



Egea et al. *Annals of Intensive Care* (2022) 12:88  
<https://doi.org/10.1186/s13613-022-01058-w>

Annals of Intensive Care

RESEARCH

Open Access

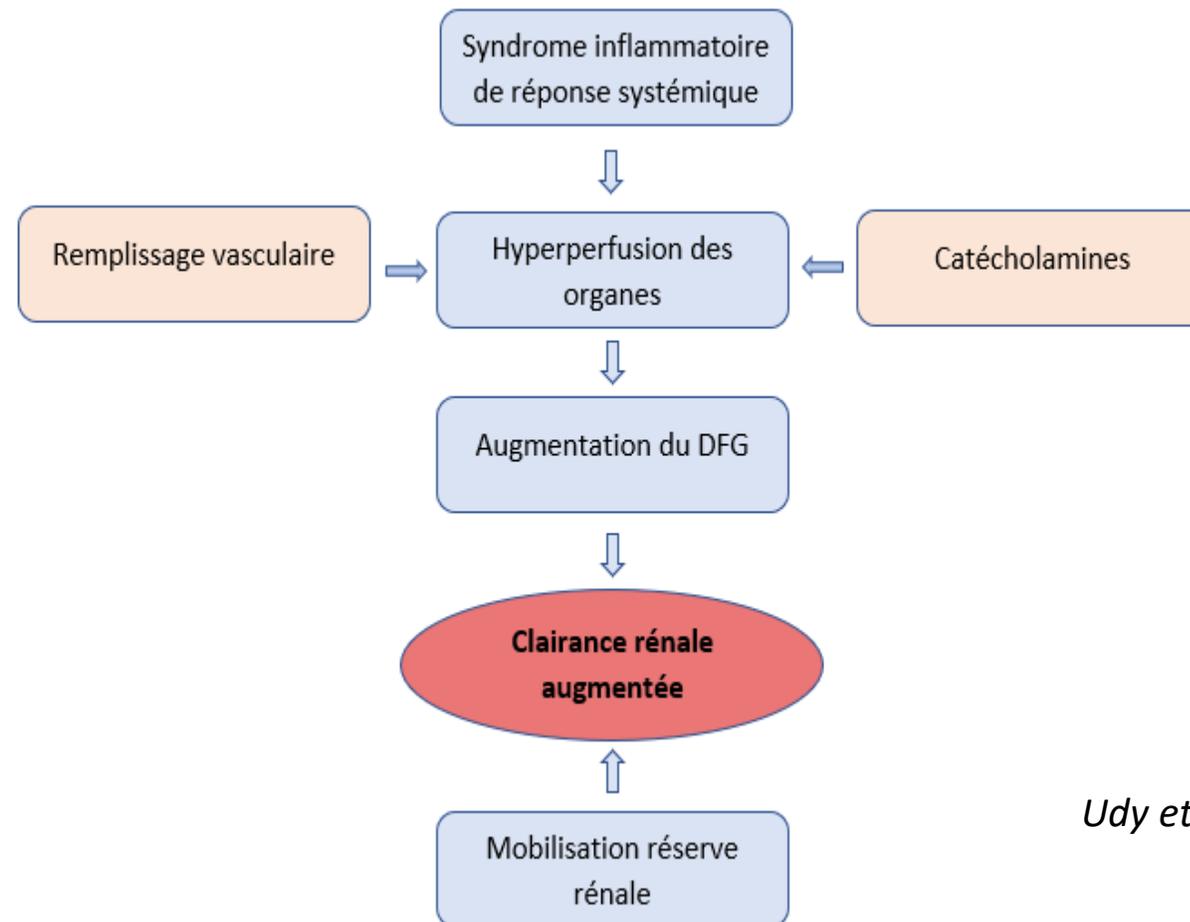
# Augmented renal clearance in the ICU: estimation, incidence, risk factors and consequences—a retrospective observational study



Alexandre Egea<sup>1</sup>, Claire Dupuis<sup>2\*</sup> , Etienne de Montmollin<sup>3,4</sup>, Paul-Henry Wicky<sup>3</sup>, Juliette Patrier<sup>3</sup>, Pierre Jaquet<sup>3</sup>, Lucie Lefèvre<sup>5</sup>, Fabrice Sinnah<sup>3</sup>, Mehdi Marzouk<sup>6</sup>, Romain Sonnevile<sup>3,7</sup>, Lila Bouadma<sup>3,4</sup>, Bertrand Souweine<sup>2</sup> and Jean-François Timsit<sup>3,4</sup>

# Introduction : Clairance rénale augmentée – définition et physiopathologie en réanimation

- Clairance rénale augmentée (CRA) : augmentation de la capacité rénale à éliminer une substance donnée du sang
- CRA → **DFG > 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**



# Introduction: CRA: épidémiologie en réanimation

- **Prévalence en réanimation importante** entre 20 et 65%<sup>1</sup>
- Prévalence plus élevée dans le sous-groupe des patients cérébro-lésés<sup>2-3</sup>, des grands brûlés<sup>4</sup>
- **Facteurs de Risque de CRA** : Age jeune, Polytraumatisme, Faible score de sévérité de réanimation.
- Quelles facteurs de risque de survenue de CRA chez les patient non hyperclairant à l'admission ?

