



Faut-il modifier les posologies des anti-infectieux en cas d'hyperclairance rénale ?

Dr C. CARRIE (Bordeaux)

Faut-il augmenter les posologies des β -lactamines en cas d'hyperclairance rénale ?

Dr C.CARRIE, Dr N. SAUVAGE

CHU de BORDEAUX

Chez les patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique, le délai d'initiation d'une antibiothérapie appropriée est l'un des principaux déterminants du pronostic. L'objectif d'une antibiothérapie probabiliste est donc d'assurer une bactéricidie rapide sur les germes suspectés. L'optimisation de l'administration des antibiotiques reste cependant un défi chez les patients de réanimation pour lesquels les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) semblent imprévisibles. Bien que discutable, il est communément admis que les patients présentant une insuffisance rénale justifient une diminution des posologies afin de limiter le risque de toxicité. Or certains patients de réanimation peuvent également présenter une augmentation de la clairance rénale, reconnue comme un des principaux facteurs de risque de sous-dosage et d'échec thérapeutique des agents anti-infectieux à élimination urinaire. L'objectif de cette revue est d'argumenter la nécessité d'une augmentation des doses chez les patients présentant une hyperclairance rénale, entité méconnue et sous-diagnostiquée.

1. Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) en réanimation

a. Rappels sur les propriétés PK/PD des β -lactamines

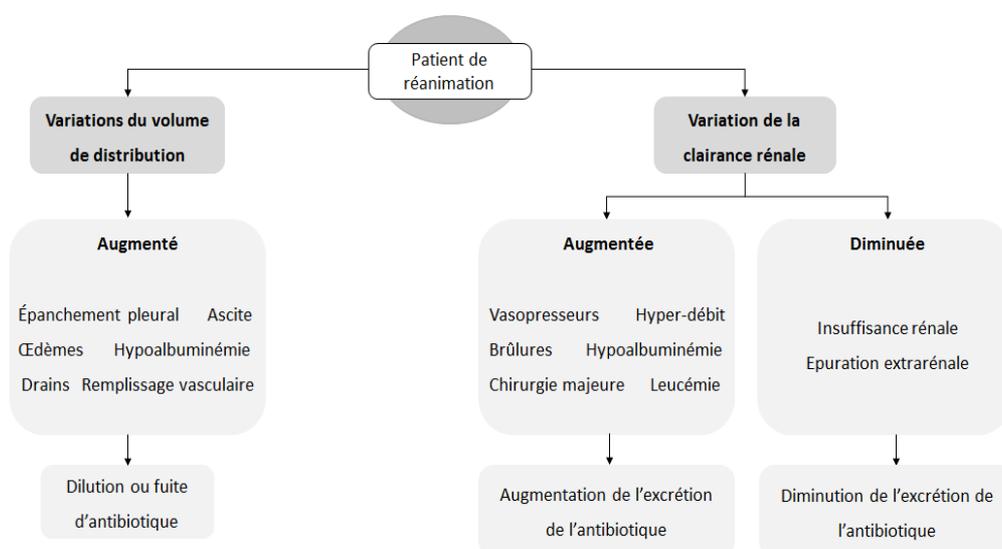
Les β -lactamines sont des antibiotiques dont l'activité bactéricide dépend du temps passé à des concentrations libre au-delà de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie ciblée (bactéricidie temps-dépendante). Leur mécanisme d'action passe par une inhibition de la synthèse de protéines de liaison membranaires (PLP) permettant une destruction de la bactérie par autolyse. Les β -lactamines sont des molécules hydrophiles avec une fixation protéique relativement faible en dehors de certaines céphalosporines. Seule la fraction libre est active ; seule la fraction libre est éliminée. La diffusion tissulaire est bonne au niveau des parties molles, des voies urinaires en dehors de la prostate, du tube digestif et des voies aériennes, avec cependant des concentrations tissulaires inférieures aux concentrations plasmatiques. La diffusion est médiocre voire mauvaise ($\leq 30\%$) au niveau de l'os ou du système nerveux central. A l'exception de la ceftriaxone, ce sont principalement des antibiotiques à demi-vie courte à élimination rénale sous forme inchangée. Une sécrétion tubulaire active participe également à l'élimination des β -lactamines. La tolérance est généralement bonne, avec un index thérapeutique large. Il existe cependant un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale, exposant au risque de toxicité neurologique (encéphalopathie) ou rénale (tubulopathie). Les autres complications sont principalement allergiques.

