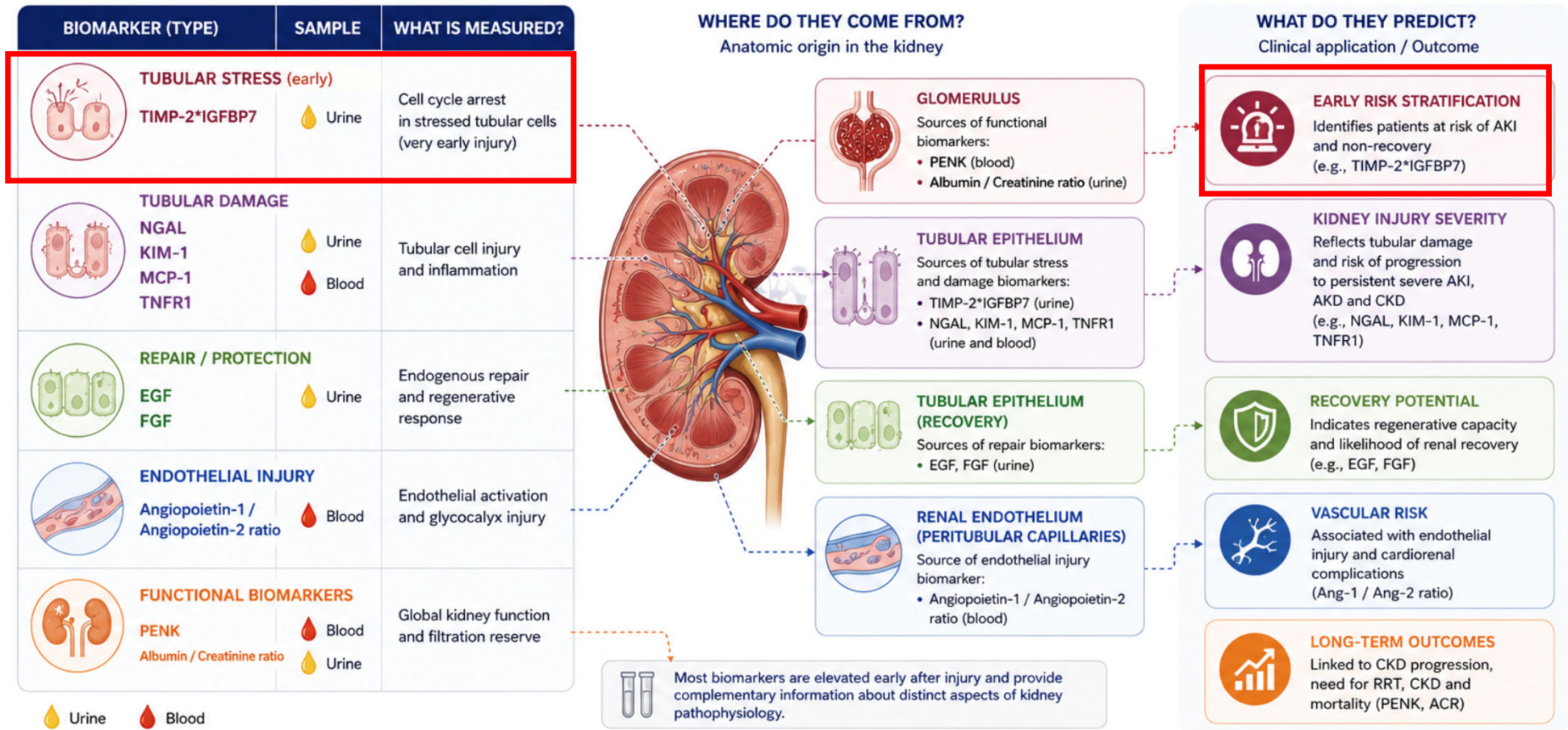
Exemple SOFA Rénal

Patient: age (years), sex	Serum creatinine (mg/dl) ^a	GFR (ml/min/1.73 m ²) ^b	Renal SOFA
20, male	1.85	70	1
	3.8	30	3
	6.6	15	4
80, male	1.05	70	0
	2.1	30	2
	3.7	15	3
20, female	0.92	70	0
	1.85	30	1
	3.4	15	2
70, female	0.86	70	0
	1.75	30	1
	3.2	15	2
6, female	0.68	70	0
	1.6	30	2
	3.1	15	4

Place des biomarqueurs dans l'IRA

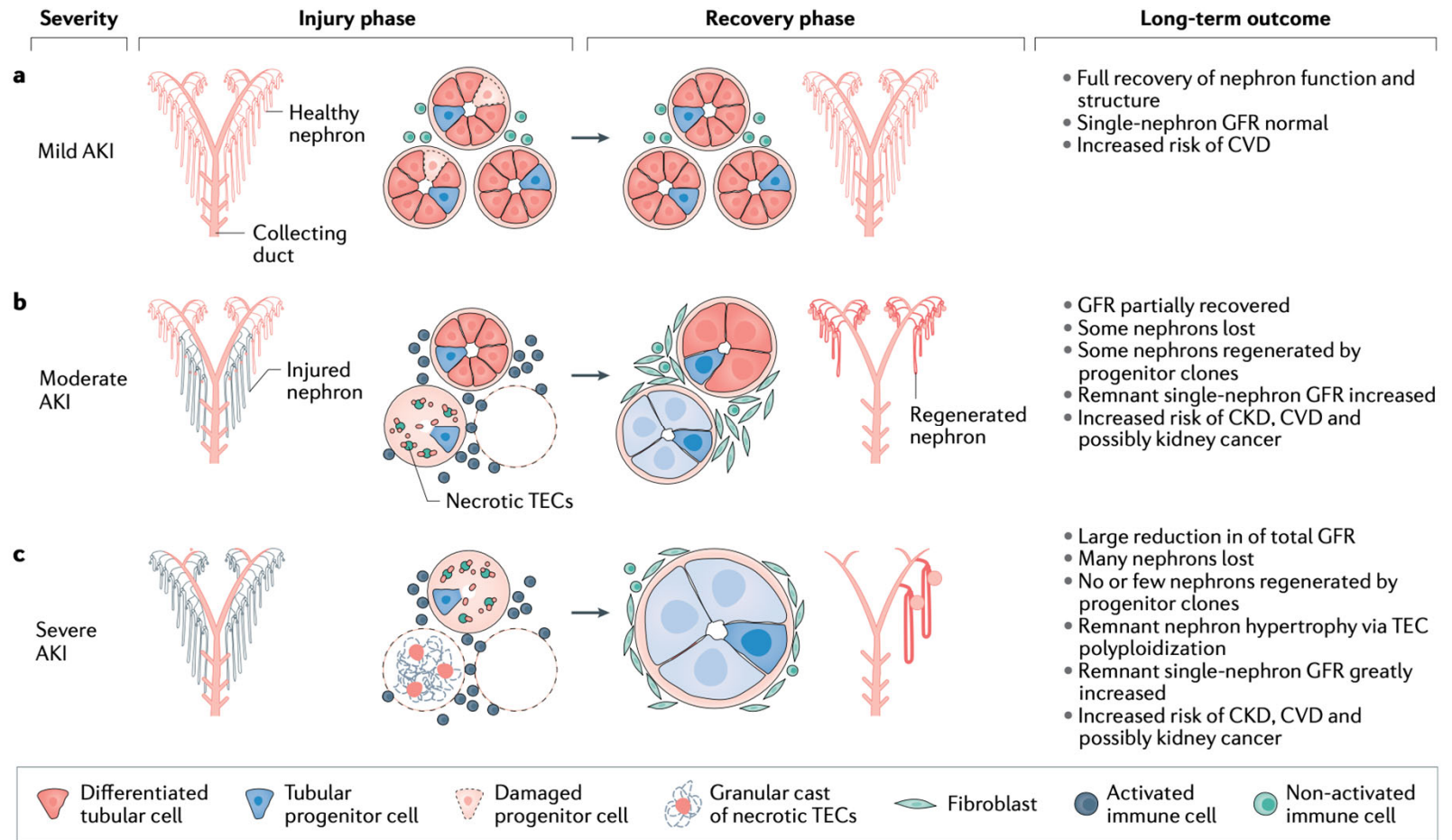


Des biomarqueurs multiples pour diagnostiquer tôt et stratifier le risque de sévérité et la récupération

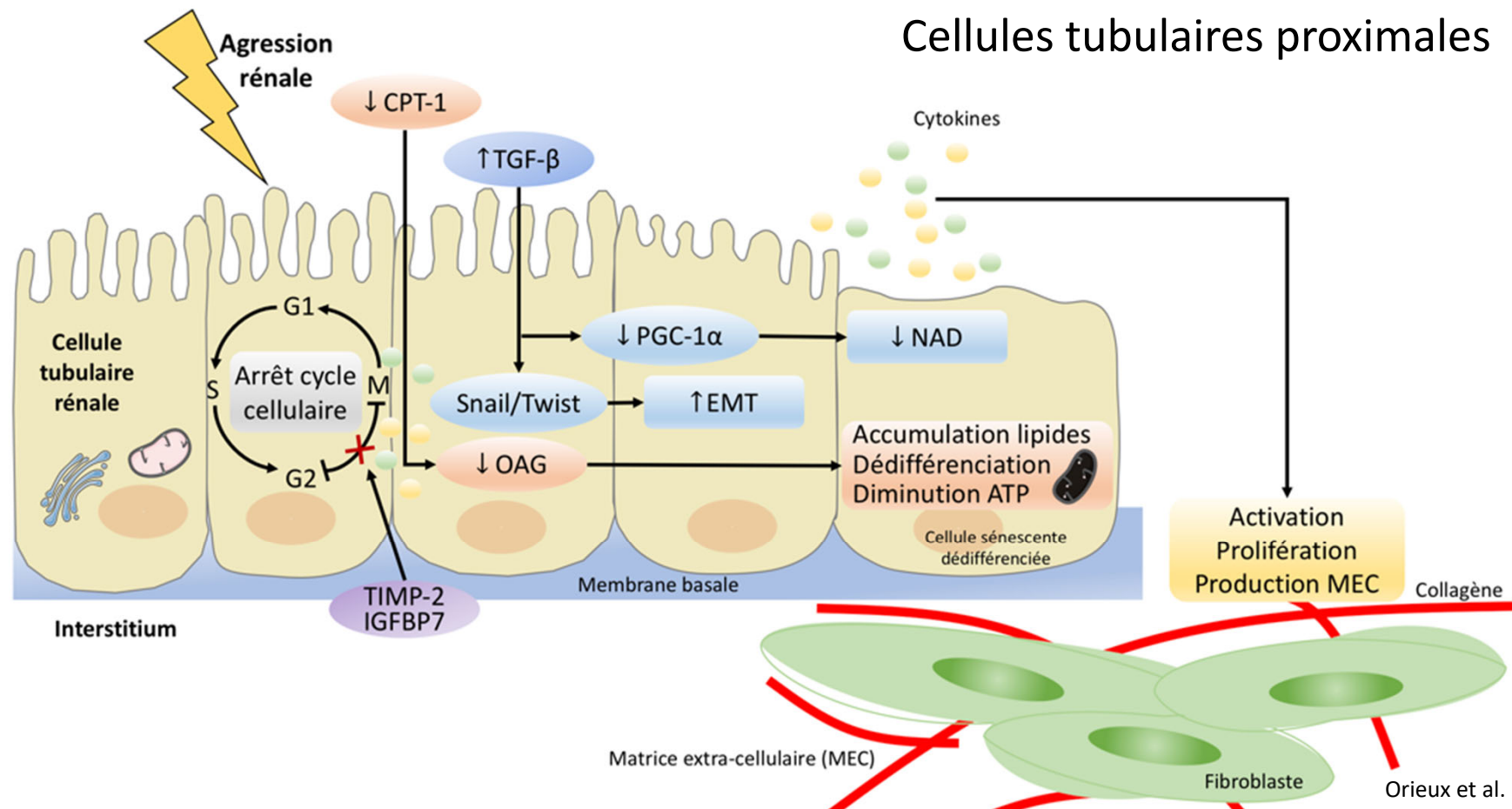


Les mécanismes de transition de l'IRA vers la MRC

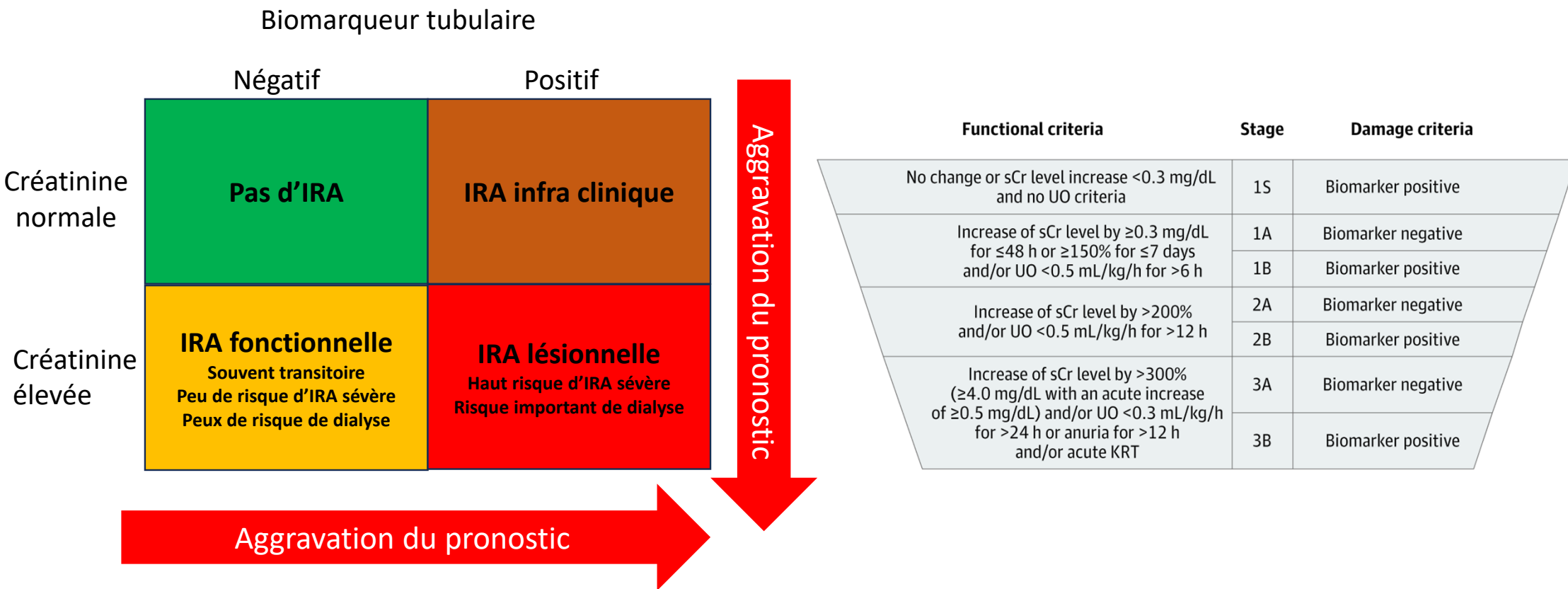
Réparation inadéquate
 ↑
 MRC préalable
 Second hit



Un mécanisme central pour le devenir : l'altération fonctionnelle et structurale des cellules tubulaires



Affiner la classification de l'IRA : utilisation des biomarqueurs tubulaires



L'incidence de l'IRA est similaire à travers le monde

Methods

4 population-based cohorts:



UK (Grampian, Tayside)



Denmark



Canada



2011-2014



Homogenous analytical approach: KDIGO definition

Results

Characteristics



7 million adults



Median age: 59-68 years



Female: 52-54%

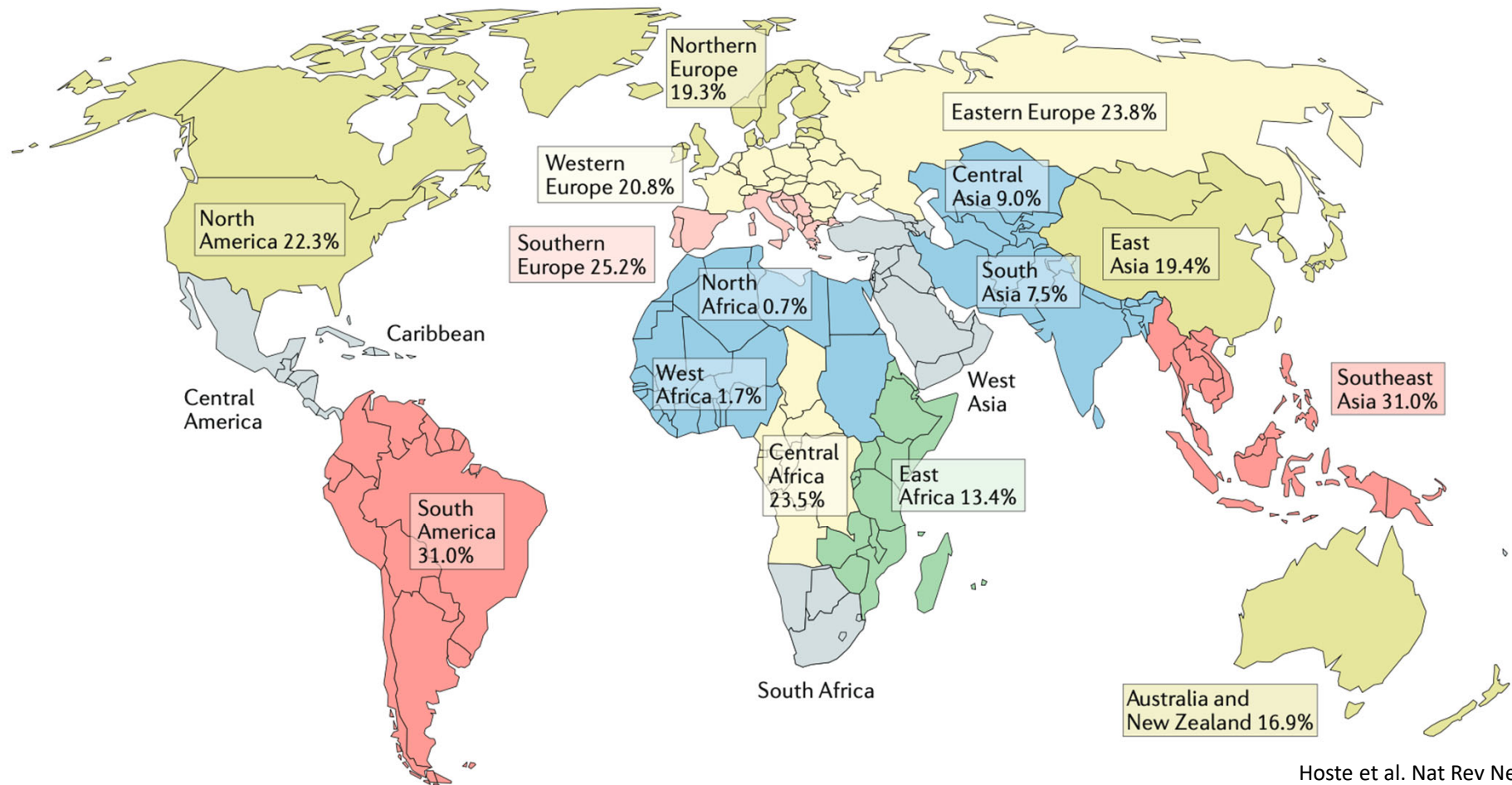


AKI/AKD rates

134 - 162 events /10,000 p years
(age & sex standardised)

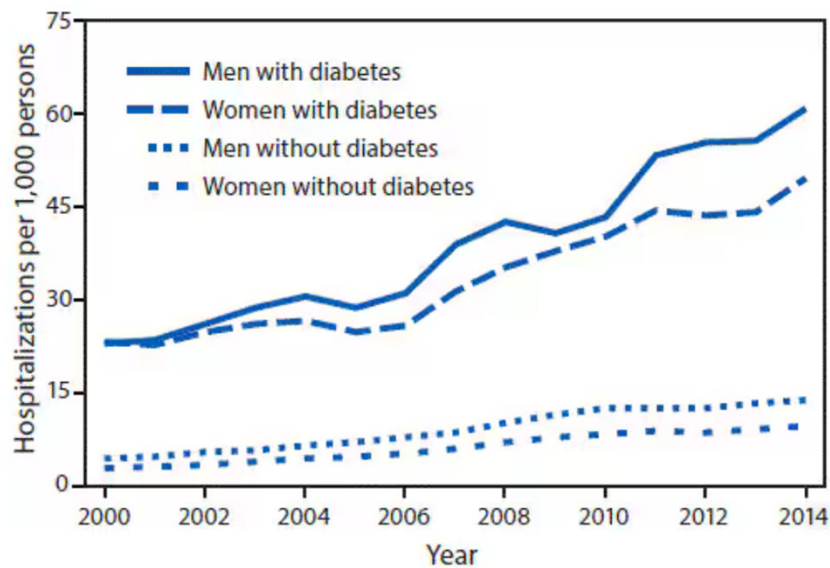
100 millions par an dans le monde

L'IRA concerne environ 20% des patients hospitalisés dans le monde



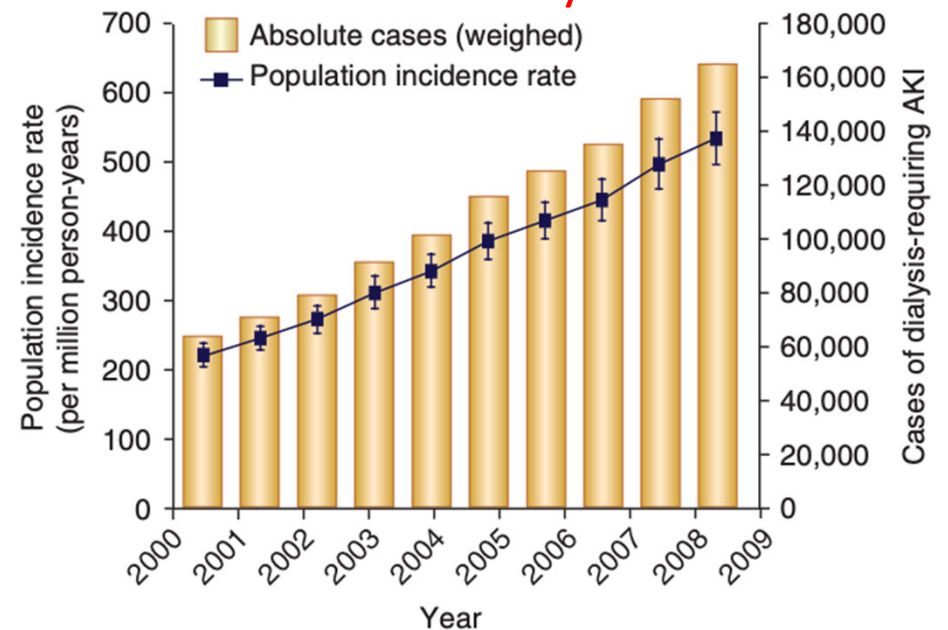
Une augmentation de l'incidence de l'IRA au cours du temps

IRA chez les patients hospitalisés



USA CDC.gov

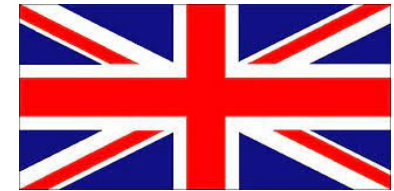
Incidence de l'IRA nécessitant une dialyse



USA Californie

Un impact financier majeur

- Cout annuel de l'IRA : 1 milliard de livres sterling (1% NHS)



Bedford et al. Nephrol Dial Transplant. 2014

- Impact au Canada



Results		N	hospital mortality	one year mortality	length of stay	hospital cost
	No AKI	206,650 (86%)	3%	12%	8.9 days	\$9,444 CAD
↕	Stage 1	25,495 (11%)	12%	25%	11.4 days	\$12,356 CAD
	Stage 2	4,598 (2%)	27%	41%	12.8 days	\$14,370 CAD
↕	Stage 3	2,493 (1%)	34%	47%	13.7 days	\$14,822 CAD
	Stage 3 + Dialysis	670 (0.3%)	50%	56%	16.5 days	\$24,260 CAD

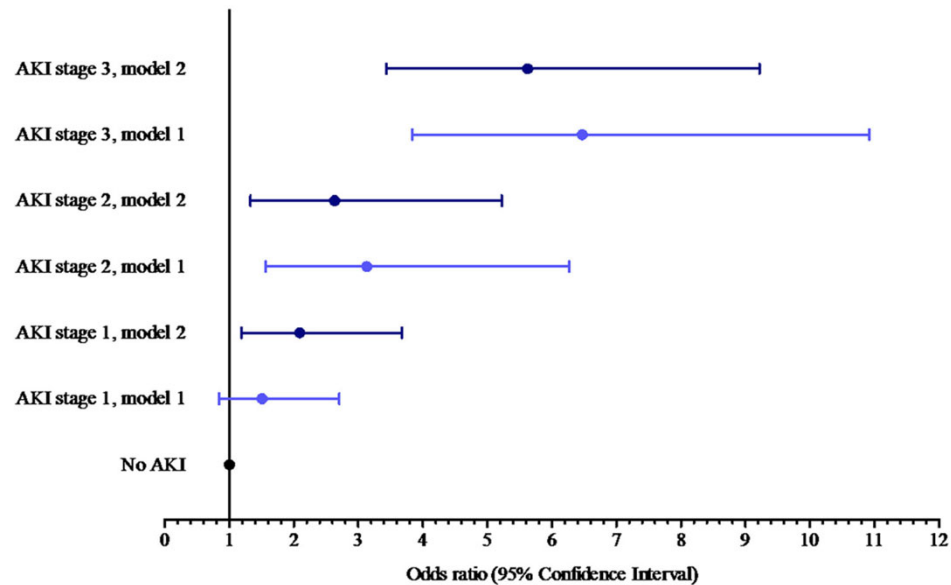
Collister et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017

Insuffisance rénale aiguë en contexte critique

AKI : une cause d'augmentation de mortalité

1800 patients
Fréquence AKI 57 %

Facteurs de risques
HTA OR = 1.8
Diabète OR = 1.8



Une maladie complexe : diversité de typologie de patients



Population	Age	Incidence (range)	RRT requirement (%)	Mortality (%)
Non-ICU hospitalized patients	Adult	<1 in 5 patients	<10	10–20
Critically ill patients	Adult	1 in 3 to 2 in 3 patients	5–11	NR
	Paediatric	1 in 4 patients (10–82%)	1–2	11
Patients undergoing cardiac surgery	Adult	1 in 5 patients (2–50%)	<5	10
	Paediatric	1 in 3 to 1 in 2 patients	NR	6
Patients with sepsis	Adult	1 in 20 to 1 in 2 patients	15	30–60