1. Bilbao-Meseguer et al, Clin.Pharmacokinet, 2018

2. Dias, Neurocrit care, 2015

3. Morbitzer, Crit Care Med, 2019

4. Loirat , N Engl J Med, 1978

# Introduction : CRA: profil d'évolution en réanimation

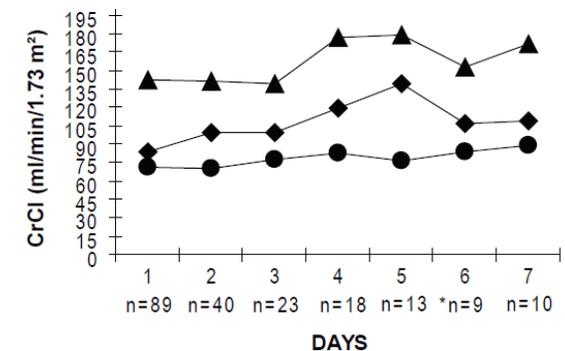
-Rebond de CRA la première semaine mais peu d'études analysant l'évolution de la CRA au cours du temps

-Fuster-Lluch, 2008: admission: 17,9%; 1<sup>ère</sup> semaine: 30%; prévalence max à J5

-Udy, 2014: admission : 38,4 %; 1<sup>ère</sup> semaine: 65,1%; rebond CRA à J2

-De waele, 2015: 55,8 % CRA en réanimation, dont 1/3 le restant durant le séjour

Figure 1 : Évolution de la CrCl moyenne au cours du temps. n= nombre de patients restant dans la cohorte. Losange : tous les patients ; triangle : patients avec CRA, rond : patients sans CRA



Source: Fuster-Lluch, O., Gerónimo-Pardo, M., Peyró-García, R. & Lizán-García, M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth. Intensive Care* 36, 674–680 (2008)

Udy et al, CCM, 2014

Bilbao-Meseguer et al, Clin.Pharmacokinet, 2018

De waele, Minerva Anesthesiol, 2015

# Introduction : CRA: impact en réanimation

- Peu d'études
- Sepsis et conséquence de la CRA sur la pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) des antibiotiques, les échecs thérapeutiques et la mortalité de ces patients.
  - Corrélation entre CRA et sous-dosage antibiotiques : Béta-lactamines et Vancomycine <sup>1-3</sup>
  - Corrélation entre CRA et échec thérapeutique<sup>4</sup>
  - Souvent absence de surrisque de mortalité<sup>5,6</sup>
  - Meilleur pronostic si adaptation des doses en cas de CRA<sup>7</sup>

# Introduction : Objectif

- Étude de la clairance rénale augmentée
  - Prévalence et incidence
  - Profil d'évolution
  - Facteurs de risque de clairance rénale augmentée à l'admission et secondaire
  - Impact sur la mortalité

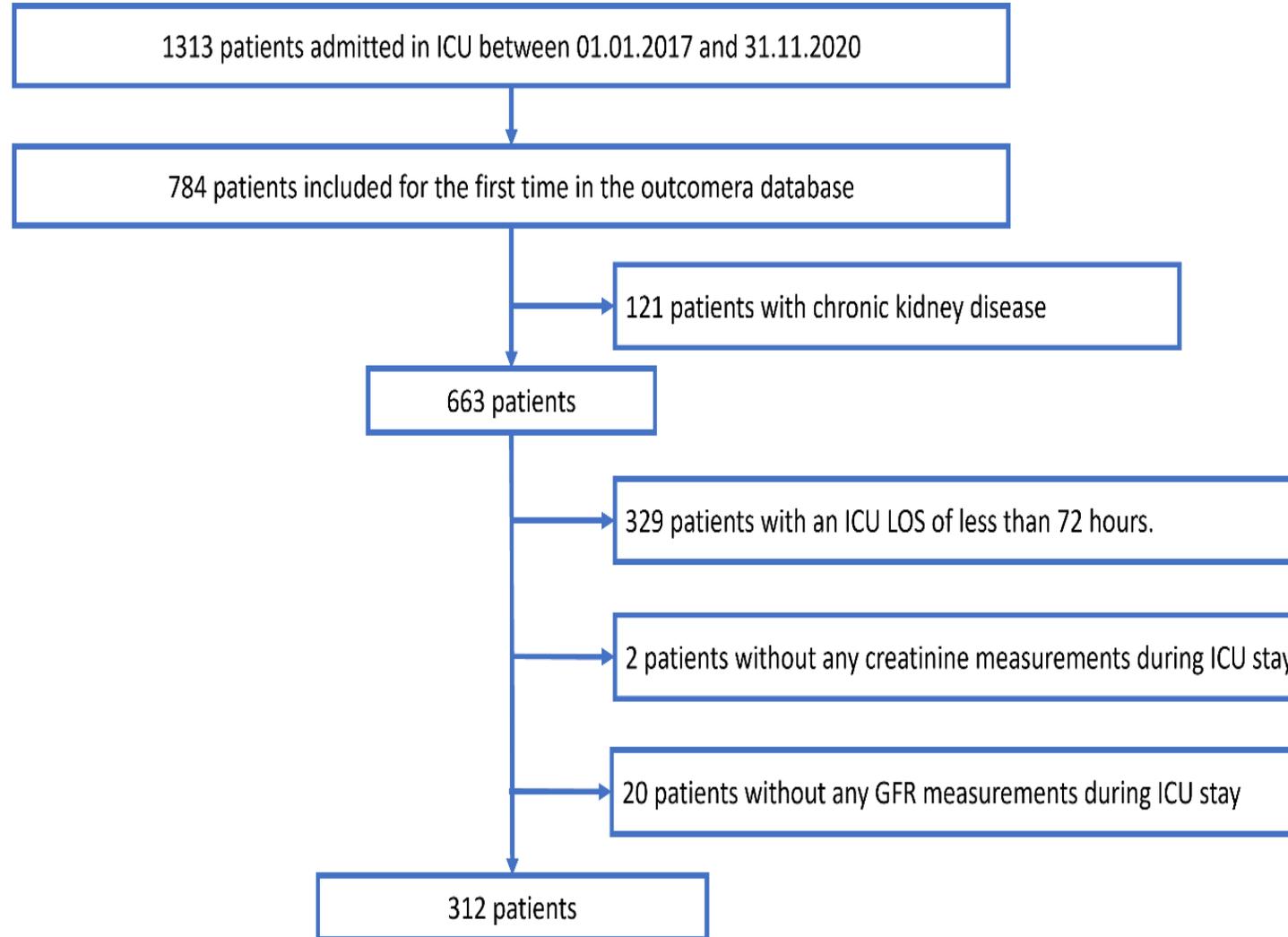
# Méthodes : type d'étude, population et considérations éthiques

