

Antibiothérapie et épuration extra-rénale

Olivier Joannes-Boyau

Service Anesthésie Réanimation 2 - Hôpital du Haut-Lévêque (Pessac)

1. Introduction

Les antibiotiques sont le traitement de base indispensable pour les patients septiques en réanimation, patients chez qui une insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente et pour lesquels l'épuration extra-rénale est devenue un traitement incontournable. Or, Nous savons comment adapter le dosage des antibiotiques en fonction de la clairance de la créatinine et de l'estimation du débit de filtration glomérulaire chez le patient insuffisant rénal [1], en revanche la situation se complique fortement lorsqu'une épuration extra-rénale (EER) est débutée [2]. Il faut donc bien connaître les techniques d'EER et les antibiotiques afin de gérer au mieux les prescriptions chez ces patients pour qui le sous-dosage reste le risque majeur. L'épuration des antibiotiques va être dépendante de trois grandes familles de facteurs que nous allons détailler précisément : Les facteurs liés à la technique d'EER utilisée, ceux liés aux propriétés des antibiotiques et enfin ceux liés au patient lui-même.

2. Les techniques d'épuration extra-rénales

Il existe deux grands types de technique : les **intermittentes** et les **continues**, et nous voyons immédiatement que le choix de l'une ou l'autre aura des conséquences majeures sur l'épuration des médicaments. Les différentes méthodes d'EER font appel à deux grands principes d'épuration : la **diffusion** (représentée par la dialyse comme pour l'insuffisant rénal chronique et qui est un échange d'eau et de molécules à travers une membrane semi-perméable selon un gradient de **concentration**) et la **convection** (représentée par l'hémofiltration et qui est un échange d'eau et de molécules à travers une membrane semi-perméable selon un gradient de **pression**) ; ces deux principes pouvant être utilisés de façon exclusive ou combinés ce qui aura également des effets sur la pharmacodynamique des antibiotiques [3,4].

Il faut donc d'abord choisir la technique intermittente ou continue. Ces deux techniques sont jugées équivalentes pour traiter l'IRA en réanimation même si le traitement continu semble préférable pour les patients instables hémodynamiquement [5]. Cependant la prescription des antibiotiques sera grandement affectée par le choix de la technique. En effet, là où une épuration continue aura un effet constant sur l'élimination du médicament, une technique intermittente ne pourra épurer le produit que de façon limitée dans le temps.

Le risque de sur- ou sous-dosage des antibiotiques est donc plus élevé ainsi que leur gestion plus compliquée.

Les recommandations pour la prescription des antibiotiques chez un patient traité par hémodialyse intermittente (HDI) ont d'ailleurs changées. Antérieurement le médicament devait être prescrit après la séance de dialyse pour éviter une trop grande élimination et les réinjections devaient être espacées en fonction du type d'antibiotique et de sa demi-vie. Aujourd'hui les recommandations ont évoluées et certains antibiotiques sont donnés avant la séance (tels les aminosides) afin de garder l'efficacité du pic d'action, tout en évitant les risques d'un taux résiduel trop élevé grâce à l'épuration du médicament lors de la séance d'HDI. Plusieurs études dans la littérature peuvent nous aider dans la prescription des antibiotiques et des doses à utiliser chez les patients traités par HDI, mais la majorité de ces études ont été faites chez des patients chroniques et non en IRA en réanimation ce qui limite leur validité.

D'un autre côté les techniques continues sont de plus en plus utilisées en réanimation mais les études sur la pharmacodynamique des antibiotiques restent limitées. Il semble cependant plus simple de prédire l'épuration d'un médicament sur vingt-quatre heures puisque son élimination sera constante au cours du traitement par EER. De nombreux articles donnant des recommandations de prescription des antibiotiques existent, en se basant sur les formules de calcul d'élimination du médicament par l'EER. Mais un article montre bien que l'utilisation de ces formules a un intérêt limité car dans la réalité les variations interindividuelles sont telles que les concentrations sanguines du médicament sont souvent assez éloignés de celles attendues par les calculs théoriques [6].

Il faut également tenir compte de la méthode choisie, diffusion ou convection pour définir la stratégie de prescription. En effet, elles n'auront pas la même efficacité d'épuration sur le médicament, tout en sachant, comme nous le verrons, que bien d'autres paramètres entre en ligne de compte. L'hémodialyse qui utilise le principe de diffusion a un pouvoir d'épuration plus important sur les petites molécules et sur les molécules ayant une concentration élevée dans le sang (le principe étant un échange par gradient de concentration de part et d'autre de la membrane) alors que les molécules de taille moyennes (environ 10 000 Daltons) sont moins bien éliminées. L'hémofiltration quant à elle qui utilise le principe de convection (différence de gradient de pression de part et d'autre de la membrane) est plus efficace dans l'épuration des molécules de taille moyenne et n'est pas affecté par la concentration dans le sang du médicament. Cependant ces différences sont tempérées par deux autres principes : la taille des pores de la membrane qui tend à être de plus en plus large notamment en dialyse et permettant ainsi l'épuration de molécules de plus en plus grosses et le poids moléculaire des antibiotiques qui est majoritairement faible (de l'ordre de quelques centaines voire milliers de Daltons) et qui donc passent assez facilement au travers des filtres.