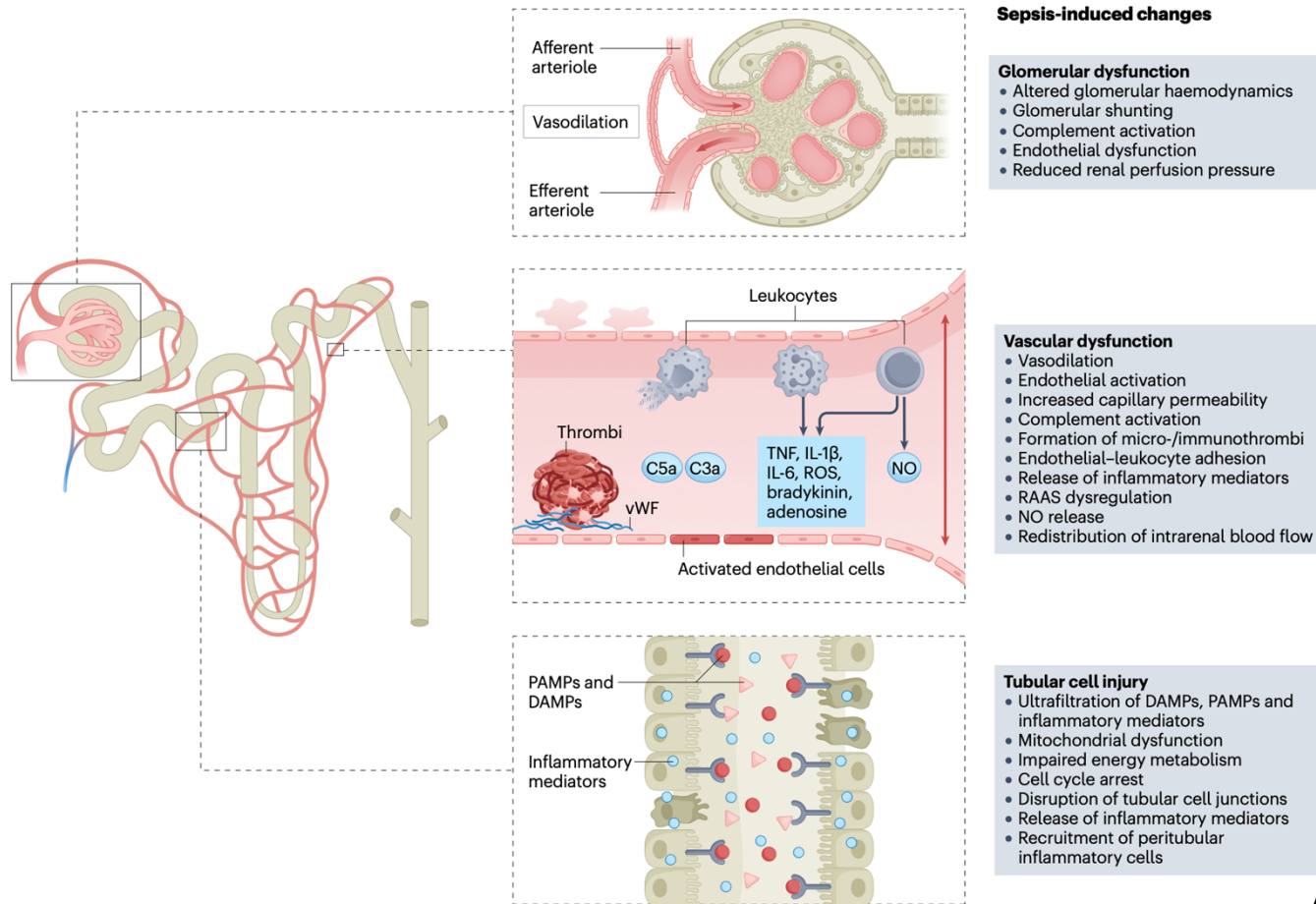
Différents contextes cliniques

- AKI associée au Sepsis
- AKI associée à la Chirurgie
- AKI associée à l'hypoperfusion rénale
- Physiopathologie proche
 - Hypoperfusion / Choc
 - Ischémie - reperfusion
- AKI toxique

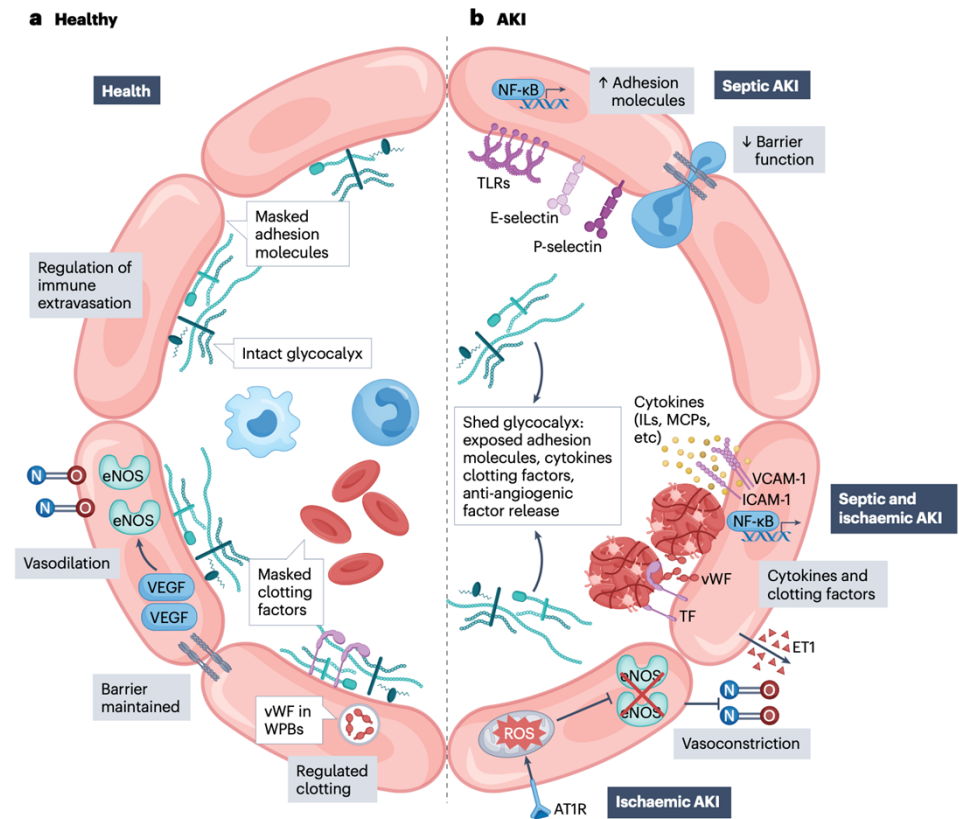
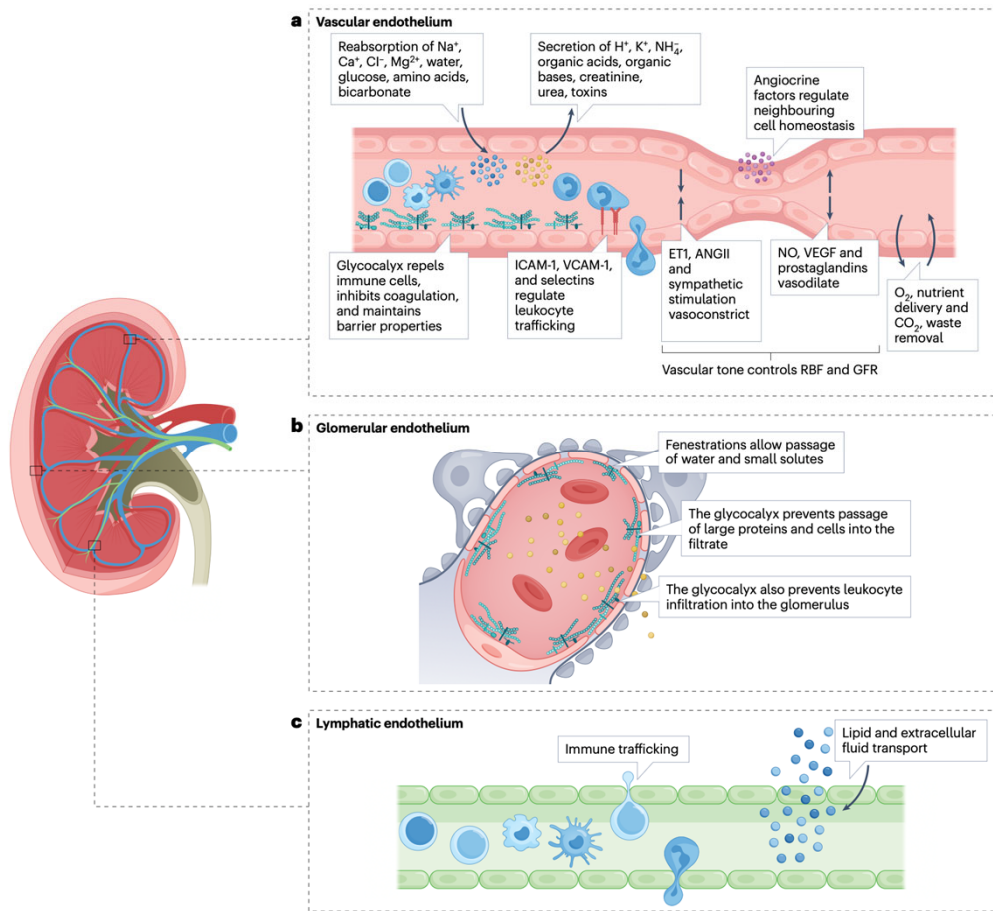
AKI associée au Sepsis

- **Cause la plus fréquente AKI**
 - 50% des AKI en réanimation
- Concerne 22% des patients atteints de sepsis (réa ou non)
- Mortalité : 40% en réanimation

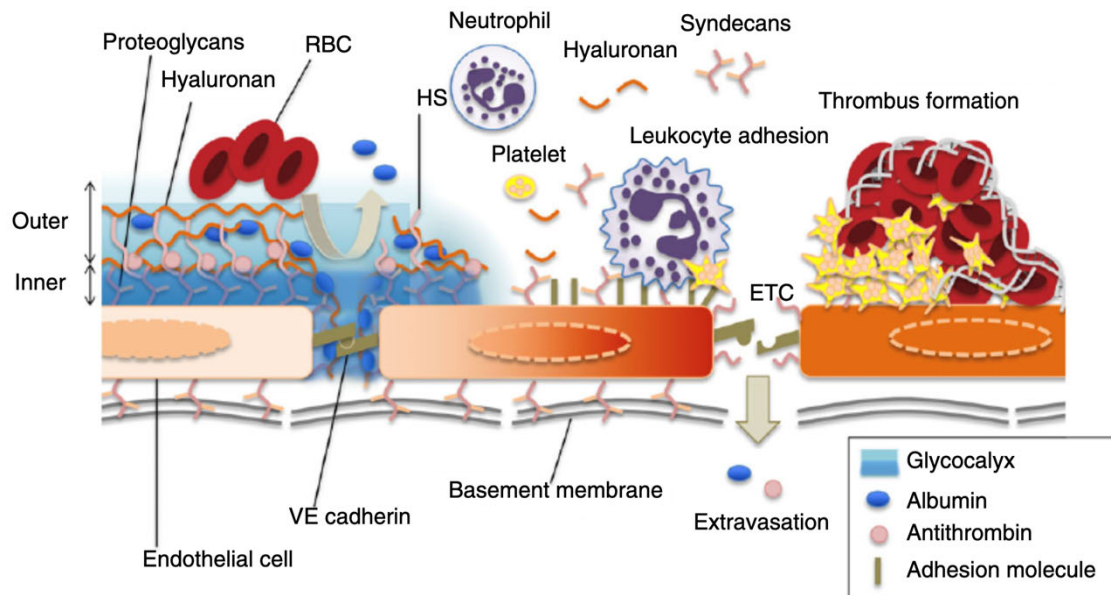
AKI septique : physiopathologie



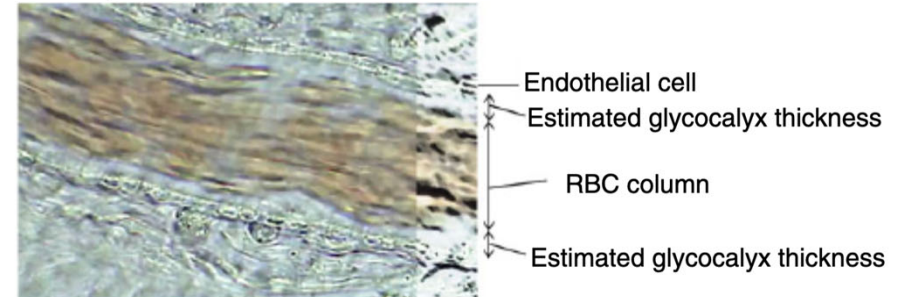
Atteinte endothéliale et AKI septique



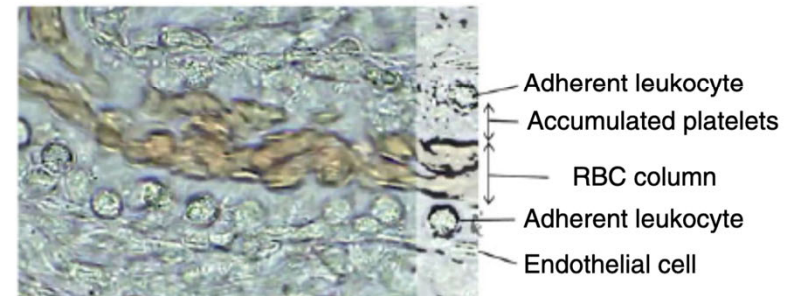
Sepsis et altération endothéliale (ex. du glycocalyx)



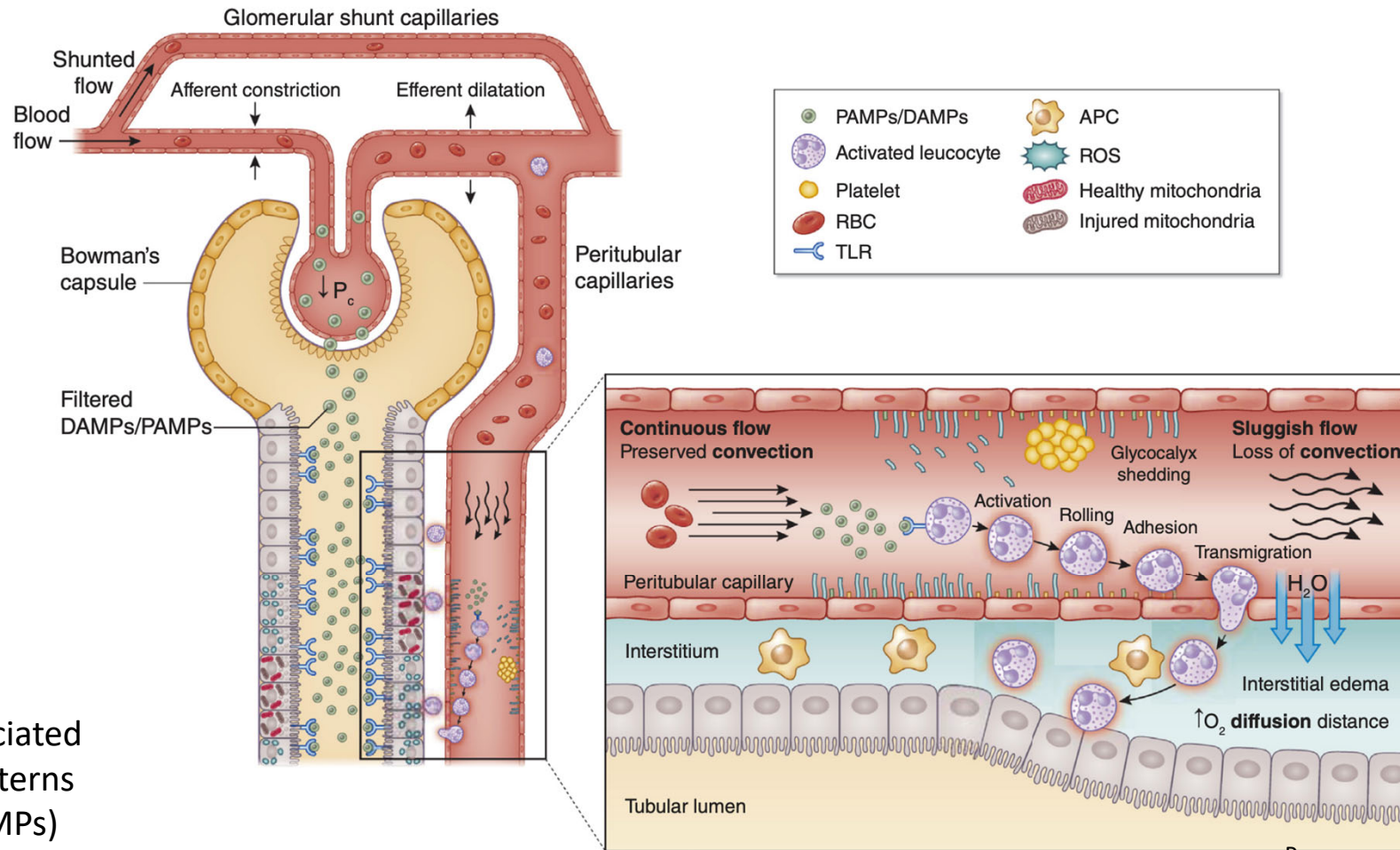
Healthy condition



Sepsis model



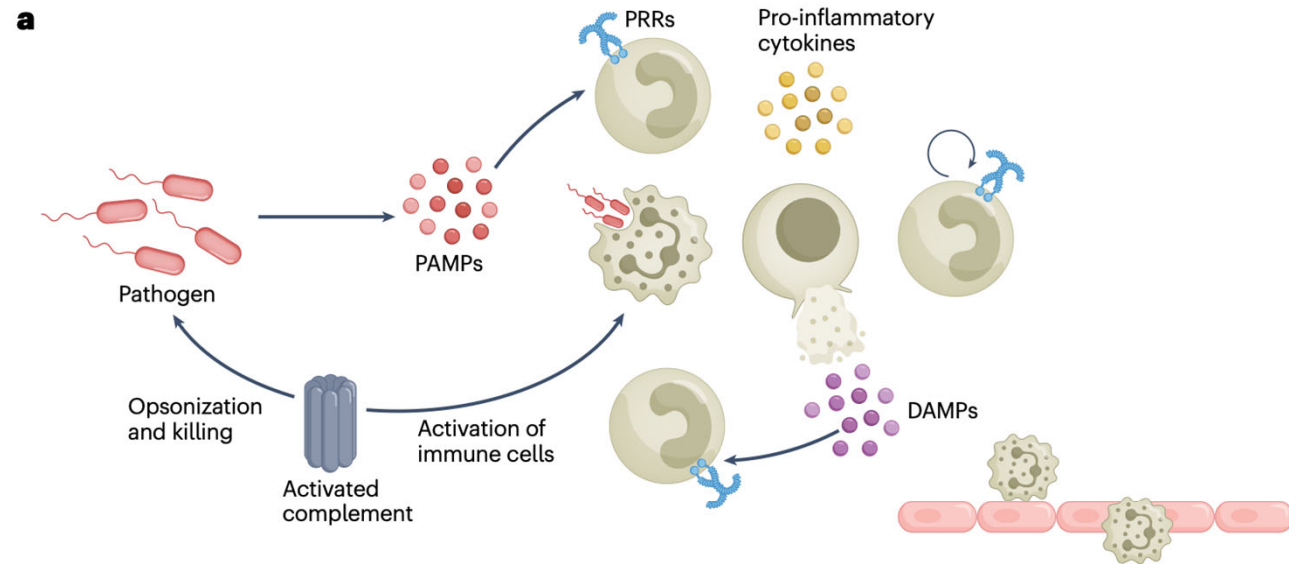
Rôle de l'inflammation



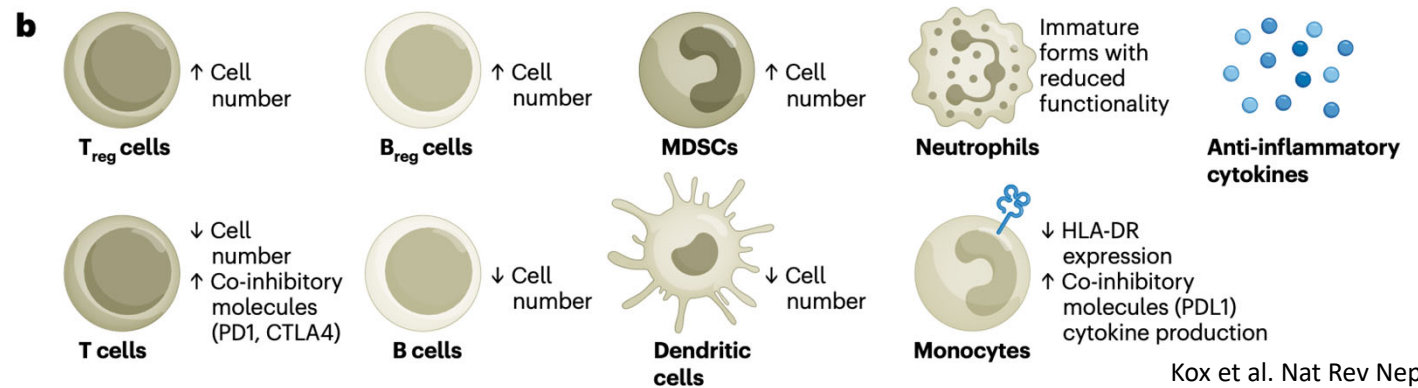
Pathogen and
Damage-associated
molecular patterns
(PAMPs – DAMPs)

Impact de l'inflammation et AKI septique

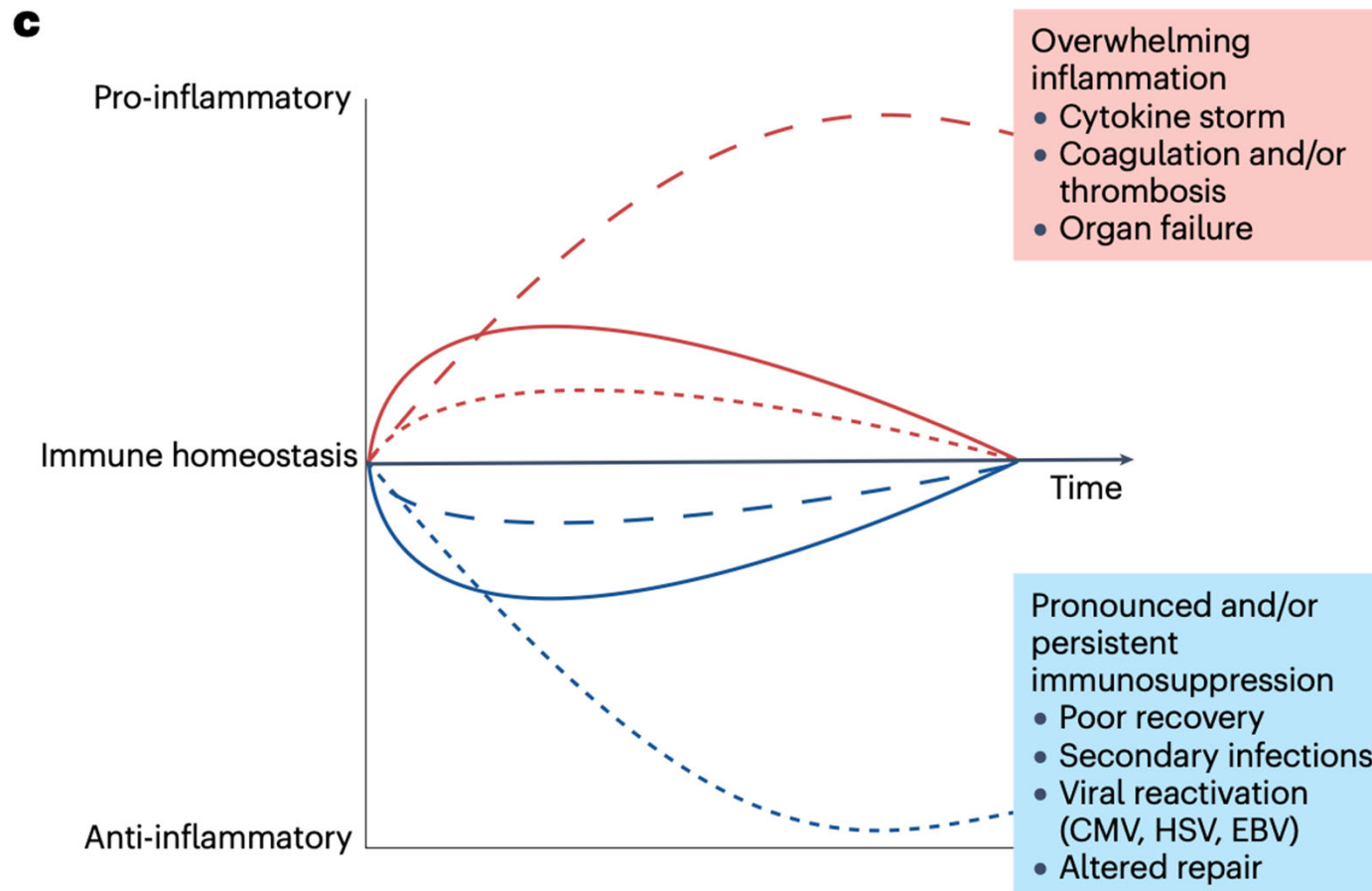
La cascade hyperinflammatoire



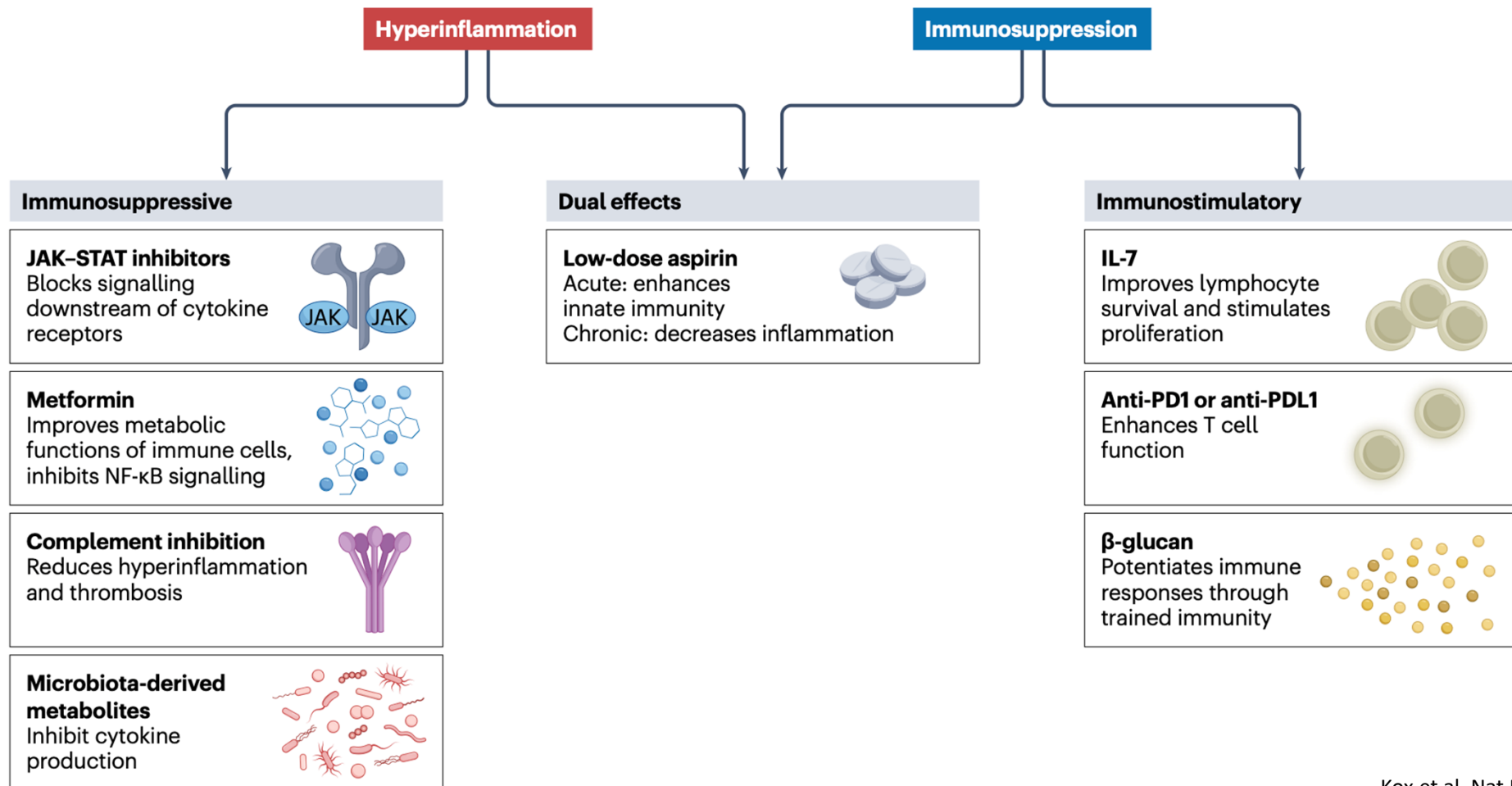
L'immunosuppression simultanée



L'atteinte inflammatoire catégorise plusieurs temps pathologiques au cours de l'IRA

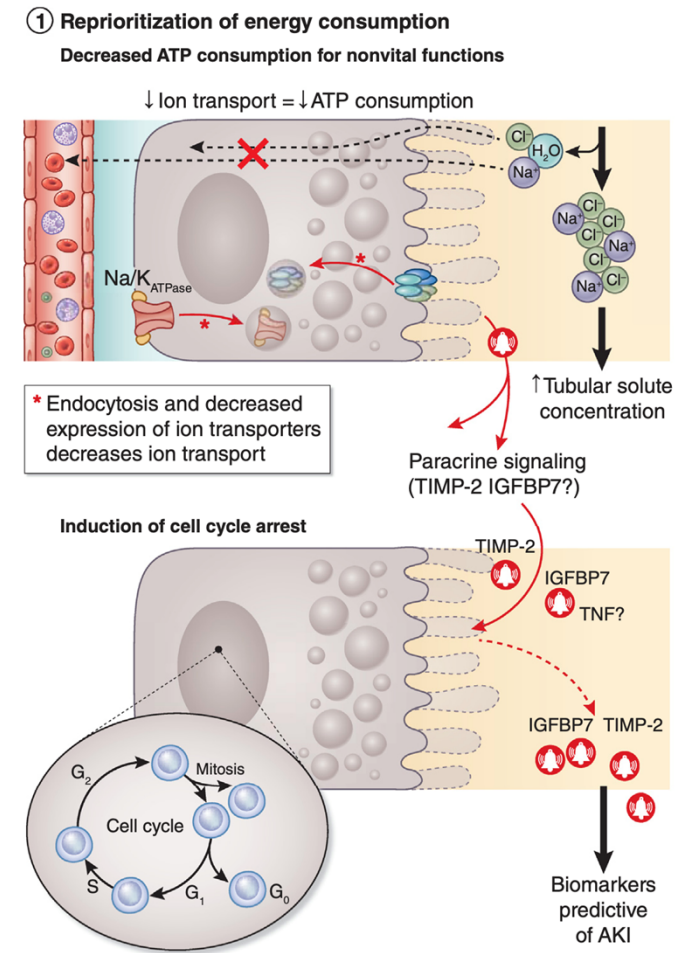


Impact thérapeutique potentiel



Reprogrammation métabolique : Cellule épithéliale tubulaire


- Survie de la cellule
 - Diminution des fonctions non vitales (transport ions, synthèse protéiques)
 - Arrêt du cycle cellulaire
 - TIMP-2 et IGFBP7
 - Arrêt de glycolyse aérobie
 - Activation phosphorylation oxydative
 - Mitophagie
 - Synthèse mitochondriale



La ferroptosis : implication dans l'AKI et impact du sexe

What is ferroptosis?
Ferroptosis is an iron-dependent form of cell death caused by the accumulation of lipid peroxides in cell membranes. It leads to loss of membrane integrity and cell death.

