

## Antibiothérapie au cours de l'épuration extrarénale continue en réanimation

### Antimicrobial Treatment in Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy

S. Six · E. Gury · S. Nseir

Reçu le 15 juin 2014; accepté le 27 octobre 2014  
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

**Resume** L'antibiothérapie est la pierre angulaire du traitement du choc septique. En réanimation, son délai d'efficacité conditionne le pronostic vital du patient. Il est souvent nécessaire d'instaurer un support par épuration extrarénale (EER) lorsque l'état de choc septique s'accompagne d'une défaillance rénale aiguë. Devant les progrès récents et la diversification des méthodes d'EER continue (EERC), il semble licite de s'interroger sur l'influence de la clairance extracorporelle sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antibiotiques. En effet, en phase aiguë d'un choc septique d'origine bactérienne, la priorité est à l'efficacité et le risque de sous-dosage lié aux modifications des concentrations plasmatiques induites par l'EER est très important et ne peut être accepté. Il est donc indispensable de connaître et de comprendre les principaux mécanismes pharmacocinétiques liés aux modifications pharmacologiques et physiopathologiques liées au sepsis d'une part et à l'EER d'autre part. De nombreuses études pharmacologiques, peu applicables en pratique, cherchent à établir des formules permettant le calcul des posologies nécessaires. Ainsi, dans un but de clarté et de simplicité, nous nous sommes principalement appuyés sur les études cliniques pour guider la prescription des antibiotiques les plus utilisés ( $\beta$ -lactamines, aminosides, vancomycine, fluoroquinolones, linézolide) chez le malade septique sous EERC en réanimation.

**Mots clés** Épuration extrarénale continue · Hémodilution · Hémodiafiltration · Antibiothérapie · Choc septique · Réanimation

**Abstract** Antimicrobial treatment is the cornerstone of septic shock treatment. The delay before appropriate antibiotic treatment determines the prognosis of critically ill patients. Patients with septic shock frequently develop acute renal failure requiring continuous renal replacement therapy. As a result of recent progress and the diversification of continuous dialysis methods, it seems appropriate to question the effect of the extra-body clearance pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. During the acute phase of septic shock related to bacterial infection, effectiveness is the key-point and the risk of reaching concentrations below the therapeutic range due to changes in plasma concentrations resulting from renal replacement is important and unacceptable. It is essential to know and understand the main pharmacokinetic mechanisms of changes related to sepsis and continuous renal replacement therapy. Many pharmacological studies provide formulas allowing the calculation of appropriate dosage regimens. However, these calculations are not feasible in routine. Here we review the clinical studies providing data to help prescription of the most frequently used antibiotics ( $\beta$ -lactams, aminoglycosides, vancomycin, fluoroquinolones, linezolid) in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy.

**Keywords** Hemofiltration · Antibiotics · Septic shock · Hemofiltration · Hemodiafiltration · Intensive care

### Introduction

Le délai d'efficacité du traitement antibiotique dans la prise en charge du choc septique conditionne le pronostic du patient de réanimation [1,2]. Il est donc urgent d'initier un traitement anti-infectieux, avec un spectre d'activité antibactérienne et une posologie (dose et fréquence) adaptés [3]. Selon les résultats d'une étude prospective multicentrique

---

S. Six · E. Gury · S. Nseir (✉)  
Pôle de réanimation, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille,  
rue Émile Laine, F-59037 Lille Cedex  
e-mail : s-nseir@chru-lille.fr

S. Nseir  
Université de Lille Nord de France, place Verdun, F-59000 Lille

réalisée dans 14 services de réanimation en France, 13,7 % des 10 941 patients admis présentaient un état de choc septique [4]. Plus d'un tiers de ces patients recevaient une épuration extrarénale continue (EERC) pendant leur séjour en réanimation. La plupart des antibiotiques utilisés ont une voie métabolique d'élimination rénale, exposant ainsi au risque de surdosage et donc de toxicité.

Si l'EER est nécessaire, il est indispensable de prendre en compte l'élimination induite des antibiotiques en sus des modifications pharmacocinétiques induites par l'état de choc pour éviter le risque de sous-dosage (à l'origine d'échecs thérapeutiques) et de surdosage. Il n'existe pas de recommandations d'experts récentes concernant les posologies des antibiotiques pour ces patients. Schématiquement, au cours de l'EER, par rapport au traitement standard, l'adaptation de la posologie des antibiotiques concentration-dépendant repose sur l'espacement de l'intervalle de temps entre les administrations, sans modification de dose, et celle des antibiotiques temps-dépendants sur la réduction de la dose sans modification des intervalles d'administration. En phase aiguë d'un choc septique d'origine bactérienne, l'efficacité reste prioritaire et dans le doute, un surdosage semble préférable à un sous-dosage. Une infection non traitée est à l'origine d'une plus grande mortalité que la toxicité d'une antibiothérapie surdosée.

## Principes de l'épuration extrarénale continue

### Hémofiltration

L'hémofiltration (HF) repose sur la convection, un principe physique permettant un transfert de solutés et de solvants à travers une membrane semi-perméable selon une différence de pression entre les deux compartiments aboutissant à la formation d'un ultrafiltrat. La clairance des molécules dépend du volume ultrafiltré et donc du débit d'ultrafiltration ( $Q_{uf}$ ). Une solution de substitution est réinjectée afin de compenser la perte de solvant, soit en amont (pré-dilution), soit en aval du filtre (post-dilution).

