
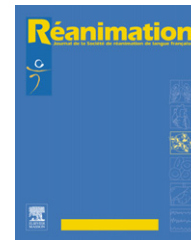




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Principes de l'adaptation posologique des antibiotiques lors d'une épuration extrarénale en réanimation

How to adjust antibiotic dosage during renal replacement therapy in intensive care unit

A. Lautrette^a, F. Coudoré^b, B. Souweine^{a,*}

^a Service de réanimation médicale, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand cedex 01, France

^b Faculté de pharmacie, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry, France

Reçu le 16 décembre 2009 ; accepté le 30 mars 2010

Disponible sur Internet le 22 avril 2010

MOTS CLÉS

Antibiotique ;
Sepsis ;
Épuration
extrarénale ;
Insuffisance rénale

Résumé L'antibiothérapie est la pierre angulaire du traitement du sepsis d'origine bactérienne. Ce traitement anti-infectieux doit être actif sur les germes et être mis en place sans délai. En sus du spectre d'activité antibactérienne, la posologie (dose et fréquence d'administration) doit être optimale pour assurer le maximum d'efficacité. Comme tous les médicaments, les antibiotiques sont soumis à différentes voies métaboliques d'élimination, notamment rénale. L'insuffisance rénale expose au surdosage de certains antibiotiques et donc à une toxicité médicamenteuse. Les patients en choc septique sont à risque de développer une insuffisance rénale sévère nécessitant l'épuration extrarénale (EER). L'EER remplace partiellement la fonction d'élimination médicamenteuse rénale. Lors de l'administration d'un antibiotique, l'impact pharmacocinétique de l'EER doit être correctement pris en compte pour éviter un surdosage toxique ou sous-dosage à l'origine d'un échec thérapeutique. Les modifications pharmacocinétiques d'une antibiothérapie chez un patient en réanimation dépendent du couple antibiotique-dialyseur (poids moléculaire, liaison aux protéines, caractéristiques moléculaires physicochimiques et ioniques, coefficient de partage ou de sieving), du patient (volume de distribution, différentes voies d'élimination fonctionnelles) et des méthodes d'EER (diffusion, convection, méthode continue, intermittente). Des modèles mathématiques calculés à partir des caractéristiques physicochimiques (notamment le coefficient de sieving) de l'antibiotique et des caractéristiques de l'EER (notamment les débits sanguins et de dialysat) permettent une adaptation des posologies de l'antibiothérapie lorsque des dosages sériques sont indisponibles. Schématiquement, au cours de l'EER, par rapport au traitement standard, l'adaptation de la posologie des antibiotiques concentration-dépendant repose sur

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bsouweine@chu-clermontferrand.fr (B. Souweine).

KEYWORDS

Antibiotic;
Sepsis;
Renal replacement
therapy;
Renal failure

l'espacement de l'intervalle de temps entre les administrations, sans modification de dose, et celle des antibiotiques temps-dépendant sur la réduction de la dose sans modification des intervalles d'administration. En phase aiguë d'un choc septique bactérien, la priorité est à l'efficacité, et dans le doute un surdosage est préférable à un sous-dosage. Une infection non traitée est à l'origine d'une plus grande mortalité que les effets toxiques d'une antibiothérapie. © 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Antibiotic therapy is the cornerstone of the treatment of bacterial sepsis. The anti-infectious treatment should be active against the pathogens involved and be initiated immediately. In addition to the spectrum of antibacterial activity, optimum dosage (dose and rate of administration) should be determined so as to achieve maximum effectiveness. Like all drugs, antibiotic are eliminated by various metabolic pathways, in particular by the kidneys. In renal failure, there is the risk of overdosage with some antibiotics and hence of drug-induced toxicity. Patients with septic shock are at risk of developing severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy (RRT). RRT takes over from the non functioning kidneys in eliminating the drugs. During antibiotic administration, the pharmacokinetic impact of RRT should be taken into account to avoid toxic overdosage or too low dosage which can result in therapeutic failure. The pharmacokinetic changes to antibiotic therapy in intensive care patients depend on the joint action of the antibiotic and the dialyser (molecular weight, protein binding, physico-chemical and ionic molecular characteristics and sieving coefficient) on the patient (distribution volume, different functional pathways of elimination) and on the RRT methods (diffusion, convection, continuous or intermittent). Mathematical models calculated on the basis of the physico-chemical characteristics (in particular the sieving coefficient) of the antibiotic and of those of the RRT (in particular blood and dialysat flow) allow the dosage of the antibiotic therapy to be adjusted appropriately when serum dosages are unavailable. Briefly, during RRT, in comparison to standard treatment, adjusting the dosage of concentration-dependent antibiotics is based on spacing out the intervals between administrations without changing the dose and for time-dependent antibiotics on reducing the dose without changing the intervals. In the acute phase of bacterial septic shock, priority is given to efficacy and if there is a doubt overdosage is preferred to underdosage. Untreated infections are a greater cause of mortality than the toxic effects of antibiotic therapy.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) nécessitant une épuration extrarénale (EER) touche 5% des patients de réanimation. La principale étiologie de cette IRA est le sepsis. La mortalité hospitalière de ces patients dépasse les 50% [1]. La précocité d'un traitement anti-infectieux efficace est un déterminant primordial de la survie. Chez le patient en EER, la posologie de l'antibiothérapie dépend de l'impact de la réanimation et de l'EER sur la pharmacocinétique et des contraintes pharmacodynamiques liées à la bactérie et au site infecté [2–8]. La plupart des antibiotiques sont des petites molécules éliminées par EER. Cependant, cette élimination varie en fonction des caractéristiques du patient, de la molécule, et de la technique d'EER. Une meilleure connaissance des facteurs influençant cette élimination permet de réduire les risques de surdosage ou de sous-dosage dont les conséquences sont graves.