MALE
High sensitivity to AKI



Severe tubular damage

Ferroptosis propagation in renal tubules


Initial injury → Lipid ROS → Cell death propagation (ferroptosis)

Pro-ferroptotic environment

- ↑ Ether lipid pathway (ACSL4, LPCAT3)
- ↑ Lipid peroxidation (accumulation of lipid ROS)

More necrosis

FEMALE
Natural protection against AKI



Minimal tubular damage

Block of ferroptosis propagation

Initial injury → Lipid ROS → No propagation

Oestradiol: multi-level anti-ferroptotic protection

Non-genomic actions

- Hydroxyoestradiol derivatives (e.g. 2-OHE₂) act as potent radical-trapping antioxidants
- Recycled by FSP1

Genomic actions (via ESR1)

- Activation of anti-ferroptotic systems (e.g. hypopersulfide)
- Repression of pro-ferroptotic genes (ether lipid pathway)

High concentrations of these derivatives are present in kidney tubules. Keeps pro-ferroptotic programs low in female kidneys until menopause.

KEY TAKEAWAY

Oestradiol confers strong protection to female kidneys by **preventing ferroptosis and its propagation.**

THERAPEUTIC IMPLICATIONS

- Mimetic strategies**
Hydroxyoestradiol derivatives or analogues could protect from AKI in men.
- Target gene regulation**
Modulating ESR1 pathways and the ether lipid axis represents a therapeutic opportunity.
- Goal**
Reduce AKI incidence and severity, improve outcomes in ICU patients.

Sex matters in AKI. Understanding and targeting **oestradiol**-driven mechanisms may open new avenues for kidney-protective therapies.

IRA « chirurgicale » : spécificités

- AKI est associée à la mortalité post opératoire
- Fréquence
 - Chirurgie cardiaque : 20 %
 - Chirurgie abdominale lourde: 15 %
 - Chirurgie aortique non programmée > 50%
 - Transplantation hépatique > 50 %
- **L'insuffisance rénale chronique est le facteur de risque le plus important**
- AKI sévère : HR de mortalité x 2 à 10 ans

Box 2 | Risk factors for CSA-AKI

Risk factors for cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) are classified as patient-related or procedure-related factors, as well as by the relevance of the risk factors at different times with respect to the cardiac surgery procedure.

Patient-related factors

Female sex; advanced age; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); diabetes mellitus; peripheral vascular disease; pre-existing chronic kidney disease; congestive heart failure; left ventricular ejection fraction <35%; need for emergency surgery; cardiogenic shock (requiring intra-aortic balloon pump (IABP)); left main coronary artery disease; previous cardiac surgery.

Procedure-related factors

Cardiopulmonary bypass (CPB) time; cross-clamp time; on-pump versus off-pump; haemolysis; haemodilution; pulsatile versus non-pulsatile perfusion.

Preoperative factors

Advanced age; female sex; renal dysfunction; heart failure; left main coronary artery disease; diabetes mellitus; COPD; peripheral vascular disease; liver disease; low cardiac output states or hypotension (cardiogenic shock from acute myocardial infarction, mechanical complications of myocardial infarction); nephrotoxins.

Intraoperative factors

Type of surgery (valvular, valvular and coronary, emergency and redo surgery); CPB non-pulsatile, low-flow, low-pressure perfusion; hypothermic CPB; deep hypothermic circulatory arrest; CPB duration >100–120 min; haemodilution; haemolysis and haemoglobinuria from prolonged duration of CPB; embolism.

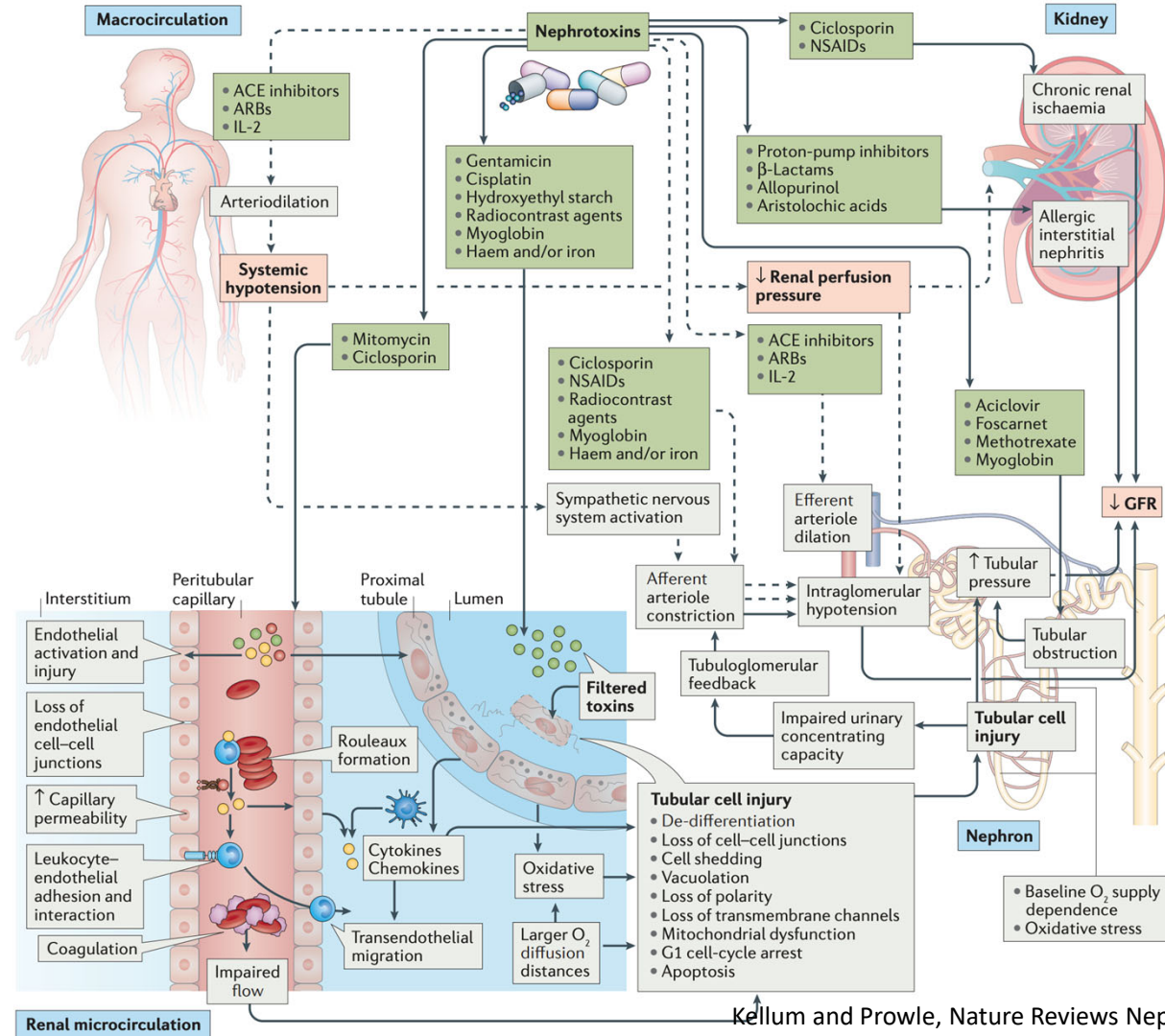
Postoperative factors

Low cardiac output states (decreased contractility, hypovolaemia and absent atrioventricular synchrony in hypertrophied hearts); hypotension; intense vasoconstriction; atheroembolism (requiring IABP); sepsis; nephrotoxins.

IRA toxique / médicamenteuse

- Le rein reçoit 25% du débit sanguin cardiaque
 - Exposition importante aux toxines sanguines
1. Hémodynamique rénale
 2. Toxicité tubulaire
 - Directe
 - Osmotique
 3. Obstruction lumière tubulaire
 4. Inflammation interstitielle directe ou indirecte (immune)
 5. Atteinte vasculaire

AKI toxiques : diversité physiopathologique



Attitude pratique : quels examens prescrire ?

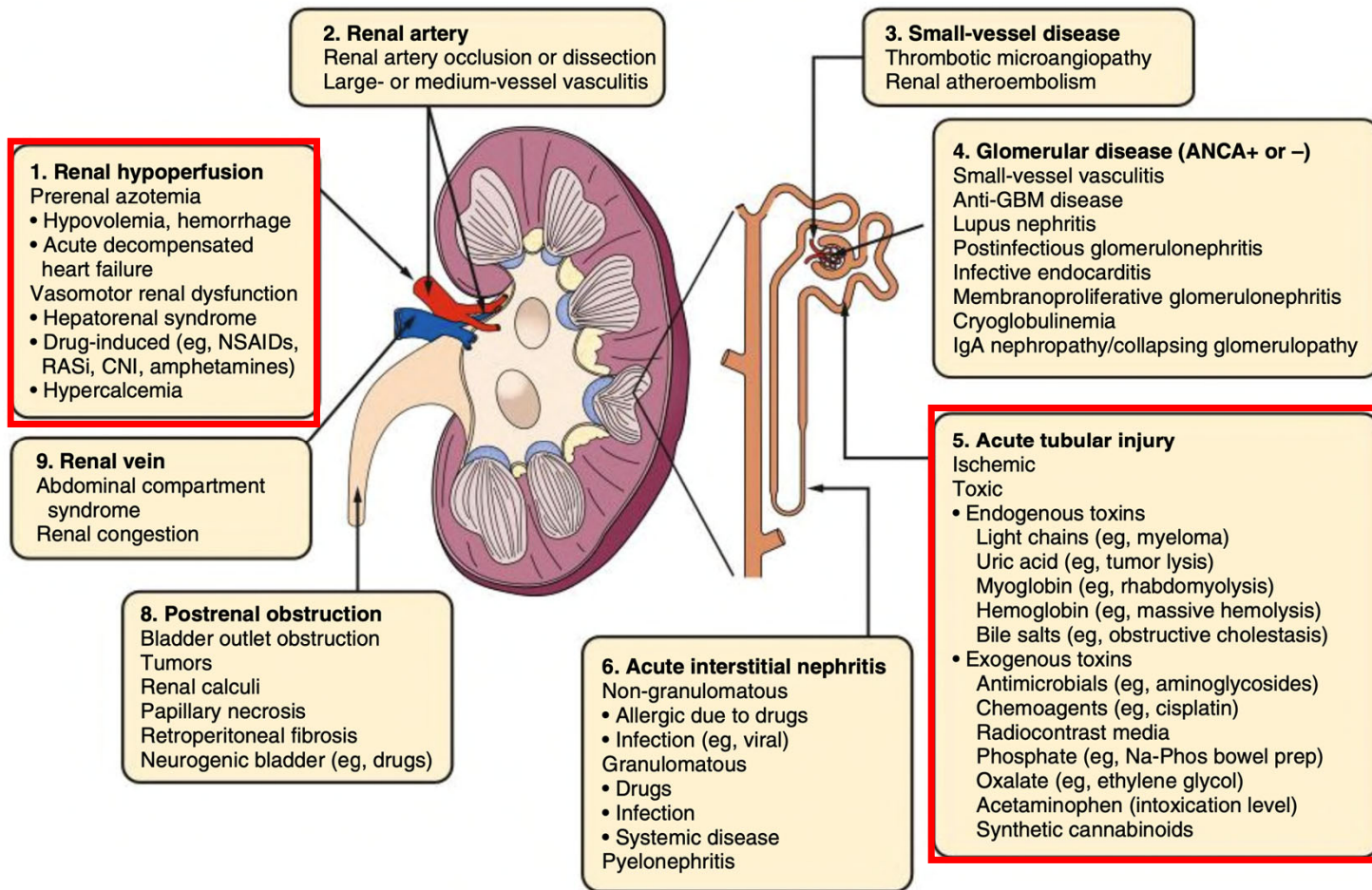
- Objectif : ne pas rater une étiologie spécifique (néphrologique ou urologique)
- Eliminer les causes « post-rénales »
 - Échographie rénale / Scanner
- Ionogramme urinaire, protéinurie, ECBU

Normal or few red blood cells or white blood cells
Prerenal azotemia
Arterial thrombosis or embolism
Preglomerular vasculitis
HUS, TTP
Scleroderma crisis
Postrenal AKI
Renal tubular epithelial cells and granular casts
Acute tubular necrosis
Dysmorphic red blood cells and red blood cell casts
Glomerulonephritis or vasculitis
Malignant hypertension
Rarely interstitial nephritis
White blood cell and white blood cell casts
Acute interstitial nephritis or exudative glomerulonephritis
Severe pyelonephritis
Marked leukemic or lymphomatous infiltration
Eosinophiluria (>5%)
Allergic interstitial nephritis (antibiotics >> NSAIDs)
Atheroembolism
Crystalluria
Acute urate nephropathy
Calcium oxalate (ethylene glycol intoxication)
Acyclovir
Indinavir
Sulfonamides
Methotrexate

AKI, Acute kidney injury; *HUS*, hemolytic-uremic syndrome; *NSAIDs*, nonsteroidal antiinflammatory drugs; *TTP*, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Intérêt de l'analyse urinaire

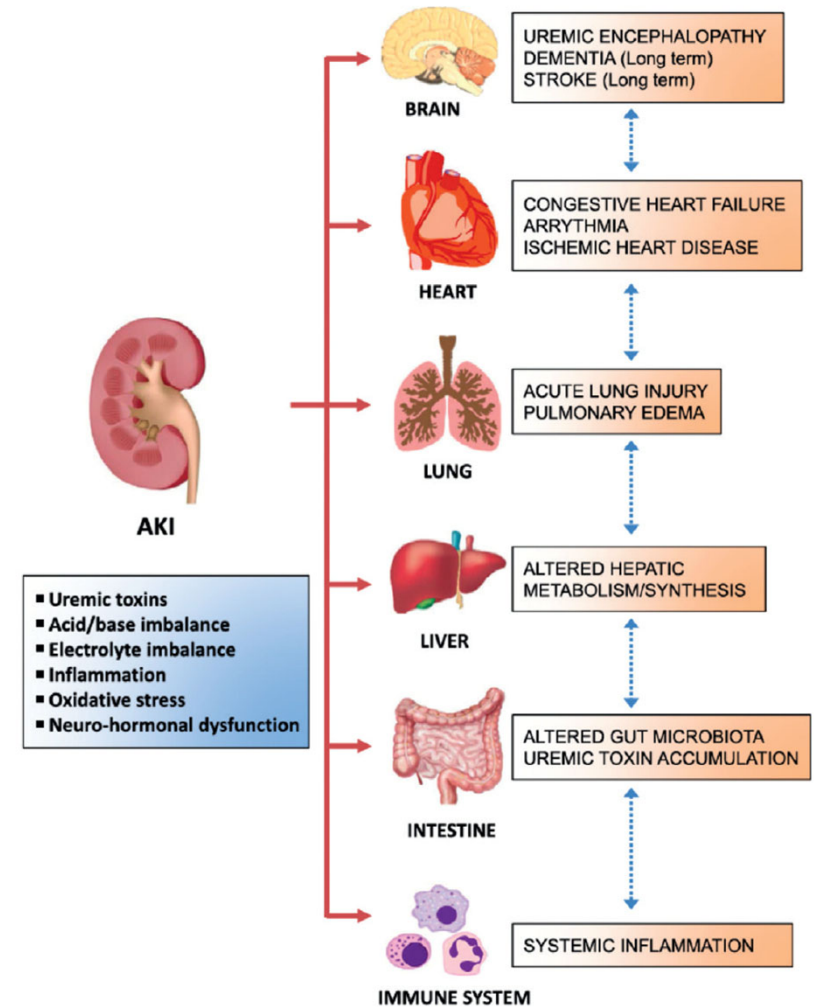
Objectif : éliminer une cause spécifique d'IRA



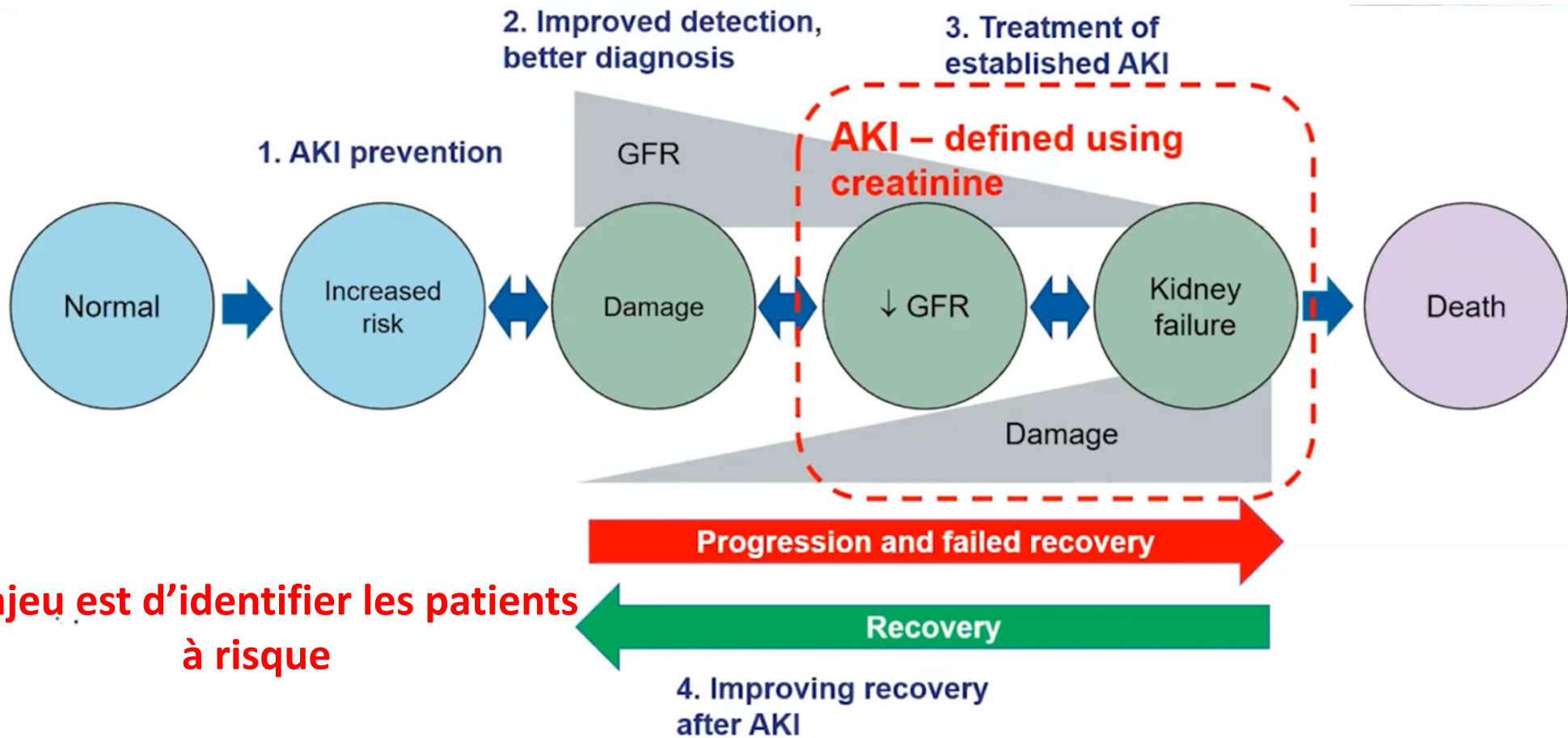
Les études sur l'IRA incluent toute cette diversité de patients

Complications aiguës

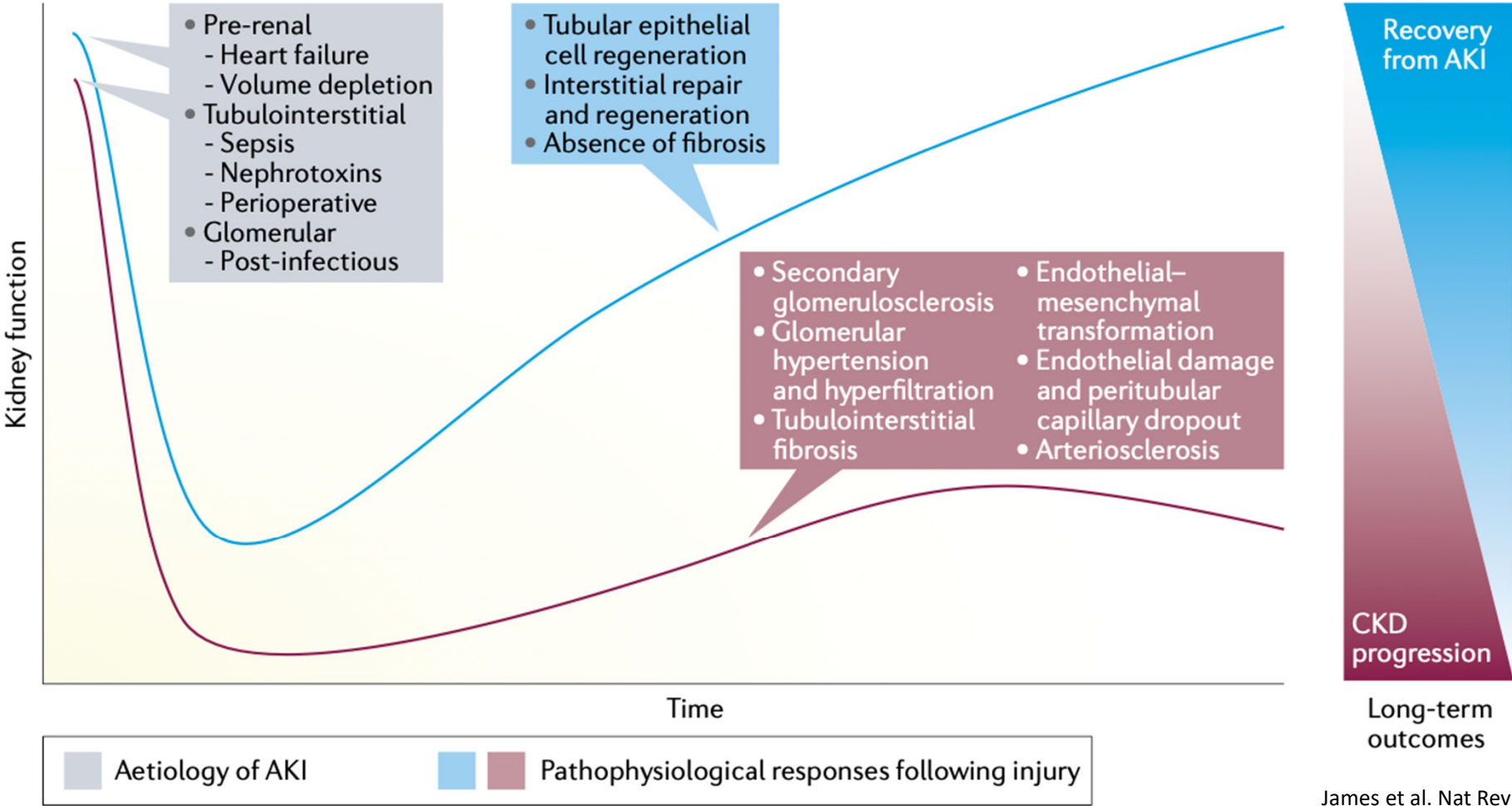
- Hyperkaliémie
- Acidose métabolique
- Rétention hydrosodée
- Anémie, altération hémostase
- Dénutrition
- Saignements digestifs
- Susceptibilités aux infections