Le *sieving coefficient* ou coefficient de partage  $Sc$  représente la capacité de la molécule à traverser la membrane de l'hémofiltre. Le  $Sc$  varie de 0 (aucune molécule ne traverse l'hémofiltre) à 1 (toutes les molécules traversent l'hémofiltre). Il dépend donc de son poids moléculaire, de sa fraction libre et de sa charge ionique. Il peut être calculé selon la formule  $Sc = [C_{UF}] / [C_p]$  ; mais ces concentrations sont rarement dosées et ont donc peu d'intérêt en pratique clinique. On peut simplifier l'équation en considérant que le  $Sc$  est directement proportionnel à la Fraction Libre ( $F_L$ ), soit  $Sc = 1 - F_p$  ( $F_p$  = fraction liée aux protéines)

### Hémodialyse continue

L'hémodialyse continue repose sur la diffusion, principe physique permettant un transfert de solutés de petit poids moléculaire à travers une membrane semi-perméable selon un gradient de concentration entre les deux compartiments (sang et dialysat). Des débits sang ( $Q_{sang}$ ) et dialysat ( $Q_d$ ) élevés garantissent une épuration rapide et efficace. Cependant, le procédé continu ne permet pas un débit dialysat aussi élevé qu'en hémodialyse intermittente et la clairance en est moindre. Le coefficient de saturation du dialysat  $S_d$  représente également la capacité d'une molécule à traverser la membrane de dialyse. Il est important de préciser que le débit sang est le déterminant principal de l'épuration par diffusion [5]. D'autre part, la fraction de clairance induite par l'EER ne représente qu'une partie de la clairance totale qui comporte également la clairance rénale résiduelle et non rénale.

### Hémodiafiltration

L'hémodiafiltration (HDF) utilise les deux grands principes physiques d'EER cités ci-dessus. La clairance totale d'un médicament est composée de la clairance corporelle (clairance rénale et extrarénale) et de la clairance extracorporelle. Ainsi il faudra tenir compte de la clairance corporelle résiduelle (calcul de la clairance rénale et être vigilant sur le métabolisme hépatique possible) dans l'élimination possible de l'antibiotique prescrit. Les formules permettant d'estimer la clairance attribuable à l'EER sont présentées dans le Tableau 1. De nombreuses formules sont proposées dans la littérature sur la pharmacodynamique des antibiotiques, mais il existe une discordance entre les calculs théoriques et les dosages biologiques, qui peut être expliquée par une grande variabilité interindividuelle des patients de réanimation. De ce fait, l'applicabilité de ces formules dans notre pratique courante peut être discutée [6]. En outre, les études pharmacologiques peuvent contenir quelques écueils. Les populations sur lesquelles elles sont bâties et validées doivent être homogènes et les modèles et objectifs pharmacodynamiques

**Tableau 1** Estimation de la clairance attribuable à l'épuration extrarénale (EER)

Mode d'EER	Clairance EER prédite ou calculée
HF pré-dilutionnelle	$Q_{uf} \times Sc \times Q_{sang} / (Q_{sang} + Q_{pré})$
HF post-dilutionnelle	$Q_{uf} \times Sc$
HDC	$Q_d \times Sc$
HDF	$(Q_{uf} + Q_d) \times Sc$

$Q_{uf}$  = débit d'ultrafiltration ;  $Q_{sang}$  = débit sang  
 $Q_{pré}$  = débit de pré-dilution ;  $Q_d$  = débit dialysat  
 $Sc$  = *sieving coefficient* ou coefficient de partage  
 $Sc$  est considéré comme égal à la  $F_L$

et pharmacocinétiques différent in vitro, chez l'homme et chez l'animal. Les études cliniques ont aussi leurs limites. En effet, plusieurs auteurs mettent en évidence la difficulté de prendre en considération tous les facteurs intervenant sur la clairance extracorporelle tels que le débit de sang, le débit d'ultrafiltration, les interruptions de pompe, le poids idéal, la dose de dialyse prescrite et effective, la fonction rénale résiduelle ou encore le moment d'initiation de l'EER au sein de la phase septique. Ainsi la difficulté d'analyse des études cliniques résulte de leur hétérogénéité incontestable [7]. De plus, les biomatériaux constituant les membranes (cuprophane, polyamides, polysulfone, polyacrylonitrile) influencent la clairance extracorporelle des médicaments de par leur capacité d'adsorption plus ou moins grande, leur biocompatibilité et la taille des pores.

### Propriétés des antibiotiques

La pharmacocinétique d'une molécule chez les patients de réanimation bénéficiant d'une EERC est très complexe, avec de multiples variables influençant sa distribution et sa clairance, ce qui rend les recommandations difficiles. L'estimation de l'adaptation de la posologie des antibiotiques nécessite de connaître la pharmacocinétique des produits utilisés, basées sur les études réalisées en situation standard. En effet, le volume de distribution (Vd), la fraction liée aux protéines et le poids moléculaire de la molécule sont les principaux facteurs de variation de l'élimination d'un médicament.