b. Intérêts d'une optimisation PK/PD des β -lactamines en réanimation

Plusieurs études ont démontré que le temps passé au-delà de la CMI était un facteur pronostique indépendant de succès thérapeutique des β -lactamines. Dans l'étude multicentrique de Roberts et coll., le taux de succès thérapeutique était maximal chez les patients pour lesquels la concentration libre en β -lactamines était maintenue supérieure à la CMI toute la durée d'exposition (100% $fT_{>CMI}$) [1]. Chez les patients les plus sévères, un objectif de concentration résiduelle de l'ordre de plusieurs multiples (4 à 10) de la CMI pendant 100 % du temps (100% $fT_{>4-10 CMI}$) a même été suggéré. Les effets attendus sont l'obtention d'une activité bactéricide maximale sur les BGN au niveau du site infecté et la prévention d'émergence d'une sous-population résistante, notamment en cas de fort inoculum (concentration prévenant les mutants résistants [CPM]).

Or le patient de réanimation est soumis à d'importantes variations physiologiques capables de modifier considérablement les paramètres pharmacocinétiques (**Figure 1**). Ces particularités expliquent l'importante variabilité intra et interindividuelle des concentrations plasmatiques en β -lactamines potentiellement responsable d'un sous-dosage fréquent.

Figure 1 : Physiopathologie des modifications de distribution et d'élimination en réanimation.



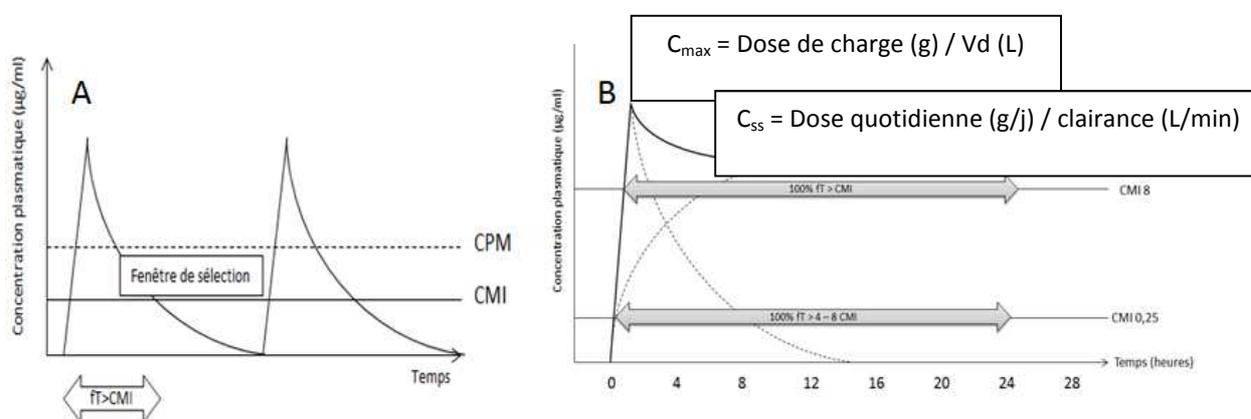
c. Influence des modalités d'administration

Une des limites des études précédemment citées est l'utilisation des β -lactamines en perfusion intermittente de courte durée. L'étude BLISS retrouvait un taux de succès thérapeutique plus important chez les patients traités par perfusion continue par rapport à une perfusion intermittente de courte durée (différence absolue entre les groupes de 22% $p=0,011$), probablement en relation avec une amélioration des objectifs PK/PD ($100\%fT_{>CMI}$ à J1 de 97% vs 70% ; $p=0,001$) [2].