Les principes de l'épuration extrarénale**L'hémodialyse**

Les échanges en hémodialyse (HD) obéissent au principe diffusion (migration d'éléments afin de rendre homogène

les concentrations des deux milieux). Le sang circule à contre courant du dialysat de part et d'autre d'une membrane semi-perméable (Fig. 1). En fonction des gradients de concentration des différentes molécules présentes dans le sang ou le dialysat, les molécules (et non l'eau plasmatique) diffusent à travers la membrane pour équilibrer le gradient de concentration. La taille des pores des membranes est de 1 à 2 nm. Seules diffusent les molécules de petits poids moléculaires (PM) et dont le gradient de concentration est élevé. L'élimination des molécules est dépendante des débits du sang et du dialysat. Des débits importants maintiennent un gradient de concentration élevé le long de la membrane, entraînant une élimination constante. L'HD permet aussi un transfert d'eau du plasma vers le dialysat. Ce transfert hydrique repose sur un gradient de pression hydrostatique.

Hémofiltration

Le principe d'élimination de l'hémofiltration (HF) est la convection (déplacement de matière utilisant un transfert énergétique). Durant l'HF, le sang subit une pression hydrostatique générée par le moniteur (transfert énergétique), ce qui permet de filtrer à travers une membrane semi-perméable un ultrafiltrat plasmatique (UF) qui est éliminé (Fig. 2). Cet UF contient l'eau plasmatique, les électrolytes

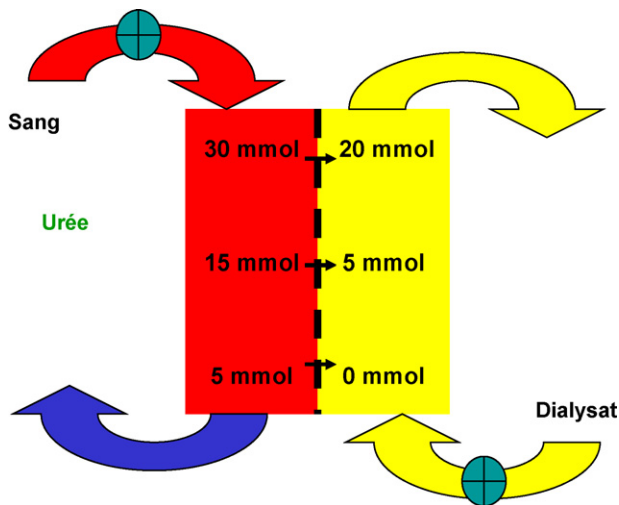


Figure 1 Principe de la diffusion en hémodialyse.

et les substances plasmatiques dont le PM est inférieur aux pores. Dans les membranes classiques, la taille des pores ne permet pas la filtration des molécules de $PM > 30kDa$. Pour compenser les pertes hydriques et électrolytiques, une solution de substitution est injectée au patient. Cette substitution peut être réalisée en amont du filtre (HF en pré-dilution), en aval (HF en postdilution) ou de façon mixte (HF en pré et post dilution). La clairance des molécules en hémofiltration évolue parallèlement au débit d'ultrafiltration et à la concentration de la molécule dans l'ultrafiltrat.

L'hémodiafiltration (HDF) (Fig. 3) est une technique mixte qui combine une HF souvent pré et postdilutionnelle et une HD.