#### Volume de distribution

Le Vd détermine la mise en place du schéma thérapeutique, en fonction des concentrations sériques visées. Le volume apparent de distribution rend compte de la diffusion globale des antibiotiques dans l'organisme et de leur diffusion tissulaire. Lorsque la pénétration intracellulaire d'un antibiotique est élevée (par exemple fluoroquinolones et macrolides), le volume de distribution est élevé. À l'inverse, les antibiotiques dont la distribution est limitée au liquide extracellulaire ont un Vd faible, ce qui se traduit par une valeur du Vd proche du volume plasmatique (Fig. 1).

Cependant, le référentiel du Vd chez le sujet sain est difficilement transposable au patient de réanimation, notamment lors de la phase aiguë du sepsis et dans de nombreuses situations pathologiques en réanimation [8], le Vd est augmenté. Cette augmentation est en partie due à la présence d'endotoxines bactériennes, provenant de la cascade inflammatoire, conduisant à la vasodilatation et à la fuite capillaire. Les concentrations sériques des antibiotiques sont alors plus faibles, et donc souvent inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Certains auteurs rapportent une augmentation du Vd de 50 % pour le céfépime, la ciprofloxacine et le méropénème, de 100 % pour la tazocilline et de 300 % pour l'imipénème. L'efficacité de l'antibiothérapie s'en retrouve donc menacée [9].

#### Liaison protéique

Si la liaison aux protéines est forte, la substance n'est pas éliminée de manière significative par EERC. En effet, on considère que lorsque la liaison aux protéines est supérieure à 80 %, la plus grande partie administrée du médicament ne semble pas être éliminée par la convection, ni par la diffusion car les complexes médicament-protéine ont un poids moléculaire plus grand et sont peu éliminés par l'EER. Cependant, dans certaines situations, la fraction libre ( $F_L$ ) peut augmenter car le sepsis altère les capacités de liaison des protéines de nombreux agents antimicrobiens. C'est le cas dans l'hyperbilirubinémie, l'hémodilution, l'acidose, l'héparinothérapie (et autres molécules compétitrices). En revanche, une forte concentration d'acide gras libre sérique ou d'urée sérique diminue la  $F_L$ . À l'inverse, seules les molécules non liées aux protéines sont dialysables, ainsi les antibiotiques à faible capacité de liaison aux protéines sont éliminés facilement. Lorsque la  $F_L$  est inférieure à 20 %, l'impact de l'EER sur la cinétique de l'antibiotique est négligeable.

#### Poids moléculaire

Le poids moléculaire (PM) est un élément déterminant de l'élimination d'un antibiotique au cours de l'EER. La plupart des antibiotiques ont un  $PM < 2kDa$  et sont donc filtrés. Mais

<u>ATB hydrophiles</u>	<u>ATB lipophiles</u>
<i>Vd réduit</i> <i>Inactivité sur germes intracellulaires</i> <i>Élimination rénale (le plus souvent)</i>	<i>Vd élevé</i> <i>Activité sur germes intracellulaires</i> <i>Élimination hépatique (le plus souvent)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math>-lactamines : 0,1-0,3 L/kg</li> <li>- Glycopeptides : 0,3-0,6 L/kg</li> <li>- Aminosides : 0,-0,3 L/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrolides : 0,8 L/kg</li> <li>- Fluoroquinolones : 1,8-3 L/kg</li> <li>- Linézolide : 0,6-0,8 L/kg</li> </ul>

Fig. 1 Volumes de distribution selon la caractéristique hydrophile/lipophile des principales classes d'antibiotiques [9]

seuls les antibiotiques non liés aux protéines sont concernés par cette filtration. Ceux liés à des protéines de PM supérieur à la taille des pores de la membrane, par exemple les antibiotiques liés à l'albumine (PM : 68 kDa) ne peuvent être filtrés.

### Mode de bactéricidie

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur mode d'action sur la bactérie. Si la bactéricidie dépend principalement du temps de contact au-dessus de la CMI de la bactérie, ils sont alors qualifiés de temps dépendant ( $\beta$ -lactamines, glycopeptides, macrolides, linézolide). Si la bactéricidie dépend de la concentration au contact de la bactérie, ils sont alors qualifiés d'antibiotique concentration-dépendant (aminosides, fluoroquinolones, daptomycine).

### Schéma thérapeutique

L'insuffisance rénale et l'EERC modifient considérablement la pharmacocinétique de l'antibiothérapie. L'utilisation de posologies élevées en dose de charge est indispensable [10]. Certains auteurs vont même jusqu'à définir deux périodes dans le traitement antibiotique du choc septique. Au cours de la première période qui s'étend au-delà de la première dose de charge (pendant les 24 à 48 premières heures), la détermination de la posologie devrait être adaptée à l'élévation du Vd (sans prendre en compte les dysfonctions d'organe, et donc de manière indépendante à la clairance rénale). Au cours de la prise en charge de la phase précoce du sepsis sévère et du choc septique, il a été démontré que les objectifs pharmacocinétiques ne sont pas atteints dans 25 à 84 % des cas lors de l'utilisation des  $\beta$ -lactamines [11].