Plusieurs paramètres doivent cependant être pris en compte pour définir la dose utilisable en administration continue :

- Le type de molécule (stabilité, concentration maximale)
- L'agent pathogène (CMI, inoculum)
- Le site infecté (diffusion tissulaire)
- Le terrain du patient, exposant à un risque de toxicité accru en cas d'insuffisance rénale.

Figure 2. Modélisation des concentrations plasmatiques au cours du temps
(A) en perfusion intermittente et (B) en perfusion continue



C_{max} = concentration maximale ; C_{ss} = concentration à l'équilibre (steady-state) ; CPM = concentration de prévention des mutants résistants ; CMI = concentration minimal inhibitrice ; $fT_{>CMI}$: temps pendant lequel la concentration libre de l'antibiotique est supérieure à la CMI ; Fenêtre de sélection = temps pendant lequel la concentration libre de l'antibiotique est inférieure à la CPM ; $100\%fT_{>CMI}$: 100% du temps avec une concentration plasmatique libre de l'antibiotique supérieur à une CMI à $8\mu\text{mol/L}$; $100\%fT_{>4-8CMI}$: 100% du temps avec une concentration libre de l'antibiotique supérieure à 4 à 8 fois une CMI à $0,25\mu\text{mol/L}$.

2. Problématique de l'hyperclairance rénale en réanimation

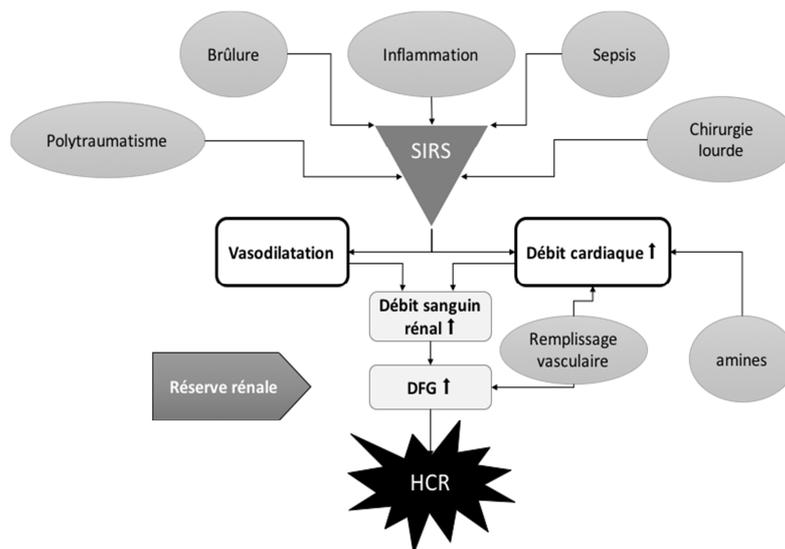
a. Données épidémiologiques et physiopathologiques

Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à l'hyperclairance rénale (HCR), son incidence et les facteurs de risques en réanimation. L'hyperclairance rénale est définie par un débit de filtration supérieur à $130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. L'incidence varie selon les séries de 20 à 65% dans les sept premiers jours de réanimation, allant jusqu'à 85% chez les patients cérébrolésés. Les populations à risque sont les patients jeunes, polytraumatisés, en post-opératoire de chirurgie majeure, les patients présentant un sepsis ainsi que les brûlés. Il s'agirait d'une population avec une réserve rénale mobilisable en cas d'agression.

Malgré cette forte incidence, la physiopathologie de l'hyperclairance rénale est mal connue. Une vasodilatation artériolaire rénale induite par le syndrome inflammatoire systémique serait responsable d'une augmentation de la fraction de filtration par une augmentation de la pression capillaire glomérulaire (**figure 3**). L'augmentation du débit cardiaque et la synthèse de facteurs natriurétiques seraient des facteurs aggravants, notamment chez le patient cérébrolésé. Une augmentation de la sécrétion tubulaire aurait également été évoquée par certains auteurs.