- Étude rétrospective, monocentrique et observationnelle
- Réanimation médicale et infectieuse à Bichat
- 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 novembre 2020
- **Critère d'inclusion :**
  - Première admission et inclusion dans la base de donnée OutcomeRea
  - Patients majeurs
- **Critère d'exclusion :**
  - Insuffisance rénale chronique
  - Durée de séjour inférieure à 72 heures
  - Pas de mesure de créatinémie durant le séjour
- La base de données OutcomeRea est déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

# Méthodes : définition et méthodologie statistique

- CRA définit par une clairance de la créatinine urinaire sur 24h  $> 130 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .
- Insuffisance rénale aiguë défini avec la classification KDIGO en utilisant la créatinine et les patients avec une diurèse  $< 0,5 \text{ mL/kg/24H00}$  étaient classés au moins en KDIGO 2
- Si pas de créatinine de base alors créatinine pour un MDRD à  $75 \text{ mL/min/1,73m}^2$
- Comparaison des patients avec et sans CRA à l'admission (test de Wilcoxon et test exact de Fisher).
- Facteurs associées à la CRA (Analyse par régression logistique uni. puis multivariées )
- Facteurs associées à la survenue de CRA après J3 (modèle de survie en subdistribution type Fine Gray)
- Association entre la survenue de décès et le « % du temps de séjour avec une CRA » ( modèle de régression logistique)

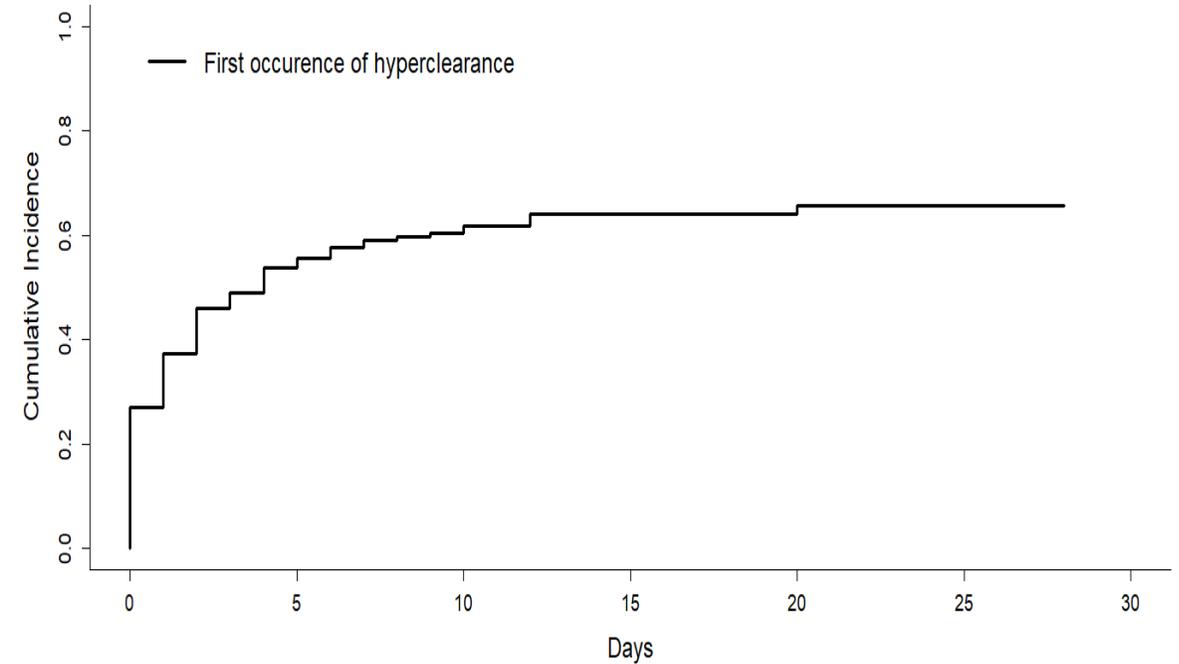
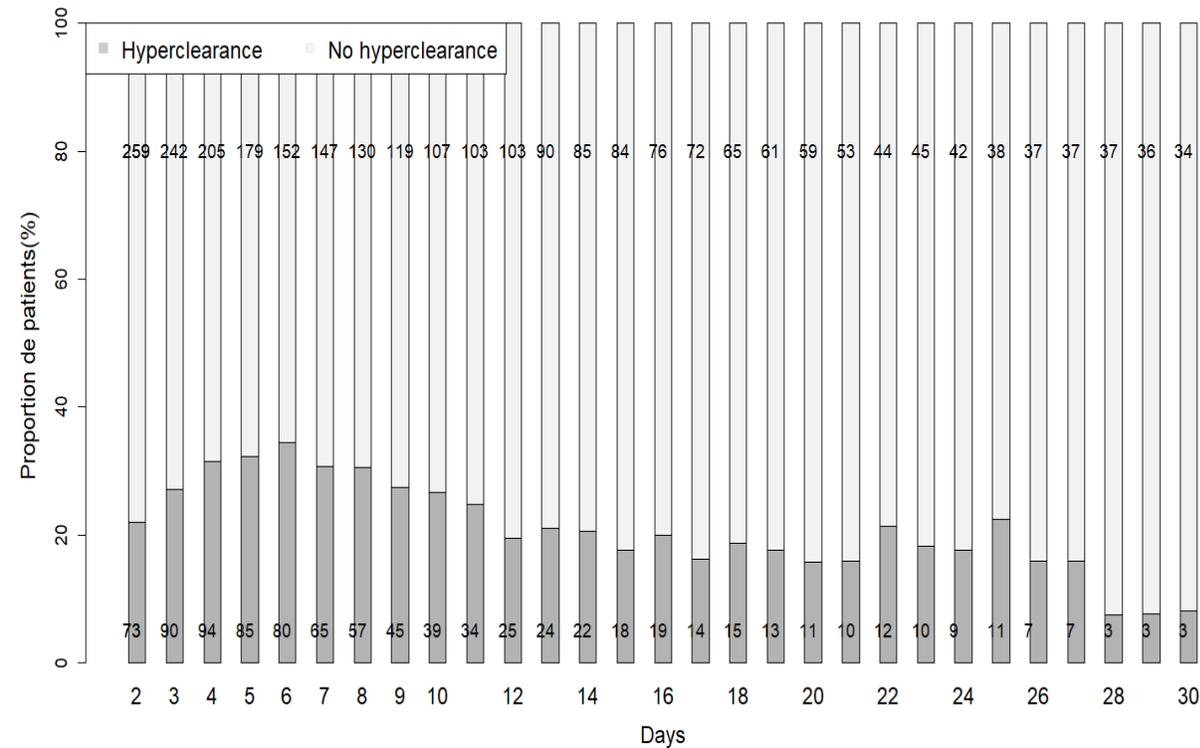
# Résultats: Diagramme de flux