Au cours de la seconde période, la concentration plasmatique des antibiotiques dépend essentiellement de l'équilibre entre dose administrée et extraction par l'EERC. Il s'agit d'un réel challenge particulièrement pour les ATB hydrophiles dont les concentrations dépendent en grande partie des modalités de l'EERC [12]. Si l'antibiotique possède une forte liaison protéique et si la somme de sa clairance rénale et extracorporelle est inférieure à 25 % de la clairance totale, aucune adaptation ultérieure de posologie n'est nécessaire. 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. La corrélation entre la dose de dialyse (débit sang ou débit d'ultrafiltrat selon le mode) et la clairance des antibiotiques est clairement établie par une revue récente de la littérature [13].

### Stratégie d'adaptation posologique

Après avoir revu les principes généraux d'EERC et quelques concepts de pharmacocinétique, il peut être utile de définir

un cadre de prescription pour les principaux antibiotiques utilisés en réanimation. De nombreuses formules sont proposées dans la littérature sur la pharmacodynamie des antibiotiques, mais il existe une discordance réelle entre les calculs théoriques et les dosages biologiques. Ceci peut s'expliquer par une grande variabilité interindividuelle des patients de réanimation. L'applicabilité de ces formules dans notre pratique courante peut alors être discutée [7]. Il apparaît licite de comprendre les facteurs intervenant dans l'épuration des antibiotiques, mais surtout accorder une attention plus particulière aux études cliniques, en ayant conscience de leurs limites. Il faut toujours rappeler que le dosage systématique est la meilleure méthode pour contrôler et adapter la posologie des antibiotiques, surtout pour les antibiotiques ayant un index thérapeutique étroit, une forte élimination rénale ou extracorporelle. Il convient de souligner que les concentrations plasmatiques dosées chez les patients de réanimation sont différentes des concentrations tissulaires dosées au niveau des organes infectés. Les différentes posologies adaptées à l'EERC sont résumées dans le Tableau 2.

### Les antibiotiques temps-dépendant

L'efficacité des antibiotiques temps-dépendant repose sur le temps passé au-dessus de la CMI de l'agent pathogène. Certains auteurs recommandent un temps passé  $T > CMI$  de 40 % pour les carbapénèmes, 50 % pour les pénicillines et 60 % pour les céphalosporines [11]. En effet, certaines  $\beta$ -lactamines possèdent un effet post-antibiotique. Il s'agit d'une bactéricidie prolongée constatée alors que la concentration en antibiotique devient inférieure à la CMI.

D'autres auteurs considèrent ces seuils insuffisants et préfèrent un  $T > CMI$  à 90-100 % [14]. Il est admis que pour une efficacité optimale, une concentration plasmatique supérieure à 4 x CMI est nécessaire [15].

L'administration continue de ces antibiotiques en cas d'EERC doit prendre en compte d'une part ces objectifs de concentration plasmatique suffisants afin de garantir une concentration tissulaire bactéricide et d'autre part, assurer 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 soit inférieur à la CMI.

### Ceftriaxone

La ceftriaxone représente l'exception des  $\beta$ -lactamines. En effet, de par sa forte liaison protéique (jusqu'à 90 %) et son élimination biliaire, son épuration par HF ou HDF est minime. De ce fait, sa clairance en hémodialyse continue est assimilée à la clairance d'un patient normorénal et ne nécessite pas d'ajustement posologique [16,17].

**Tableau 2** Posologies simplifiées adaptées à l'épuration extrarénale continue (EERC) calculées sur la base d'une dose d'EERC de 20-25 mL/kg/h proposées d'après la littérature étudiée

Antibiotiques	Posologie en EERC	Particularité
<i>Temps-dépendant</i>		
Ceftriaxone	2 g/24h	Pas d'ajustement
Ceftazidime	Bolus 2 g puis 3 g/24h ou 2 g x 3/j	Dosage optimal = 30-40 mg/L
Céfépime	2 g/24h	Si CMI > 8 mg/L, majorer à 4 g/j Risque neurotoxicité si dosage > 20 mg/L
Tazocilline	16 g/24h	Pas d'ajustement pendant 48h
Imipénème/cilastatine	500 mg x 3/j	Si CMI > 4 mg/L, majorer à 500 mg x 4/j
Méropénème	1 g x 2/j	Si CMI > 4 mg/L, majorer à 1 g x 3/j
Vancomycine	20-30 mg/kg puis 1-1,5 g/24h	Dosage optimal = 20-30 mg/mL
Linézolide	600 mg x 2/j	Pas d'ajustement
<i>Concentration-dépendant</i>		
Amikacine	10-25 mg/kg	Rapport Cmax/CMI = 8-10
Gentamycine	3 mg/kg	Rapport Cmax/CMI = 8-10
Lévofloxacine	500 mg puis 250 mg/j	Rapport AUC/CMI > 125
Ciprofloxacine	300 mg x 2/j	Rapport AUC/CMI > 125
Cmax : concentration maximale ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; AUC : air sous la courbe (références citées dans le texte)		