Les formules usuelles estimant le débit de filtration glomérulaire (Cockcroft, CKD-EPI, MDRD ou DFG cinétique) ont tendance à sous-estimer l'hyperclairance. Seule une clairance mesurée par analyse des urines (Cl_{Cr}) permet de définir l'hyperclairance et d'estimer le risque de sous-dosage en antibiotiques [3].

Figure 3 Physiopathologie proposée de l'hyperclairance rénale



SIRS = syndrome de réponse inflammatoire systémique; DFG = débit de filtration glomérulaire ;

HCR= hyperclairance rénale

b. Association entre hyperclairance, sous-dosage en β -lactamines et échec clinique

L'intérêt porté à l'hyperclairance rénale vient du risque de sous-dosage pharmacologique qui a déjà fait l'objet de plusieurs études [4-10]. Une première étude PK/PD réalisée par l'équipe d'Udy et coll. retrouvait une association significative entre hyperclairance rénale et une sous-exposition ($fT_{<CMI}$) en β -lactamines administrées en perfusion intermittente de courte durée [4]. En analyse multivariée, la chance d'atteindre la cible PK/PD ($fT_{>CMI}$) diminuait avec l'augmentation de la clairance rénale (OR = 0.99 [0.97 - 0.99]; $p = 0,04$). L'équipe de Huttner et coll. a également démontré un risque accru d'échec pharmacologique (défini comme une concentration résiduelle de l'antibiotique indétectable) avec un OR = 3,3 [1,11 – 9,94] en cas d'hyperclairance [5]. Ces études possédaient toutefois plusieurs limites. Les paramètres PK/PD dépendent de la clairance de l'antibiotique, mais également de la dose et des modalités d'administration de l'antibiotique. Les schémas posologiques de ces études ne correspondaient pas à nos pratiques cliniques quotidiennes, avec des doses plus faibles et les modalités d'administration en perfusion intermittente de courte durée. Les paramètres PK/PD dépendent de la clairance de l'antibiotique, mais également de la sensibilité du pathogène. Or la plupart de ces études incluaient des infections non documentées avec des CMI définies empiriquement. Aucune de ces études n'a démontré d'association entre HCR, sous-dosage pharmacologique et augmentation du risque d'échec thérapeutique.

A notre connaissance, seules deux études ont démontré une association entre HCR et échec clinique. La première étude est observationnelle, prospective, sur 128 patients de réanimation traités par β -lactamines. Les patients en HCR ont présenté plus d'échec thérapeutiques que les autres patients (27,3% vs 12,9% ; $p = 0,04$) [6]. La deuxième étude est rétrospective, sur 223 patients traumatisés crâniens recevant une antibiothérapie pour une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. L'HCR était associée à une augmentation des infections récidivantes avec un OR = 4.4 [IC 95% : 1.2-16], $p=0.03$ [7]. Cependant ces études ont pour principale limite l'absence de dosage pharmacologique empêchant de conclure sur un lien entre HCR, sous-dosage et échec clinique.