Les facteurs influençant l'élimination d'un antibiotique au cours de l'EER

Les facteurs liés aux molécules

Le poids moléculaire

Le PM est un élément déterminant de l'élimination d'un antibiotique par l'EER. La plupart des antibiotiques ont un $PM < 2kDa$ (fosfomycine : 138Da, linézolide : 377Da, céfépime : 571Da, ceftazidime : 636Da, vancomycine : 1448Da) et sont donc filtrés. Mais seuls les antibiotiques non liés

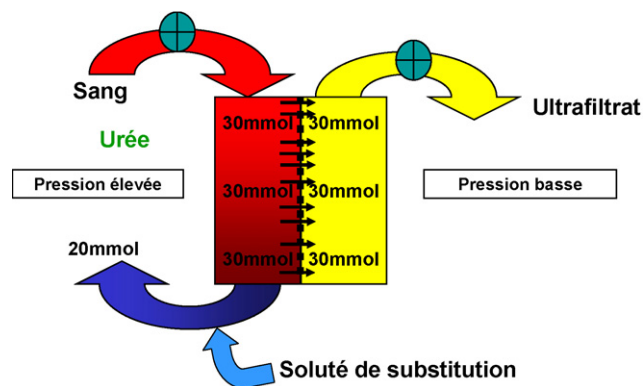


Figure 2 Principe de la convection en hémofiltration post-dilutionnelle.

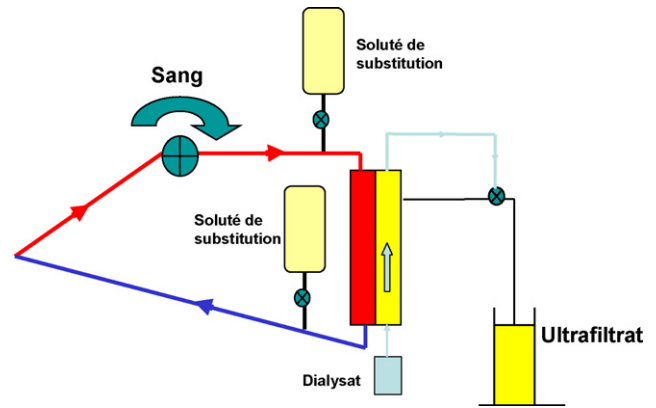


Figure 3 Principe de l'hémodiafiltration.

aux protéines [fraction libre (F_L)] sont concernés par cette filtration. Les antibiotiques liés à des protéines plus grosses que les pores, telles que l'albumine ($PM: 68kDa$), ne peuvent pas être filtrés. Lorsque la F_L est inférieure à 20%, l'impact de l'EER sur la cinétique de l'antibiotique est négligeable. Les F_L des référentiels médicamenteux sont établies chez des volontaires sains et donc leur extrapolation aux patients de réanimation a quelques limites. En effet, cette F_L a une variation temporelle et interindividuelle. Ainsi l'hypoalbuminémie, l'hyperbilirubinémie, l'acidose, l'héparine, des substances compétitrices augmentent de manière générale la F_L [9], alors qu'une forte concentration d'acide gras libre sérique ou d'urée sérique diminuent la F_L [10]. Bien qu'il soit difficile en l'absence de dosages, d'établir précisément la F_L d'un antibiotique, la F_L reste utilisée dans les équations pour estimer la fraction médicamenteuse éliminée en EER.

La charge ionique

La charge électrique des molécules module également leur diffusion transmembranaire selon le principe de Gibbs-Donan. Ainsi les molécules polycationiques telles que la gentamycine sont retenues dans le sang par les charges négatives de l'albumine et inversement pour les molécules anioniques comme les céphalosporines. Cela explique les variations entre le transfert transmembranaire prédit et celui observé. Une molécule cationique aura un transfert observé légèrement inférieur à celui attendu par rapport à son PM et à sa F_L . Une molécule anionique aura un transfert légèrement supérieur à celui attendu.

Les caractéristiques physico-chimiques lipophiles et hydrophiles

Les antibiotiques sont soit lipophiles (macrolides, fluoroquinolones, tetracyclines, chloramphénicol, rifampicine) soit hydrophiles (pénicillines, céphalosporines, aztréonam, pénèmes, aminosides, glycopeptides, daptomycine, linézolide). Cette caractéristique détermine leur distribution tissulaire. Les antibiotiques lipophiles ont un volume de distribution (V_d) élevé à cause d'une répartition essentiellement intracellulaire par un transfert passif. Leurs métabolites hépatiques sont parfois éliminés par le rein ou l'EER lors du passage dans le sang. Les antibiotiques hydrophiles se répartissent dans le secteur extracellulaire. Ils ont un faible V_d (0,1–0,8 L/kg), et sont principalement éliminés

par le rein ou l'EER via le secteur vasculaire. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont plus fortement affectées en cas d'expansion volémique, de modification de l'eau totale, ou d'insuffisance rénale. Il existe des exceptions : la ceftriaxone et l'oxacilline sont hydrophiles et éliminées par la bile, alors que la levofloxacine et la ciprofloxacine sont lipophiles et éliminées par le rein.

La liaison protéique

Compte tenu du filtre glomérulaire, seule la fraction libre d'un antibiotique est éliminée par le rein. Des travaux suggèrent que la F_L de certains antibiotiques (lévofloxacine et linézolide) serait réduite de 50% en réanimation [7]. L'impact de ces modifications sur la pharmacocinétique de ces antibiotiques est inconnu.