### Ceftazidime

Cette céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération est très utilisée chez le patient neutropénique ou à visée nosocomiale dans le but de traiter les entérobactéries et surtout le *Pseudomonas aeruginosa*. Chez le patient normorénal, 90 % sont excrétés dans les urines sous forme inchangée [18]. La posologie de ceftazidime doit permettre d'atteindre une concentration plasmatique entre 30 et 40 mg/L. Deux modes d'administration ont été étudiés durant l'EERC prenant en considération l'augmentation du Vd : la perfusion continue de 3 g/24h précédée d'un bolus de 2 g [19] et les perfusions intermittentes de 2 g toutes les 8h [20]. Les paramètres pharmacocinétiques sont similaires dans les deux cas : demi-vie d'environ 4h, Sc à environ 0,8 et clairance EER de 33 mL/min [15,16]. Dans les deux cas, le T > CMI approche 100 % pour des CMI < 4 mg/L.

### Céfépime

La clairance en HF est inférieure à la clairance en HDF (35 mL/min vs 46 mL/min), avec une clairance variant de 40 à 59 % de la clairance totale. La dose de 2 g/j est adaptée à la plupart des bacilles à Gram négatif, mais pourra être majorée à 4 g/j en cas de CMI > 8 mg/L [21]. Plusieurs études ont évalué l'intérêt du dosage plasmatique du céfépime. La neu-

rotoxicité de cet antibiotique (crise convulsive, encéphalopathie, confusion, tremblements...), particulièrement en cas d'insuffisance rénale, apparaît au-delà de 20 mg/L de concentration plasmatique [22].

### Pipéracilline-tazobactam

Son Vd (0,3 l/kg) et sa liaison protéique (1 %) sont faibles. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 1h, et peut atteindre 5h dans l'insuffisance rénale terminale. Une grande variabilité est retrouvée chez les patients de réanimation et la plupart des patients n'atteint pas les objectifs thérapeutiques, ce qui suggère que le suivi thérapeutique doit encore être optimisé [23,24] (objectif pharmacocinétique : temps au taux plasmatique supérieur à 4 x CMI > 70 %).

La dose de tazocilline de 9 g/j (soit 3,375 g toutes les 6 à 8h) proposée par Trotman et al. [25], et celle légèrement plus élevée (4,0/0,5 g toutes les 6h) de l'étude de Seyler et al. [23], peuvent être insuffisantes pour atteindre les concentrations plasmatiques cibles (soit supérieures à plus de 4 fois la CMI de *P. aeruginosa*). Dans les 48 premières heures de traitement, 34 % de leurs patients n'avaient jamais atteint l'objectif thérapeutique. Des doses supérieures devant donc être envisagées, ils recommandaient pour les patients sous HF, d'utiliser les mêmes doses de tazocilline que celles utilisées chez les patients sans insuffisance rénale pour les

premières 48 heures de traitement dans le cadre de la phase aigüe d'un choc septique. De même, certains préconisent une perfusion continue de pipéracilline-tazobactam, avec une dose de charge montrant une amélioration des concentrations plasmatiques et de la survie à 14 jours en comparaison à l'administration d'un bolus classique [26,27].

Le suivi thérapeutique est habituel pour certains antibiotiques, tels que la vancomycine ou les aminosides, mais peut devenir rapidement contraignant si on devait généraliser les dosages pour chaque antibiotique chez tous les patients de réanimation. Plusieurs groupes ont montré la faisabilité du dosage des  $\beta$ -lactamines dans la population générale d'un service de réanimation [28]. Ceux-ci suggèrent que cette surveillance est particulièrement importante chez les patients sous HF. En l'absence de suivi thérapeutique, les doses doivent être individualisées en fonction de la gravité du choc septique, des caractéristiques des patients (poids, taille) et de la dose d'EERC.

### **Imipénème/ cilastatine**

Le Vd est de 0,17 à 0,3 l/kg, la liaison protéique est estimée à 20 % ; le coefficient de partage est à 0,8 et la demi-vie plasmatique normale de 2 à 3 h, mais peut atteindre 20 à 60 heures en cas d'insuffisance rénale terminale. La cilastatine sodique est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de la déshydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénème, à laquelle elle est associée. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas celle de l'imipénème. Soixante-dix pour cent de la dose de l'imipénème est excrétée sous forme inchangée dans les urines quand il est administré en une combinaison à une dose fixe de cilastatine. Les deux médicaments s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Mais la cilastatine s'accumule dans une plus grande mesure, puisqu'à l'état physiologique, sa clairance rénale est plus importante que celle de l'imipénème.

Pour des agents pathogènes sensibles ayant une CMI  $\leq$  2 pg/ml et pour maintenir une concentration plasmatique de l'imipénème-cilastatine aux alentours de 2 mg/L pendant une EERC, une posologie de 1 à 1,5 g/ j (250 mg toutes les 6h ou 500 mg toutes les 8 heures) est recommandée [29]. Dans cette étude, l'objectif plasmatique est basé sur les valeurs prédites pour un temps  $>$  CMI supérieur à 40 %, bien qu'aujourd'hui des objectifs supérieurs soient visés ( $T > 70$  %).