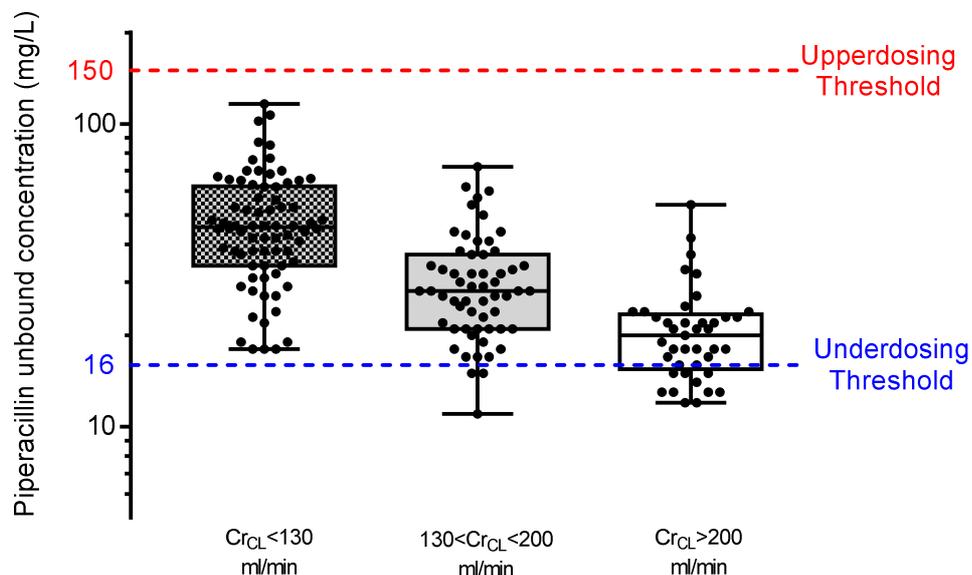
Notre équipe a réalisé une étude prospective, observationnelle et monocentrique visant à évaluer la relation entre hyperclairance, sous-dosage en β -lactamine et échec clinique chez 79 patients de réanimation chirurgicale traités par fortes doses de β -lactamine administrés en perfusion continue pour une infection documentée [8]. Le sous-dosage était défini par une concentration libre inférieure à 4 fois la CMI du germe identifié. L'échec thérapeutique était défini par la persistance ou la récurrence des signes cliniques de l'infection initiale justifiant une escalade thérapeutique ou une reprise d'antibiotiques dans les 15 jours suivant l'arrêt, à l'exclusion des surinfections. Nos résultats retrouvent une association significative entre hyperclairance et sous-dosage; un seuil de 170 ml/min présentant une sensibilité de 93% et une spécificité de 65% à prédire le sous dosage. Les patients présentant une sous-exposition en β -lactamines sur les 3 premiers jours d'antibiothérapie ($fT_{>4xCMI} < 100\%$) avaient un risque accru d'échec thérapeutique avec un OR = 6.3 [1.2 – 33.2] ; $p = 0,03$.

c. Comment prévenir le sous-dosage en cas d'hyperclairance

La concentration résiduelle en antibiotique ne dépend pas uniquement de la clairance du médicament, mais également de la dose et de la modalité d'administration de celui-ci. Les objectifs PK/PD vont dépendre de la CMI du germe pathogène, de son inoculum et de la diffusion tissulaire.

L'exemple de la pipéracilline permet d'argumenter ces propos. Dans une étude d'Udy et coll., le taux de sous-dosage en pipéracilline était de 66% [9]. Une analyse secondaire de notre étude reprenant les mêmes critères que ceux d'Udy et coll. retrouvait un taux de sous-dosage en pipéracilline plus faible, évalué à 19% [10]. A dose identique (16g/jour) La différence principale entre ces deux études est liée aux modalités d'administration de la pipéracilline : Perfusion intermittente de courte durée dans l'étude d'Udy et coll., perfusion continue (160 mg/ml, perfusion sur 12h, 2 seringues par jour) dans notre étude. Ainsi, le taux de sous-exposition pourrait être réduit par l'administration continue des β -lactamines, en dehors des contre-indications liées au type de molécule et aux concentrations maximales à respecter. Un des risques liés à cette modalité d'administration en cas de sous-dosage est de passer 100% du temps en dessous de la CMI des infections à germes peu sensibles, à fort inoculum et/ou d'accès difficile aux antibiotiques. Dans notre étude, un seuil de $Cr_{CL} \geq 170$ ml/min avait une sensibilité de 1 (IC 95% : 0,79 – 1) et une spécificité de 0,69 (IC 95% : 0,61 – 0,76) pour prédire un sous-dosage en pipéracilline. Chez les patients présentant une hyperclairance sévère ($Cr_{CL} \geq 170$ ml/min), une simulation PK/PD permettait de prédire qu'une dose de PTZ de 20g/2,5g/j avait une plus grande probabilité d'atteindre la cible de concentration plasmatique de 16 mg/L, sans risque de surdosage.

Figure 4. Concentrations libres en pipéracilline mesurées à l'équilibre (mg/L) selon les valeurs de clairance de créatinine (ml/min). Ligne rouge : limite du surdosage (150mg/L); Ligne bleue : limite de sous-dosage (16 mg/L).