# Résultats : Données démographiques

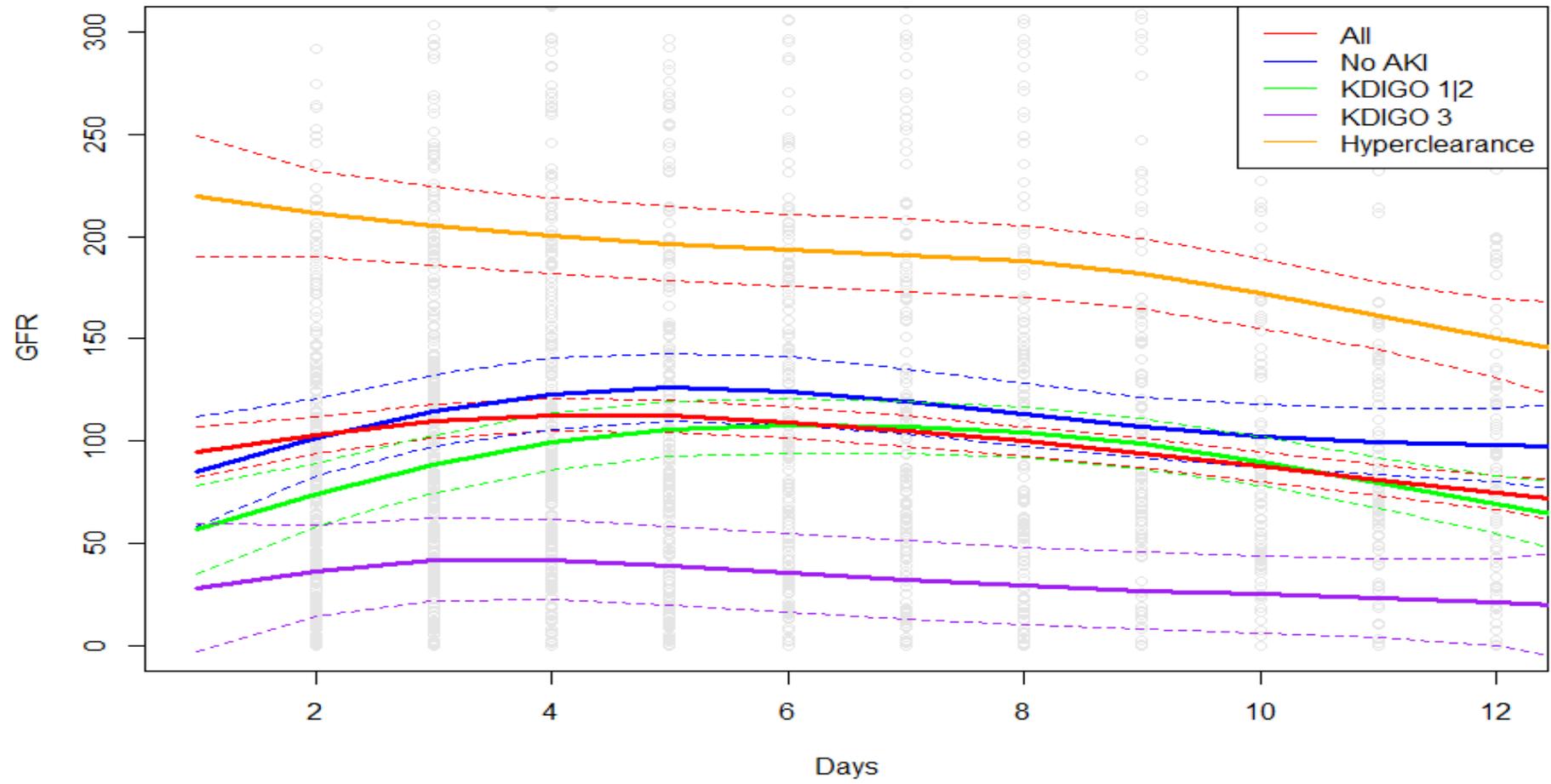
<b>Variables</b>	<b>Nombre (%) ou médiane (IQR)</b>
Age (année)	62,7 [51,3 ; 71,8]
Sexe (male)	250 (74,9)
Comorbidités cardiovasculaire	106 (31,7)
Comorbidités respiratoire	65 (19,5)
Immunosuppression	63 (18,9)
Motif médicale d'admission	247 (74)
Détresse respiratoire aigue (1 <sup>er</sup> motif d'admission)	202 (60,5)
Score IGS II	32 [24 ; 43]
Catécholamines	147 (44)
Ventilations mécanique invasive	155 (46,4)
Epuration extra-rénale	48 (14,4)
Aminoside	36 (10,8)
Durée de séjour en réanimation (jours)	9 [5 ; 17]
Décès en réanimation	103 (31)