Les facteurs liés aux patients

La plupart des recommandations de prescription des antibiotiques pour les patients en insuffisance rénale résultent de travaux effectués chez le dialysé chronique stable et ne s'appliquent pas aux malades septiques de réanimation.

Le volume de distribution

Le Vd est un volume fictif résultant de la somme des différents compartiments anatomiques, ou virtuels dans lesquels l'antibiotique se répartit pour que sa concentration soit identique à celle du plasma. Un Vd élevé ($> 0,8L/kg$) signifie que la distribution de l'antibiotique est essentiellement tissulaire et donc son élimination par l'EER est faible ou très lente, puisque seule la fraction d'antibiotiques présente dans le sang est exposée à l'EER. L'élimination de l'antibiotique dans les différents compartiments tissulaires ne se fera qu'après transfert de l'antibiotique dans le secteur vasculaire par un gradient de concentration. En réanimation, le Vd peut varier au cours du temps chez un même patient. Le remplissage vasculaire, l'apport ou le déficit en eau libre, la mauvaise perfusion tissulaire de certains organes peuvent modifier considérablement les volumes des compartiments de distribution de l'antibiotique. Le Vd des référentiels médicamenteux est obtenu chez le sujet sain et ne peut être transposé au patient de réanimation, notamment à la phase aiguë du sepsis. Certains auteurs rapportent une augmentation du Vd de 50% pour la céfépime, la ciprofloxacine et le méropénème, de 100% pour la tazocilline et de 300% pour l'imipénème [11]. Cependant, la détermination du Vd est un élément nécessaire pour estimer l'impact d'une EER sur l'élimination d'un antibiotique.

La clairance corporelle totale

Les voies d'élimination des antibiotiques sont rénales, hépatiques et plus rarement tissulaires. On définit la clairance comme la fraction d'un volume théorique complètement épuré d'une molécule par unité de temps. À côté de la clairance rénale ($Cl_{rénale}$) il existe la clairance extrarénale ($Cl_{nonrénale}$) qui comprend la clairance hépatique et la clairance tissulaire, et la clairance extracorporelle qui correspond à la clairance liée à l'EER (Cl_{eer}). La somme de ces clairances correspond à la clairance corporelle totale (Cl_{tot}). La fraction de clairance extra-corporelle (Fr_{ec}) correspond

au rapport des sommes des clairances par l'EER (Cl_{eer}) sur la clairance totale (Cl_{tot}).

$$Fr_{ec} = Cl_{eer}/Cl_{tot} \text{ (où } Cl_{tot} = Cl_{rénale} + Cl_{eer} + Cl_{nonrénale} \text{)}$$

La clairance de l'EER a un impact sur l'élimination d'un antibiotique si la Fr_{ec} est supérieure à 25%. En dehors de l'anurie, une clairance rénale résiduelle peut persister ou réapparaître malgré la présence d'une EER. Il est important de déterminer quotidiennement chez le sujet non anurique la clairance rénale résiduelle pour éviter un surdosage ou un sous-dosage médicamenteux.

Les facteurs liés aux méthodes d'EER

L'adsorption

L'élimination d'un antibiotique au cours de l'EER résulte de son transfert transmembranaire mais également de sa fixation membranaire (adsorption). L'adsorption est un phénomène saturable et donc transitoire qui prédomine au début de la séance. L'élimination d'antibiotique par adsorption est négligeable et n'intervient pas dans les équations qui permettent d'apprécier la clairance par EER. La plupart des médicaments, des protéines et des cellules sanguines peuvent être adsorbés, provoquant une saturation de la membrane qui réduit la taille des pores et diminue la qualité de l'EER au cours du temps. Ce phénomène est d'autant plus accentué qu'existent des microthrombi membranaires. Cela souligne l'importance de l'anticoagulation sur la qualité de l'EER.

Le coefficient de partage (dit coefficient de « sieving » CS)

Le CS renseigne sur l'intensité du transfert transmembranaire d'une molécule lors de son passage le long de la membrane. Le CS est défini par le rapport de concentration d'une molécule entre l'ultrafiltrat ou le dialysat et le plasma. Un CS d'une molécule égal à 0,4 signifie qu'une partie des molécules traverse la membrane, cependant il persiste une différence de concentration de part et d'autre à l'extrémité de la membrane (la concentration de la molécule dans le dialysat ne représente que 40% de la concentration sanguine) (Fig. 4). Le CS va donc de 0 : aucune molécule ne traverse la membrane (exemple