Pour les autres molécules anti-Pseudomonas, les résultats de notre étude ne retrouvaient aucun sous-dosage documenté ($100\%fT_{>CMI}$) [8]. Concernant le méropénem (6g/jour IVSE), le céfépime (6g/jour IVSE) et la ceftazidime (6g/jour IVSE) nous atteignons même l'objectif PK/PD $fT_{>4 \times CMI}$ chez plus de 80% des patients en hyperclairance. En définissant un sous-dosage empirique par une concentration libre $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ (CMI maximale des germes sensibles à ces 3 trois β -lactamines), l'incidence du sous-dosage empirique était de 7% (6/87). La totalité des sous-dosages survenait sous Méropénème, soit une incidence spécifique de 25% (6/24) [données non publiées]. On observait cependant des sous-dosages plasmatiques en l'absence d'hyperclairance rénale. La première hypothèse pour expliquer ces résultats est l'instabilité de la molécule. En effet, la stabilité de la molécule à 25°C est de 6 heures, donc potentiellement responsable de sous-dosage en cas d'administration IVSE sur 8h et/ou de non-respect des techniques de conservation. Contrairement aux autres β -lactamines, le Méropénème possède un effet post antibiotique, c'est-à-dire que l'effet bactéricide sur les microorganismes ciblés persiste alors même que la molécule n'est plus présente dans le sang. Cet effet post antibiotique et l'instabilité de la molécule au-delà de 6 heures suggèrent que le Méropénème gagnerait à être administré en perfusion lente (dose de charge de 2g sur 1 heure puis 2g sur 3 heures toutes les 8 heures).

Concernant les céphalosporines, les résultats de nos travaux retrouvent :

- Un intérêt théorique à administrer le cefotaxime en perfusion continue, sous réserve de respecter les concentrations maximales dans chaque seringue (20mg/ml) [8].
- Un intérêt théorique à augmenter les posologies de ceftriaxone à 2g x 2/jour en cas d'hyperclairance (**figure 5**) [données présentées sous forme d'abstract].
- Un intérêt théorique à augmenter les posologies de céfazoline (> 100 – 150 mg/kg/jour) en cas d'hyperclairance, notamment pour le traitement de pneumopathies à fort inoculum (**tableau 1**) [données présentées sous forme d'abstract].

Dans tous les cas de figure, un dosage plasmatique semble nécessaire en cas de traitement prolongé et/ou de non-réponse au traitement. Plusieurs études ont démontré un fort taux de modification des prescriptions d'antibiotiques lorsque les concentrations sériques étaient monitorées. Cette stratégie n'est toutefois réalisable que dans une minorité de centres spécialisés. Le bénéfice clinique d'une telle stratégie reste cependant à démontrer.

Figure 5. Probabilité d'atteinte de la cible ($100\%fT_{>CMI}$) pour la ceftriaxone pour des valeurs de $Cl_{Cr} < 150$ ml/min (A), $150 \leq Cl_{Cr} < 200$ ml/min (B) et $Cl_{Cr} > 200$ ml/min (C).