Devant l'utilisation fréquente de l'imipénème comme traitement empirique des infections par les pathogènes nosocomiaux courants tels que le *P. aeruginosa* (dont la CMI est souvent indisponible) et devant la variabilité de la pharmacocinétique de l'imipénème observée lors de l'HF, une dose plus élevée de 2 g/j est parfois recommandée. Cette dose plus élevée (jusqu'à 500 mg toutes les 6h) est aussi justifiée dans les cas de résistance effective (CMI  $>$  4 mg/L). Mais l'hété-

rogénéité des études actuelles, concernant la posologie prescrite en pratique, les modifications pharmacocinétiques liées au patient (clairance résiduelle, fonction hépatique, poids, gravité du choc septique) et à la technique d'EER, rend difficile la production de recommandations claires concernant la posologie. D'autres études sont encore nécessaires avec de plus larges populations et surtout plus homogènes [30].

### **Méropénème**

La CMI de *P. aeruginosa* pour le méropénème est généralement de 2 mg/L, mais peut atteindre 8 mg/L pour les espèces les moins sensibles [31]. Le Vd moyen est de 31,6 L, le Sc est aux alentours de 0,9 et la clairance via le circuit d'EER varie de 15 à 58 % de la clairance totale [32].

Il existe une grande variabilité des concentrations de méropénème, pouvant atteindre un rapport de 6,7 [13]. Celle-ci pourrait être attribuée aux modalités d'EER [33]. En effet, la clairance du méropénème est principalement corrélée au taux d'ultrafiltration, que ce soit en HF ou en HDF [34,35]. Une part de variabilité interindividuelle intervient également sans que l'on puisse identifier de facteur clairement défini [36].

La posologie de 1 g/12h permet d'obtenir une concentration  $>$  4 mg/L pour la plupart des patients, quel que soit le mode d'EERC [23], mais doit être augmentée à 1 g/8h en cas de suspicion de bactérie moins sensible, surtout lors de séances d'HF à haut volume ( $>$  4 L/h) ou chez les patients ayant un Vd élevé ( $>$  80 L) [37].

Le mode d'administration a également été discuté : la perfusion continue de 2 g de méropénème précédée d'un bolus de 0,5 g permet de maintenir une concentration d'antibiotiques supérieure à la CMI pendant toute la durée de l'EERC, alors que les perfusions intermittentes permettent un pic plus important, (ce qui n'est pas l'effet recherché pour un antibiotique temps-dépendant), mais surtout expose au risque de concentration inférieure à la cible pharmacologique dès H4 de la perfusion [38].

### **Vancomycine**

Le Vd est de 0,47 l/kg, la fixation protéique est estimée à 55 %, et la demi-vie plasmatique de la vancomycine normale avoisine les 6h, mais augmente de manière significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale, où elle peut atteindre jusqu'à 250h. Il s'agit d'un antibiotique de PM moyen, et bien que les composés de cette taille soient mal éliminés par hémodialyse intermittente, ils le sont par l'HF. En raison de la demi-vie prolongée, le temps pour atteindre l'état d'équilibre sera également prolongé [39]. Par conséquent, une dose de charge de vancomycine de 15-20 mg/kg est justifiée. Certaines études observationnelles recommandent des doses de charge jusqu'à 20 à 30 mg/kg [40]. Cette dose doit être

adaptée à la dose de dialyse. Pour un objectif plasmatique de 20 à 30 mg/L, la posologie de la vancomycine en entretien pour les patients recevant une HF varie de 1000 mg à 2000 mg toutes les 24 heures en fonction du débit d'ultrafiltration. Pour les patients recevant HF ou HDF, les recommandations de dose d'entretien sont de 1-1,5 g toutes les 24 heures. La surveillance des concentrations plasmatiques de vancomycine et des ajustements posologiques ultérieurs sont recommandés pour obtenir les concentrations résiduelles souhaitées (20–30 mg/mL). Il a été observé dans cette étude récente réalisée en réanimation, que seule la moitié des patients septiques traités par vancomycine en continu (aux posologies recommandées) avaient des concentrations plasmatiques suffisantes à la phase précoce de la thérapie. Un haut débit d'HF était la variable la plus fortement impliquée au taux de vancomycine insuffisant [13,41].

De nombreuses études observationnelles chez les patients de réanimation bénéficiant d'HF montrent que l'objectif plasmatique est rarement atteint à 24h et proposent de ce fait un dosage plasmatique à H4 et H24 [42].

### **Linézolide**

Cinquante pour cent du linézolide sont métabolisés par le foie en deux métabolites inactifs et 30 % sont excrétés dans les urines sous forme inchangée. Il n'y a pas d'adaptation de posologie recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale, mais in vitro la clairance du linézolide est augmentée pendant l'HF de manière plus importante que pendant l'hémodialyse [43].

Il existe très peu de données sur la clairance du linézolide pendant l'EERC. Sur la base de quelques études [44,45], aucun ajustement de la dose de linézolide n'est recommandé pour les patients recevant toute forme d'EERC. En raison de l'absence de données sur les conséquences de l'accumulation des métabolites inactifs du linézolide, les effets indésirables doivent être recherchés (hématotoxicité et neuropathie) lors de l'administration du linézolide pendant de longues périodes chez les patients bénéficiant d'une EERC.