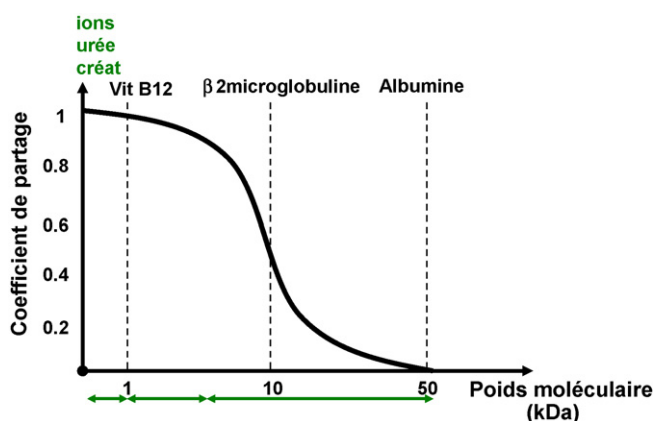


Figure 4 Coefficient de partage ou coefficient de sieving.

l'albumine) à 1 : il existe un transfert totalement libre de la molécule à travers la membrane (exemple les petites molécules telles que l'urée ou le lactate). Le CS d'une molécule dépend :

- de son PM car celui-ci conditionne directement son passage par rapport aux pores membranaires ;
- de sa fraction libre ;
- de sa charge ionique qui diminue pour les molécules cationiques et augmente pour les molécules anioniques.

Le CS diminue de manière variable au cours des longues séances d'EER à cause du phénomène d'adsorption membranaire.

L'élimination en hémofiltration

La clairance en hémofiltration (Cl_{HF}) d'un antibiotique est déterminée par le produit du débit de l'ultrafiltration (Q_{UF}) par le coefficient de partage de l'antibiotique (CS) [12].

$$Cl_{HF} = CS \times Q_{UF}$$

Le coefficient de partage est défini par le rapport des concentrations de l'antibiotique dans l'ultrafiltrat (C_{UF}) et dans le plasma (C_P).

$$CS = C_{UF}/C_P$$

Certains auteurs définissent de manière plus rigoureuse la concentration plasmatique comme la moyenne des concentrations de l'antibiotique à l'entrée (C_E) et la fin du dialyseur (C_S) [13]. La formule devient donc :

$$CS = 2 \times C_{UF}/(C_E + C_S)$$

Cette équation est applicable en hémofiltration post-dilutionnelle. En hémofiltration pré-dilutionnelle, il faut ajouter un facteur correctif car la concentration des antibiotiques est diluée avant le filtre par rapport à leurs concentrations plasmatiques. Donc, l'efficacité de la clairance est amputée proportionnellement au débit de liquide réinjecté en pré-dilution [14].

$$Cl_{HF \text{ pré-dilution}} = Cl_{HF} \times [Q_{SG}/(Q_{SG} + Q_{substitution})]$$

Où Q_{SG} = débit sanguin de l'hémofiltration ; $Q_{substitution}$ = débit de substitution

En pratique, le CS, les concentrations dans l'ultrafiltrat et dans le plasma d'un antibiotique ne sont pas toujours disponibles. Comme les antibiotiques sont des petites molécules qui passent librement la membrane, le CS est directement proportionnel à la F_L . Aussi, la F_L est proposée en substitution du CS pour déterminer la clairance prédite en hémofiltration ($Cl_{préditeHF}$).

$$CS = F_L = 1 - F_p \text{ (où } F_p \text{ correspond à la fraction liée aux protéines plasmatiques)}$$

Ainsi, en HF postdilutionnelle, $Cl_{préditeHF} = F_L \times Q_{UF}$,

En HF pré-dilutionnelle : $Cl_{préditeHF}$

$$= (F_L \times Q_{UF}) \times [Q_{SG}/(Q_{SG} + Q_{substitution})]$$

Dans une étude menée en réanimation, il n'existe pas de corrélation entre la clairance prédite à partir de F_L et la clairance mesurée par le dosage des antibiotiques. Toutefois, les différences observées n'ont pas d'impact sur l'ajustement des posologies sauf lorsque l'index thérapeutique des antibiotiques est étroit ou lorsque ces antibiotiques sont majoritairement épurés par le rein [13]. Chez les patients septiques en EER, le dosage des antibiotiques est recommandé lors des traitements par vancomycine ou lors des traitements d'infections à germes résistants ou dont l'index thérapeutique est étroit.

L'élimination en hémodialyse continue

Lors de l'hémodialyse continue (HDC), le débit du dialysat est assez lent (10–30 ml/min) ce qui laisse le temps aux molécules de diffuser. Cela permet d'atteindre l'équilibre des concentrations déterminé par le CS, entre le dialysat et le sang. Par conséquent, la clairance en HDC est le produit du débit du dialysat (Q_D) par le coefficient de partage (CS).

$$Cl_{HDC} = CS \times Q_D$$

Avec là aussi une relation entre le CS et la fraction libre :

$$Cl_{HDC} = F_L \times Q_D$$

Certains auteurs proposent un facteur correctif ($K_D \text{ rel}$) pour prendre en compte la capacité de diffusion d'une molécule en fonction de son poids moléculaire (les grosses molécules diffusant moins bien que les plus petites) [15].

$$K_D \text{ rel} = K_D/K_{D\text{créat}} \\ = (PM/113)^{-0.42} \text{ (où 113 = PM de la créatinine)}$$

Ainsi :

$$Cl_{HD} = F_L \times Q_D \times K_D \text{ rel}$$

Lors de l'hémodiafiltration, les deux techniques d'élimination (diffusion et convection) s'additionnent. Cependant, la clairance globale de l'hémodiafiltration est inférieure à la somme des clairances de l'hémodialyse et de l'hémofiltration. Cela est expliqué par la réduction de la diffusion des petites molécules à cause de la diminution du gradient de concentration entraînée par l'ultrafiltration [12].