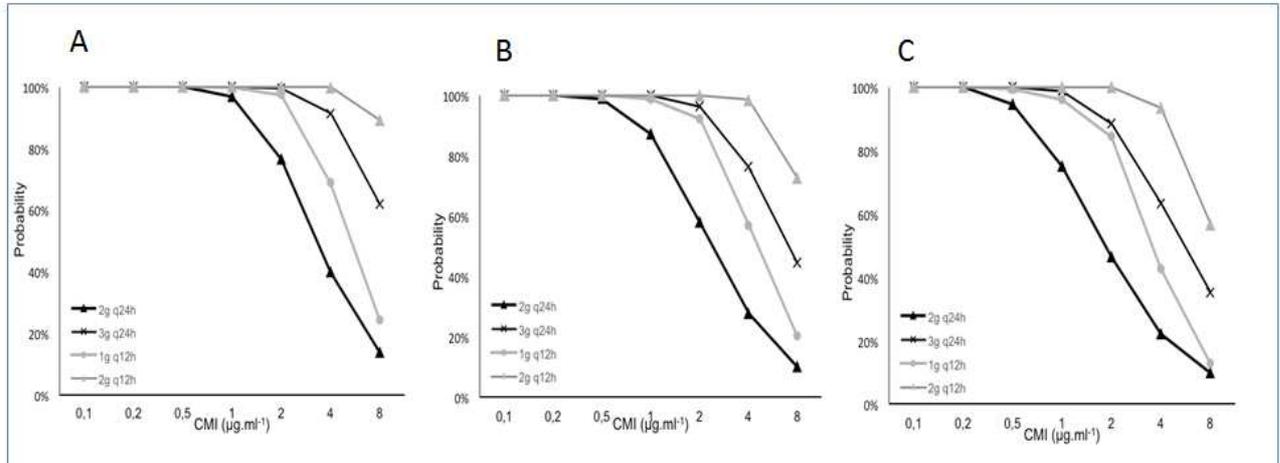
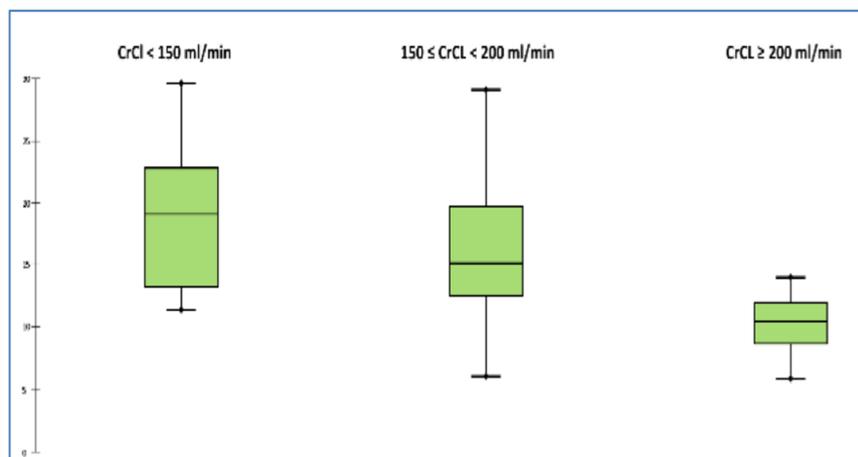


Figure 6. Représentation des concentrations libres de céfazoline ($\mu\text{g}/\text{ml}$) par groupes de Cl_{Cr} (ml/min) chez 11 patients de réanimation (33 dosages).



3. Conclusion

L'hyperclairance est une entité fréquente en réanimation chirurgicale, probablement sous-diagnostiquée. Chez les patients septiques justifiant une antibiothérapie adaptée, l'hyperclairance peut être responsable de sous-dosage en antibiotiques à élimination urinaire, entraînant un risque d'échec accru. Devant l'impossibilité de monitorer les dosages plasmatiques dans des délais brefs, il est nécessaire d'optimiser les prescriptions d'antibiothérapie empirique. Pour certaines molécules telles que la pipéracilline ou certaines céphalosporines, une administration continue à des posologies supérieures aux doses recommandées apparaît nécessaire. Le bénéfice d'une telle stratégie mérite d'être confirmé par des études complémentaires.

Références

1. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014; 58(8):1072-83.
2. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1535-45
3. Carrié C, Rubin S, Sioniac P, Breilh D, Biais M. The kinetic glomerular filtration rate is not interchangeable with measured creatinine clearance for prediction of piperacillin underexposure in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care.* 2018; 22(1):177.
4. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142(1):30-9.
5. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(4):385-92.
6. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care.* 2013; 28(5):695-700.
7. Carrié C, Bentejac M, Cottenceau V, Masson F, Petit L, Cochard J-F, et al. Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: A preliminary study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018; 37(1):35-41.
8. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(3):443-449.
9. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 2015; 19: 28.
10. Carrié C, Legeron R, Petit L, Ollivier J, Cottenceau V, d'Houdain N, et al. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *J Crit Care.* 2018 [*apub ahead of print*]