

Etude in vitro de la séquestration des médicaments par les dispositifs médicaux avec CEC

Quelles conséquences thérapeutiques?

Frédéric Baud

Université de Paris Cité
Société NeckEpur

Conflits d'intérêt

NeckEpur SA

Plan

- I. Classification des DM-CEC**
- II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes**
- III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO. Conséquences thérapeutiques**
- IV. Résultats acquis. Conséquences thérapeutiques**
- V. Perspectives**
- VI. Conclusions**

Plan

I. Classification des DM-CEC

II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes

III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO. Conséquences thérapeutiques

IV. Résultats acquis. Conséquences thérapeutiques

V. Perspectives

VI. Conclusions

- Sur le plan pharmacocinétique, Un dispositif médical avec CEC n'est rien d'autre qu'un organe supplémentaire, certes externe, mais agissant généralement en parallèle des autres.
- La pharmacocinétique clinique décrit la PK des organes qu'ils soient internes ou externes.
- Mais les principes de la pharmacocinétique d'organe ne sont pas appliqués dans leur plénitude => résultats incomplets voire questionnables.

1. Classification des DM-CEC (théorie générale des systèmes (1/3))

Systèmes Clos	Systèmes ouverts
Cardiopulmonary bypass	Renal replacement therapy
Heart Bypass	Continuous Renal Replacement Therapy
<u>Extracorporeal Membrane Oxygenation</u> Different modes of ECMO: veno-venous and arteriovenous	Hybrid Renal Replacement Therapy
ECCO2R	Intermittent Renal Replacement Therapy
Hemoperfusion	Peritoneal dialysis
<u>Non-specific hemoperfusion</u>	Ultrafiltration
Specific columns of hemoperfusion	Cytapheresis
	Plasma exchange, plasmapheresis
	Molecular recirculating adsorbent system and similar devices (ex: MARS)

(Von Bertalanfy 2012)

=> La classe du DM définit la méthode d'étude de l'interaction médicament – DM-CEC

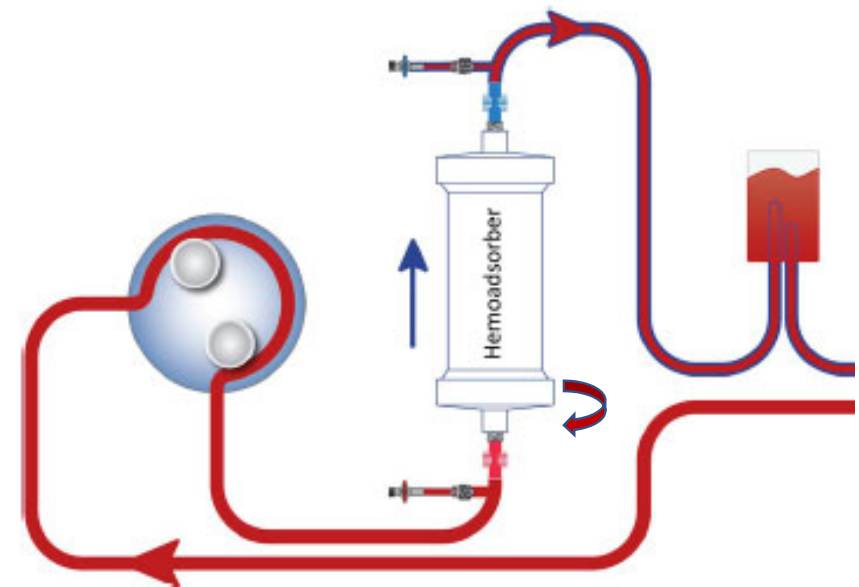
1. Classification des DM-CEC: Système clos (2/3)

Filtres :

1. Bloc oxygénateur-pompe de l'ECMO
2. Hémoadsorption
 - Spécifique: LPS, cytosorb, ...
 - Non-spécifique

Trois sites de prélèvements:

1. Compartiment central
2. Entrée
3. Sortie

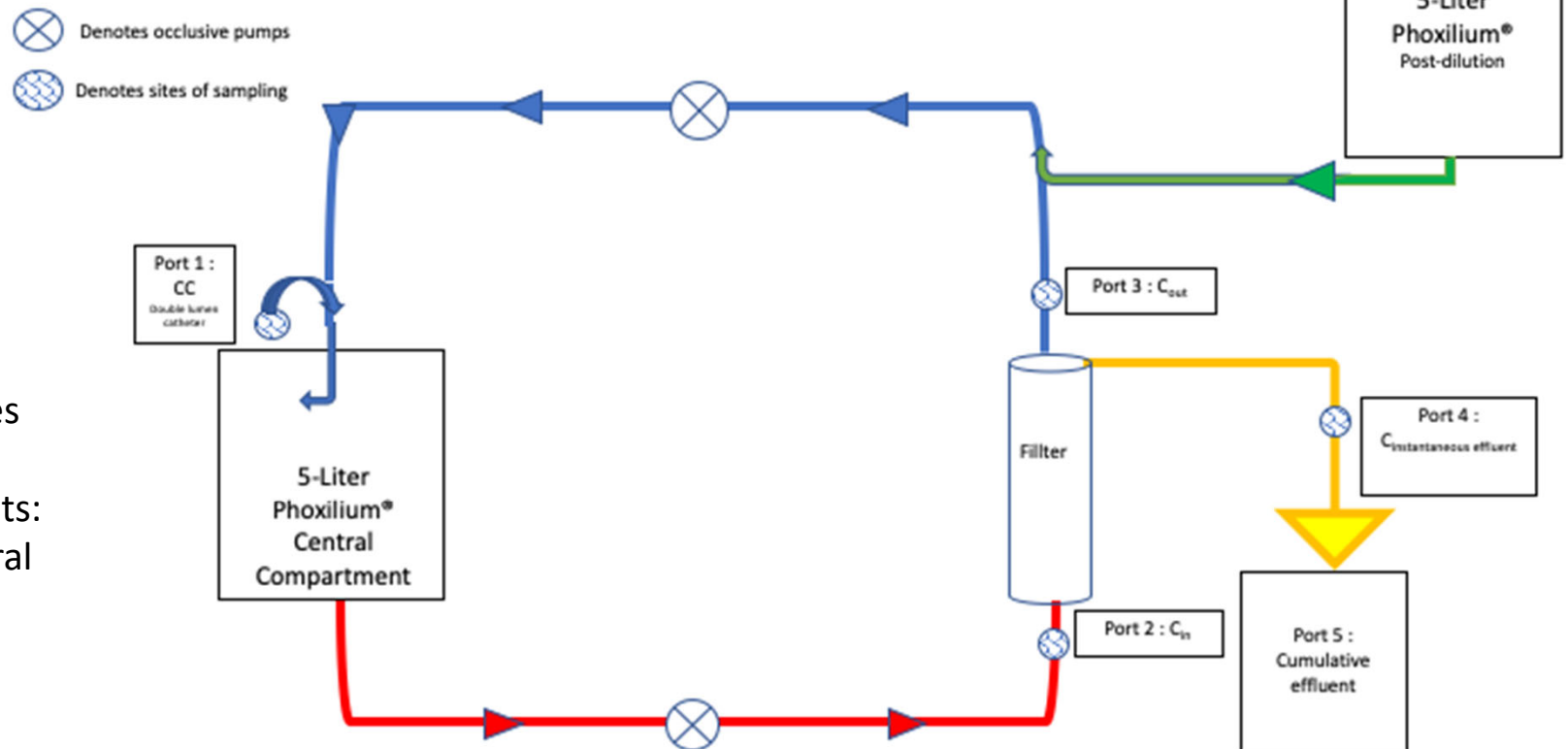


Schneider AG. Nature.scientific.com 2021

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-89965-z>

1. Classification des DM-CEC: Systèmes ouverts (3/3)

Figure 1. Schema of the device used for continuous filtration with post-dilution only using the NeckEpur® Model corresponding to both the Prismaflex monitor with the ST150® filter and the Multifiltrate Pro monitor coupled with the AV1000® filter indicating the 5 sites of sampling.



Mode d'action:

- Filtration
- Dialyse
- Diafiltration
- Echanges plasmatiques

Cinq sites de prélèvements:

1. Compartiment central
2. Entrée
3. Sortie
4. Effluent Instantané
5. Effluent cumulé

F Baud. Fluconazole. Int J Artif Organs 2021

Plan

- I. Classification des DM-CEC
- II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes
- III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO.
Conséquences cliniques
- IV. Résultats acquis. Conséquences cliniques
- V. Perspectives
- VI. Conclusions

Termes utilisés pour désigner cette interaction médicament-dispositif

Trapping: *Rumpf 1977*

Binding: *Kronfol 1987, Roehr 2015: CRRT*

Sequestration: *Helth 2019, Mathieu 2021, Mehta 2007, Nasr 2019, Shekar 2012 & 2015) ECMO*

Adsorption (n= 21): *Baud 2020a, 2020b, 2022, Breuer 2021, Choi 2004, Clark 1995, Economou 2020, Honoré 2019, Jamal 2015, Kölbing 2018, Lam 2010, Lewis 2015, Malard 2018, Onichimowski 2020a, 2020b, Shiriashi 2012, Tian 2008a, 2008b, 2008c, 2011, Wan 2019: CRRT*

Absorption (n=2): *Li 2020 (CRRT), Wildschut 2010 (ECMO)*

en CKRT: adsorption

en ECMO : sequestration

Littérature asiatique absorption plutôt qu'adsorption

Termes indexés dans la MESH data base (PubMed): adsorption, absorption

Signification des termes

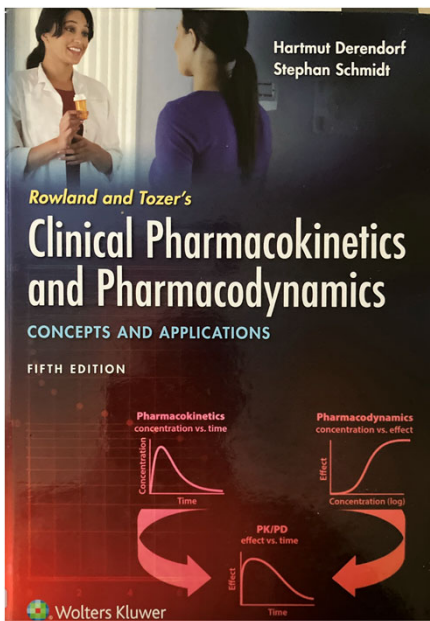
Binding, séquestration : **factuelle**

Adsorption, absorption: **mécanistique**

⇒ **Sequestration**

T

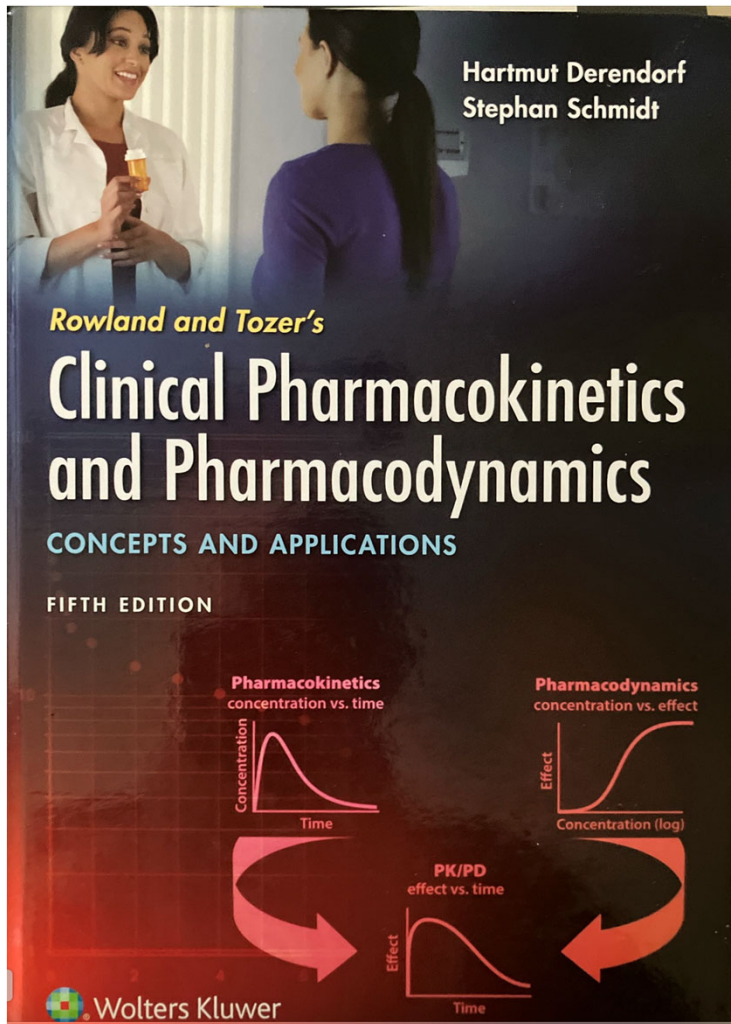
Importance de comprendre l'effet du milieu sur le dosage: 4 milieux possibles ne donnant pas les mêmes concentrations