L'élimination en hémodialyse intermittente

À l'inverse des méthodes d'EER continue, l'élimination d'un antibiotique par l'hémodialyse intermittente (HDI) est discontinue. L'antibiotique est éliminé très efficacement du plasma en quelques heures. L'intensité de l'épuration plasmatique excède les capacités de transfert intercompartmentaux et donc à la fin de la séance il existe un rebond de la concentration plasmatique qui correspond à une rééquilibration de concentration de l'antibiotique entre les différents compartiments. Pour ces raisons, le Vd

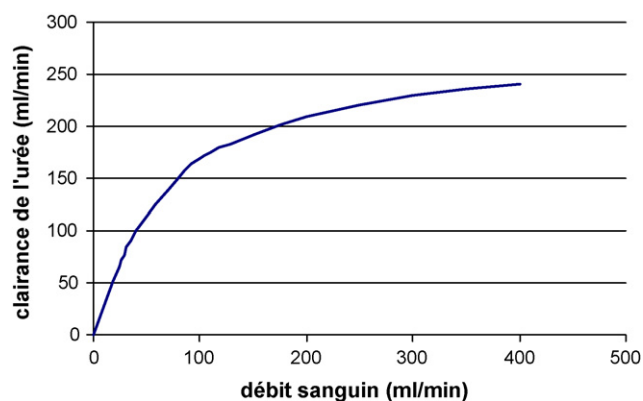


Figure 5 Clairance de l'urée en hémodialyse avec un débit de dialysat de 500 ml/min.

joue un rôle moins important dans l'élimination des antibiotiques au cours des techniques continues, car celles-ci s'accompagnent d'un équilibre permanent des concentrations entre les compartiments. L'élimination sur quelques jours d'un antibiotique en HDI, dépend certes du CS et de la F_L , mais aussi de l'efficacité de l'épuration et de la fréquence des séances d'HDI. Le rapport entre le débit du dialysat et le débit sanguin détermine le temps au cours duquel la diffusion s'effectue. Plus les débits sanguins et du dialysat sont élevés et plus l'élimination sera importante. Cependant, il existe une limite à l'élimination d'une molécule à cause d'un temps de contact avec la membrane trop court. Par exemple, la clairance maximale de l'urée en HDI est de 300 ml/min avec de débits sanguins et de dialysat de 500 ml/min (Fig. 5). Par extrapolation à l'urée, la clairance maximale d'un antibiotique ne dépasse pas 300 ml/min quel que soient les débits sanguins et de dialysat. L'épuration d'un antibiotique par HDI dépendra des débits sanguins et du dialysat, mais aussi de la durée de la séance [16] (Fig. 6).

Les principes d'un traitement antibiotique au cours d'une EER

Les antibiotiques peuvent être classés selon que leur bactéricidie dépend principalement du temps de contact qu'ils ont au-dessus de la concentration minimale inhibitrice

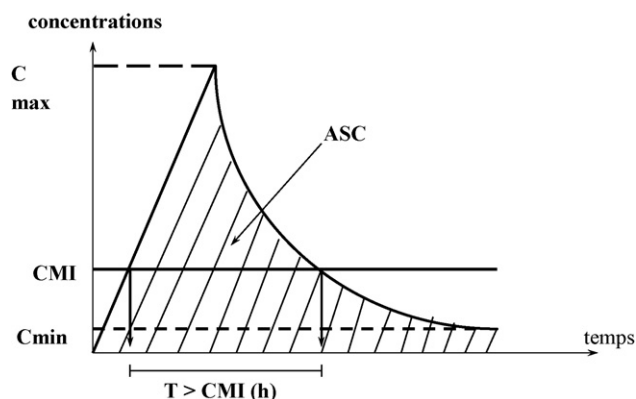


Figure 6 Paramètres pharmacodynamiques.