Que faire ? les différents temps de l'action













Différentes trajectoires après une IRA



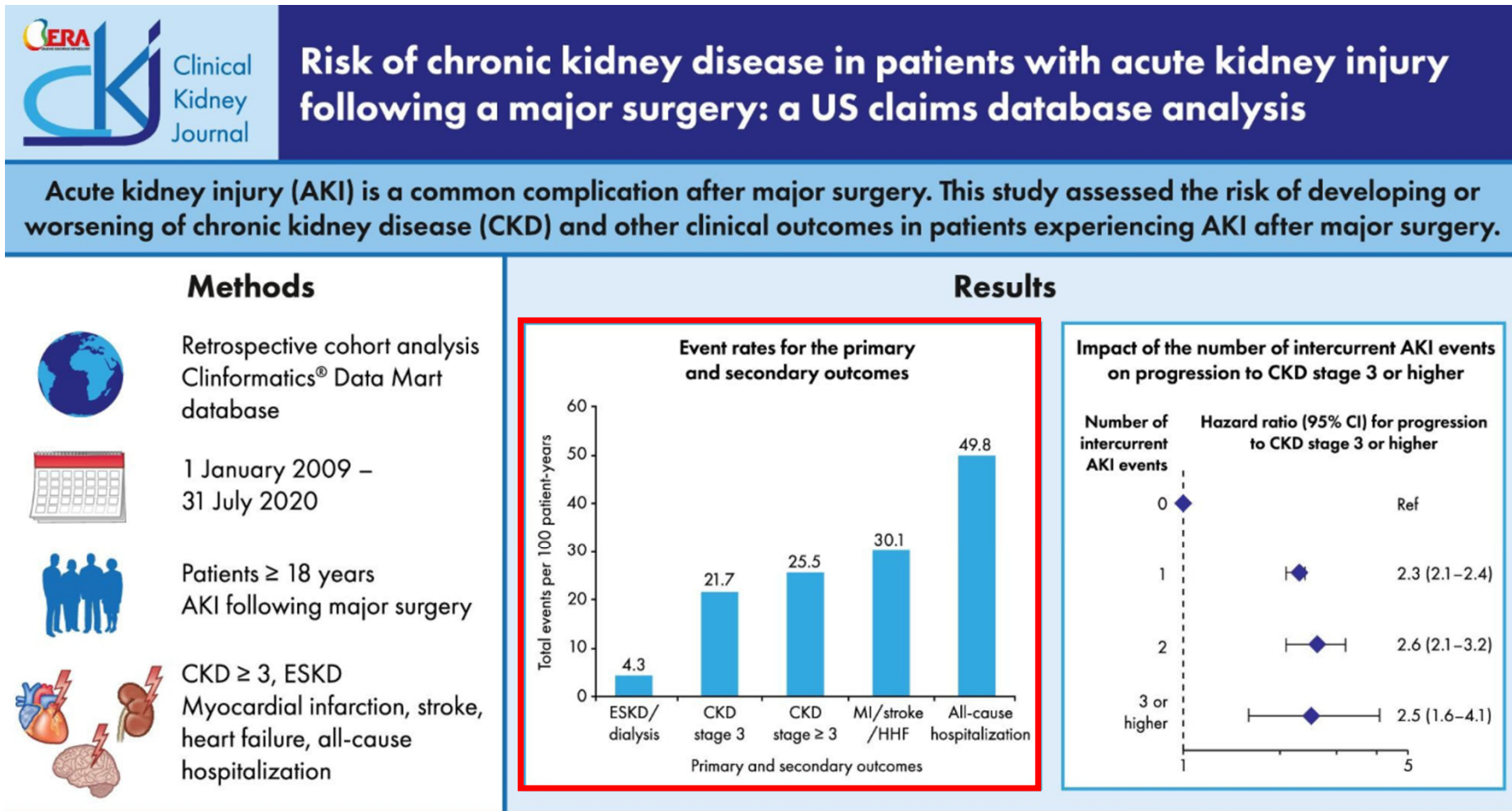
James et al. Nat Rev Nephrol. 2020

Récupération rénale : différentes définitions

FACTEUR DÉTERMINANT	TERMINOLOGIE	DÉFINITION
 DURÉE DE L'AKI	<ul style="list-style-type: none"> • Transitoire ou réversion rapide de l'AKI • AKI persistant 	<ul style="list-style-type: none"> • Retour à la fonction rénale de base dans les 48–72 h • Persistance de l'AKI au-delà de 72 h après le début
 DEGRÉ DE RÉCUPÉRATION	<ul style="list-style-type: none"> • Non-récupération de la fonction rénale • Récupération incomplète • Récupération partielle • Récupération complète 	<ul style="list-style-type: none"> • Besoin persistant de TRT • Stade de MRC 1–3 • Créatinine sérique (SCr) entre la valeur de base et 1,5× la valeur de base, ou autres signes de lésion rénale persistante (protéinurie ou perte de réserve rénale) • SCr < 1,5 × la valeur de base
 DEGRÉ DE RÉCUPÉRATION	<ul style="list-style-type: none"> • Récupération 	Diminution de la SCr d'au moins 33 % par rapport à la valeur de référence dans les 7 jours suivants
 DEGRÉ DE RÉCUPÉRATION	<ul style="list-style-type: none"> • Récupération complète 	Amélioration du DFGe à ≥ 90 % de la valeur de base
 DEGRÉ DE RÉCUPÉRATION	<ul style="list-style-type: none"> • Récupération 	SCr post-AKI dans les 25 % de la valeur de base (pré-hospitalisation) et aucune dépendance à la TRT
 NON DIALYSÉ	<ul style="list-style-type: none"> • Sevrage de la TRT 	Sevrage de la TRT à 60 jours du début de la TRT
 CHANGEMENT DE SCr PAR RAPPORT À LA BASE	<ul style="list-style-type: none"> • Récupération complète • Récupération incomplète • Absence de récupération 	<ul style="list-style-type: none"> • SCr ≤ 0,5 mg/dL (44 µmol/L) au-dessus de la valeur de base • SCr > 0,5 mg/dL au-dessus de la valeur de base, sans dépendance à la TRT • Dépendance à la TRT
 DFGe	<ul style="list-style-type: none"> • Récupération complète • Récupération incomplète • Absence de récupération 	<ul style="list-style-type: none"> • DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² • DFGe < 60 ml/min/1,73 m² • Dépendance à la TRT
 PATTERN DE RÉCUPÉRATION	<ul style="list-style-type: none"> • Réversion précoce soutenue • Réversion tardive soutenue • Récupération avec rechute • Rechute sans récupération • Absence de récupération 	<ul style="list-style-type: none"> • Réversion dans les 7 jours et maintien jusqu'à la sortie d'hospitalisation • Réversion après 7 jours et maintien jusqu'à la sortie d'hospitalisation • Réversion après un AKI stade 2–3 avec récupération complète à la sortie • Réversion après un AKI stade 2–3 avec AKI ultérieur et absence de récupération à la sortie • Jamais de réversion de l'AKI
 AKD	<ul style="list-style-type: none"> • AKD 	Dysfonction rénale aiguë et/ou preuve de lésion structurelle jusqu'à 90 jours

Devenir des IRA post chirurgicales

31 252 patients
Suivi 3 ans

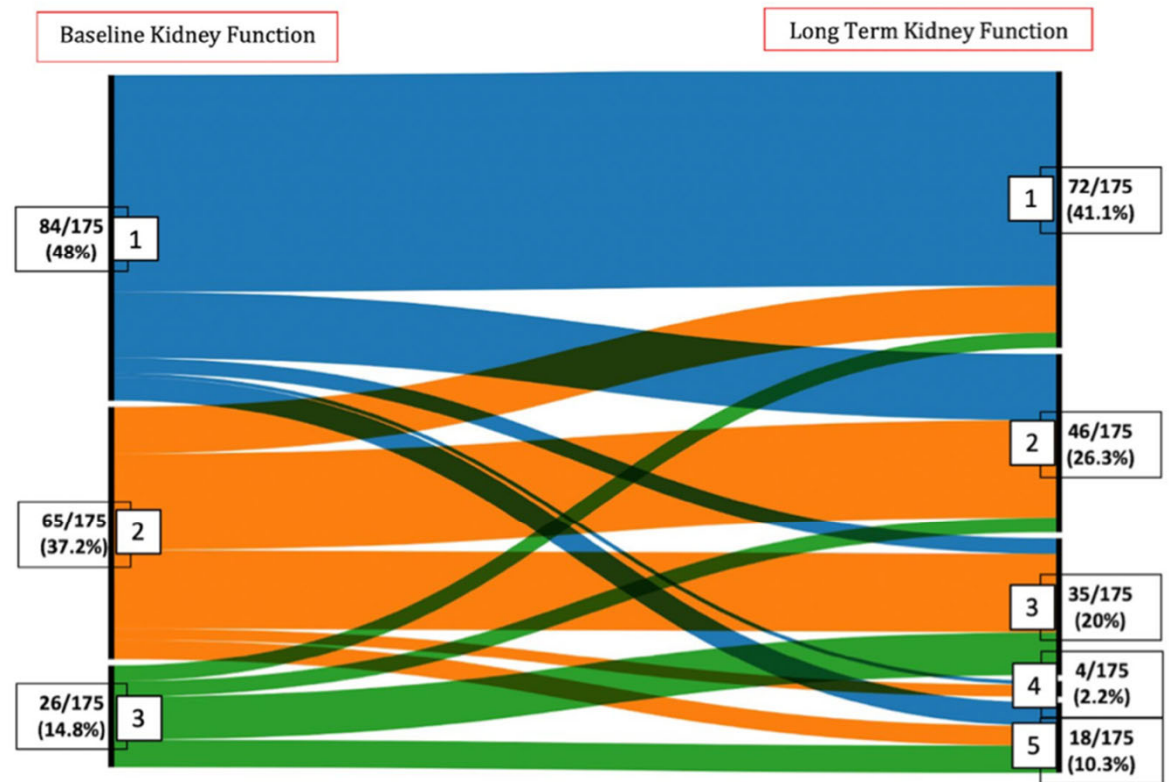
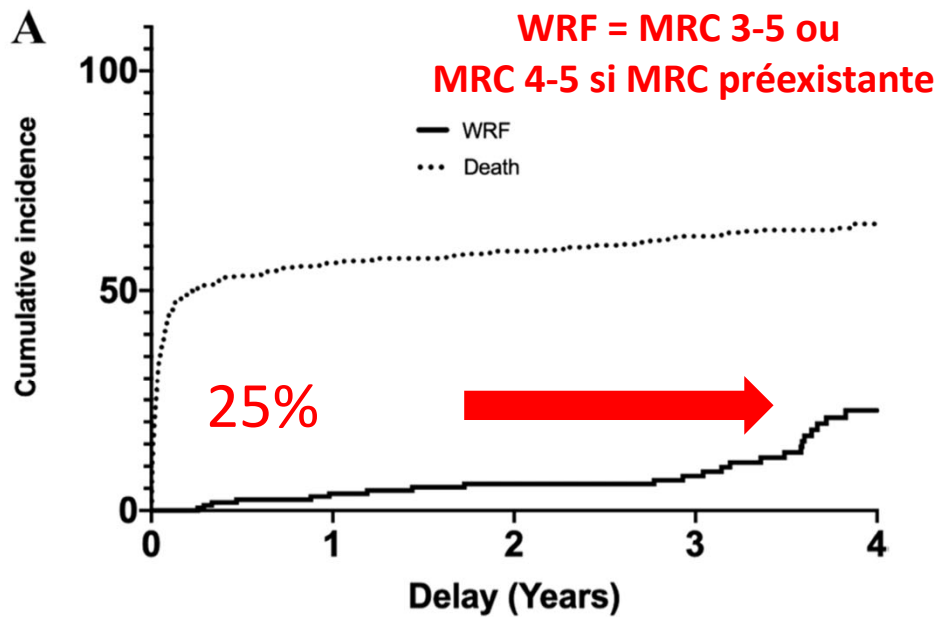


Devenir à long terme des IRA sévères de réanimation

Suivi à long terme étude AKIKI

616 patients

3 ans de suivi



Suivi des IRA non sévères (KDIGO 1-2) de réanimation

Methods



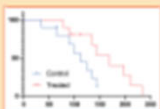
French ICU



AKI with mechanical ventilation and/or catecholamine infusion



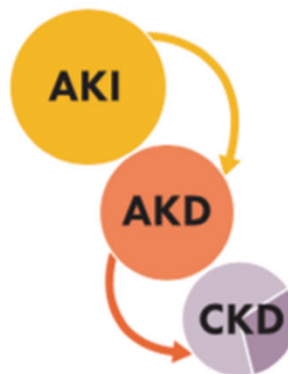
n = 232
2013–2015
5-year follow-up



Cox analysis

Time-dependent effect of AKD

Results



5-year cumulative incidence of CKD:
30% [24–36]

CKD patients:

- **70%** followed a linear trajectory (AKI, AKD, CKD)
- **30%** had relapse or progressive GFR decline

**6 months after AKI, AKD is
no longer a risk factor of CKD**
HR 2.2 [0.6–7.9]

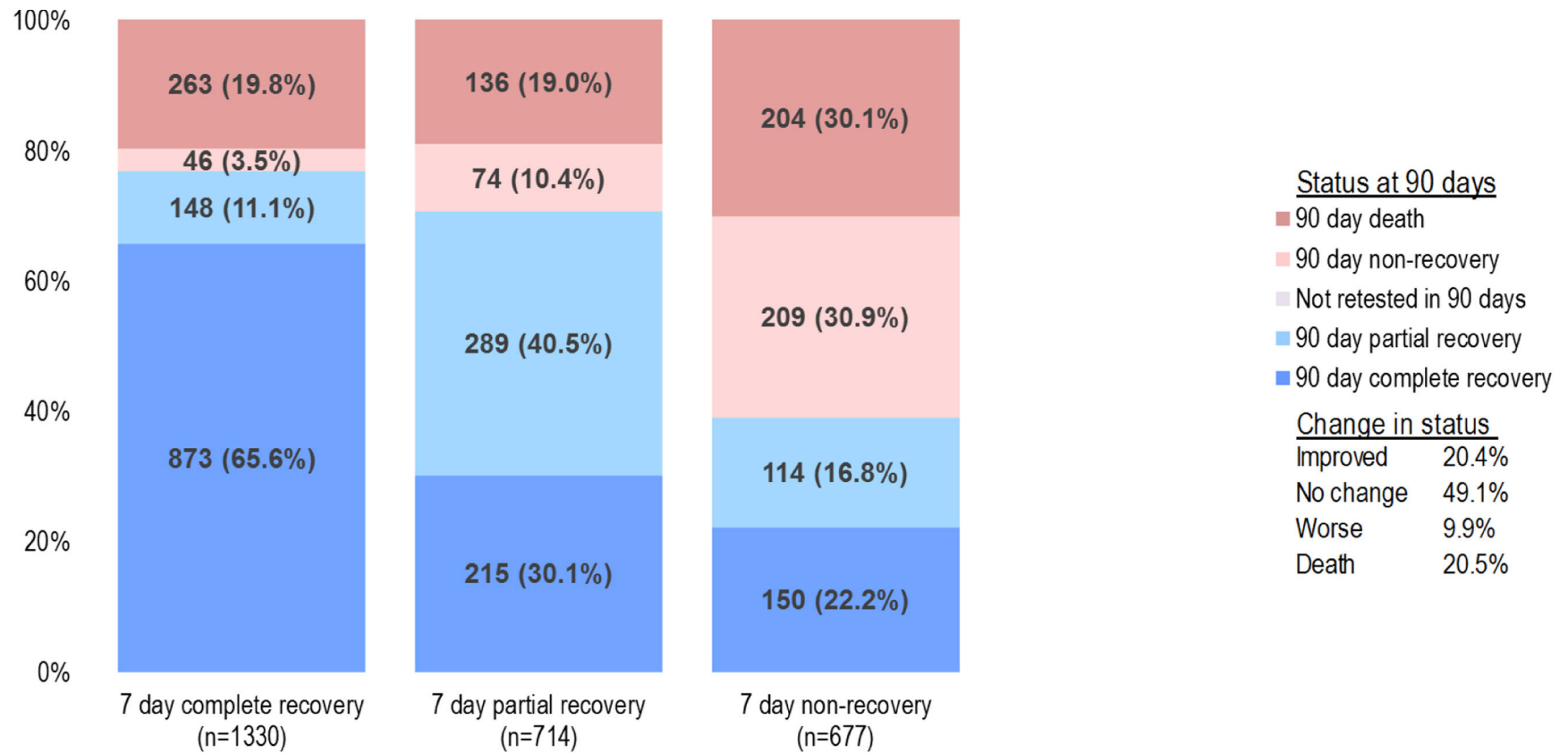
Les facteurs de risque de maladie rénale chronique post IRA

Chez les patients vivants à J7 de réanimation
n=172
Suivi 5 ans

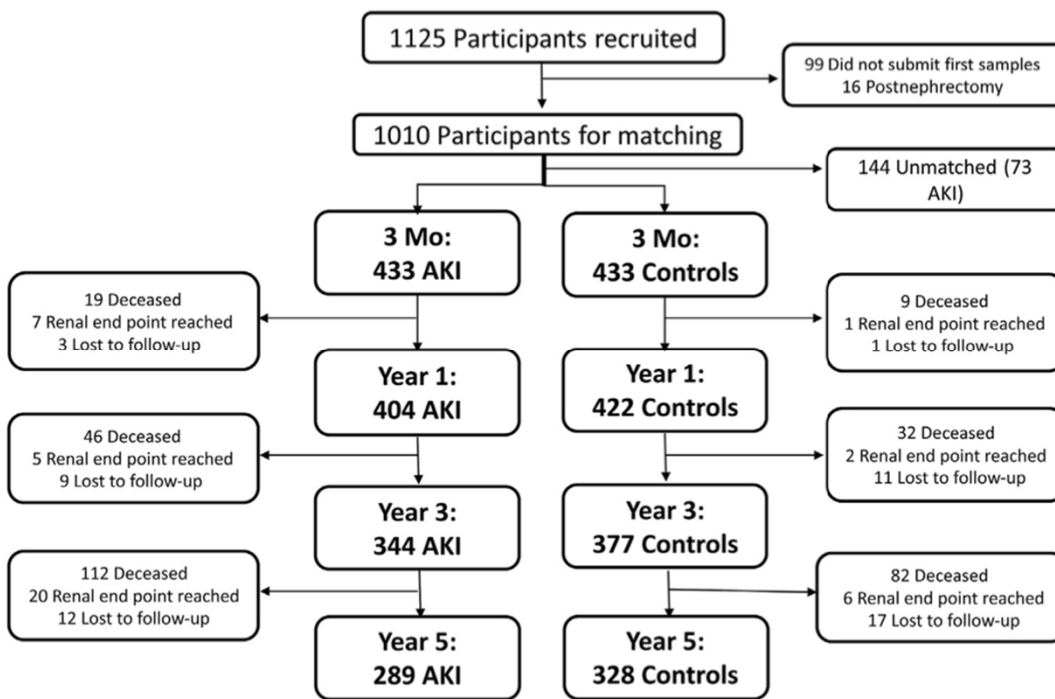
Facteurs associés au risque d'IRC	HR	IC95%	p-value
Age (par année)	1.01	1.0-1.03	0.14
Sexe (féminin)	1.9	1.1-3.2	0.02
Hypertension	1.2	0.6-2.2	0.62
Diabète	0.8	0.4-1.4	0.38
Antécédent cardiovasculaire	1.4	0.8-2.6	0.27
Score IGS2 (par point)	1.01	1.0-1.02	0.13
IRA KDIGO 2	0.95	0.4-2.2	0.91
IRA KDIGO 3	0.6	0.3-1.4	0.21
Maladie rénale aiguë (AKD)			
IRC, dans les 6^{ers} mois après l'admission en réanimation	29.2	8.5-100.7	<0.0001
IRC, plus de 6 mois après l'admission en réanimation	2.2	0.6-7.9	0.21

Importance de la récupération précoce sur la fonction rénale

17 630 patients hospitalisés suivis de 2003 à 2013
GLOMMS-II (Royaume-Uni)



Facteurs de risque de mauvaise pronostic rénal : importance de l'évaluation à 3 mois



Progression de la MRC
5 ans après l'IRA
Prise en compte du risque compétitif de décès

Variable	Subdistribution HR (95% CI)	P
AKI	2.456 (1.655–3.646)	<0.001
Age	1.019 (0.998–1.041)	0.07
Female gender	0.793 (0.558–1.126)	0.2
Diabetes	1.048 (0.703–1.562)	0.8
Baseline eGFR	0.980 (0.970–0.99)	<0.001
Charlson index score	1.078 (0.967–1.201)	0.2
Change in eGFR from baseline to 3 mo	0.929 (0.911–0.947)	<0.001
Albuminuria	1.397 (0.968–2.016)	0.07



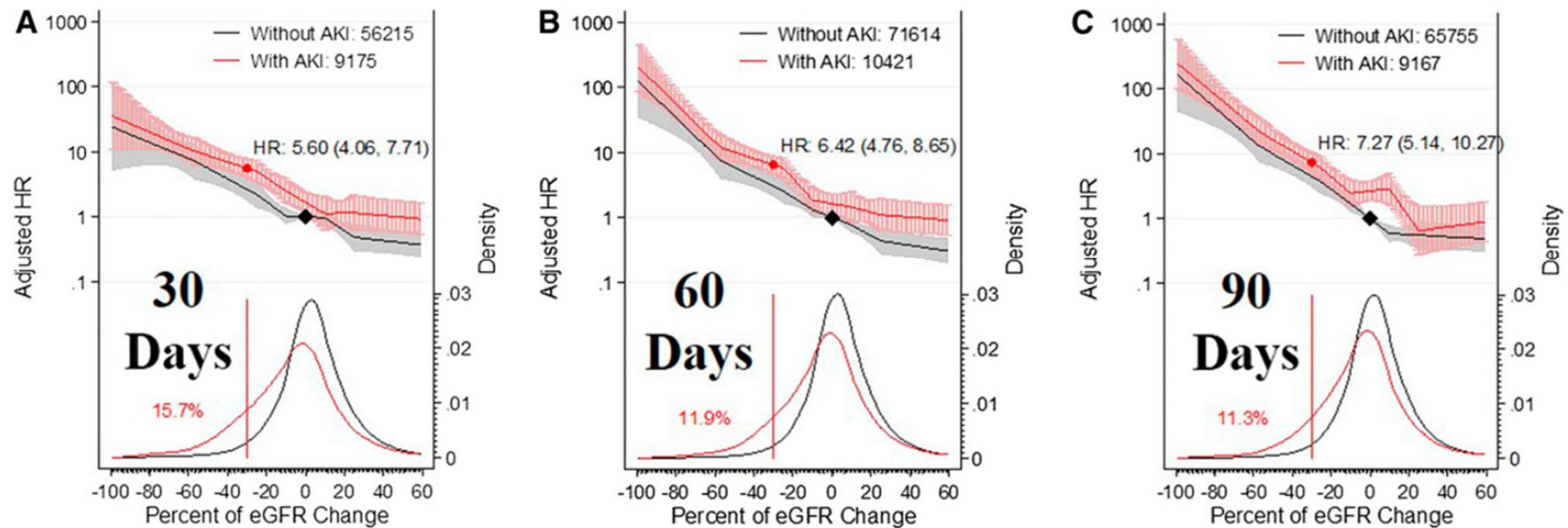
L'essentiel se joue très tôt : identifier vite les patients

161 185 patients américains

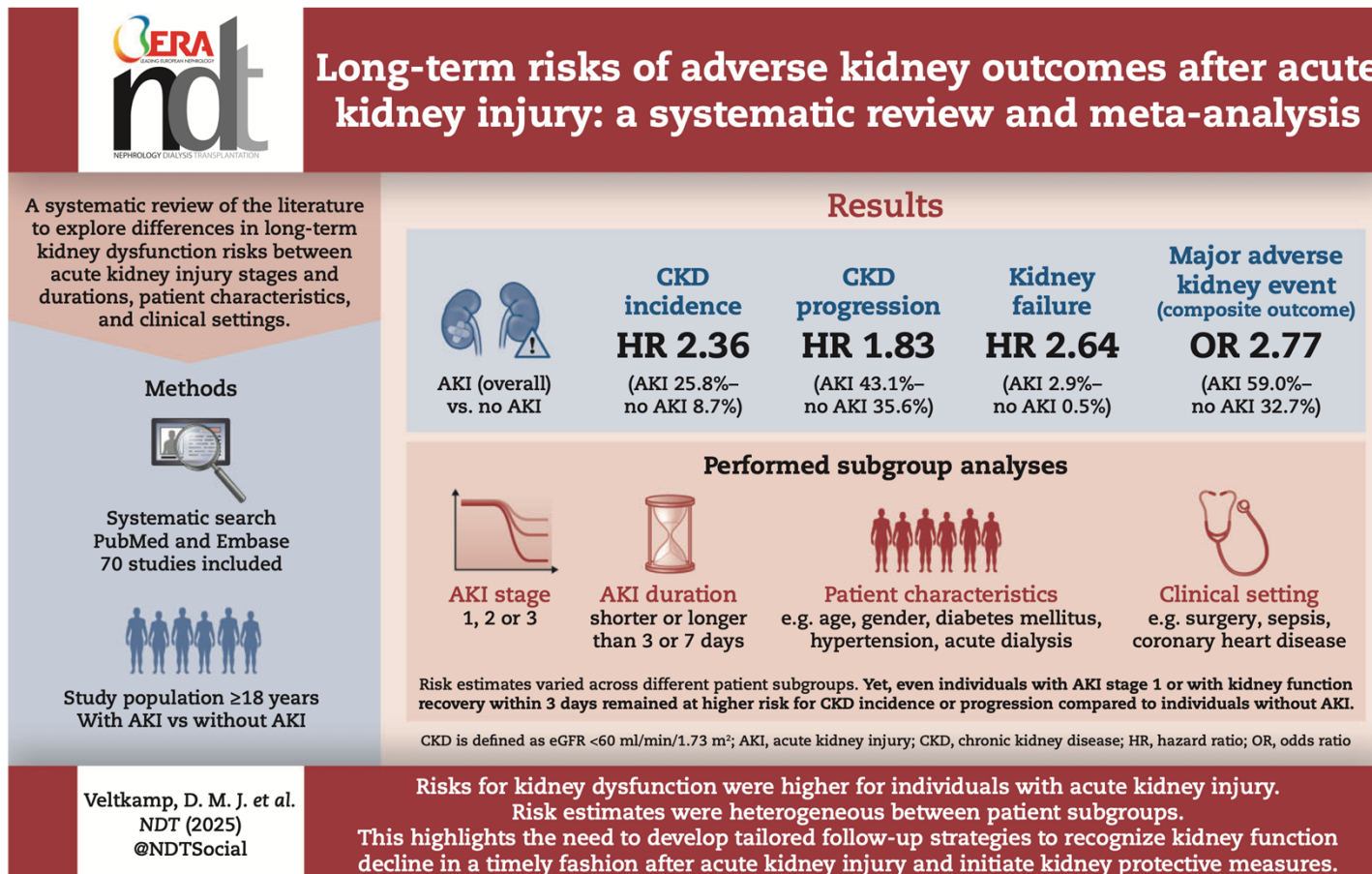
Suivi 3,8 ans

MRC stade 5 et mortalité

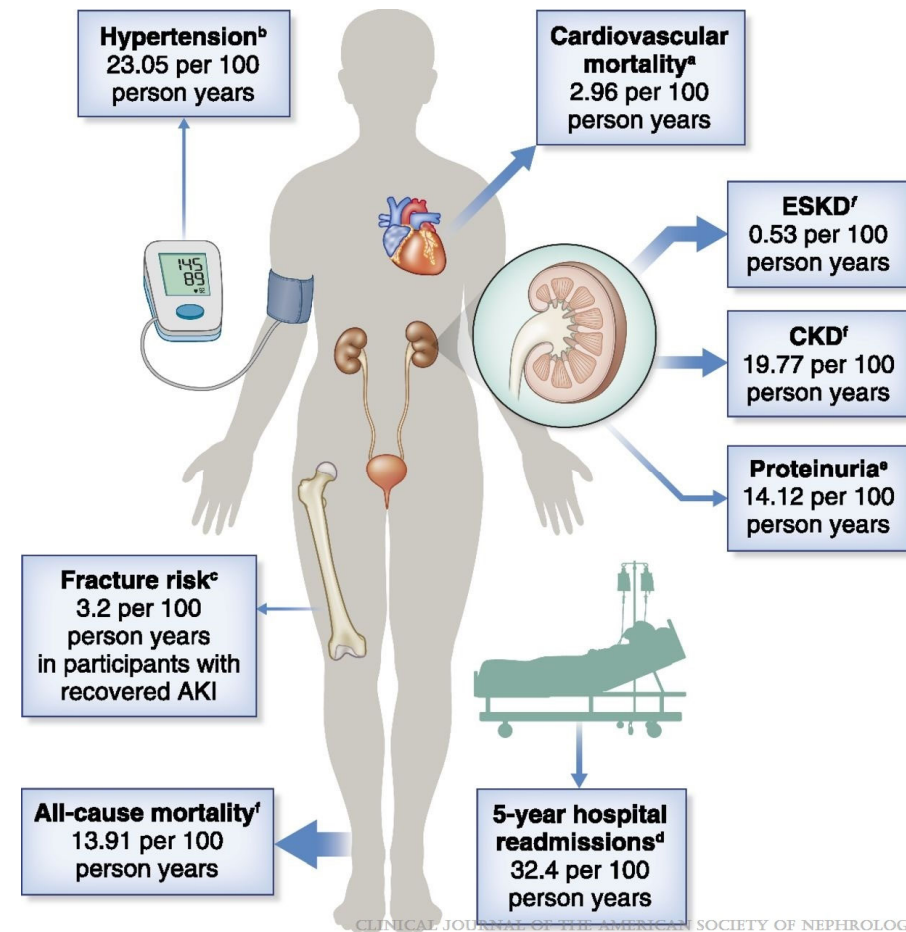
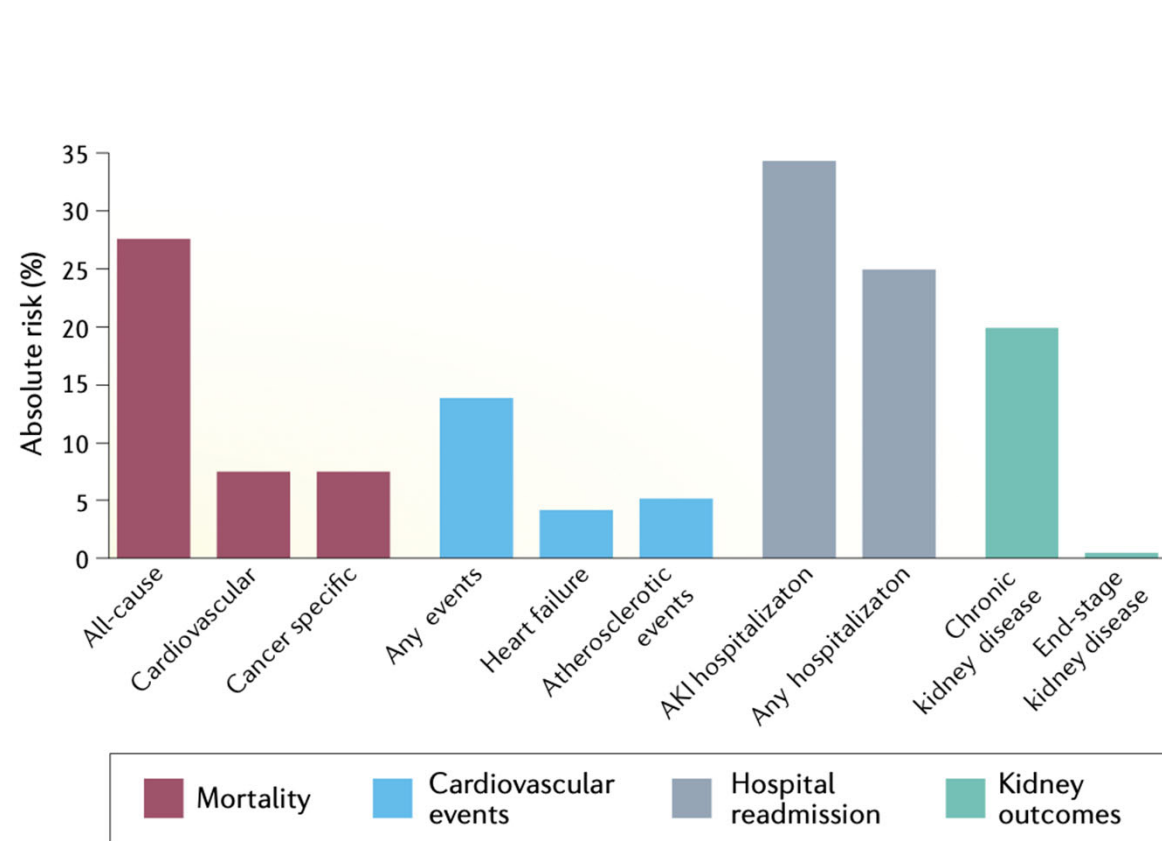
HR en comparaison à l'absence d'IRA et de variation du DFGe