Fluid	Comment
Plasma	Whole blood is centrifuged after adding an anticoagulant, such as heparin or citric acid. Cells are precipitated. The supernatant fluid, plasma, contains proteins that often bind drugs. The concentration in plasma comprises bound and unbound drug.
Serum	Whole blood is centrifuged after the blood has been clotted. Cells and material forming the clot, including fibrinogen and its clotted form, fibrin, are removed. Binding of most drugs to fibrinogen and fibrin is insignificant. Although the protein composition of serum is slightly different from that of plasma, the drug concentrations in serum and plasma are virtually identical.
Whole Blood	Whole blood contains red blood cells, white blood cells, platelets, and various plasma proteins. An anticoagulant is commonly added and during analysis, the drug is commonly extracted into an organic phase often after denaturing the plasma proteins. The blood drug concentration represents an average over the total sample. Concentrations in the various cell fractions and in plasma may be very different.

In vitro : dans solution crystalloïde balancée = ultrafiltrat plasmatique = forme libre du médicament (C_{unbound})
forme active en pharmacocinétique et pharmacodynamie

Etude de la séquestration en milieu liquide



Séquestration en milieu liquide

=

Interaction réversible et saturable d'un médicament avec des sites non actifs

Etude basée sur deux principes:

1. Conservation de la matière = stabilité

2. Loi d'action de masse:

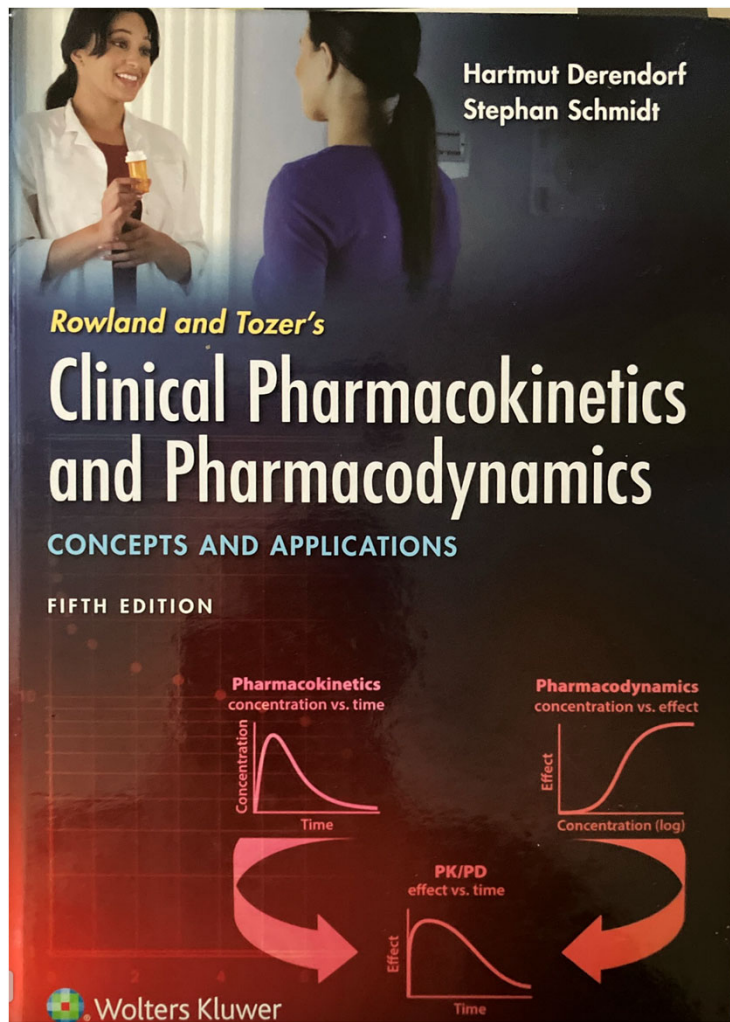


$$K = (AB)/(A) \times (B)$$

Le milieu liquide ne doit pas induire d'effet propre



Etude de la séquestration en milieu liquide



Le milieu liquide ne doit pas induire d'effet propre:

Le sang total : n'est pas adapté pour deux raisons:

- i) **Distribution des médicaments entre cellules sanguines et plasma (Blood-to-plasma ratio)**
- i) **Hémolyse spontanée in vitro visible au bout d'une heure qui est inéluctable**

+++ Le sang est un tissu liquide avec une fraction cellulaire vivante, fragile qui a des besoins métaboliques propres

Distribution des médicaments entre cellules sanguines et plasma

Un précurseur avant-gardiste, un seul!!!!

Intensive Care Med (2010) 36:2109–2116
DOI 10.1007/s00134-010-2041-z

PEDIATRIC ORIGINAL

E. D. Wildschut
M. J. Ahsman
K. Allegaert
R. A. A. Mathot
D. Tibboel

Determinants of drug absorption in different ECMO circuits

Results

Ratio of whole blood/plasma

Ratio of whole blood/plasma concentrations

Theoretical maximum concentration in blood was calculated by dividing the administered dose by the volume of the ECMO circuit. However, since drug assays were performed in plasma, the ratio between the plasma and the blood concentration had to be determined to calculate drug recovery. The blood plasma ratio was calculated as the average of the concentration in spiked whole blood samples divided by spiked plasma samples. This was done in triplicate; the mean value was used to calculate whole blood concentrations from measured plasma concentrations.

The average ratios of whole blood/plasma for each drug were 1.41 (meropenem), 1.23 (vancomycin), 1.21 (cefazolin), 0.94 (morphine), 0.90 (paracetamol), 0.77 (fentanyl) and 0.75 (midazolam). There was no discernible trend in ratio versus incubation time. The relative standard deviation over all whole blood samples was 10% or less.