On voit bien que la technique va avoir une certaine importance dans la stratégie de prescription des médicaments mais qu'elle est également très dépendante du type d'antibiotique qui va être donné.

3. Les antibiotiques

Deux grandes spécificités vont influencer l'épuration des antibiotiques par l'EER : leurs propriétés physico-chimiques d'abord et leur classe pharmacocinétique ensuite (temps dépendant ou concentration dépendant voire mixte) [1,7].

Il existe plusieurs caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques qui vont entrer en ligne de compte pour permettre d'estimer leur potentiel d'élimination par l'EER. La plus importante est leur liaison protéique, en effet un antibiotique fortement lié aux protéines sera épuré beaucoup plus difficilement qu'un autre ayant une forme libre très importante. On voit cependant dans ce cas que le taux d'albumine du patient aura un rôle non négligeable, notamment pour les antibiotiques

très liés aux protéines qui seront donc plus épurés chez un patient avec une hypoalbuminémie. La deuxième caractéristique est leur caractère hydro- ou lipophile qui va influencer leur volume de distribution (Vd). En effet, plus un médicament va être lipophile plus son volume de distribution va être augmenté (de part sa dilution dans les compartiments lipidiques) et donc plus son épuration va être difficile puisque le modèle passe de deux à trois compartiments. Il est communément admis qu'au delà d'un Vd supérieur à 1l/kg il n'est pas besoin d'adapter les doses même dans le cas d'un médicament à élimination rénale prédominante (cas notamment des fluoroquinolones). Vient ensuite le poids moléculaire (PM), la majorité des antibiotiques ayant un PM aux alentours de 500 Daltons ils seront très facilement épurés. Les quelques antibiotiques qui ont un PM plus élevé (entre 1000 et 3000 Daltons) seront donc mieux épurés par les méthodes convectives ou par des techniques utilisant des filtres avec des pores plus larges. Toutes ces caractéristiques réunies vont définir le « sieving coefficient » (SC) du médicament, c'est à dire son potentiel d'élimination par l'EER. Un « sieving coefficient » à 1 équivalra à une possibilité d'élimination totale du médicament par la machine, au contraire un SC à 0 correspondra à une impossibilité d'éliminer le médicament par l'EER. La majorité des antibiotiques va donc évoluer dans cette fourchette entre un SC à 1 et un SC proche de 0, en sachant que tous les antibiotiques sont au moins en partie épurés par l'EER, même si c'est parfois faible, et donc peuvent avoir un SC à 1 mais jamais à 0.

Il faut enfin tenir compte de l'élimination du médicament par d'autres voies telles que enzymatique qui va influencer la clairance totale de celui-ci. En tenant compte du fait qu'un médicament qui a normalement une élimination hépatique prédominante ou exclusive aura dans le cas d'un traitement par EER également une épuration par la machine, ce que ne faisait pas le rein, son remplaçant, le rein artificiel, lui le fera.

Il faudra donc calculer la clairance totale de l'antibiotique en prenant en compte tous ces paramètres (SC, fixation protéique,...) et en additionnant les différentes clairances (hépatique, rénale résiduelle,...).

Dans un deuxième temps, la stratégie de prescription devra s'adapter aux caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique qui servira à définir le schéma d'administration. En effet, les antibiotiques temps dépendant doivent avoir une concentration sanguine cible au dessus de la CMI pendant une longue période sur

24 heures alors que les doses dépendant devront avoir un pic de concentration sanguine élevé pour l'efficacité et généralement une concentration faible en vallée pour la toxicité, les antibiotiques dits mixtes réuniront ces deux exigences et on se focalisera plus sur l'aire sous la courbe de la concentration sanguine. Nous voyons bien qu'à partir de ce postulat la prescription va se compliquer. Il paraît donc logique de prescrire les temps dépendant en perfusion continue et les doses dépendant et les mixtes en bolus. Mais il faut maintenant tenir compte de la technique, continue ou intermittente. En effet, la gestion des antibiotiques sera plus simple avec les techniques continues (dialyse ou hémofiltration) car l'épuration sera constante dans le temps. On pourra ainsi prescrire les temps dépendant en perfusion continue, à une dose généralement plus élevée que chez le patient non insuffisant rénal (car la clairance totale est généralement augmentée et notamment pour les β -lactamines) et les autres en bolus, avec une dose là aussi en général légèrement supérieure à celle habituellement recommandée, l'épuration continue évitant la vallée élevée.

Les choses se compliquent avec la dialyse intermittente puisqu'il va falloir gérer une épuration discontinue de l'antibiotique et donc adapter les doses et les intervalles d'injection de façon plus précise.

4. La prescription en pratique

Maintenant que les différents termes de l'équation sont posés, on voit bien que le nombre de paramètres à prendre en compte pour prescrire correctement les antibiotiques est important et donc le management plus compliqué que prévu. Nous allons donc simplifier afin de pouvoir donner des conseils simples et clairs de prescription.