Synthèse du risque rénal post IRA




Devenir des IRA : complications systémiques




Le bundle KDIGO : stratégie globale de diminution du risque d'IRA

1 OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE (obligatoire pendant au moins 12h après la randomisation)


TROIS ÉLÉMENTS MANDATOIRES

a  **ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU REMPLISSAGE**

- Manœuvre de passive leg raising (PLR) toutes les 3h minimum (ou plus fréquemment selon le jugement clinique)
- Si positive (augmentation du débit cardiaque > 10%) → **bolus de cristalloïdes balancés 500–1000 mL**

b  **PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE**


- Cible : **PAM ≥ 65 mmHg**
- Utilisation de **noradrénaline** si nécessaire

c  **MONITORING HÉMODYNAMIQUE AVANCÉ AVEC OPTIMISATION DU DÉBIT CARDIAQUE**

- Cible : **index cardiaque ≥ 2,5 L/min/m²**
- Recours à la **dobutamine** ou **adrénaline** si nécessaire
- Méthode laissée au choix du clinicien :
thermodilution transpulmonaire, analyse du contour du pouls, cathéter artériel pulmonaire, échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne


2 ÉVICTION DES NÉPHROTOXIQUES (pendant au moins 72h après la chirurgie)

SUBSTANCES À ÉVITER AUTANT QUE POSSIBLE




- Hydroxyéthyl amidon (HEA)
- Gélatines
- Vancomycine
- Aminoglycosides
- Solutions riches en chlore (sauf pour les perfusions médicamenteuses)
- Produits de contraste iodés

ARRÊT DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS



- IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) → **arrêt pendant au moins 48h en postopératoire**
- ARA II (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) → **idem, 48h minimum**

 **Condition : tous les patients sous ces traitements avaient une fonction cardiaque stable le jour de la chirurgie**

BigpAK-2 study : le bundle KDIGO diminue le risque d'IRA post opératoire



34 centres
8 pays européens
Nov 2020 – Juin 2024



1 180 patients
randomisés
(7873 screenés)



Chirurgie majeure
(> 2h, réa/USI prévue)
à haut risque d'IRA



Biomarqueur urinaire
TIMP-2 x IGFBP7
≥ 0,3 (ng/mL)²/1000



Randomisation 1:1
Ouvert (open-label)
Évaluateurs en aveugle

POPULATION

Inclusion clés

- ✓ Âge ≥ 18 ans
- ✓ ≥ 1 facteur de risque clinique d'IRA (âge ≥ 75 ans, vasopresseurs ou VM postop, IRC stade 3, produit de contraste perop)
- ✓ Biomarqueur TIMP-2 x IGFBP7 ≥ 0,3 (ng/mL)²/1000 entre 4–18h après chirurgie
- ✓ Cathéter urinaire et voie veineuse centrale

Exclusions clés

- ✗ IRC stade 4–5 (DFG < 30 mL/min/1,73m²)
- ✗ Transplantation rénale < 12 mois
- ✗ Anurie ou IRA préexistante
- ✗ Indication à l'EER à l'inclusion
- ✗ Autre essai interventionnel

Enrichissement biomarqueur : 45% positifs → population à haut risque (IRA modérée/sévère : 38,7% si biomarqueur+ vs ~6,7% dans cohorte générale post-chirurgicale)

INTERVENTION

STRATÉGIE PRÉVENTIVE KDIGO (Groupe intervention)

- Optimisation hémodynamique avancée pendant 12h
- Éviction des néphrotoxiques pendant 72h
- Contrôle glycémique strict

VS

SOINS HABITUELS (Groupe contrôle)

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

IRA modérée ou sévère (KDIGO 2–3) dans les 72h suivant la chirurgie (définie par la créatinine ET la diurèse)
Intention de traiter

STRATÉGIE KDIGO
(n = 589)

14,4%



SOINS HABITUELS
(n = 591)

22,3%

OR 0,57
(IC95% 0,40–0,79)
p = 0,0002

NNT = 12 (IC 7–33)

✓ Réduction significative de l'IRA modérée/sévère selon les critères créatinine ET diurèse

RÉSULTATS SECONDAIRES CLÉS

Critères	Stratégie KDIGO (n = 589)	Soins habituels (n = 591)	OR (IC95%)
IRA tous stades	36,5%	40,8%	0,78 (0,60–1,01)
IRA persistante > 48h	39,0%	44,5%	0,71 (0,38–1,34)
EER à J30	5,1%	5,8%	–
Mortalité à J30	5,1%	4,6%	–
Mortalité à J90	7,0%	7,0%	–
MAKE90*	11,0%	10,6%	–
Durée de séjour réa et hôpital	Similaire		–
Récupération rénale à J90	35,1%	33,1%	–

* MAKE90 : décès + EER + dysfonction rénale persistante à J90

ADHÉRENCE AU BUNDLE



Adhérence complète à toutes les composantes
46,9% vs 5,0%

En excluant le contrôle glycémique strict

62,7% vs 6,8%



- Monitoring hémodynamique avancé : 78,6% vs 8,8%
- PLR régulier : 80,6% vs 10,5%
- Hypotension : 7,6% vs 15,3%
- Moins d'AINS : 6,4% vs 9,6%
- Glycémies plus basses



SÉCURITÉ

Aucune différence d'effets indésirables entre les groupes

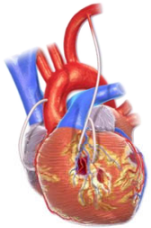
Événements les plus fréquents (Intervention vs Contrôle)

- Fibrillation auriculaire : 8,8% vs 9,7%
- Arythmies hémodynamiquement significatives : 7,2% vs 8,6%
- Saignement significatif : 6,0% vs 5,3%
- Retour non planifié au bloc : 5,1% vs 5,1%

Should We Protect Kidney Function with Intravenous Amino Acids? PROTECTION Trial



Double-blind RCT
22 centres: Italy, Croatia and Singapore
2019-2024

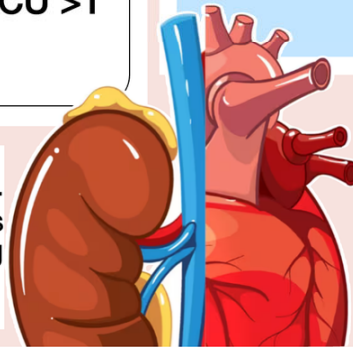


n = 3,511
elective cardiac surgery
requiring cardiopulmonary
bypass



Inclusion criteria:
1. >18 y
2. Expected to stay in ICU >1
night after surgery

Reference: Landoni G, Monaco F, Ti LK, et. Al. A Randomized Trial of Intravenous Amino Acids for Kidney Protection. N Engl J Med. 2024.



IV AMINO ACIDS
n = 1,752
2 g/kg IBW/day
Intraoperative

PLACEBO
n = 1,759
Ringer's solution

Primary Outcome

474 (26.9%)

In hospital AKI
HR 0.85 (0.77-0.94)
p=0.002

555 (31.7%)

Secondary Outcomes

24 (1.4%)

Use of KRT
HR 0.73
(0.43-1.22)

33 (1.9%)

34 (1.9%)

Mortality
HR 0.89
(0.56-1.41)

38 (2.2%)

Conclusion:

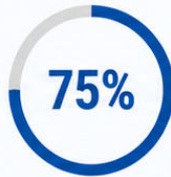
Infusion of amino acids reduced in-hospital stage 1 AKI in patients undergoing cardiac surgery and cardiopulmonary bypass, without an impact in use of kidney replacement therapy or mortality.

La réserve fonctionnelle rénale



RÉSERVE FONCTIONNELLE RÉNALE

Capacité des reins à augmenter le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) en réponse à un stimulus physiologique ou pathologique



CONDITIONS NORMALES

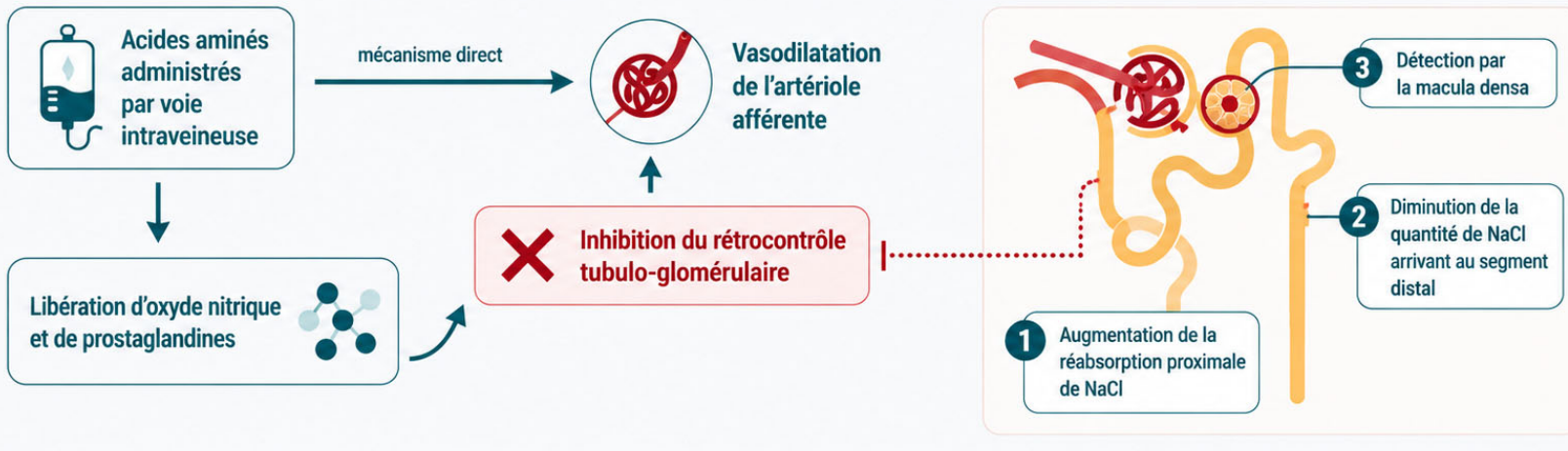
Les reins fonctionnent à environ 75% de leur capacité maximale de filtration



STRESS – AUGMENTATION DU DFG

Le DFG peut augmenter jusqu'à 40% en réponse à des stimuli tels qu'une charge en acides aminés (AA) ou en protéines

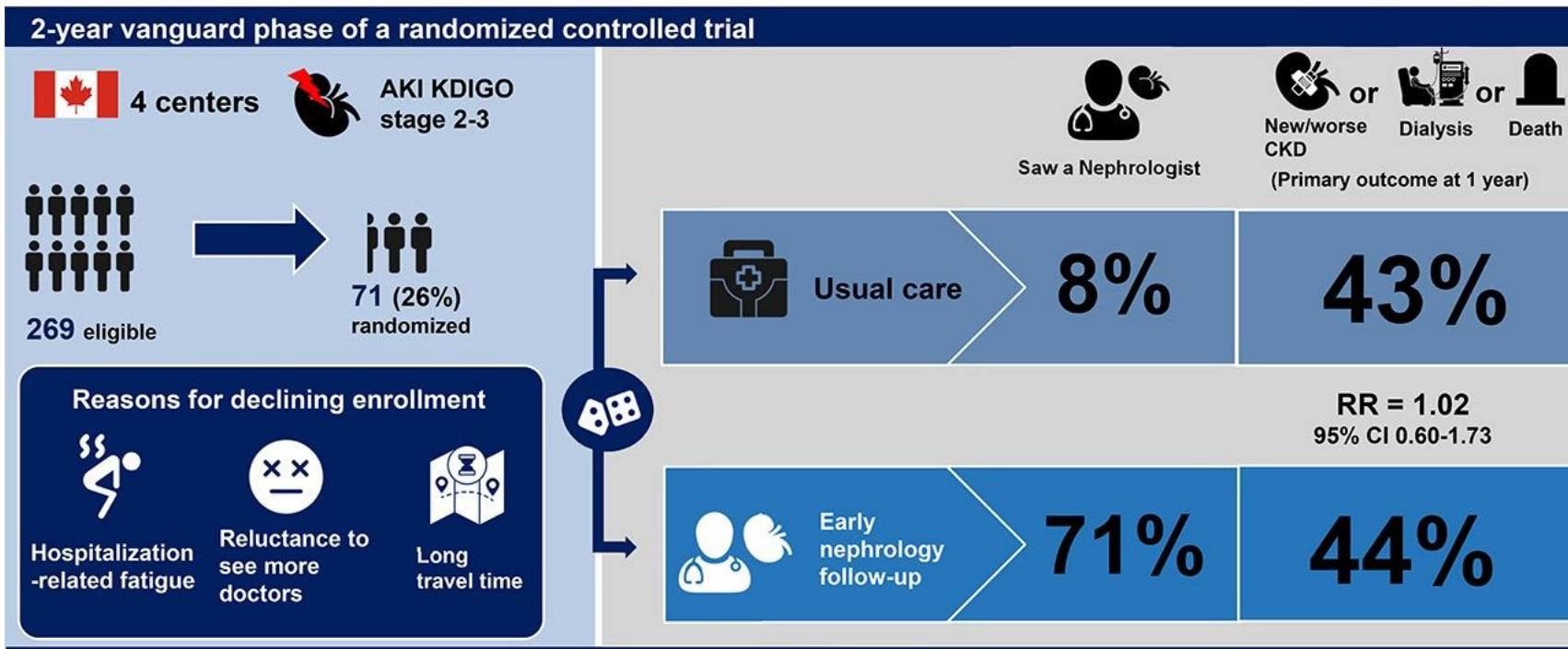
MÉCANISME DE LA RÉSERVE FONCTIONNELLE RÉNALE



Organiser des filières ?

Nephrologist follow-up versus usual care after an acute kidney injury hospitalization (FUSION)

CJASN[®]
Clinical Journal of the American Society of Nephrology



Conclusions: Major adverse kidney events are common in AKI survivors, but the in-person model of follow-up posed a variety of barriers and was not acceptable to many patients

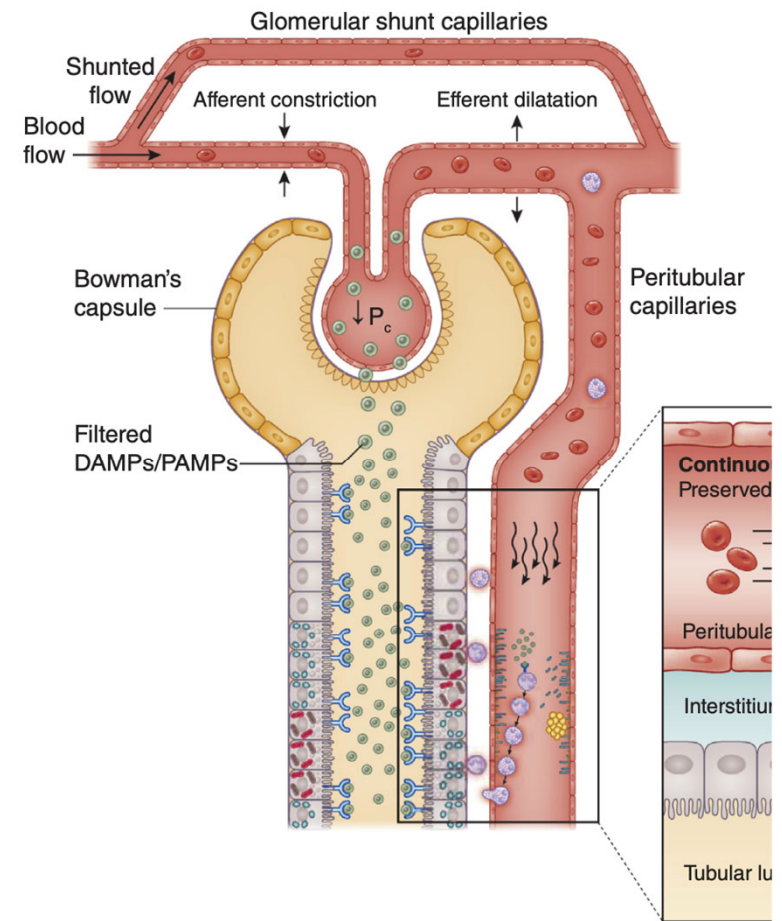
Samuel A. Silver, Neill K. Adhikari, Chaim M. Bell, et al. *Nephrologist Follow-Up versus Usual Care after an Acute Kidney Injury Hospitalization (FUSION)*. CJASN doi: 10.2215/CJN.17331120. Visual Abstract by Divya Bajpai, MD, PhD

Conclusion

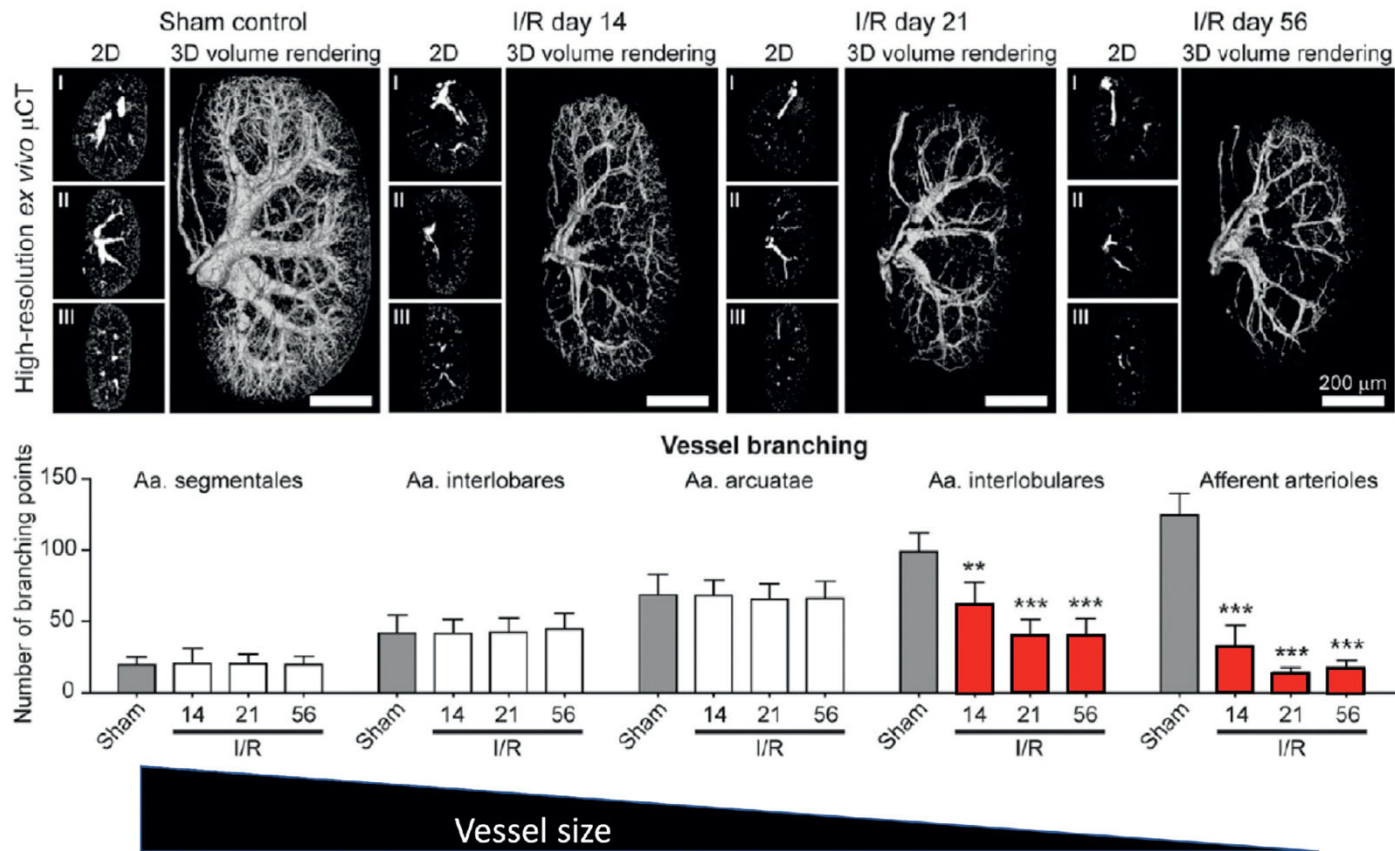
- Fréquence élevée d'IRA dans le monde
- Epidémie mondiale mais des patients très variés
- Maladie systémique : pronostic rénal et extra rénal sévère
- Mortalité augmentée
- Importance de la sévérité de l'IRA et de la récupération précoce dans l'évaluation du pronostic
- Médecine personnalisée
- Importance des filières de soins intégrant le néphrologue à évaluer

Dysfonction microcirculatoire

- Vasoconstriction artériole afférente
- Dilatation artériole efférente
- Shunt glomérulaire
- Redistribution perfusion vers le cortex

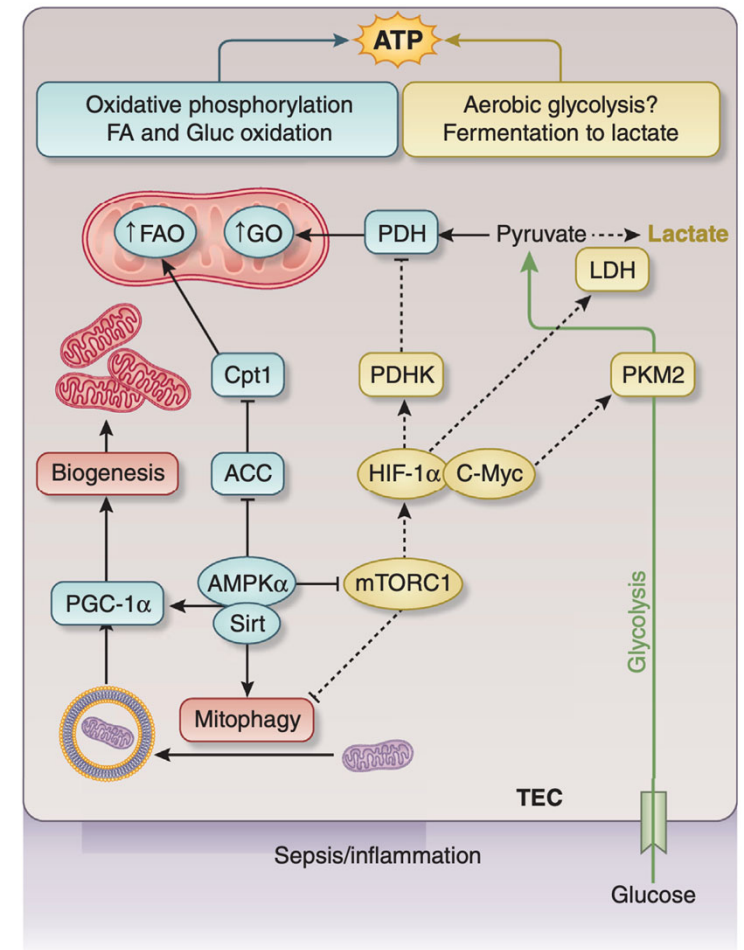


Raréfaction vasculaire et IRA



Reprogrammation métabolique : Cellule épithéliale tubulaire

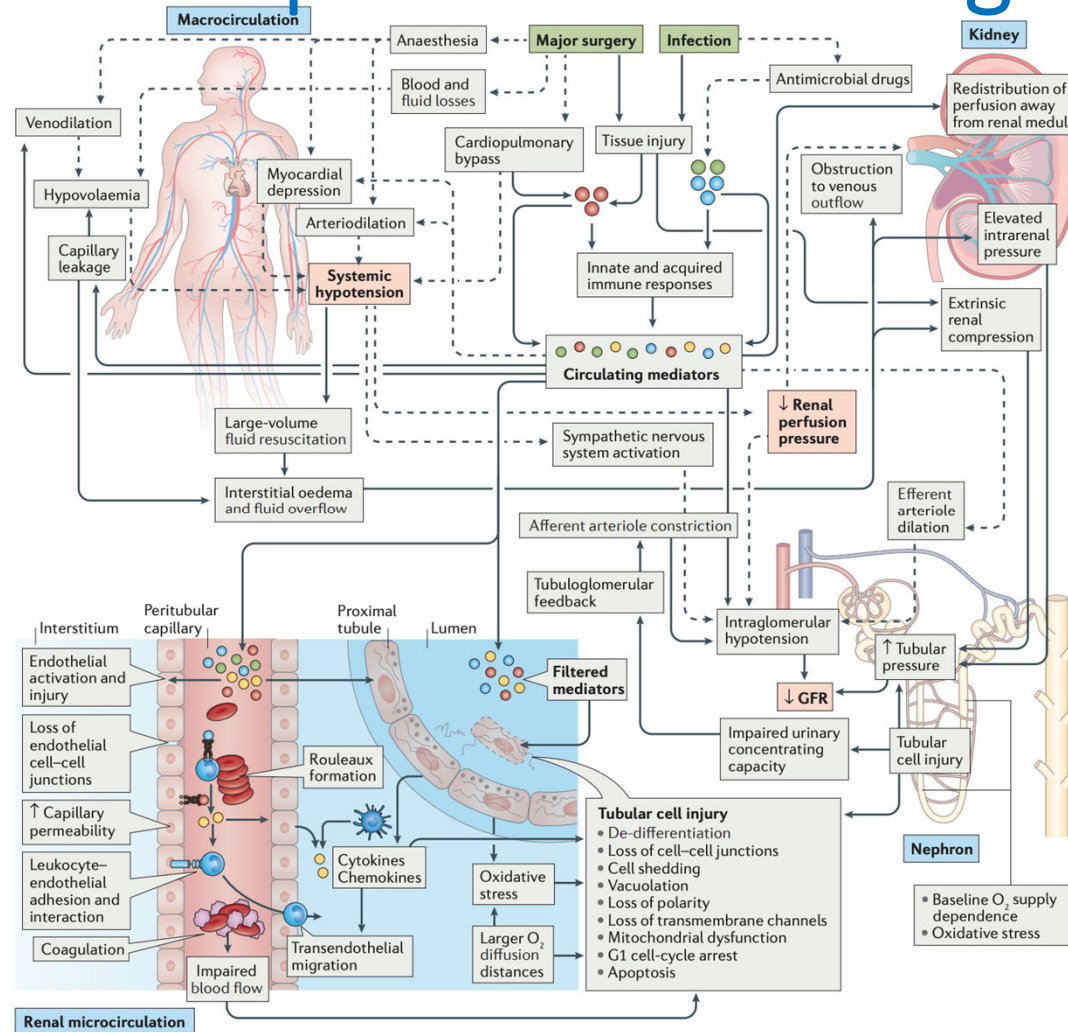
- Survie de la cellule
 - Diminution des fonctions non vitale (transport ions, synthèse protéiques)
 - Arrêt du cycle cellulaire
 - TIMP-2 et IGFBP7
 - Glycolyse aérobie
 - Activation phosphorylation oxydative
 - Mitophagie
 - Synthèse mitochondriale