Distribution entre cellules sanguines et plasma des médicaments: - Blood-to-plasma ratio -

Drug	Blood-to-plasma ratio	Ref
Amikacin	1.23	(Ferreira et al., 2021)
Gentamicin	1.11	(Ferreira et al., 2021)
Tobramycin	1.31	(Ferreira et al., 2021)
Vancomycin	0.68	(Ferreira et al., 2021)
Vancomycin	0.55 1.23 ^w	(Emoto et al., 2018) (Wildschut et al., 2010)
Linezolid	0.63	(Litjens et al., 2023)
Nitrendipine	2.85	Antolic
Clindamycin	7.59	(Yang et al, 2007)
Proquazone	5.5	(Roos et al, 1981)
Morphine	0.94 ^w	(Wildschut et al., 2010)
Paracetamol	0.90 ^w	(Wildschut et al., 2010)
Fentanyl	0.77 ^w	(Wildschut et al., 2010)
Midazolam	0.75 ^w	(Wildschut et al., 2010)

Wildschut et al 2010
RBC vieux d'une semaine

Amoxicillin	0.67	(Li et al., 2016)
Cefazolin	0.55 1.23 ^w	(De Sutter et al., 2023) (Wildschut et al., 2010)
Cefuroxime	0.55	(De Sutter et al., 2023)
Ceftazidime	0.55	(De Sutter et al., 2023)
Ceftriaxone	0.55	(Song et al., 2020)
Cefepime		NR
Piperacillin	0.55	(De Sutter et al., 2023)
Ticarcillin		NR
Imipenem	0.55	(Song et al., 2020)
Meropenem	0.55 1.41 ^w	(De Sutter et al., 2023) (Wildschut et al., 2010)

Conséquences pharmacocinétiques du B-to-P ratio:

- Effet précoce quelque soit sa valeur: site de séquestration non pris en compte = faux positif de séquestration non liée au filtre
- Effet tardif lors de l'hémolyse: <1 provoque dilution = faux positifs
 >1: masquer une séquestration dans le filtre
 = 1: pas d'impact PK

Hémolyse spontanée in vitro, visible au bout d'une heure, est inéluctable

- L'incubation du sang total à 37°C pendant une période supérieure à 1 h cause une hémolyse, changeant la couleur du plasma qui devient rose ou rougeâtre ce qui se traduit par des résultats de dosages très variables.
- La différence des rapports de répartition à 10 et 60 minutes d'incubation fournit des informations concernant la cinétique de séparation d'un médicament entre plasma et cellules sanguines.

Facteurs des DM-CEC contribuant à l'hémolyse:

- Pompes occlusives en CKRT
- Métabolisme anaérobie des GR: apport de glucose ?

Prélèvements hémolysés :



Indice : 0 1-2 3-4 5

Dosages : oui oui non non

Pharmacocinétique in vitro: les questions à considérer

1. Quel milieu liquide faut-il utiliser?

Si la question est la mesure de paramètres pharmacocinétiques tels que la clearance globale, le sieving coefficient, Sc en filtration, ou le coefficient de saturation, Sa en dialyse, le sang total, le plasma ou un crystalloïde chargé en albumine sont les plus adaptés.

⇒ Nécessité de travailler sur des temps courts, mesure Hte et non Hb, surveillance de l'hémolyse

Si la question est l'étude de la séquestration des médicaments dans le circuit, un milieu crystalloïde voire de l'eau ppi sont les plus adaptés.

2. Expression des résultats

En EERC: taux d'adsorption (mg ou %) mais en ECMO surtout taux de récupération très rarement
taux de séquestration

Taux d'adsorption/sequestration = 1 - taux de récupération

Milieux liquides utilisés dans les études de séquestration en CKRT

Medium	n
Cristalloïdes	22
Sang dilué/reconstitué	30

Le problème n'est pas de mesurer une concentration.
Mais de comprendre la signification de ce que l'on mesure

Par rapport à un milieu cristalloïde, l'albumine, le plasma (Alb+AGP+LP+IgG), le sang reconstitué (Protéines+GR+GB+plaquettes) apportent des facteurs de séquestration qui vont prévenir la séquestration dans les filtres comme ils diminuent aussi la distribution, ralentissent l'élimination, diminuent les concentrations libres au niveau des cibles.

Est-ce qu'ils diminuent la séquestration? Oui, car l'élément-clé de la concentration sanguine et la concentration plasmatique libre qui diminue dans les différentes proportions.

Qu'est-ce qui n'est pas connu actuellement?

Les constantes d'association et de dissociation des complexes et les vitesses correspondantes de formation et de libération.

Mesure dans plasma ou sang reconstitué = **taux relatif de séquestration**

Mesure dans cristalloïde = **taux intrinsèque de séquestration**

Plan

- I. Classification des DM-CEC
- II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes
- III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO. Conséquences thérapeutiques
- IV. Résultats acquis. Conséquences thérapeutiques
- V. Perspectives
- VI. Conclusions

Déterminants de la séquestration en CKRT

Structure chimique des filtres

Du « plus au moins » adsorbant:

Polyacrylonitrile (PAN +/-PEI) > Polyamide/Méthyl métacrylate > Polysulfones

Polysulfone = polysulfone, polyethersulfone, polyarylsuphone (polybenzylsulfones)

Vrai pour les protéines et les cellules sanguines (Clark 1995, Clark 1999)

Extrapolés par Schetz (2007) et Li et coll (2020) aux médicaments **MAIS** sans preuves expérimentales

Ratio de publications 2 PAN pour 1 PS

Les filtres polyacrylonitriles séquestrent plus que les polysulfones ?

Sur les bases de Clark et coll (1999) qui ont étudié la séquestration de protéines (B-2-microglobuline et fractions du complément), Schetz (2007) suppose l'extension aux médicaments reprise par Li (2020)

Données de la littérature (n=18)

	PAN	PS
Moyenne	24,0	18,1
<u>Ecart-type</u>	34,3	24,0
<u>min</u>	0	0
<u>max</u>	100	74,5

Données NeckEpur (n=14)

	PAN	PS
Moyenne	22,9	20,3
<u>Ecart-type</u>	29,0	29,0
Minimum	0	1,8
Maximum	94	100

Avec des tests non paramétriques:

il n'y a pas de différence significative de l'amplitude des taux de séquestration entre PAN et PS.