(CMI) de la bactérie (antibiotique temps dépendant: β -lactamines, glycopeptides, macrolides, linézolide...) ou de leur concentration au contact de la bactérie (antibiotique concentration dépendant: aminosides, fluoroquinolones, daptomycine). L'objectif pharmacodynamique des antibiotiques temps dépendant est un taux résiduel avant réinjection supérieur à la CMI pour garantir une efficacité permanente. L'administration continue de ces antibiotiques en cas d'EER, doit prendre en compte d'une part les objectifs de concentration plasmatique au-dessus du multiple de la CMI nécessaires pour avoir une concentration tissulaire bactéricide, et d'autre part la compensation de la clairance rénale résiduelle et extracorporelle de l'antibiotique. Lors d'une administration discontinue de l'antibiotique, la réinjection se fait avant que le taux plasmatique ne soit inférieur à la CMI. Cela incite à obtenir le résultat de cette CMI ou par défaut il faut se référer à la CMI maximale rapportée pour les souches sensibles. La bactéricidie des antibiotiques concentration-dépendante est rapide, intense et augmente avec la concentration de l'antibiotique. Pour les aminosides, la bactéricidie dépend du rapport de la concentration sérique maximale de l'antibiotique par la CMI (C_{max}/CMI). Une valeur inférieure à 8 expose à un risque d'échec thérapeutique [17]. Pour les fluoroquinolones, la bactéricidie dépend du rapport de l'aire sous la courbe par la CMI (ASC/CMI). Ces éléments plaident pour administrer ces antibiotiques à des doses unitaires plus élevées que celles classiquement proposées dans les référentiels (AMM...) et à espacer les réinjections.

L'objectif de concentration est conditionné par la CMI. Il paraît logique d'utiliser les paramètres pharmacodynamiques pour adapter la dose et le délai de réinjection afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique et réduire la toxicité et le risque de résistance bactérienne.

Le risque de sous-dosage

Chez les patients de réanimation en sepsis, l'efficacité de l'antibiothérapie est essentielle. Un sous-dosage d'antibiotique expose à l'échec thérapeutique qui conduit à une surmortalité. La dose de charge d'un antibiotique est conditionnée par son V_d et non par sa clairance. La posologie de la dose de charge, voire l'antibiothérapie des 24 premières heures chez ces patients doivent faire abstraction de la réduction néphronique compte tenu de l'augmentation du V_d liée au remplissage vasculaire, à la perméabilité capillaire, à la mauvaise perfusion tissulaire et à la nécessité d'obtenir une concentration tissulaire d'antibiotique quatre fois supérieure à la CMI pour être le plus actif possible sur la bactérie (la concentration tissulaire est souvent inférieure à la concentration plasmatique). Si la posologie initiale est celle prescrite aux patients ayant une fonction rénale normale, en revanche les doses de maintien doivent être adaptées aux mécanismes d'élimination sinon cela expose aux risques de surdosage [18].

Des membranes de très haute perméabilité, dont les pores ont un diamètre de 5 nm, sont actuellement disponibles en hémodialyse. Ces dialyseurs permettraient d'épurer des molécules de PM élevé (50 kDa). Les conséquences métaboliques induites par ces membranes et leur innocuité notamment en ce qui concerne l'élimination de

vitamines, d'oligo-éléments, de nutriments et de certains antibiotiques restent inconnus. Le contrôle régulier de la concentration plasmatique de l'antibiotique est nécessaire en cas d'utilisation de ces membranes. Par conséquent, l'utilisation des membranes de très haute perméabilité ne peut être proposée en traitement conventionnel et doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse.

Le risque de surdosage

Au contraire de la dose de charge d'une antibiothérapie, il est nécessaire d'adapter les doses de maintien ou les intervalles de ré-injection afin d'éviter un surdosage exposant à une toxicité qui peut entraîner une surmortalité. Les modalités d'administration d'un antibiotique dont la clairance rénale est prépondérante sont modifiées en insuffisance rénale. Ces modalités doivent être ré-évaluées lors de l'instauration d'une EER avec une $Fr_{ec} \geq 25\%$. Les méthodes d'ajustement posologiques sont déterminées à partir de posologies administrées soit aux patients à fonction rénale normale, soit aux patients anuriques [19].

- posologie d'un antibiotique lors d'une HF à partir de la posologie chez l'anurique. Pour les antibiotiques concentration-dépendant, l'adaptation de la posologie en anurie repose sur la réduction de l'intervalle entre les prises d'antibiotique.

$$\text{Intervalle}_{HF} = \text{intervalle}_{\text{anurie}} \times (1 - Fr_{ec})$$

Pour les antibiotiques temps-dépendant, l'adaptation de la posologie en anurie repose sur l'augmentation de la dose lors de la prise d'antibiotique.

$$\text{Dose}_{HF} = \text{Dose}_{\text{anurie}} / (1 - Fr_{ec})$$

Ces équations permettent l'adaptation des posologies des antibiotiques devant la modification de la pharmacocinétique lors d'une EER continue. Néanmoins, elles ne peuvent pas remplacer les dosages sériques d'antibiotiques. Incontestablement, l'adaptation des posologies des antibiotiques à partir des dosages sériques reste la méthode de référence en attendant de disposer des dosages tissulaires par microdialyse [20].