IRA « chirurgicale » : physiopathologie

- Altérations hémodynamiques
 - Anesthésie
 - Pertes sanguines
 - CEC
- **Ischémie – reperfusion**
- Inflammation
- Stress oxydatif
- Activation neuro hormonale

AKI associée au sepsis et à la chirurgie

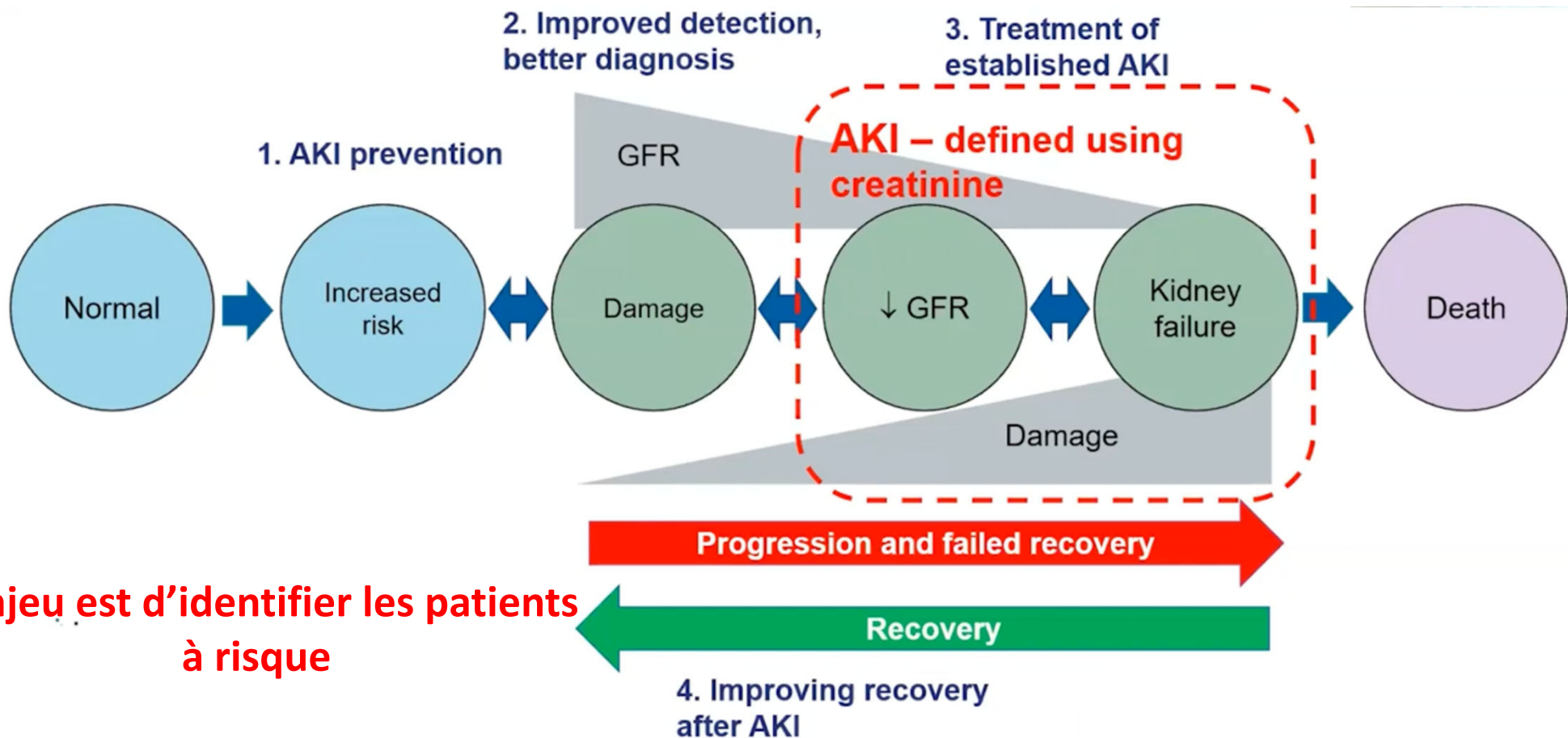


Une maladie complexe : diversité de typologie de patients

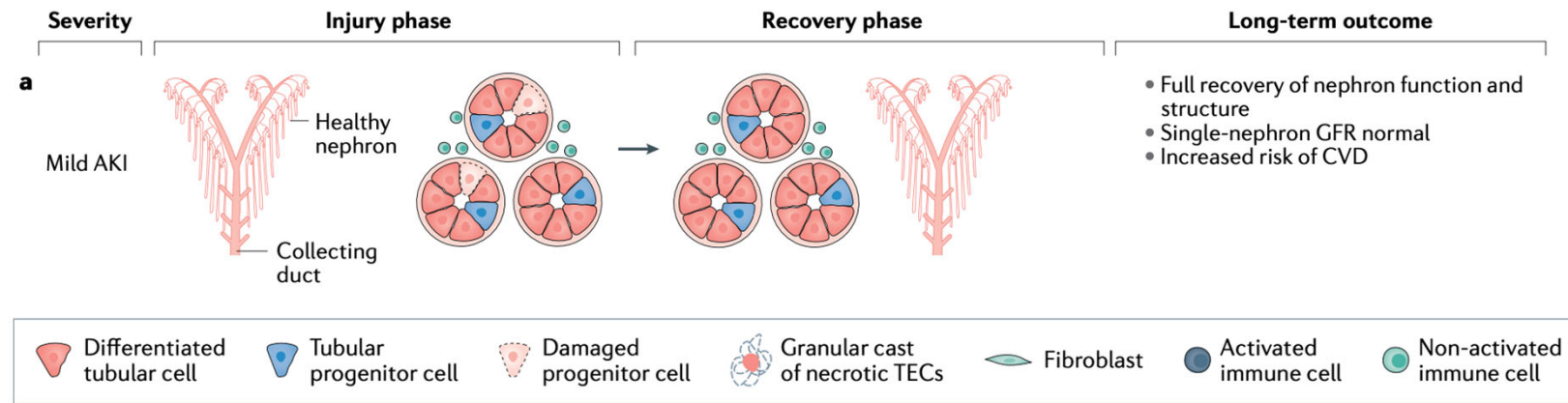


Population	Age	Incidence (range)	RRT requirement (%)	Mortality (%)
Non-ICU hospitalized patients	Adult	<1 in 5 patients	<10	10–20
Critically ill patients	Adult	1 in 3 to 2 in 3 patients	5–11	NR
	Paediatric	1 in 4 patients (10–82%)	1–2	11
Patients undergoing cardiac surgery	Adult	1 in 5 patients (2–50%)	<5	10
	Paediatric	1 in 3 to 1 in 2 patients	NR	6
Patients with sepsis	Adult	1 in 20 to 1 in 2 patients	15	30–60

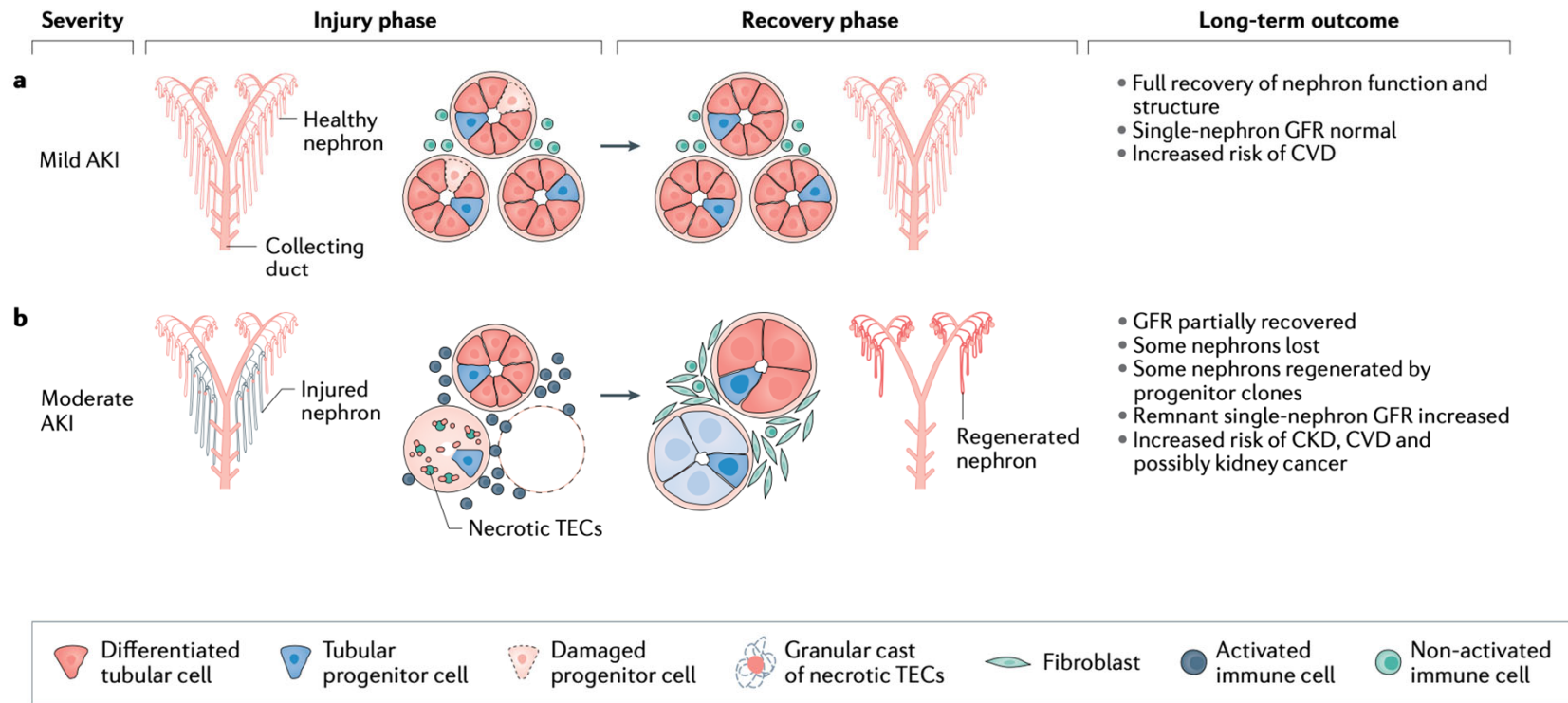
Que faire ? les différents temps de l'action



Les mécanismes de transition de l'IRA vers la MRC

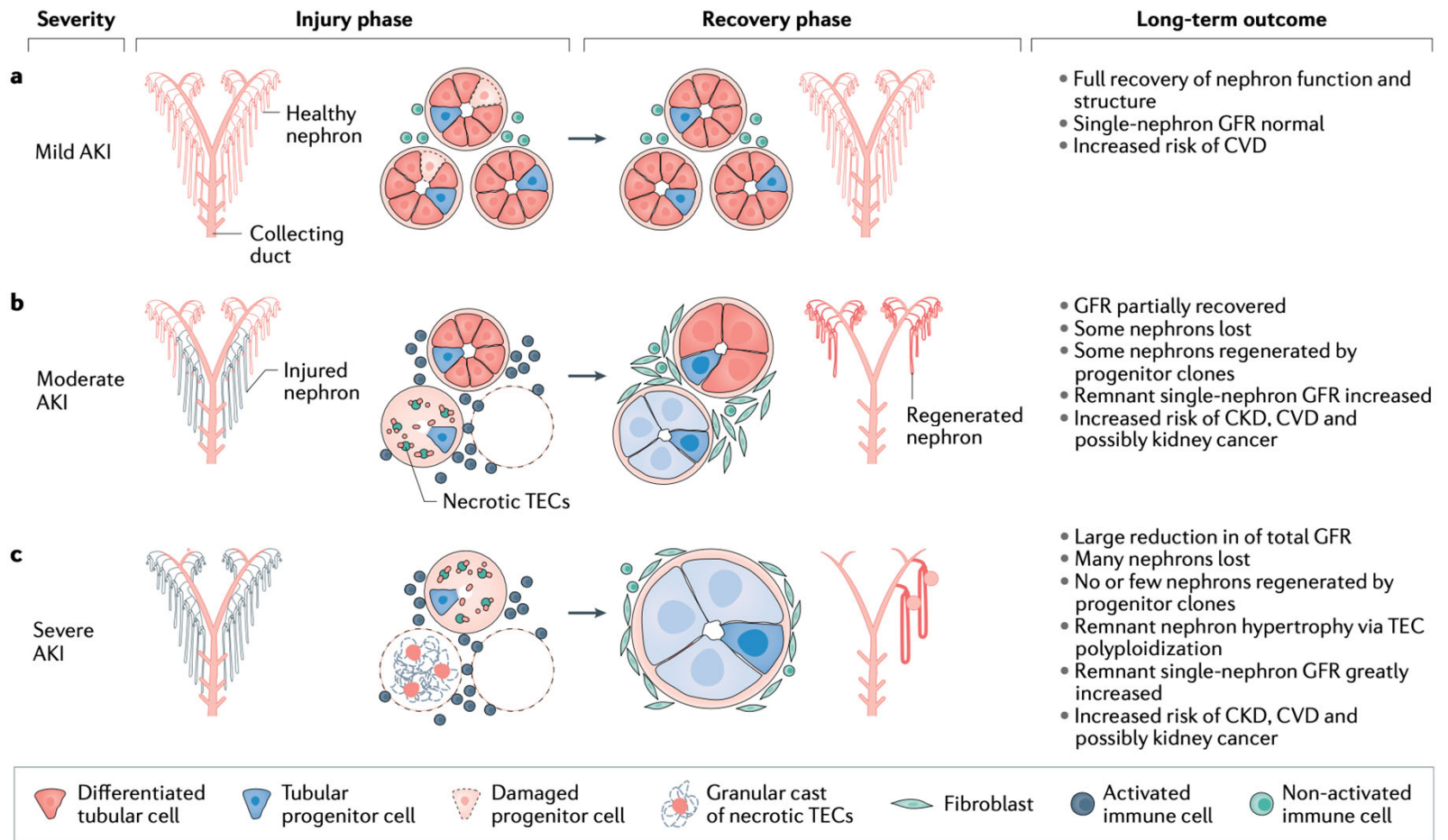


Les mécanismes de transition de l'IRA vers la MRC

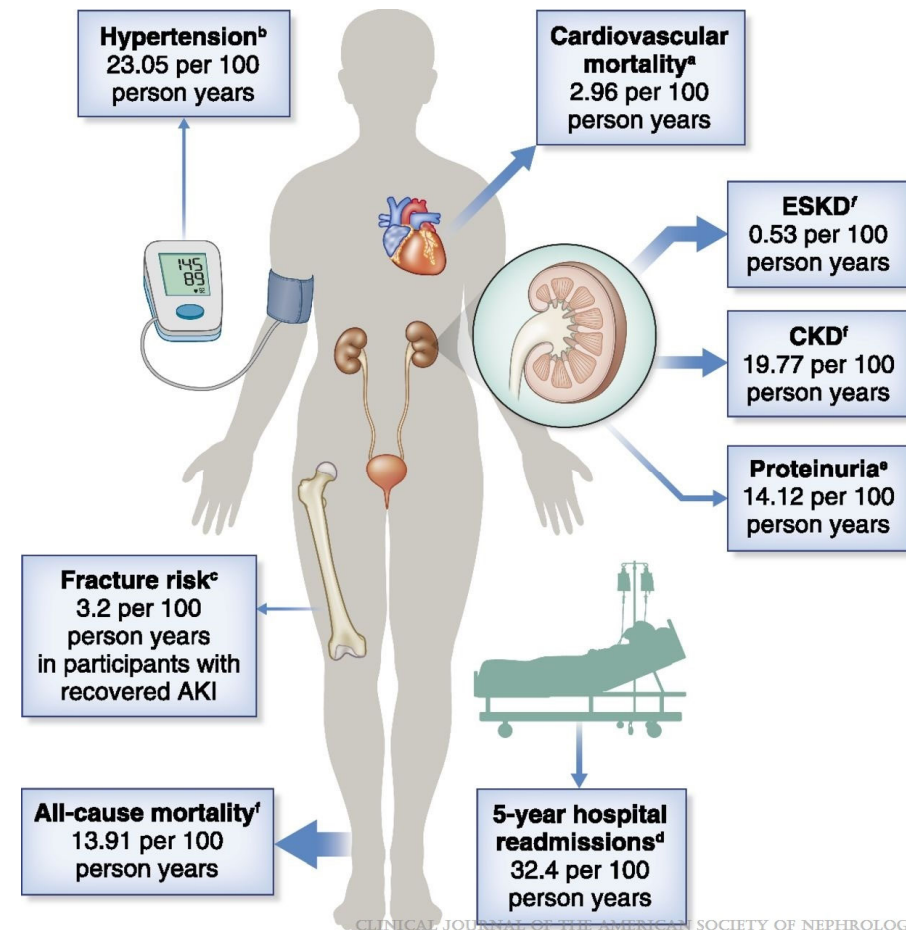
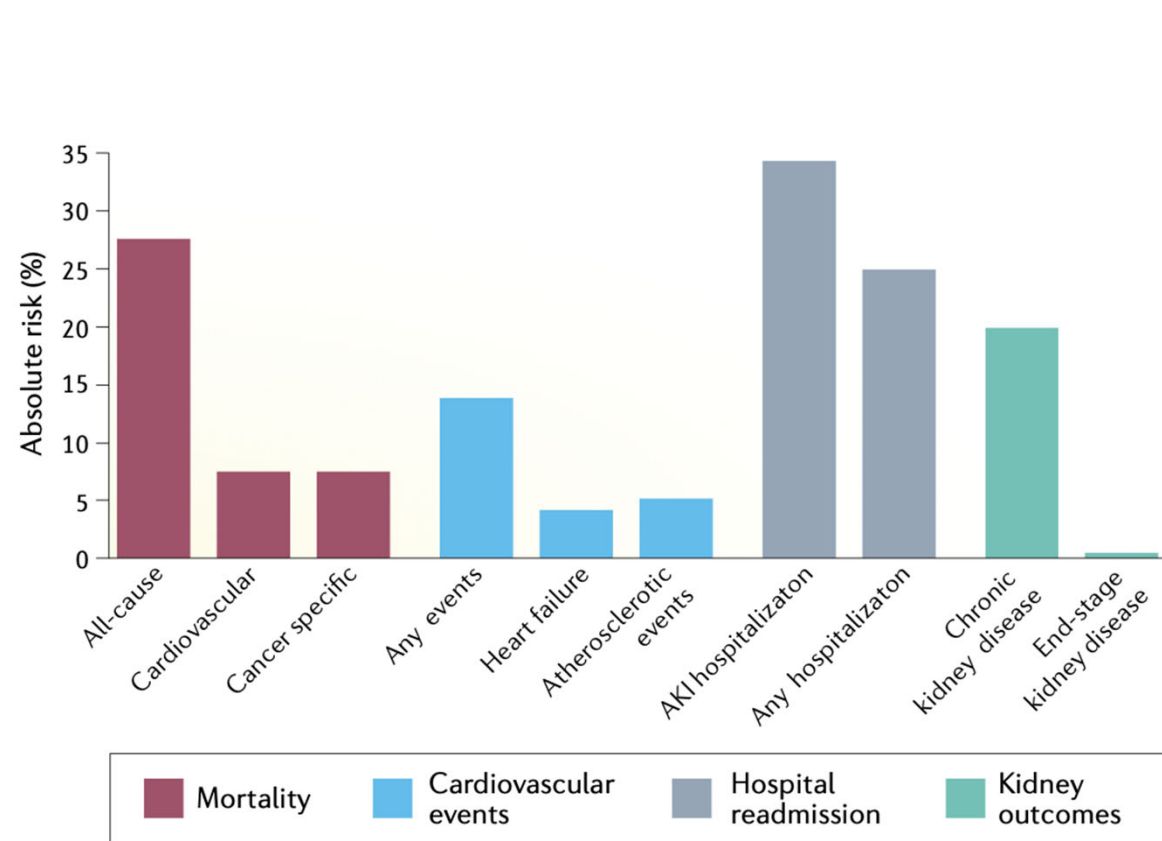


Les mécanismes de transition de l'IRA vers la MRC

Réparation inadéquate
 ↑
 MRC préalable
 Second hit



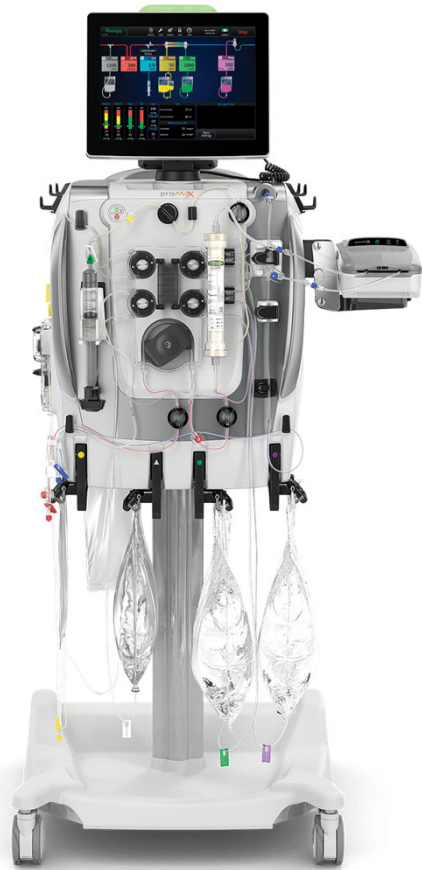
Devenir des IRA : complications systémiques



CLINICAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Noble et al. Clin J Am Soc Nephrol 2022

Techniques de dialyse



Vignette clinique

- Patiente 68 ans, poids initial 120 kg, actuellement 135 kg
- **Antécédents** : Obésité; Hypertension artérielle; Coronaropathie traitée par angioplastie avec stent, Reflux gastro-œsophagien
- Insuffisance respiratoire aiguë progressive, intubation et ventilation mécanique.
- Aggravation de l'hypoxémie : **Transfert vers un centre tertiaire pour ECMO veino-veineuse.**

État actuel (24h post-ECMO)

- Intubée, ventilée, sous ECMO veino-veineuse et héparine systémique
- Traitements en cours : Noradrénaline IV, Piperacilline-Tazobactam, Vancomycine
- Anurie persistante depuis 12 heures

Sodium (Na ⁺)	119 mmol/L
Potassium (K ⁺)	5,4 mmol/L
Chlore (Cl ⁻)	96 mmol/L
Bicarbonates (HCO ₃ ⁻)	18 mmol/L
Urée	22,8 mmol/L (64 mg/dL)
Créatinine sérique	265 µmol/L (3,0 mg/dL)
Calcémie totale	2,47 mmol/L (9,9 mg/dL)
Albumine sérique	31 g/L (3,1 g/dL)
Gazométrie artérielle (pH/pCO ₂ /pO ₂ /HCO ₃ ⁻)	7,36 / 38 mmHg / 50 mmHg / 20 mmol/L
Lactates plasmatiques	2,5 mmol/L
Leucocytes	15 G/L (15 000/mm ³)
Hémoglobine	10,1 g/dL
Hématocrite	30 %
Plaquettes	61 G/L (61 000/mm ³)
ASAT (GOT)	78 UI/L
ALAT (GPT)	53 UI/L
Bilirubine totale	42,8 µmol/L (2,5 mg/dL)
LDH	987 UI/L
Haptoglobine plasmatique	110 mg/dL (1,1 g/L)
TP / INR	33 % / INR 3,14
Ratio TCA	1,6

Quand initier la dialyse en situation aigüe ?