Mais les plus et les moins séquestrés ne sont pas les mêmes entre PAN et PS

Déterminants de la séquestration en CKRT – Conséquences thérapeutiques

Propriétés des médicaments

Masse moléculaire

Rayon d'hydratation

Charge moléculaire (ionisation) *Kronfol 1987*

Liaison aux protéines

Aire de surface polaire (non ionisé) *Baud 2021a*

Doses répétées sur même filtre *Baud 2021b*

Présaturation lors du priming *Houzé 2025*

Lipophilie? Pour les médicaments les plus séquestrés 5 sur 6 sont hydrophiles

Gentamicin – ST150

	J-1	J-2	J-3
% Adsorption	65	43	19

Baud 2021b

Propriétés des membranes

Nature chimique des filtres

Taille des pores

Charge membranaire

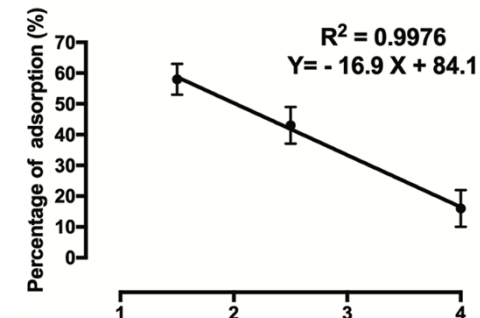
Longueur et largeur des fibres *Kronfol 1987*

Surface du filtre

Débit de diafiltration *Baud 2020*

Durée des sessions *Baud 2025*

Amikacin – ST150

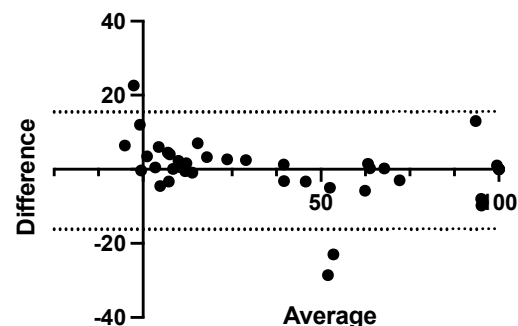
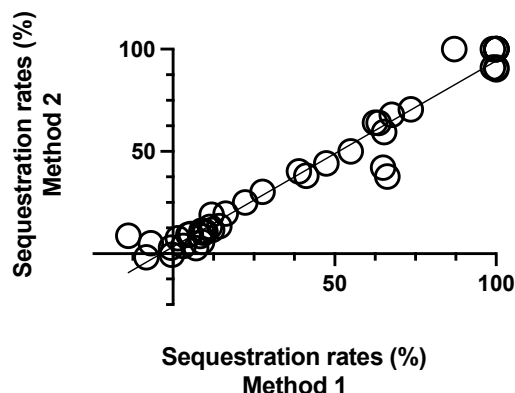


L/h

Reproductibilité des résultats avec méthode NeckEpur (1/2)

Pour 44 sessions, tous médicaments, tous filtres, tous modes et tous débits de dialyse/filtration/diafiltration confondus

$$Y = 0.9595 * X + 3.34 \quad (R^2 = 0.9460, p < 0.0001)$$



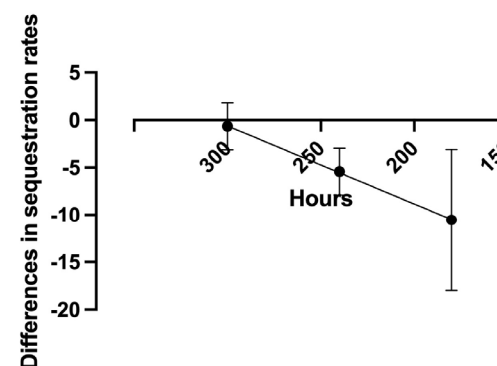
Le biais est de 1.7%.

La limite supérieure à 95% de désaccord est de 18.8%.

A comparer par rapport à l'erreur analytique admise $\leq 15\%$

Differences in % sequestration = f(360-T)

$$Y = 0.09354 * X - 27.53 \quad R^2 = 0.5182$$



Durant des sessions de durée moyen: 467 ± 314 min

Le % de médicament éliminé du CC est de 95%.

En comparaison avec la durée la plus longue, une durée de 300 min: pas d'effet significatif sur le taux.

Pour des durées inférieures, le taux calculé surestime la séquestration, laissant moins de temps à la filtration.

Possible de corriger la valeur d'un facteur de proportionnalité déterminé par la méthode NeckEpur.



NECKEPUR®

Déterminants de la séquestration en ECMO et colonnes adsorptives non spécifiques

ECMO :

- HLS Set Advanced 5.0 -> 7.0 (Getinge) : **polyméthylpentène** (*Mathieu et coll ASAIO J 2021*)
- Capiox RX 15 -> 25R (Terumo): Fibres creuses de **polypropylène** avec coque de polycarbonate
En plus de l'héparine fixée, nature des traitements: Xcoating™ surface coating (Terumo) ?
- Medtronic **silicone membrane** of roller pump circuits (Mehta 2007, Wildschut 2010) utilisées chez des nouveaux nés et en pédiatrie.

COLONNES ADSORPTIVES non spécifiques: polymère de **divinylbenzène**

Déterminants pharmacocinétiques de la séquestration dans les ECMO

Sites possibles de fixation: tubing PVC, échangeur gazeux, corps de pompe. Problème: site de prélèvements est post-filtre uniquement.

Table 1. Expected Drug Sequestration Based on Medication PK Characteristics.

High Degree of Drug Sequestration		Low Suspicion for Drug Sequestration	
Lipophilic		Hydrophilic	
Highly protein bound		Low amount of protein binding	
Large molecular size		Smaller molecular size	
Ionized/charged molecules		Uncharged molecule	
LogP and Protein Binding Characterization			
Lipophilic LogP	≥1	High Protein Binding %	≥50%
Hydrophilic LogP	<1	Low Protein Binding %	<50%

Information adapted from: Ha et al. [2].

Johns. ECMO & Drugs. 2024

Mais controverse sur la validité prédictive de ces déterminants:

Zhang (2021) ne rapporte pas de corrélation entre les taux de séquestration et ces paramètres

Heith (2019) rapporte 2 médicaments (mofetil et tacrolimus à forte lipophilie et PB et absence de séquestration

Médicaments et ECMO – Conséquences thérapeutiques

En raison de la durée des ECMO qui dépassent très souvent 72h pouvant atteindre 30 jours avec le même filtre, les ECMO exposent à un double risque:

Précoce : séquestration  baisse voire perte d'efficacité

Tardive: saturation et/ou relargage  surdosage et toxicité

Voriconazole: *Spriet et al. JAC 2009*

Caspofungine, fluconazole et voriconazole : *Baud et al SFAR 2025*

Les taux de séquestration de la caspofungine, du fluconazole et du voriconazole sont de 18.9, 9.7 et 15.8 % des doses initiales.