# Résultats : Prévalence quotidienne de CRA de J1 à J30 et incidence cumulée



- **Prévalence globale : 24,6 %**
- **Prévalence à J2 : 22%**
- **Prévalence à J6 : 34,4 %**
- **Prévalence à J12 : 19,5%**

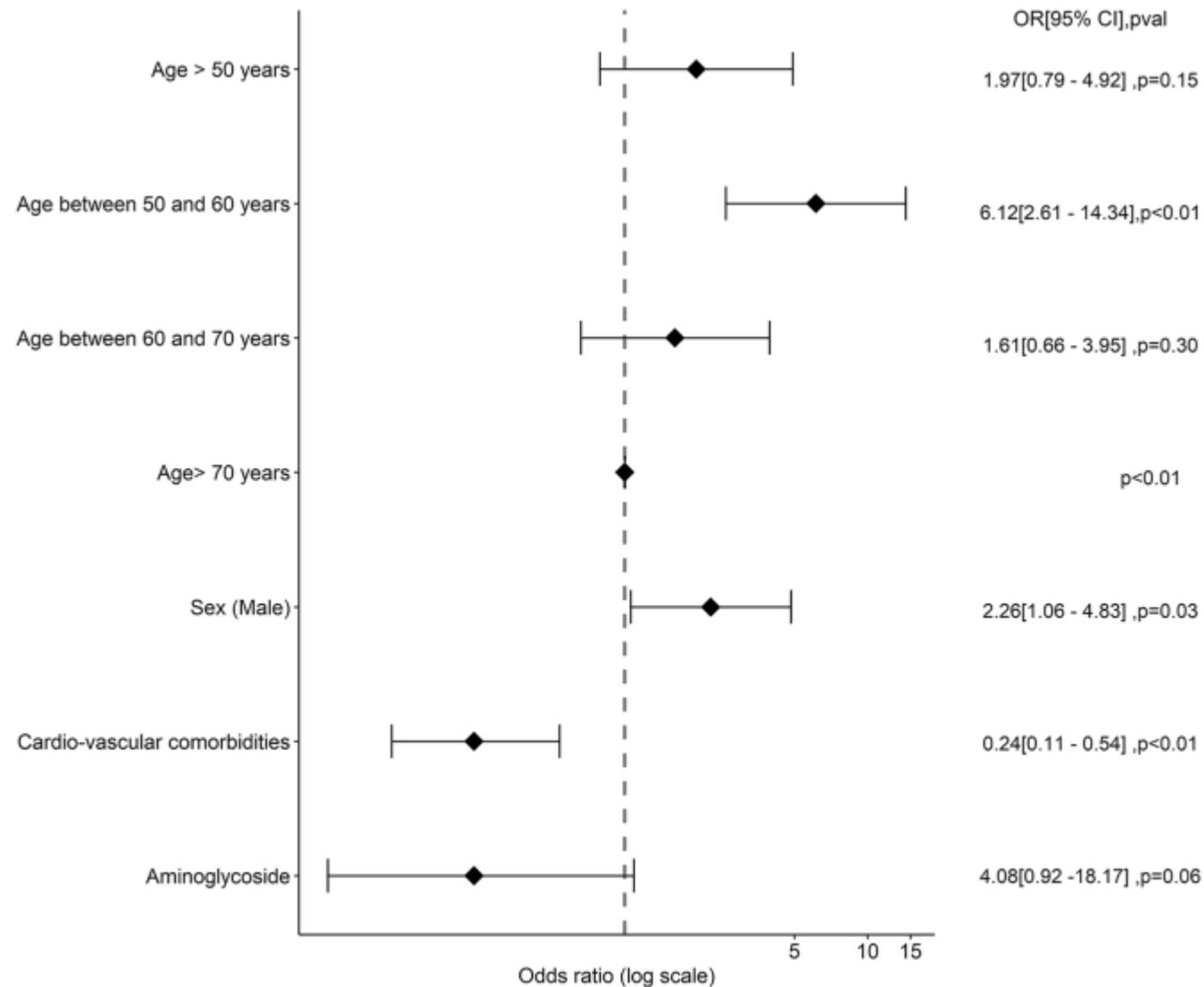
# Résultats : Évolution du DFG au cours du temps en fonction du profil rénal à l'admission