	ELAIN	AKIKI	IDEAL-ICU	STARRT-AKI	AKIKI-2
Location	Germany Single center <i>n</i> = 231	France Multicenter <i>n</i> = 620	France Multicenter <i>n</i> = 488	Multinational Multicenter <i>n</i> = 2927	France Multicenter <i>n</i> = 27
Inclusion criteria	KDIGO Stage 2 + NGAL >150 ng/mL	Stage 3 AKI + ventilator (85%) Pressors (85%) Sepsis (56%)	RIFLE Stage F Septic shock + Pressors (100%)	Stage 2 and 3	Stage 3 AKI Oligur >72 h or BUN 40–50 mmol/L
Timing of KRT	Early <8 h post-AKI Late <12 h or no initiation	Early <6 h post-AKI Late BUN >40 mmol/L Oliguria >72 h life-threatening	Early <12 h post-AKI Late 48 h postrandomization if no kidney recovery	Early <12 h post-AKI Late AKI ≥72 h Life threatening	Delayed <12 h post-AKI More delayed KRT postponed 1 day, or BUN >50 mmol/L or life-threatening
% of KRT early vs. late	100% vs. 91%	98% vs. 51%	97% vs. 62%	97% vs. 62%	Delayed (98%) More delayed (79%)
Type of KRT	100% CVVHDF	IHD (55%) CKRT (45%)	IHD (43%) PIKRT/CKRT (57%)	IHD, PIKRT, or CKRT (68%)	<i>Delayed:</i> IHD (60%) CKRT (39%) Both (1%) <i>More delayed:</i> IHD (58%) CKRT 40% Both (3%)
Mortality early vs. late	60 days: 38.4% vs. 50.4% 90 days: 39.3% vs. 54.75%*	60 days: 48.5% vs. 49.7%	90 days: 58% vs. 54%	90 days: 44% vs. 44%	28 days: 38% vs. 45% 60 days: 44% vs. 55%
Duration of stay in ICU	Not significant: 19 vs. 22 days	Not significant: 13 vs. 13 days	Not significant: 12 vs. 12 days	Lower in Early group	No difference: 18 vs. 16 days
Mechanical ventilation days	125 vs. 181 hours	No difference: 7 vs. 6 days	No difference: 2 vs. 3 days	No difference	No difference

1. La stratégie tardive est aujourd'hui à privilégier
2. Un doute subsiste chez le patient chirurgical

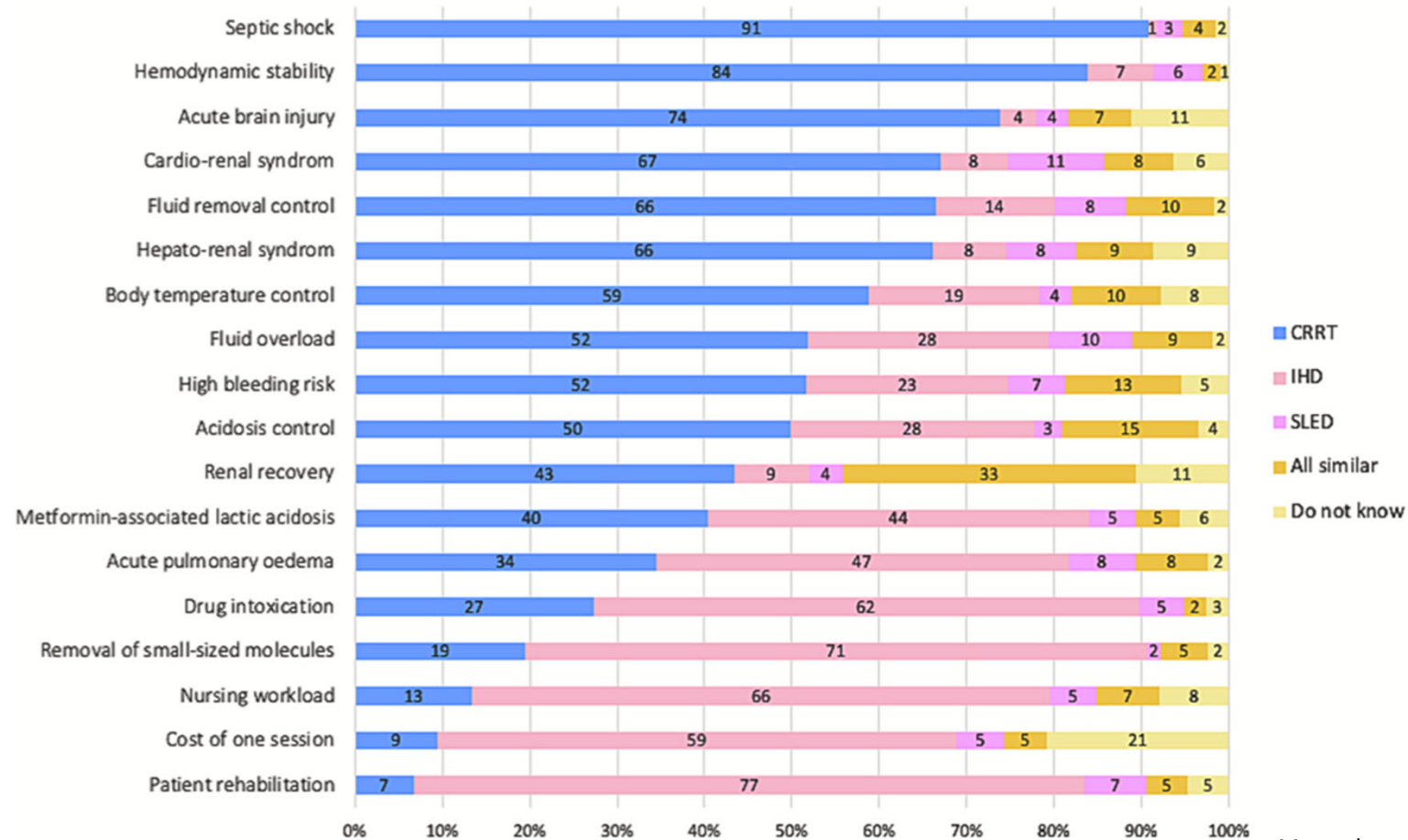
Quelle modalité de traitement ?

1. Continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)
2. Continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD)
3. Continuous veno-venous hemodifiltration (CVVHDF)
4. Prolonged intermittent renal replacement therapy (PIRRT, ex SLEDD)
5. Intermittent hemodialysis (IHD)
6. Isolated ultrafiltration (ex SCUF)

Quelle modalité utilisent les réanimateurs dans le monde ?

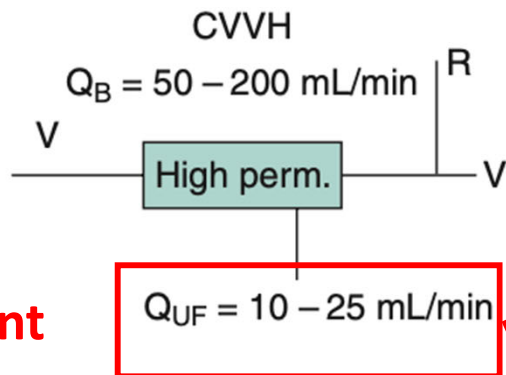
	Africa	Asia	Europe	North-America	Oceania	South-America	All
	N = 23	N = 277	N = 724	N = 45	N = 30	N = 75	N = 1174
Number of countries	8	21	32	2	1	9	73
Who prescribes RRT ^a							
The intensivist	6 (32)	150 (60)	460 (71)	5 (13)	23 (77)	7 (10)	651 (62)
The nephrologist/other consultant coming from outside the ICU	8 (42)	49 (20)	76 (12)	31 (76)	0 (0)	43 (64)	207 (20)
Both (intensivist or other, depending on the modality)	4 (21)	48 (19)	128 (20)	5 (13)	10 (33)	16 (24)	211 (20)
Both (intensivist or other, depending on the time)	3 (16)	13 (5)	34 (5)	0 (0)	0 (0)	9 (13)	59 (6)
Number of IHD sessions prescribed monthly							
0 to 1	1 (5)	76 (32)	145 (27)	3 (8)	16 (64)	5 (8)	246 (27)
2 to 5	8 (42)	60 (25)	141 (27)	14 (39)	4 (16)	20 (30)	247 (27)
6 to 15	3 (16)	40 (17)	73 (14)	5 (14)	0 (0)	16 (24)	137 (15)
> 15	4 (21)	51 (21)	61 (12)	14 (39)	0 (0)	21 (32)	151 (16)
Not available	3 (16)	14 (6)	109 (21)	0 (0)	5 (20)	4 (6)	135 (15)
Number of CRRT days prescribed monthly							
0 to 1	2 (11)	30 (12)	47 (7)	2 (5)	2 (7)	4 (6)	87 (8)
2 to 5	6 (32)	79 (32)	225 (35)	8 (20)	10 (33)	26 (39)	354 (34)
6 to 15	3 (16)	49 (20)	194 (31)	11 (28)	11 (37)	13 (20)	281 (27)
> 15	3 (16)	82 (33)	157 (25)	19 (48)	7 (23)	14 (21)	282 (27)
Not available	5 (26)	9 (4)	11 (2)	0 (0)	0 (0)	9 (14)	34 (3)
Most used CRRT modality							
CRRT is not available	6 (32)	9 (4)	15 (2)	0 (0)	0 (0)	6 (9)	36 (3)
CVVH	0 (0)	51 (21)	82 (13)	15 (38)	2 (7)	9 (13)	159 (15)
CVVHD	6 (32)	35 (14)	201 (31)	5 (13)	2 (7)	12 (18)	261 (25)
CVVHDF	7 (37)	154 (62)	350 (54)	20 (50)	26 (87)	40 (60)	597 (57)

Choix de la technique en fonction de la situation clinique

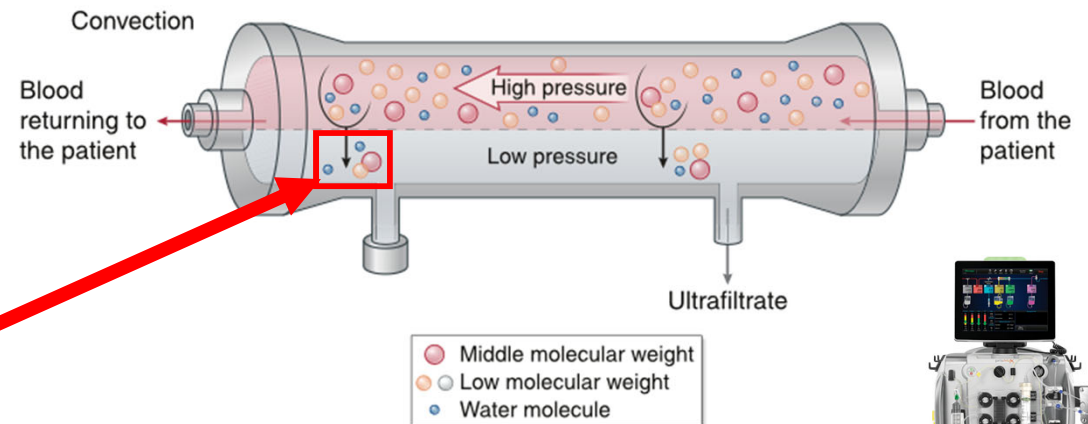


Les différentes modalités de dialyse continue : la convection = CVVH

Convection

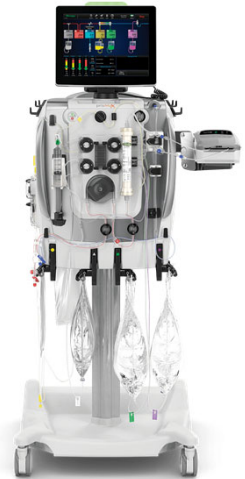


Débit Effluent



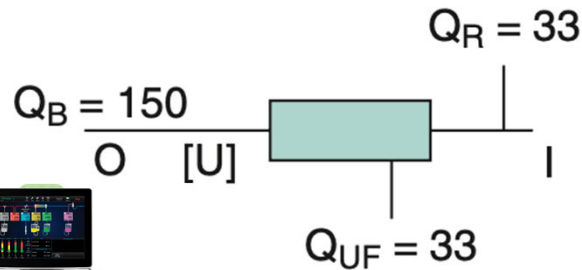
Clairance = Débit Effluent x S x [Urée]

$$S = [E]/[P]$$



CVVH : effet de la restitution en post-dilution sur l'hématocrite en sortie de filtre

UREA



$Q_{UF} = 33$ mL/min
 $[U] = 30$ mmol/L
 $UF = 33$ mL/min
 $K_t = 33$ mL/min

Débit sanguin 150 ml/min

Hématocrite 33% (50mL)

Débit plasmatique $150 \times 0,66 = 100$ ml/min

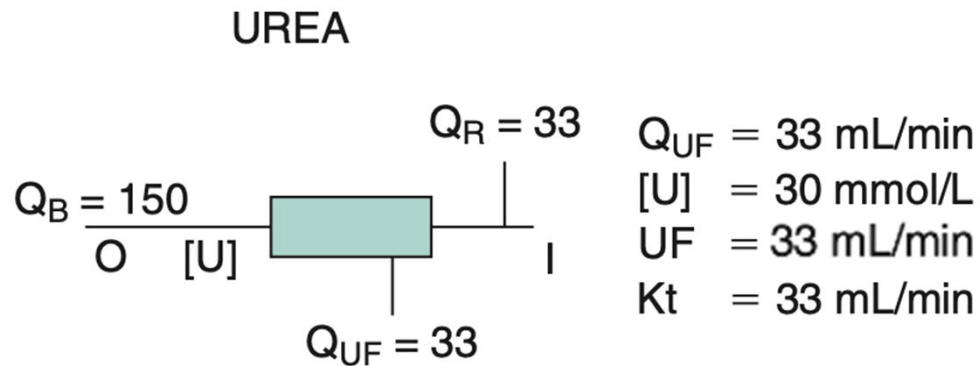
Débit Effluent = 33ml/min

33mL/min eau plasmatique est soustrait

Après le filtre : hématocrite 43 %

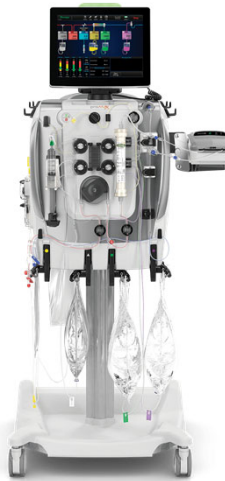


La fraction de filtration : un paramètre à surveiller en CVVH



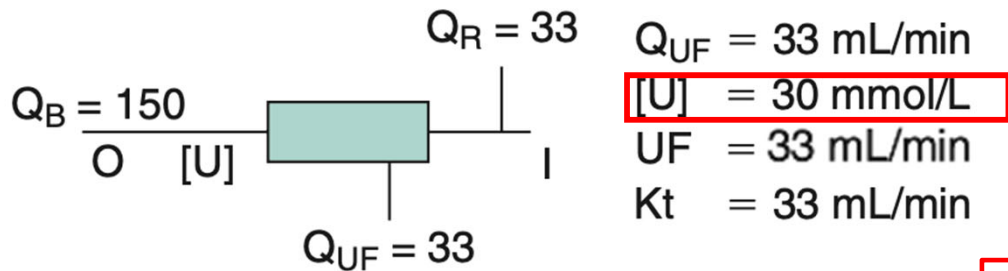
Débit sanguin 150 ml/min; Ht 33% (50mL)
Débit plasmatique = $150 \times 0,66 = 100 \text{ ml/min}$
Débit Effluent = 33 ml/min
Après le filtre : hématoците 43 %

Fraction de Filtration = Débit Effluent/ Débit Plasmatique = $33/100 = 33\%$
ATTENTION >30% accumulation de protéines le long de la membrane
risque de thrombose

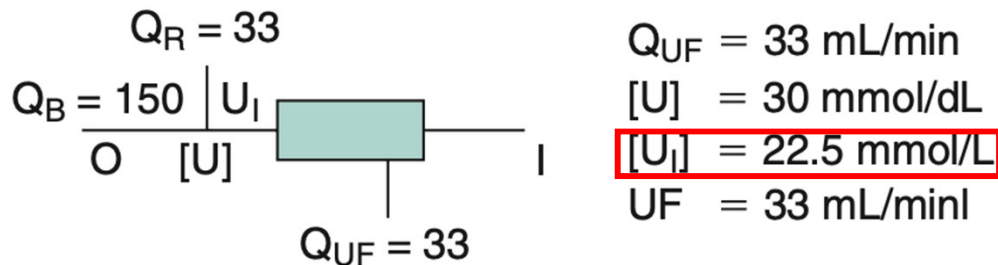


La restitution en prédilution diminue la FF et diminue la clairance des solutés

UREA



$Q_{UF} = 33 \text{ mL/min}$
 $[U] = 30 \text{ mmol/L}$
 $UF = 33 \text{ mL/min}$
 $K_t = 33 \text{ mL/min}$



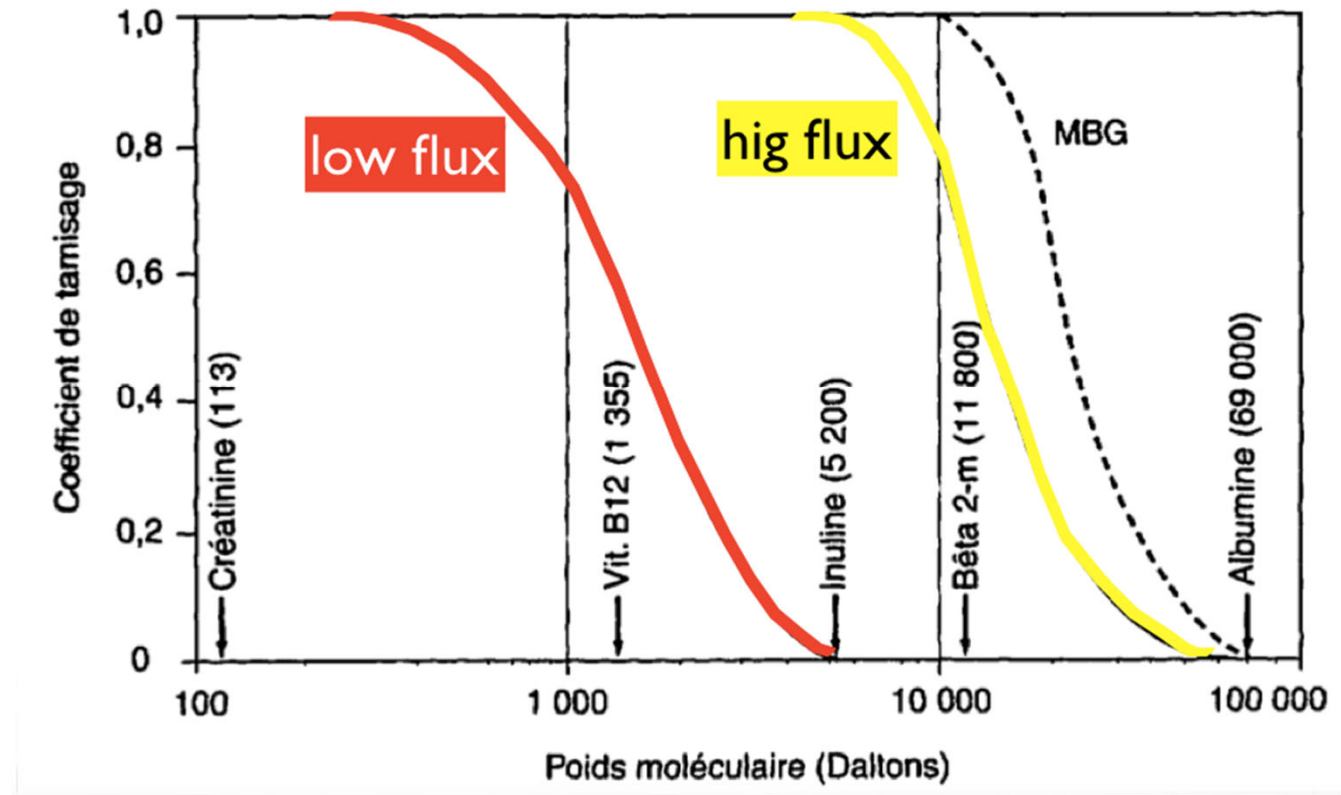
$Q_{UF} = 33 \text{ mL/min}$
 $[U] = 30 \text{ mmol/dL}$
 $[U_i] = 22.5 \text{ mmol/L}$
 $UF = 33 \text{ mL/min}$

$$\text{Clairance} = \text{Débit Effluent} \times S \times [\text{Urée}]$$

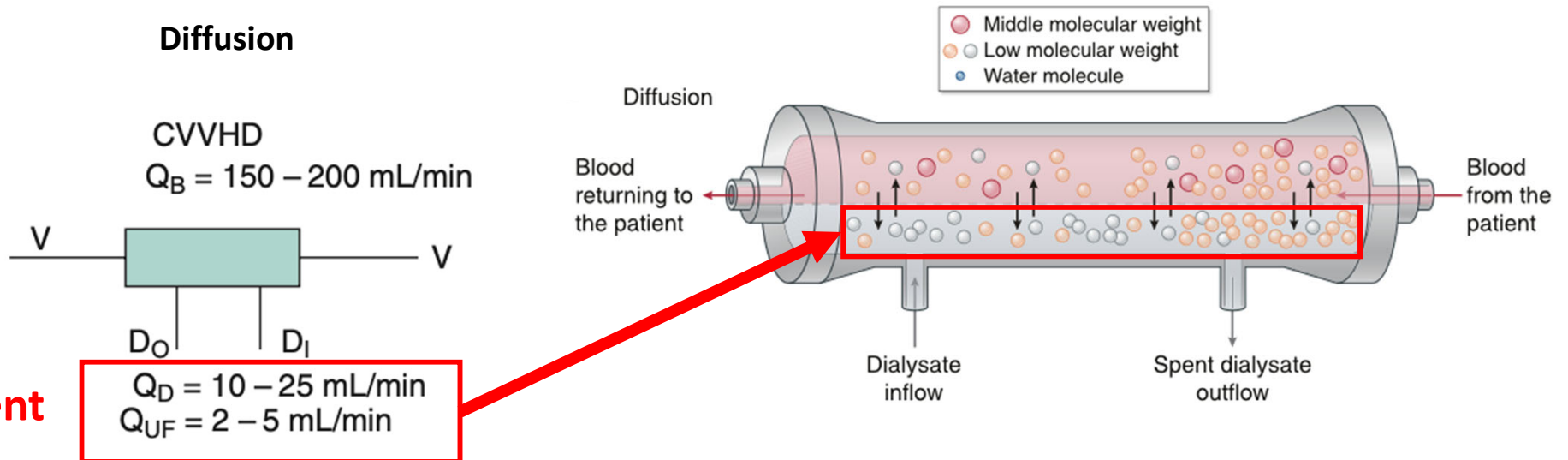
$$S = [E]/[P]$$

Facteurs influençant la clairance des molécules

La perméabilité de la membrane



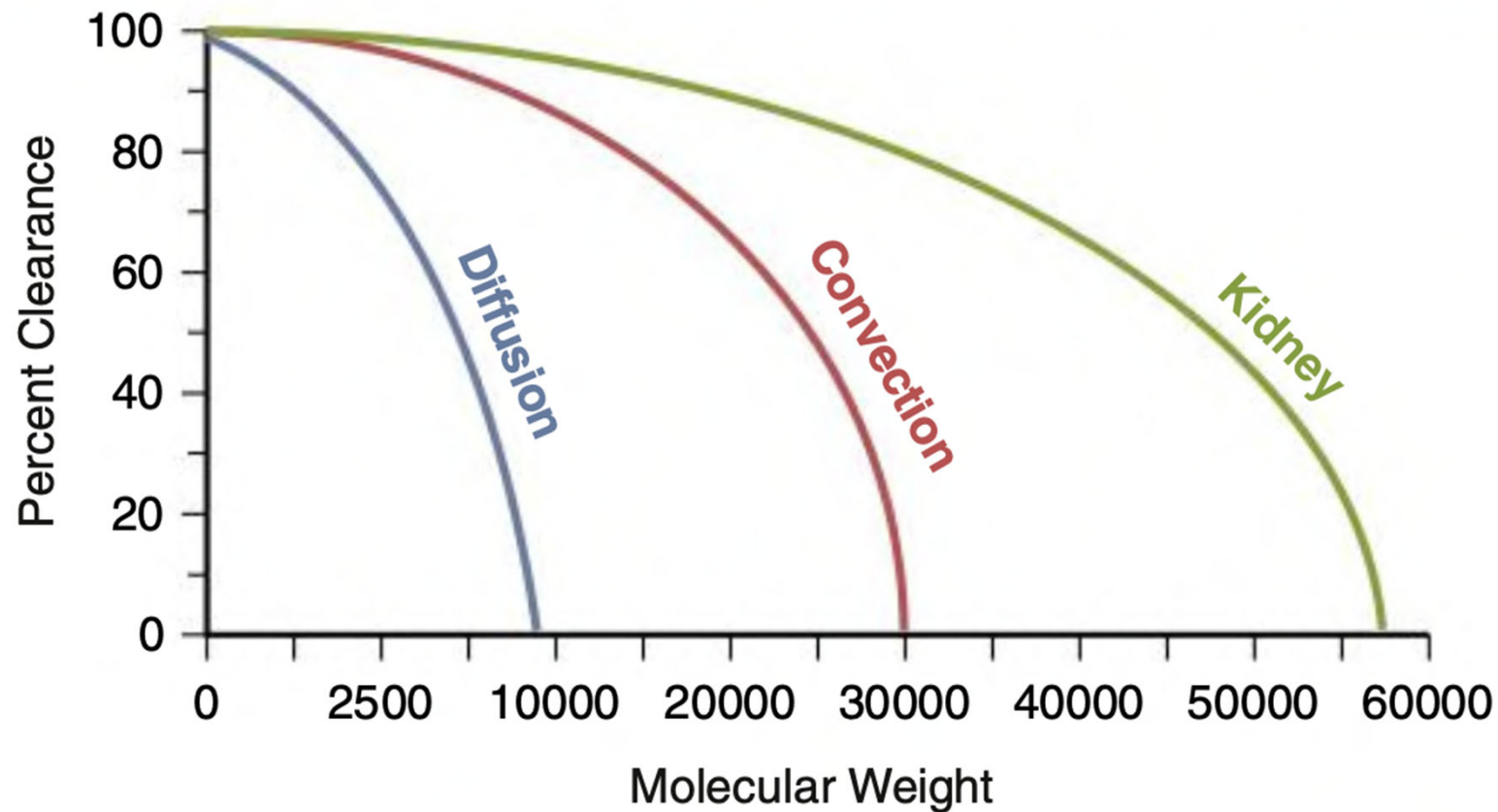
Les différentes modalités de dialyse continue la diffusion : CVVHD



Clairance \leq Débit Effluent (*dialysat + UF*) x [Urée]

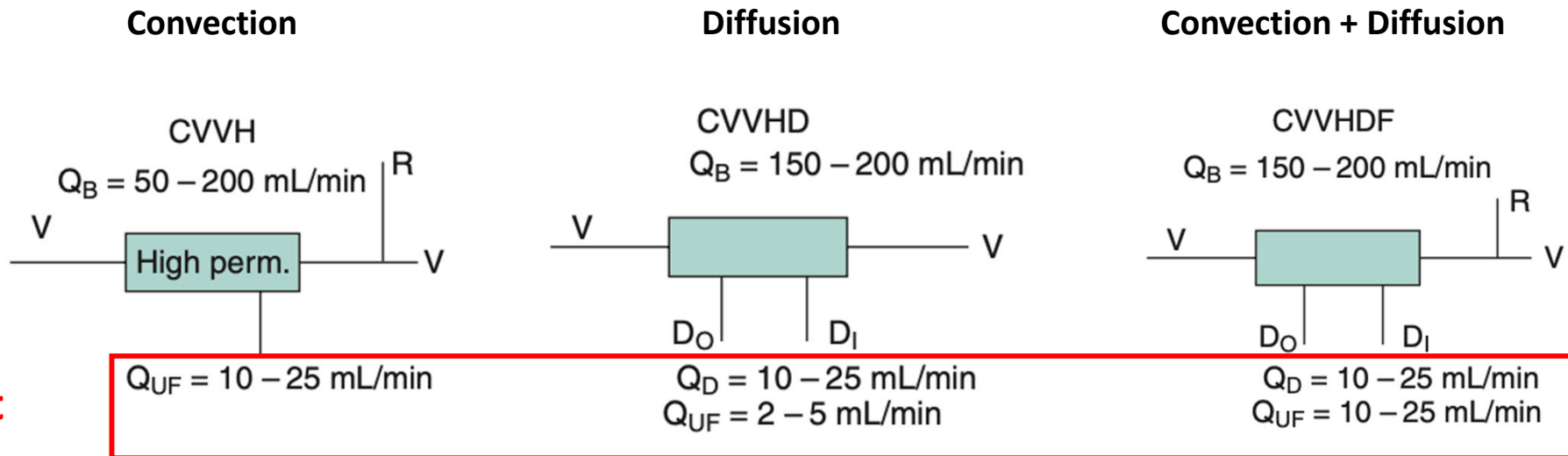
Si : 1) dialysat non saturé ET 2) Molécule facilement diffusive ET 3) Concentration dans le dialysat = 0

Clairances des solutés en fonction du poids moléculaire et de la technique utilisée

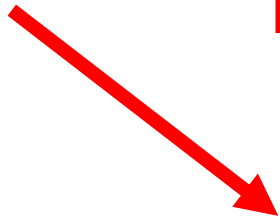


Les différentes modalités de dialyse continue

CVVHDF est une modalité mixte



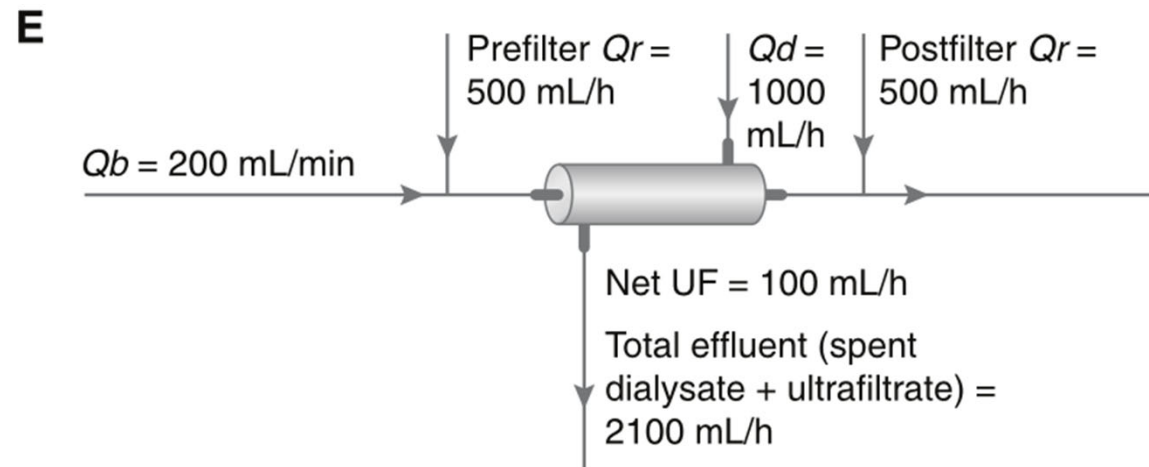
Débit Effluent



Pour les petites molécules, le **débit effluent** est le déterminant **de la dose de dialyse**