Le washout a éliminé 2.0, 3.2 et 6.5 % des doses initiales de caspofungine, de fluconazole et de voriconazole, respectivement.

Par conséquent, les quantités non libérables de caspofungine, de fluconazole et de voriconazole, séquestrées dans les circuits HLS ont été 16.9, 6.5 et 9.3 % des doses initiales, respectivement.

Conséquences thérapeutiques

Nécessité de faire des modèles in vitro pas seulement sur 24 h mais aussi sur 7 voire 14 jours

Plan

- I. Classification des DM-CEC
- II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes
- III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO. Conséquences thérapeutiques
- IV. Résultats acquis. Conséquences thérapeutiques**
- V. Perspectives
- VI. Conclusions

Taux de séquestration de médicaments **dans les circuits ECMO** adultes et pédiatriques

Elevé: $\geq 50\%$	Modéré: 20-49%	Faible: 0-19%
Ampicilline	Caspofungin	Cefotaxime
Dexmedetomidine	Cefazoline	Ciprofloxacin
Fentanyl	Cefopérazone	Cyclosporine
Héparine	Ceftriaxone	Daptomycine
Meropenem	Fosphenytoin	Epinephrine
Morphine	Micafungin	Fluconazole
Paracétamol	Midazolam	Hydromorphone
Propofol	Polymyxin B	Linezolid
Sufentanyl	Subactam	Micophénolate mofetil
Voriconazole	Teicoplanine	Phénobarbital
	Vancomycine	Tacrolimus
		Thiopentone
		Tigécycline
		Vancomycine

Références consultées:

Mehta 2007

Wildschut 2010

Shekar 2015

Lemaitre 2015

Heith 2019

Zang 2021

Raffaelli 2019

Lorsque plusieurs valeurs de taux de séquestration ont été rapportées
la valeur la plus élevée a guidé la classification

EERC – Publications répondant aux mots-clés: In vitro/médicament/adsorption

Un taux de séquestration a été rapporté pour 35 médicaments essentiellement des anti-infectieux.

Pour 22 médicaments: une seule étude

Pour 7 médicaments: 2

Pour 6 médicaments 3 et plus

La séquestration est spécifique d'un médicament face à un filtre défini: plusieurs filtres en EERC

Difficulté de présenter un tableau croisé => liste des publications: DCI-1^{er} Auteur-Année

EERC – Publications répondant aux mots-clés: In vitro/médicament/adsorption

Comment interpréter un taux de séquestration?

1. Regarder si le milieu est d'une part du **sang reconstitué/dilué** ou **saline albumine/plasma** ou **crystalloïde sans protéine**
2. Rechercher le taux de séquestration expression des résultats mg et %. Interprétable si possible de transformer en % (conversion : $\text{mg séquestré} / (\text{mg ajouté} - \text{mg restant}) \times 100$)
3. Classification de l'ampleur de la séquestration – **Conséquences thérapeutiques**

EERC – Conséquences thérapeutiques de l'ampleur de la séquestration

Le T0 lorsque se produit une séquestration est l'heure et la date du changement de filtre

Massol et al 2026

0 - $\leq$ 19%

Un taux d'élimination par un organe inférieur à 20% signifie une contribution non significative à l'élimination d'un médicament (Derendorf & Schmidt). **Donc pas de nécessité d'adaptation. Vrai: si un seul DM-CEC**

20 - 49% : i) Augmentation temporaire des doses, ii) Attention à l'effet d'un changement de filtre, iii) Chez l'adulte augmenter la dose de diafiltration durant l'administration du médicament, iv) voie de recherche: Présaturation du filtre (amikacine, Houzé et al IJAO 2025), v) TDM +++

$\geq$ 50%: Gentamicine-ST, Rifampicine-AV, Caspofungin-ST, Micafungin-AV: faible probabilité d'effet thérapeutique d'une augmentation de dose. Trouver une alternative thérapeutique.

Caspofungine & Ambisome et ST: 6 cas de preuve microbio d'inefficacité dont 5 avec décès (ANSM)

Références bibliographiques (1/3)

1. Amikacin (Kronfol, 1987; Tian, 2008; Tian, 2011)(Frédéric J. Baud et al. 2021; F. J. Baud, Houze, et al. 2020)
2. Anidulafungin (Kolbinger, 2018)
3. Apixaban (Andrews, 2021)
4. Caspofungin (Purohit, 2019) (F. J. Baud, Jullien, et al. 2020; Frédéric J. Baud, Jullien, et al. 2023)
5. Cefepime (Green et al. 2022)
6. Cefotaxime (Le Ven et al. 2023)
7. Ceftolozane (Chaijamorn, 2017)
8. Ciprofloxacin (Onichimowski, 2020; Onichimowski, 2021)
9. Clavulanate (Wan, 2019)
10. Dalbavancin (Vilay et al. 2010)
11. Etanercept (Fleming et al. 2009)
12. Fluconazole (Watt et al. 2017; F. J. Baud et al. 2021)

Références bibliographiques (2/3)

1. Gentamicin (Lam P, 2010; Onichimowski, 2020; Onichimowski, 2021; Tian, 2011)
2. Imipenem (Soo Min Jang et al. 2021)
3. Levofloxacin (Choi, 2004; Tian, 2006)
4. Linezolid (Shiraishi, 2012)
5. Liposomal amphotericin B (Purohit, 2019)
6. Meropenem (Purohit, 2019; Sime, 2018)(Jamal et al. 2015)
7. Micafungin (Watt et al. 2017)(F. J. Baud, Jullien, et al. 2020)
8. Netilmicin (Lam P, 2010)
9. Phenytoin (Kronfol, 1987)
10. Piperacillin (Economou, 2020; Purohit, 2019)(Jamal et al. 2015)
11. Potassium (Houze et al. 2020)
12. Relebactam (Soo Min Jang et al. 2021)
13. Rezafungin (S. M. Jang, Hough, et Mueller 2018)