# Résultats : Comparaison des caractéristiques du patient en fonction de la présence ou non d'une CRA à l'admission

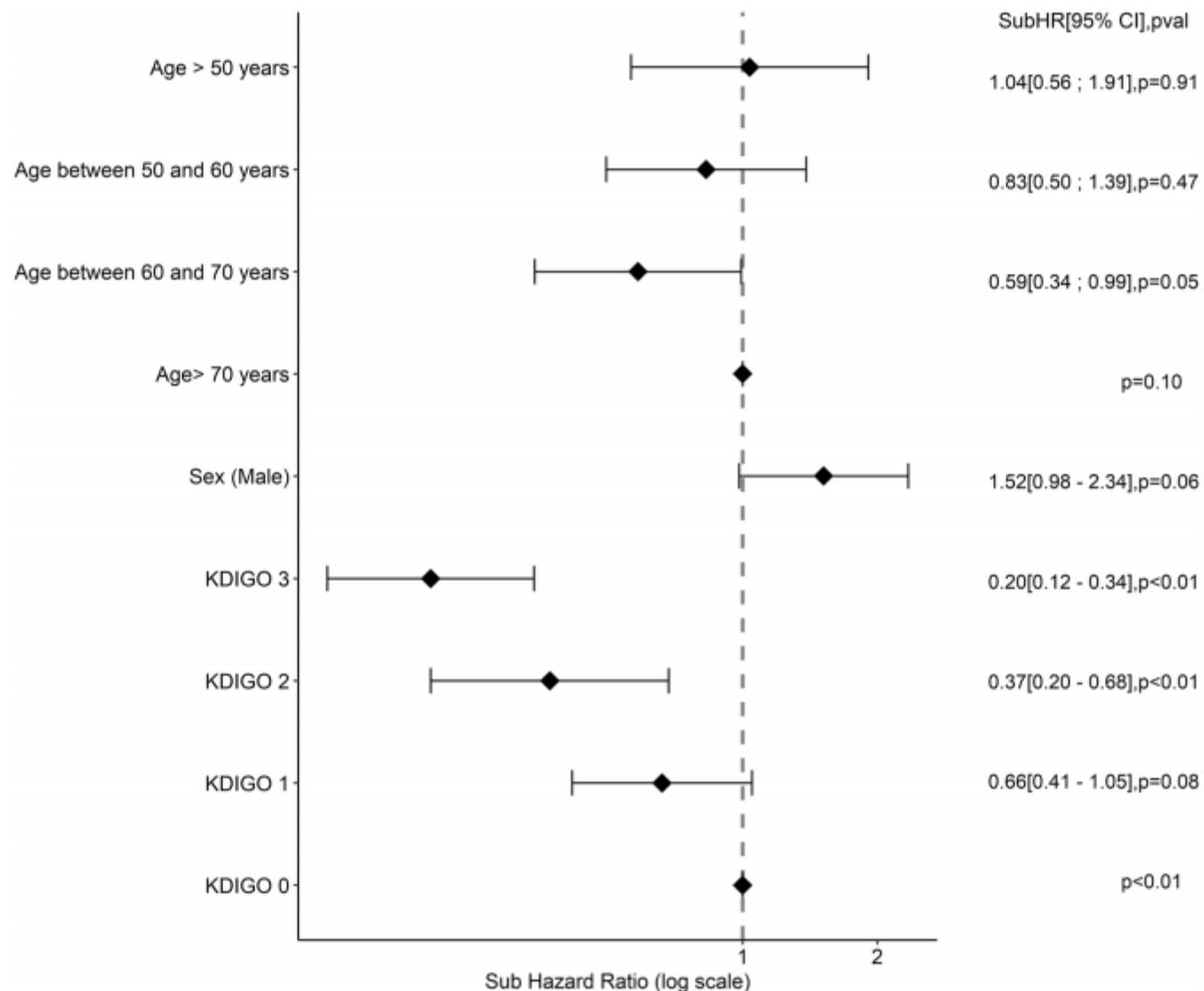
Variable	Pas d'hyperclairance admission nombre (%) ou médiane (IQR)	Hyperclairance à l'admission nombre (%) ou médiane (IQR)	P value
<b>Nombres de patients</b>	<b>259 (100)</b>	<b>73 (100)</b>	.
<b>Age (année)</b>	<b>64,3 [53,1 ; 73]</b>	<b>55,1 [50,2 ; 63.5]</b>	<b>&lt;0,01</b>
Sexe (Homme)	189 (73)	59 (80,8)	0,17
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	56 (21,6)	19 (26)	0,43
<b>Comorbidité cardio-vasculaire</b>	<b>96 (37,1)</b>	<b>10 (13,7)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Comorbidité respiratoire	51 (19,7)	13 (17,8)	0,72
Comorbidité hépatique	13 (5)	3 (4,1)	0,75
Immunosuppression	54 (20,8)	8 (11)	0,06
<b>Diabète</b>	<b>36 (13,9)</b>	<b>4 (5,5)</b>	<b>0,05</b>
<b>IGS II</b>	<b>34 [26 ; 45]</b>	<b>24 [20 ; 34]</b>	<b>&lt;0,01</b>
Catécholamines	119 (45,9)	27 (37)	0,17
Ventilatoire mécanique invasive	126 (48,6)	28 (38,4)	0,12
<b>Épuration extra rénale</b>	<b>46 (17,8)</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Aminosides</b>	<b>34 (13,1)</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>0,01</b>
Durée de séjour en réanimation	9 [5 ; 18]	8 [5 ; 16]	0,43
<b>Décès en réanimation</b>	<b>91 (35,1)</b>	<b>12 (16,4)</b>	<b>&lt;0,01</b>