En premier lieu il sera recommandé d'utiliser préférentiellement une technique continue dans la phase aigüe du sepsis et de l'IRA afin de faciliter le schéma de prescription des antibiotiques. Cependant, si la dialyse intermittente est utilisée il faudra prescrire les antibiotiques temps dépendant par perfusion continue, en réduisant les doses en dehors des périodes de dialyse et en faisant précéder la séance d'un bolus. Les antibiotiques doses dépendant et mixtes seront préférentiellement donnés avant la séance de dialyse, à dose normale pour les

aminosides notamment, et réinjectés à doses plus faibles ou plus espacées en fonction de l'antibiotique. Le plus important sera donc de doser régulièrement les antibiotiques donnés afin d'adapter les doses et les intervalles d'injection en fonction des résultats.

Pour les techniques continues c'est un peu plus simple. Pour les antibiotiques temps dépendant il sera prescrit un bolus au démarrage de l'hémodiffusion à la dose au moins égale à celle donnée à un patient sans IRA, puis on débutera immédiatement la perfusion continue, là encore à une dose standard voire plus élevée en fonction du volume d'échange prescrit. En revanche on abandonnera l'utilisation de l'imipenem chez le patient traité par hémodiffusion car son épuration est bien trop importante et sa faible stabilité interdit l'infusion continue ce qui rend son utilisation extrêmement périlleuse tant sur les risques de sous-dosage que de surdosage notamment de son excipient la cystalatine (risque de convulsions majeur) [8]. Il sera donc préféré le méropenem ou le doripenem, moins épuré et surtout beaucoup plus stable donc pouvant être donné en continue. La Rocephine aura également un traitement à part car bien qu'étant temps dépendant sa liaison protéique est telle que seulement 5 % du médicament est sous forme libre et donc son élimination est extrêmement faible ; une dose de 2 g en une fois par jour pourra être prescrite.

Pour les antibiotiques dose dépendant ou mixte, le schéma de prescription sera identique à celui des patients non insuffisants rénaux tant pour le rythme des injections que pour la dose, avec une augmentation des doses pour les antibiotiques les plus épurés. Les antibiotiques ayant un volume de distribution très élevé (> 1L/kg) tels que les fluoroquinolones seront prescrits à la dose habituelle et ce quelle que soit la technique d'épuration utilisée.

La majorité des recommandations dans les livres et dans la littérature ont malheureusement été basées sur les anciennes études dans la dialyse intermittente chez le patient insuffisant rénal chronique et ne peuvent donc pas servir en réanimation avec le patient en IRA. De même on a vu que toutes les formules de calcul de dose et les calculs de clairance de la créatinine doivent être abandonnés. Globalement on pourra augmenter les doses des antibiotiques de 20 à 30 % par rapport aux doses habituelles pour ceux ayant un intervalle thérapeutique large et des risques de surdosage faibles. Pour les médicaments avec un intervalle thérapeutique étroit les doses devront être augmentées de façon plus limitées et un

suivi par dosages des concentrations sanguines obligatoire [7, 9]. De plus, comme vu précédemment, les antibiotiques ayant un métabolisme et une élimination hépatique prédominants voire exclusifs devront avoir des doses augmentées sensiblement car la clairance de l'hémodiffiltration se rajoutera à la clairance hépatique (augmentant ainsi la clairance totale) ; les doses ne seront également pas diminuées autant que recommandé chez les patients en insuffisance hépatique étant donné que l'hémodiffiltration assurera une partie de l'épuration du médicament.

5. Conclusion

La prescription des antibiotiques en réanimation chez les patients recevant une EER est un vrai challenge aujourd'hui où de plus en plus de patients septiques en bénéficient et que les antibiotiques restent le traitement majeur. Beaucoup de travail reste à faire pour pouvoir donner des recommandations de prescription claires, mais certains points sont déjà mieux connus. Il sera préféré les techniques d'EER continues pour la phase aigüe permettant une gestion plus simple des antibiotiques et une hémodynamique mieux contrôlée. Les doses des antibiotiques devront être au moins égales aux doses données chez le patient sans IRA et la plupart devront même avoir des doses augmentées de 20 à 30 %. Les antibiotiques temps dépendant devront également être donnés de façon continue. Enfin, les concentrations sanguines d'antibiotique devraient être contrôlées aussi souvent que possible afin d'adapter les doses en fonction.

Bibliographie

- [1] Roberts JA, Lipman J: Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009 ; 37(3) : 840 : 851 ; quiz 859
- [2] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41(8) : 1159 : 66
- [3] Susla GM: The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009 ; 86(5) : 562 : 565
- [4] Bugge JF: Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45(8) : 929 : 934
- [5] Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R: Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta : analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36(2) : 610 : 617
- [6] 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(12) : 2013 : 2019
- [7] Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007 ; 46(12) : 997 : 1038
- [8] Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49(6) : 2421 : 2428
- [9] Schetz M: Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007 ; 13(6) : 645 : 651