Références bibliographiques (3/3)

1. Rifampicin (Roehr, 2015)
2. Tazobactam (Chaijamorn, 2017)
3. Tedizolid (Lewis, 2015)
4. Teicoplanin (Shiraishi, 2012) (duplication of the same results in another publication not indexed in PubMed by Menth et al 1992 (Menth, 1992))
5. Theophylline (Kronfol, 1987)
6. Ticarcillin (Economou, 2020) (Wan, 2019)
7. Tigecycline (Onichimowski, 2020; Onichimowski, 2021)
8. Tobramycin (Kronfol, 1987)(Frédéric J. Baud et al. 2021)
9. Vaborbactam (Sime, 2018)
10. Vancomycin (Onichimowski, 2020; Onichimowski, 2021; Tian, 2008; Shiraishi, 2012) (Quale et al. 1992)(Frédéric J. Baud, Houzé, et al. 2023) Voriconazole (Purohit, 2019)

Plan

- I. Classification des DM-CEC
- II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes
- III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO. Conséquences thérapeutiques
- IV. Résultats acquis. Conséquences thérapeutiques
- V. Perspectives
- VI. Conclusions

Perspectives

1. Dans toutes les études, l'exposition du filtre au médicament a été faite en mode bolus:

- Avantage: le filtre est d'emblée exposé à la concentration maximale
- Inconvénient: ne reflète pas le mode d'administration IV de nombreux médicaments perfusés sur 30 min, 1 à 2 h voire en continue.

⇒ Il faudrait faire des études en conditions réelles d'utilisation: **la séquestration augmente avec la durée de la perfusion.**

2. Les études in vitro n'étudient que la séquestration de la 1^{ère} dose.

⇒ **Séquestration pour les suivantes sur le même filtre?**

Perspectives

3. Il existe en fait 2 types de séquestration:

- La plus fréquente: Dose/concentration indépendante
- La plus rare: Dose/concentration dépendante: localisée dans le filtre

⇒ Les études de séquestration doivent définir le type de séquestration

4. La séquestration dépend du débit de diafiltration => risque particulier en pédiatrie. Modulé par la réduction de surface?

5) Rôle respectif des PVC plastifiés et des filtres: études NeckEpur en cours

6) Relations quantitatives structure-activité

7) Contre-mesures à la séquestration

Plan

- I. Classification des DM-CEC
- II. Rappel de pharmacocinétique in vitro et conséquences sur les méthodes
- III. Déterminants de la séquestration CKRT & ECMO. Conséquences thérapeutiques
- IV. Résultats acquis. Conséquences thérapeutiques
- V. Perspectives
- VI. Conclusions**

Article conseillé: Raffaeli et al :

Drug disposition and pharmacotherapy in neonatal ECMO: from fragmented data to integrated knowledge.

Frontiers in Pediatrics. 2019. DOI: 103389/fped2019.00360.

Avoid use of polyacrylonitrile membranes during continuous renal replacement therapy.

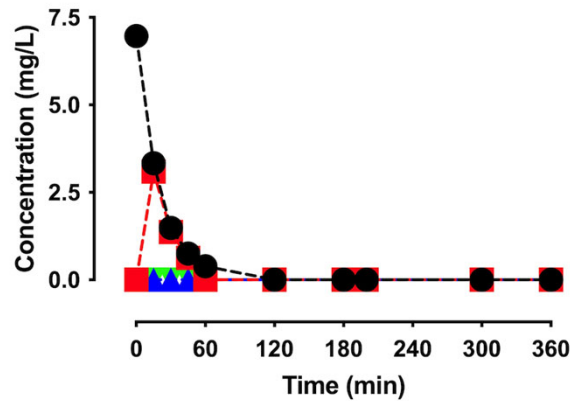
EMA & ANSM October 2025

... We would like to inform you of the following: In patients treated with caspofungin during continuous renal replacement therapy, the use of polyacrylonitrile-based membranes should be avoided. Cases describing caspofungin ineffectiveness in patients undergoing continuous renal replacement therapy using polyacrylonitrile filter membranes have been reported. The risk of antifungal treatment failure may lead to worsening of the systemic infection which may ultimately lead to death.

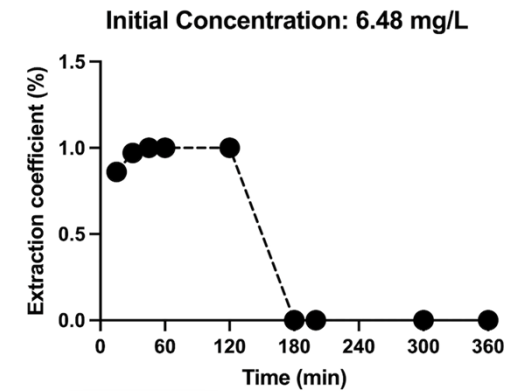
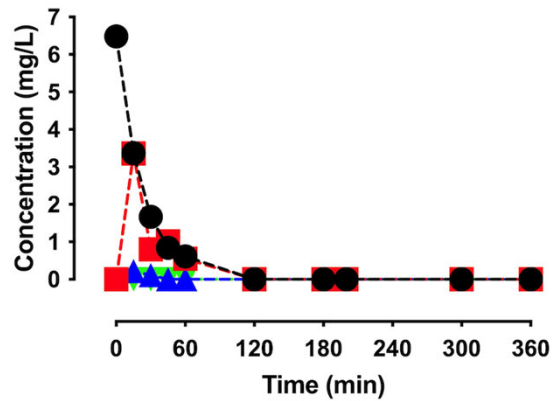
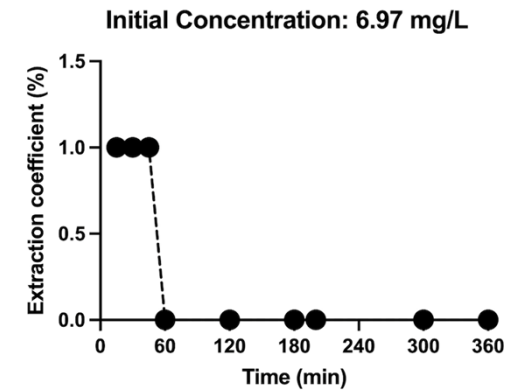
It is recommended to use an alternative extracorporeal membrane or an alternative Antifungal.