Exemple :

- un patient anurique de 70 kg traité par lévofloxacine en HF avec un débit de dialysat (Q_{HF}) à 35 ml/kg/h ;
- lévofloxacine : antibiotique concentration-dépendant, donc $\text{intervalle}_{HF} = \text{intervalle}_{\text{anurie}} \times (1 - Fr_{ec})$

Les paramètres d'EER et de l'antibiotique sont :

- $Q_{HF} = 2450 \text{ ml/h} = 41 \text{ ml/min}$;
- CS de la lévofloxacine : 0,8 ;
- $Cl_{\text{nonrénale}}$ de la lévofloxacine : 20 ml/min ;
- $\text{intervalle}_{\text{anurie}} = 250 \text{ mg/2j}$.

Donc :

$$Cl_{HF} = CS \times Q_{HF} = 33 \text{ ml/min} ;$$

$$Cl_{\text{totale}} \text{ de la lévofloxacine : } Cl_{\text{rénale}} + Cl_{\text{eër}} + Cl_{\text{nonrénale}} = 0 + 33 + 30 = 63 ;$$

$$Fr_{ec} = Cl_{HF} / Cl_{\text{totale}} = 33 / 63 = 0,52 ;$$

$$\text{Dose}_{HF} = \text{Dose}_{\text{anurie}} / (1 - Fr_{ec}) = 250 / (1 - 0,52) = 500 \text{ mg/2j soit } 250 \text{ mg/j.}$$

Conclusion

En réanimation, il existe des altérations de la pharmacocinétique des antibiotiques fréquentes et imprévisibles, mais aussi des modifications pharmacodynamiques de bactéries dont la CMI approche les seuils critiques de sensibilité. L'utilisation de posologies d'antibiotiques élevées est indispensable. L'insuffisance rénale et l'EER modifient considérablement la pharmacocinétique de l'antibiothérapie. Cependant la posologie de la dose de charge doit être augmentée pour s'adapter au Vd indépendamment de la fonction rénale. Si l'antibiotique à une forte liaison protéique et une clairance rénale et extracorporelle inférieure à 25% de la clairance totale, aucune adaptation ultérieure de posologie n'est à réaliser par rapport à l'insuffisance rénale ou sa suppléance. Dans les autres cas, la posologie de maintien (dose ou intervalle de réinjection) dépend du mode de bactéricidie de l'antibiotique et de la fraction de clairance extracorporelle. Lors d'une EER, un monitoring des concentrations est souhaitable pour piloter le traitement par des antibiotiques ayant un index thérapeutique étroit, une forte élimination rénale ou une clairance extracorporelle élevée. Lorsque les résultats des dosages d'antibiotiques ne sont pas disponibles, l'adaptation posologique est réalisée à partir des équations.

Conflit d'intérêt

Aucun des co-auteurs ne déclare de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–8.
- [2] Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 2001;27:371–5.
- [3] Liotier J, Richard D, Deteix P, Coudore F, Souweine B. Quinine clearance during continuous veno-venous high-volume hemofiltration. *Intensive Care Med* 2008;34:1925–6.
- [4] Mariat C, Venet C, Jehl F, Mwewa S, Lazarevic V, Diconne E, et al. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit Care* 2006;10:R26.
- [5] Traunmuller F, Schenk P, Mittermeyer C, Thalhammer-Scherrer R, Ratheiser K, Thalhammer F. Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:129–34.
- [6] Van der Werf TS, Fijen JW, Van de Merbel NC, Spanjersberg R, Moller AV, Ligtenberg JJ, et al. Pharmacokinetics of cefpirome in critically ill patients with renal failure treated by

- continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1999;25:1427–31.
- [7] Alexander DP, DeRyke CA. SCCM Congress Nashville 2009.
- [8] Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution. *Intensive Care Med* 2002;28:1664–7.
- [9] Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009–34.
- [10] Bourquin V, Ponte B, Saudan P, Martin PY. Drugs dosing in intensive care unit during continuous renal replacement therapy. *Nephrol Ther* 2009;5:533–41.
- [11] McKindley DS, Boucher BA, Hess MM, Croce MA, Fabian TC. Pharmacokinetics of aztreonam and imipenem in critically ill patients with pneumonia. *Pharmacotherapy* 1996;16:924–31.
- [12] Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645–51.
- [13] Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006;32:2013–9.
- [14] Clark WR, Turk JE, Kraus MA, Gao D. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artif Organs* 2003;27:815–20.
- [15] Vincent HH, Vos MC, Akcahuseyin E, Goessens WH, van Duyl WA, Schalekamp MA. Drug clearance by continuous haemodiafiltration. Analysis of sieving coefficients and mass transfer coefficients of diffusion. *Blood Purif* 1993;11:99–107.
- [16] Journois D, Schortgen F. *Épuration extrarénale en réanimation*. ed: Masson 2003.
- [17] Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93–9.
- [18] Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:997–1038.
- [19] Bouman CS. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:654–9.
- [20] Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, kergueris MF, Batard E. Antibiotic dosages in intensive care unit: when and how should we ask for and perform tests? *Réanimation* 2006;15:187–92.