# Résultats : Facteurs de risque de CRA à l'admission en réanimation



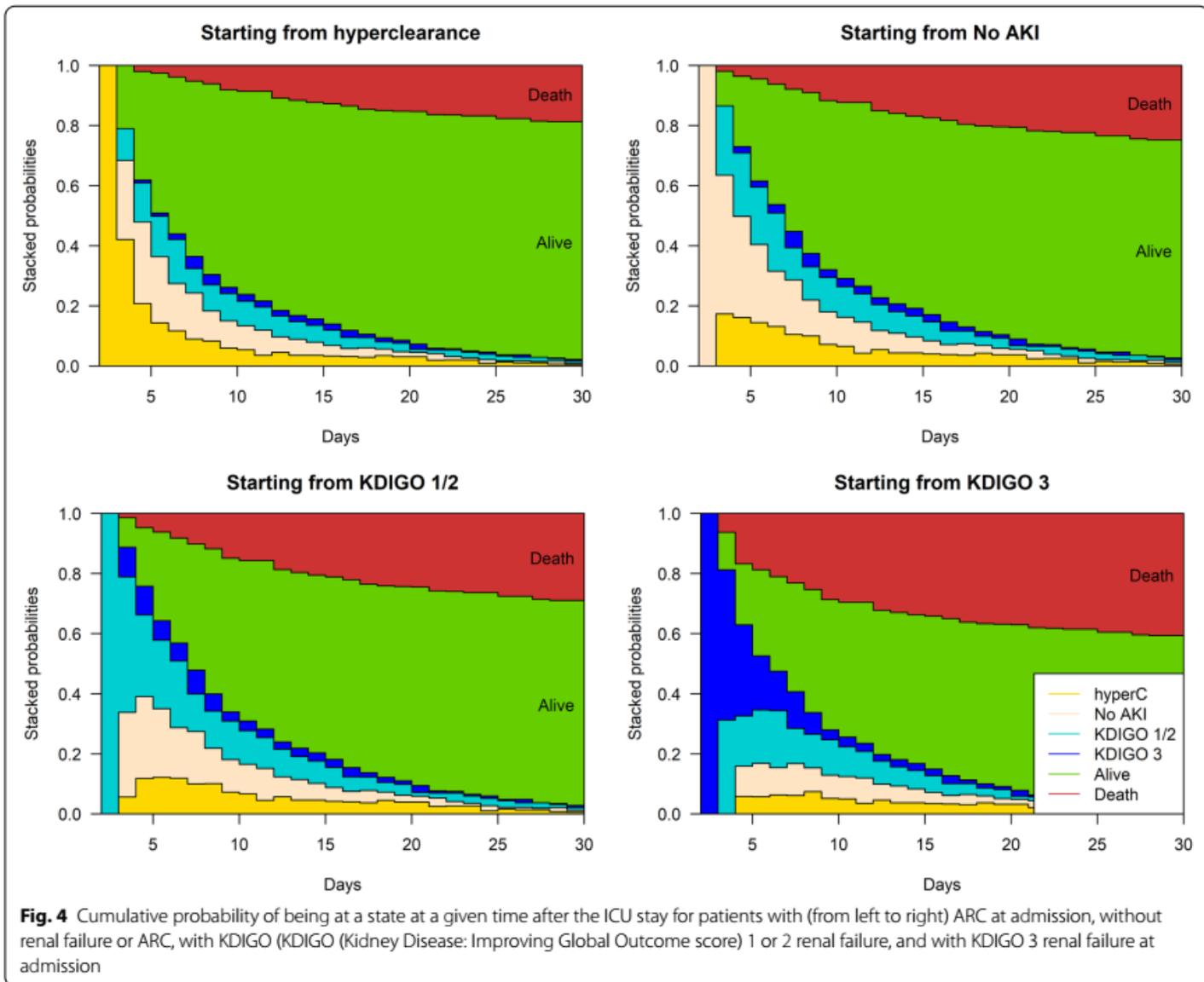
**Fig. 2** Factors associated with ARC at admission. OR odds ratio, CI 95% confidence interval, HR hazard ratio. Factors tested in multivariate analysis for the of ARC at admission were age, sex (male), cardiovascular comorbidities, immunosuppression, diabetes, SARS-COV2, catecholamines, invasive mechanical ventilation, proton-pump inhibitors, enteral nutrition, aminoglycosides