### **Les antibiotiques concentration-dépendants**

#### **Aminosides**

Leur activité bactéricide leur confère un rôle primordial au cours de la prise en charge du choc septique. Celle-ci est corrélée au rapport  $C_{max}/CMI$ , qui doit être compris entre 8 et 10 [46]. Le monitoring du pic plasmatique ( $C_{max}$ ) renseigne donc sur la bactéricidie, alors que les concentrations résiduelles plasmatiques renseignent sur la toxicité, particulièrement redoutée chez le patient de réanimation pour sa néphrotoxicité.

Leur faible PM, leur faible liaison protéique et leur caractéristique hydrophile expliquent leur clairance en EER équivalente à une clairance rénale de 30-40 ml/min selon les débits d'EER utilisés. La dose d'entretien doit donc être adaptée à la dose de dialyse. Le Vd doit être considéré pour calculer la dose de charge et le taux d'élimination, de même que le pic plasmatique pour fixer l'intervalle d'injection [25].

- Amikacine : le Vd des patients septiques est très augmenté, obligeant une adaptation des posologies d'amikacine au profit d'une dose de charge de 25 mg/kg [46], alors que les recommandations préconisent plutôt une dose de charge de 10 mg/kg [25]. Lors de l'EERC, la même dose permet d'obtenir des concentrations plasmatiques maximales satisfaisantes. Cependant, les concentrations résiduelles restant plus longtemps supérieures au seuil de toxicité, il en résulte des intervalles d'injections plus espacés, exposant à une moindre bactéricidie. Dans une étude menée sur neuf patients, il n'y avait ni corrélation entre les paramètres d'EER et le résiduel, ni entre les paramètres d'EER et le délai nécessaire pour atteindre le résiduel minimal autorisant la réinjection [47] ;
- gentamicine : Trotman et al. [25] recommandent une dose de charge de 3 mg/kg et surtout un monitoring de la concentration plasmatique des aminosides. Le pic plasmatique permet de confirmer l'efficacité de la première posologie et le résiduel plasmatique de déterminer l'intervalle de réinjection.

#### **Fluoroquinolones**

Ces molécules lipophiles combinent les caractéristiques des antibiotiques concentration et temps-dépendant. Leur efficacité se mesure au rapport  $AUC/CMI > 125$  pour les agents à Gram négatif [48] et  $> 30$  pour les agents à Gram positif [49] ou une  $C_{max} > 8 CMI$  [50].

De par leur volume de distribution élevé, leur forte liaison aux protéines et une clairance extrarénale importante, certains auteurs ne recommandent pas d'adaptation posologique majeure lors des séances d'EERC. Mais il existe des divergences entre les clairances calculées et les clairances réelles entraînant un risque de sous-dosage et poussant les praticiens à accorder plus d'importance aux études cliniques qu'aux études pharmacologiques pures.

- Lévofloxacine : la clairance EER est d'environ 26 % pour l'HF et de 40 % pour l'HDF [21]. Le  $Sc$  est d'environ 0,6 avec une demi-vie entre 19 et 27h [51]. La dose de 250 mg/j précédée d'une dose de 500 mg semble efficace en HFVVC et en HDFVVC chez des patients anuriques [51,52] ;
- ciprofloxacine : la clairance EER est beaucoup plus variable. En cas d'insuffisance rénale, les clairances

hépatiques et biliaires de la ciprofloxacine sont augmentées, participant à son élimination. Le  $Sc$  est d'environ 0,7 avec une demi-vie entre 7 et 11h [53]. Le  $Vd$  est très variable (0,77-2,52 L/kg) [54]. La moindre clairance en EER (environ 17 à 21 %) autorise la dose de 600 mg/j pour une efficacité en HFVVC et en HDFVVC chez des patients anuriques [53,54]. Roberts et al. [32] retrouvent une corrélation (non significative) entre les résiduels de ciprofloxacine et l'aire sous la courbe. Cela mérite d'être exploré, car il sera plus aisé d'adapter les posologies aux dosages sanguins, plutôt qu'au calcul de l'AUC.

Pour les agents pathogènes résistants, une administration en deux doses (300 mg toutes les 12 heures) au lieu de trois permettrait d'obtenir de meilleurs pics et une meilleure bactéricidie [53,54].

## Conclusion

Lorsque l'EER est nécessaire, il est indispensable de prendre en compte l'élimination induite des antibiotiques en plus des modifications pharmacocinétiques induites par l'état de choc pour éviter le risque de surdosage et surtout le risque de sous-dosage à l'origine d'un échec thérapeutique potentiel. Il faut prendre en compte également d'une part la variabilité pharmacodynamique inter- et intra-individuelle des patients septiques sous EERC et d'autre part la grande diversité des techniques disponibles. En effet, le type de membrane et les modalités de prescription (débit sang, pré-/post-dilution, débit d'ultrafiltration) influencent largement la clairance de l'antibiotique et donc sa concentration plasmatique résiduelle. Enfin la clairance rénale résiduelle et la clairance extrarénale sont également à prendre en considération.