Intérêt de la CCVHDF

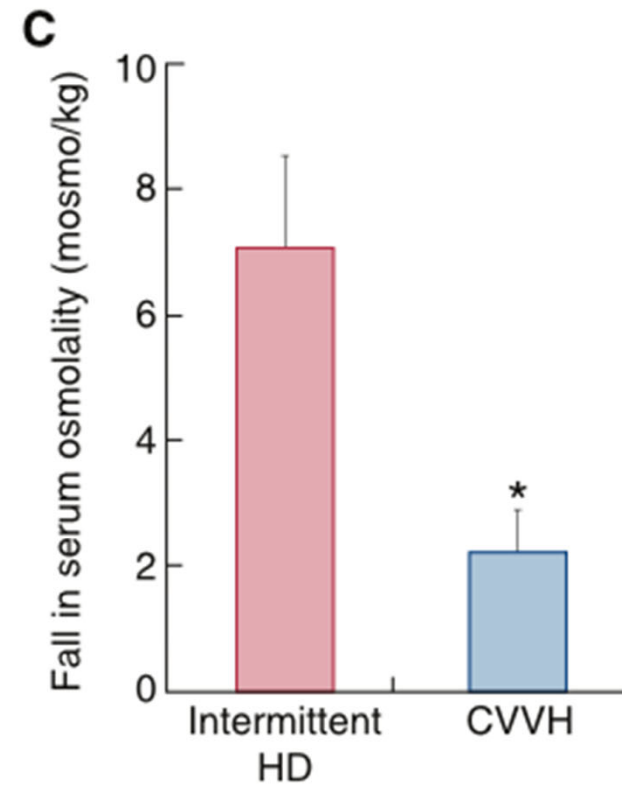
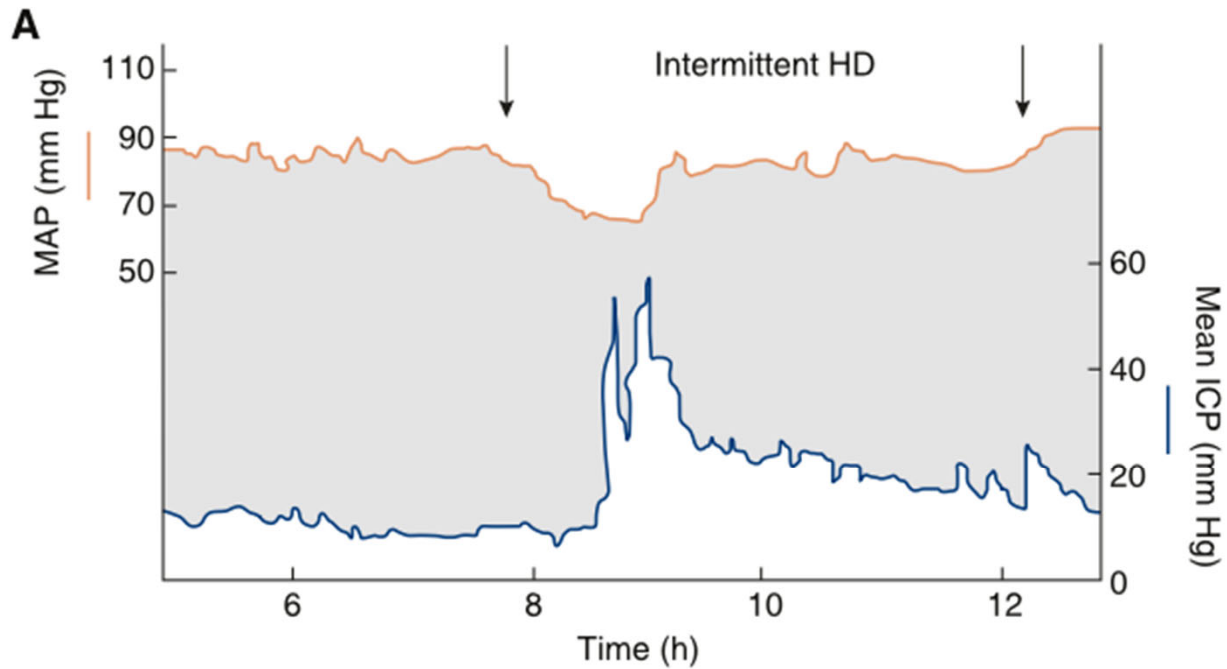
- Augmente le débit traitement
- Sans augmenter la Fraction de Filtration (FF)
- La part « HD » est une part neutre vis-à-vis de la FF mais apporte une clairance presque équivalente vis-à-vis des petites molécules à la part convective



Les clairances théoriques de l'urée en fonction de la technique

TECHNIQUE	PLASMA FLOW (mL/min)	PREFILTER RF FLOW (mL/min)	EFFLUENT FLOW (mL/min)	DIAYSATE FLOW (mL/min)	CLEARANCE (mL/min)
CVVH	100	33.3	33.3	0	25
CVVH	100	0	33.3	0	33.3
CVVHD	100	0	33.3	33.3	33.3
CVVHDF	100	16.6	33.3	16.6	29.1
CVVHDF	100	0	33.3	16.6	33.3

Choix de la modalité : particularités chez le cérébrolésé



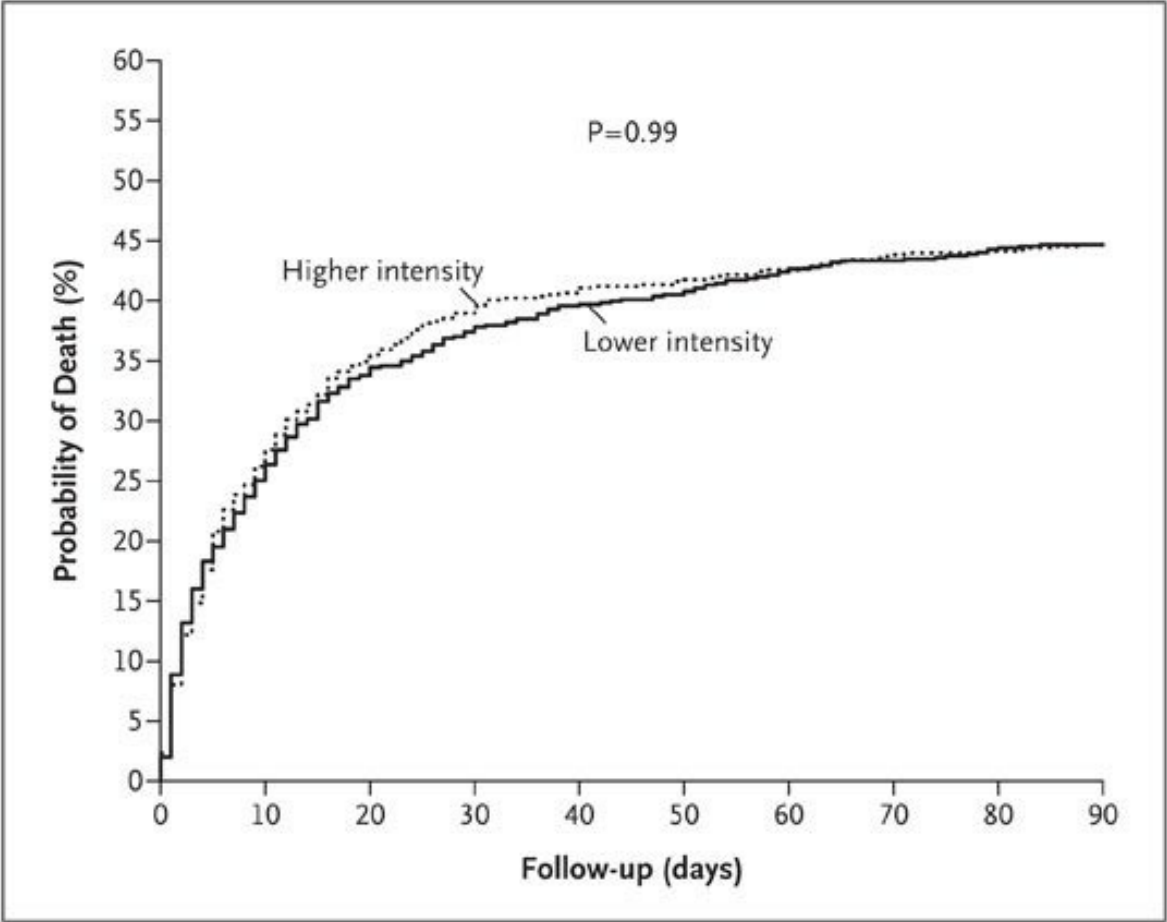
Quelle dose d'effluent ?

Hémofiltration continue à haut débit

CVVHDF 40 mL/kg/h

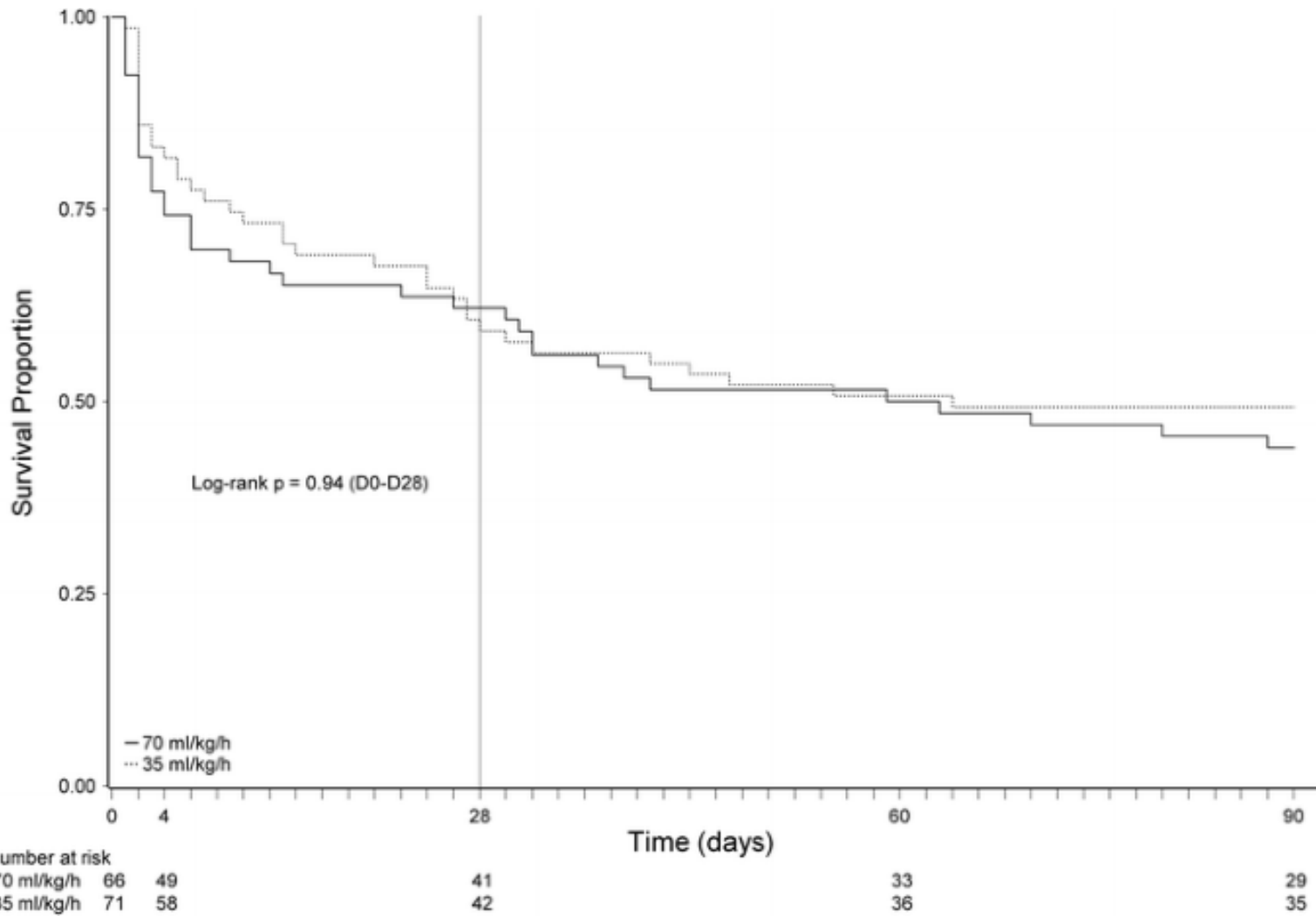
Vs.

CVVHDF 25 mL/kg/h



1500 pts
Australie Nelle Zelande
Mortalité J28

Et dans le choc septique ?



140 pts
France / Belgique / Pays-bas
Mortalité J28

Quelle dose d'effluent ?



5.8.4: We recommend delivering an effluent volume of 20–25 ml/kg/h for CRRT in AKI (1A). This will usually require a higher prescription of effluent volume. (*Not Graded*)

1) Les temps morts sont estimés jusqu'à 20% du temps en technique continue

Claire-Del Granado et al. Clin J Am Soc Nephrol 6: 467–475, 2011

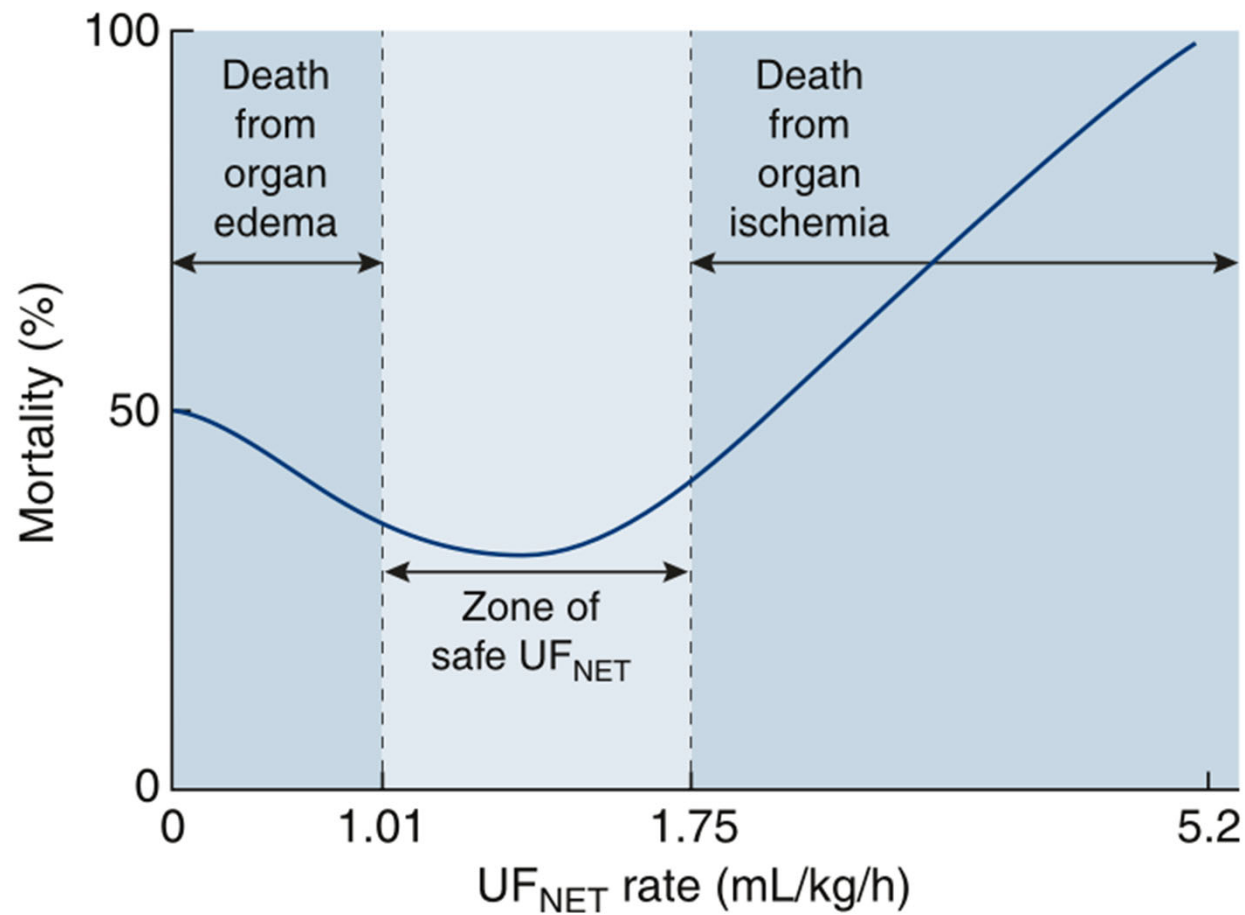
2) La part prédilutionnelle diminue la dose délivrée

Prescrire 25-30 ml/kg/h sans dépasser 5 000 ml/heure

The Veterans Affairs/ National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network (ATN) study N Engl J Med 2008

The Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy (RENAL) study N Engl J Med 2009

Quel débit d'ultrafiltration nette (= à soustraire) ?



Etude Post Hoc > 1000 patients
RENAL Study

Choix du liquide de substitution

	Gambro (Baxter)		NxStage	B. Braun
	^a PrismaSol BGK/B22K/ BK	^b PrismaSATE BGK/B22K/ BK	^b RFP 400-456	^b Duosol 4551-4556
Na ⁺ , mEq/L	140	140	130-140	140-136
K ⁺ , mEq/L	0-4	0-2-4	0-4	0-4
Cl ⁻ , mEq/L	108-113	108-120.5	108.5-120.5	109-117
Lactate, mEq/L	3	3	0	0
Bicarbonate, mEq/L	22-32	22-32	25-35	35-25
Ca ²⁺ , mEq/L	0-2.5-3.5	0-2.5-3.5	0-3	3-0
Mg ⁺ , mEq/L	1.0-1.2-1.5	1.0-1.2-1.5	1-1.5	1-1.5
Dextrose, g/dL	0-1	0-1.1	1	1-0

Quel débit sanguin ?

- En CCVH : Un débit sanguin cible de 150 à 200 ml/heure
- En CCVHDF ou CCVHD : Un débit sanguin cible de 200 ml/heure

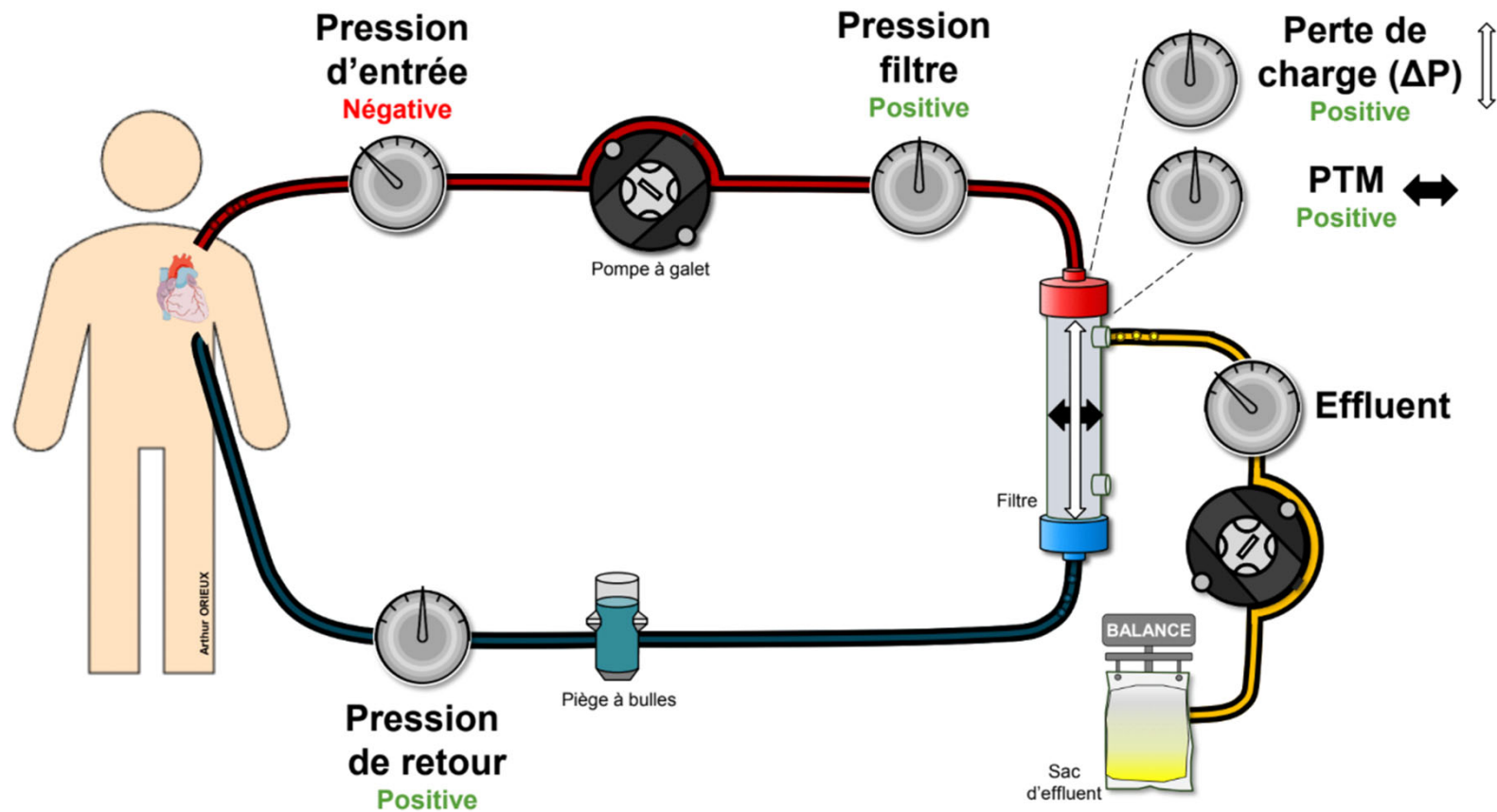
Quelle anticoagulation ?

- Ici, utilisation de l'anticoagulation de l'ECMO

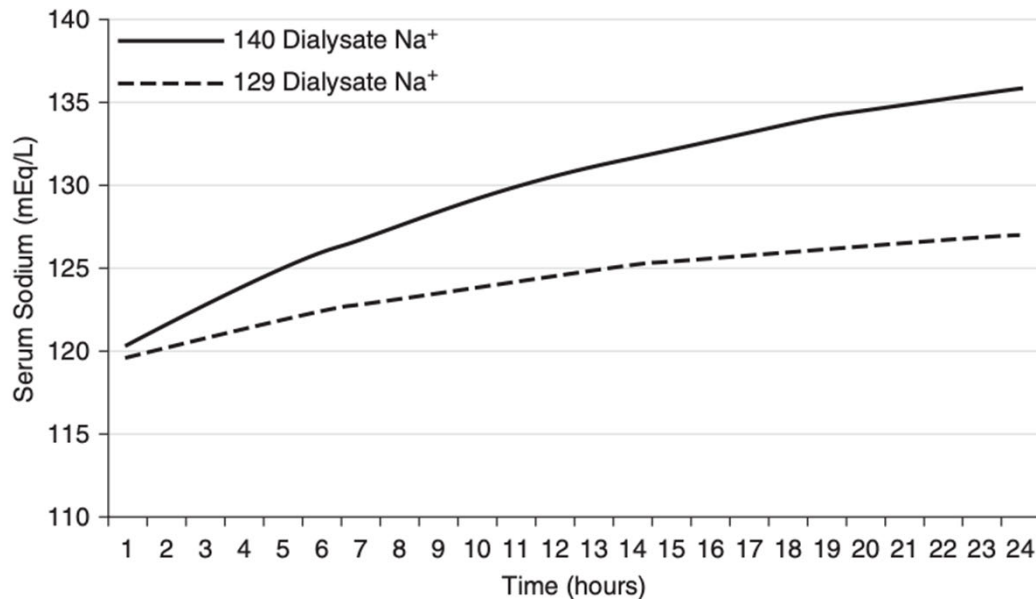
Chez notre patiente : prescription

- Modalité CCVHDF
- Débit sanguin 200 ml/h
- Débit ultrafiltration nette : 50 ml/heure
- Dose effluent prescrite = 30ml/kg/h (135 kg) = 4000 ml/h
 - Débit dialysat : 2000 ml/heure
 - Débit ultrafiltration : 2000 ml/h (+ 50 ml/heure)
 - Restitution pré dilution : 1000 ml/h
 - Restitution post dilution : 1000 ml/h
 - **Débit effluent total = 4050 ml/h**
- Solution de substitution
 - Sodium 140 mEq/L,
 - potassium 4 mEq/L, chloride 113 mEq/L, calcium (Ca) 2.5 mEq/L,
 - bicarbonate 32 mEq/L, glucose 110 mg/dl,
 - Osmolarité: 300 mOsm/L

Le circuit extracorporel et les alarmes de pression : ici CVVH



Le risque de correction trop rapide de la natrémie



Perfusion concomitante de G5%
(à ajouter à l'UF nette)

$$D5W \text{ rate} = \frac{CRRT \text{ solution } [Na^+] - target \text{ serum } [Na^+]}{CRRT \text{ solution } [Na^+]} \times desired \text{ clearance}$$

Ne pas corriger la natrémie de plus de 8 mmol/jour

Adaptation posologique : déterminant de la pharmacocinétique

RRT-RELATED FACTORS

- RRT modality: Continuous versus Intermittent
- RRT technique: Convective versus Diffusive
- RRT settings:
 - ✓ Effluent flow rate
 - ✓ Dilution mode
 - ✓ Membrane/adsorption
 - ✓ Hemofilter life span
 - ✓ Down time



PATIENT CHARACTERISTICS

- Critical illness
- Hypoalbuminemia
- Residual renal function
- Non renal clearance**



DRUG PROPERTIES

- Electric charge (Gibbs Donnan effect)
- Protein binding
- Molecular weight
- Hydrosolubility



PD TARGET

- time-dependent antibiotics ($100\%fT > 1-4 \text{ MIC}$)
(adjusted maintenance dose)
- concentration-dependent antibiotics (C_{max}/MIC)
(adjusted dosing interval)
- time- and concentration- dependent antibiotics (AUC/MIC)
(adjusted maintenance dose and/or dosing interval)

Résumé différentes techniques continues utilisées et conclusion

Parameters	SCUF	CVVH	CVVHD	CVVHDF
Solute transport mechanism	Convection	Convection	Diffusion	Diffusion and convection
Blood flow rate (Q_b), mL/min	100-200	100-250	100-250	100-250
Dialysate flow rate (Q_d), mL/h ^a	0	0	1,000-2,000	1,000-2,000
Substitution fluid rate (Q_s), mL/h	0	1,000-2,000	0	1,000-2,000
Ultrafiltration rate (Q_{uf}), mL/min ^a	2-8	16-33	2-8 ^b	33-66
Net ultrafiltration rate (Q_{net}), mL/h	Q_{uf}	$Q_{ef} - Q_s^c$	Q_{uf}^b	$Q_{ef} - Q_s^c$
Effluent flow rate (Q_{ef}), L/d	2-8	24-48	24-48	48-96
Components of Q_{ef}	Q_{uf}	$Q_{uf} = Q_s + Q_{net}$	$Q_d \pm Q_{net}$	$Q_{uf} + Q_d$
Sieving coefficient (S)	C_{uf}/C_p	C_{uf}/C_p	C_{ef}/C_p	C_{ef}/C_p