# Résultats : Facteurs de risque de CRA après J3 de réanimation



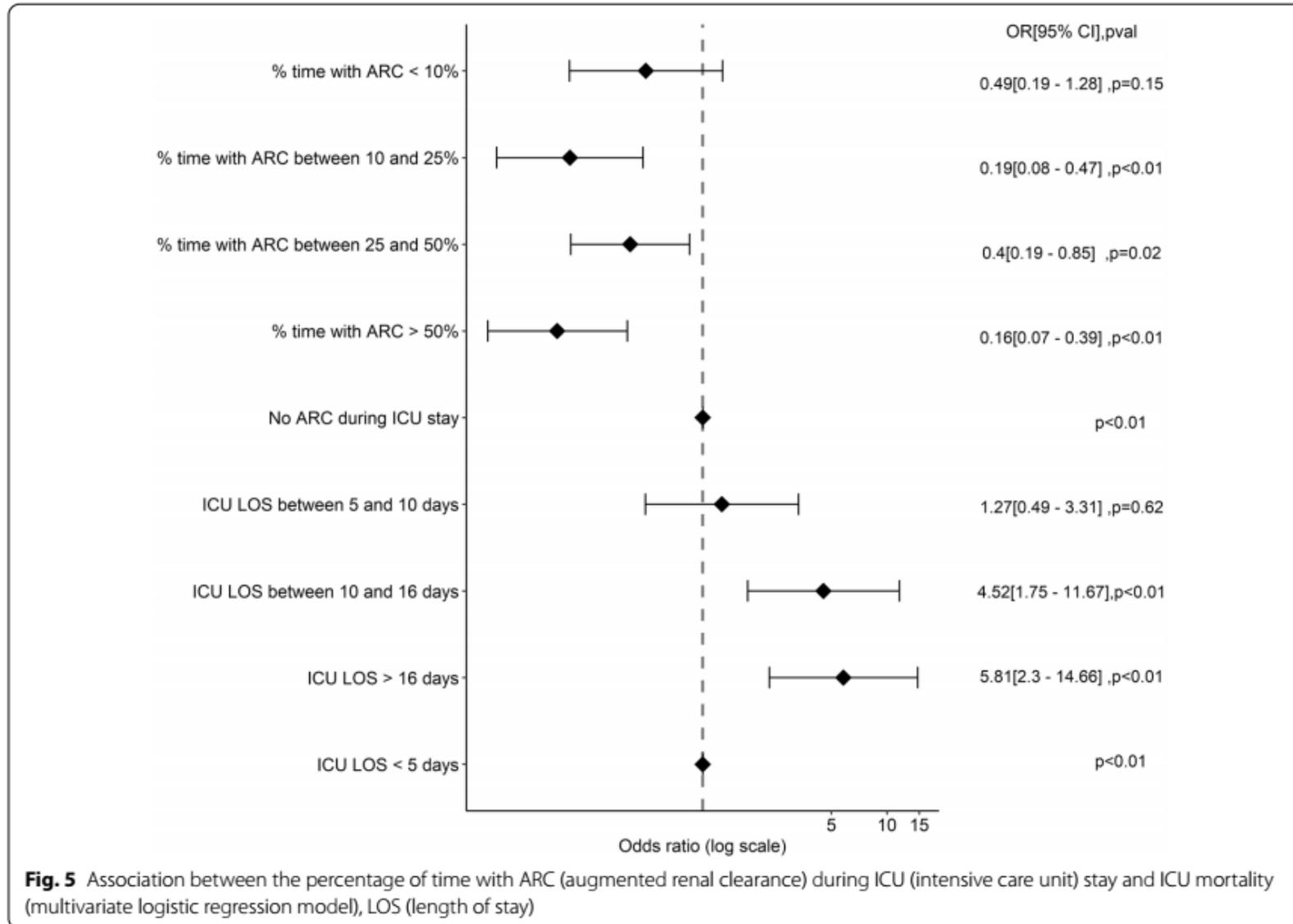
**Fig. 3** Factors associated with late ARC—multivariate analyses. *OR* odds ratio, *CI* 95% confidence interval, *HR* hazard ratio. Factors tested in multivariate analysis for the risk of late ARC were age, sex (male), BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, SARS COV 2 pneumoniae, immunosuppression, catecholamines, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome score), parenteral nutrition, aminoglycosides, vancomycins, proton-pump inhibitors

# Résultats : mortalité en fonction du profil rénal à l'admission



Cumulative probability of being at a state at a given time after the ICU stay for patients with (from left to right) ARC at admission, without renal failure or ARC, with KDIGO (KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome score) 1 or 2 renal failure, and with KDIGO 3 renal failure at admission

# Résultats : association entre le % temps en ARC durant séjour en réanimation et décès en réanimation



# Discussion : synthèse des résultats

- Prévalence CRA : **24,6%**
- Incidence en progression avec un pic à J6 ( « rebond » de la fonction rénale)
- **Facteurs de risque associée à la CRA à l'admission** : Age jeune, absence de comorbidité cardiovasculaire
- **Facteurs de risque de survenue de CRA à partir de J3** : Age jeune, absence d'insuffisance rénale aigue KDIGO 2 et 3.
- CRA et sa persistance associée à un **meilleur pronostic**.

# Discussion : forces, limites et perspectives

## Forces

- **Effectif important**
- Analyse de l'évolution de la CRA au cours du temps
- Recherche des facteurs de risque de survenue de CRA

## Limites

- Etude **rétrospective et monocentrique**
- **ClCr n'est pas le gold standard** d'estimation du DFG
- Risque d'erreur dans le recueil des urines de 24h
- Population de réanimation médicale, 18,9 % d'immunodépression et épidémie covid-19

## Perspectives

- Intérêt d'un **travail prospectif et multicentrique** pour confirmer les résultats
- Intérêt d'une meilleure compréhension et caractérisation du « **rebond** » de la **fonction rénale**
- **Intérêt d'étudier d'autre méthode d'estimation d'évaluation du DFG ( Indice dynamiques, cystatine, ClCr sur 2 heures)**
- Intérêt d'une meilleure compréhension des relations entre **CRA et pronostic** (dosage des antibiotiques , CMI)

- **Un quart des patients** présentait un épisode de **CRA** en réanimation, **incidence en progression la première semaine**
- **Une mesure du DFG** quotidienne devrait par conséquent être effectuée pour tous **les patients** avec une attention particulière pour les patients sans CRA à l'admission, avec une fonction rénale normale ou modérément altérée.
- CRA ici reflète d'avantage la réversibilité rapide des lésions – meilleur pronostic
- Une réflexion autour de l'adaptation de l'antibiothérapie doit être effectuée pour les patients présentant une CRA

# Conclusion: CRA et antibiothérapie

- CRA et sous dosage (voire indosable) en beta lactamines<sup>1,2</sup>
- Stratégies pour optimiser ATB chez les patients avec ARC<sup>3</sup>
  - Administration dose maximale approuvée
  - Administration prolongée ou continue
  - Therapeutic drug monitoring
  - Changer pour ATB alternatif non à élimination rénale

**Merci de votre attention**