En phase aiguë d'un choc septique d'origine bactérienne, la priorité est à l'efficacité, d'où la nécessité d'une dose de charge. Dans un second temps, il est utile d'avoir recours aux dosages plasmatiques afin d'optimiser les posologies d'entretien des traitements anti-infectieux.

**Liens d'intérêts :** S. Six, E. Gury et S. Nseir déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115:462-74
- Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al (2003) The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 9:412-8
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 41:580-637
- Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multi-center cohort EPISS study. *Crit Care* 17:R65
- Holt AW, Bierer P, Bersten AD, et al (1996) Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesth Intens Care* 24:423-9
- Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, et al (2006) Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Medicine* 32:2013-9
- Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al (2001) Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 29:385-91
- McKindley DS, Boucher BA, Hess MM, et al (1996) Pharmacokinetics of aztreonam and imipenem in critically ill patients with pneumonia. *Pharmacotherapy* 16:924-31
- Bronner S, Leveque D, Jehl F (2006) Les volumes apparents de distribution des antibiotiques: évaluation, intérêt et limites. *Antibiotiques* 8:27-38
- Lautrette A, Coudoré F, Souweine B (2010) Principes de l'adaptation posologique des antibiotiques lors d'une épuration extrarénale en réanimation. *Réanimation* 19:339-46
- Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al (2010) Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14:R126
- Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, et al (2014) Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 18:227
- Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA (2014) The Impact of Variation in Renal Replacement Therapy Settings on Piperacillin, Meropenem, and Vancomycin Drug Clearance in the Critically Ill. An Analysis of Published Literature and Dosing Regimens. *Crit Care Med* 42:1640-50
- Turnidge JD (1998) The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 27:10-22
- Roberts JA, Paratz J, Paratz E, et al (2007) Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 30:11-8
- Kroh UF, Lennartz H, Edwards DJ, Stoeckel K (1996) Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 36:1114-9
- Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM (2000) Determinants of ceftriaxone clearance by continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis. *Pharmacotherapy* 20:635-43
- Harding SM, Ayrton J, Thornton JE, et al (1981) Pharmacokinetics of ceftazidime in normal subjects. *J Antimicrob Chemother* 8 (suppl B):261
- Mariat C, Venet C, Jehl F, et al (2006) Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit Care* 10:R26
- Traunmüller F, Schenk P, Mittermeyer C, et al (2002) Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 49:129-34
- Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I (2001) Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45:3148-55
- Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, et al (2010) Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 14:R51



23. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, et al (2011) Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 15:R137
24. Bauer SR, Salem C, Connor MJ Jr, et al (2012) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin-tazobactam in 42 patients treated with concomitant CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:452–7
25. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL (2005) Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 41:1159–66
26. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al (2010) First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 35:156–63
27. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL (2007) Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clin Infect Dis* 44:357–63
28. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al (2010) Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 36:332–9
29. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E (2005) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Imipenem during Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 49:2421–8
30. Cotton A, Franklin BD, Brett S, Holmes A (2005) Using imipenem and cilastatin during continuous renal replacement therapy. *Pharm World Sci* 27:371–5
31. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2013) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameter Version 3.1. Available at: <http://www.eucast.org>
32. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al (2012) Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 40:1523–8
33. Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ (2000) Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 45:701–4
34. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, et al (2000) Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 28:632–7
35. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al (2010) Meropenem Dosing in Critically Ill Patients with Sepsis Receiving High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 54:2974–8
36. Thalhammer F, Hörl WH (2000) Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 39:271–9
37. Isla A, Maynar J, Sanchez-Izquierdo JA, et al (2005) Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 45:1294–304
38. Langgartner J, Vasold A, Gluck T, et al (2008) Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 34:1091–6
39. Joy M, Matzke G, Frye R, Palevsky P (1998) Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kid Dis* 31:1019–27
40. Escobar L, Andresen M, Downey P, et al (2014) Population pharmacokinetics and dose simulation of vancomycin in critically ill patients during high-volume hemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 44:163–7
41. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, et al (2012) Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *Int J Antimicrob Agents* 39:332–7
42. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, et al (2012) Vancomycin pharmacokinetics during high-volume continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 158:65–72
43. Schroeder TH, Hansen M, Stephan M, et al (2004) Elimination of linezolid by an in vitro extracorporeal circuit model. *Int J Artif Organs* 27:473–9
44. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al (2004) Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 32:2437–42
45. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al (2003) Pharmacokinetics of Linezolid in Subjects with Renal Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2775–80
46. Moore RD, Lietman PS, Smith CR (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93–9
47. Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, et al (2011) Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 37:531–5
48. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1073–81
49. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman (2008) Antibiotic resistance – what’s dosing got to do with it? *Crit Care Med* 36:2433–40
50. Piddock LJ, Dalhoff A (1993) Should quinolones be used in the treatment of bacterial infections in neutropenic patients? Meeting report. *J Antimicrob Chemother* 31:771–4
51. Hansen E, Bucher M, Jakob W, et al (2001) Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 27:371–5
52. Traummüller F, Thalhammer-Scherrer R, Locker GJ, et al (2001) Single-dose pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47:229–31
53. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, et al (2001) Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 27:665–72
54. Lipman J, Scribante J, Gous AG, et al (1998) Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2235–9