1. *Raphalen, J.-H., Marçais, A., Parize, P., Pilmis, B., Lillo-Lelouet, A., Lamhaut, L., & Baud, F. J. (2021). Is caspofungin efficient to treat invasive candidiasis requiring continuous veno-venous hemofiltration? A case report. Therapies, 76(5), 512–515.*
2. *Baud, F. J., Jullien, V., Secrétan, P.-H., Houzé, P., & Lamhaut, L. (2021). Are we correctly treating invasive candidiasis under continuous renal replacement therapy with echinocandins? Preliminary in vitro assessment. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine, 40(1), 100640.*
3. *Baud, F. J., Jullien, V., Desnos-Ollivier, M., Lamhaut, L., & Lortholary, O. (2023). Caspofungin sequestration in a polyacrylonitrile-derived filter: Increasing the dose does not mitigate sequestration. International Journal of Antimicrobial Agents, 62(6), 107007.*

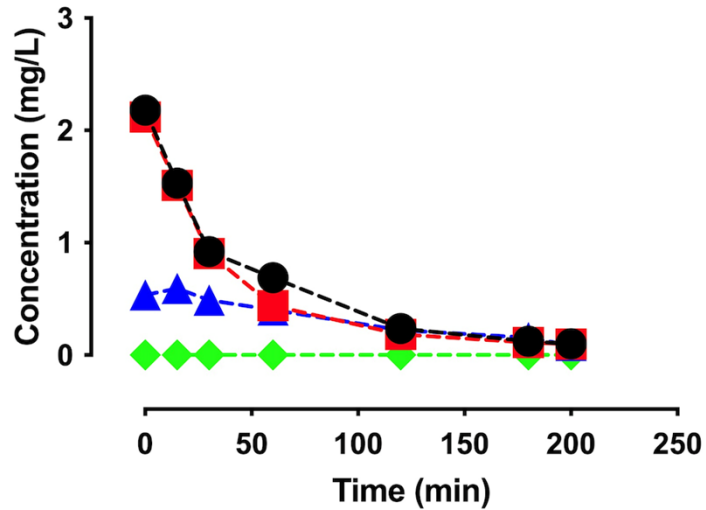
Quelle alternative? Micafungine et Polysulfone



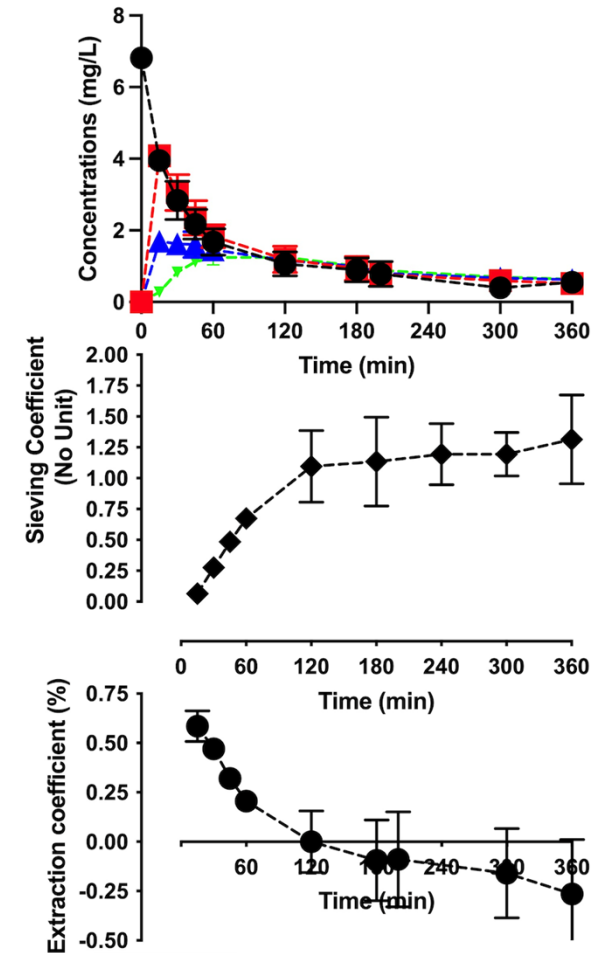
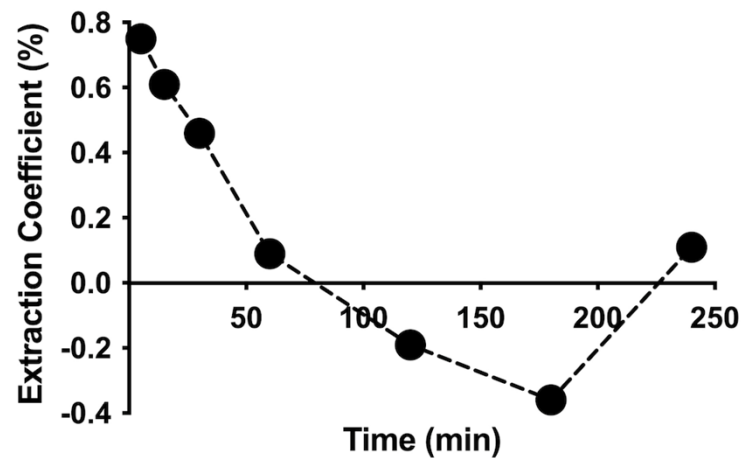
Micafungine et Filtre PS



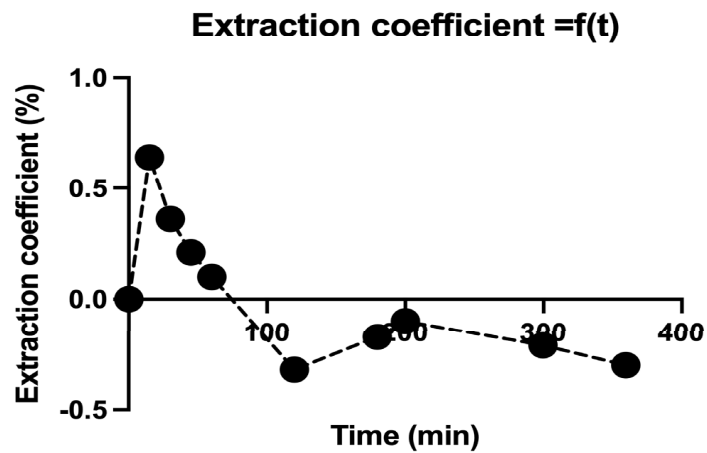
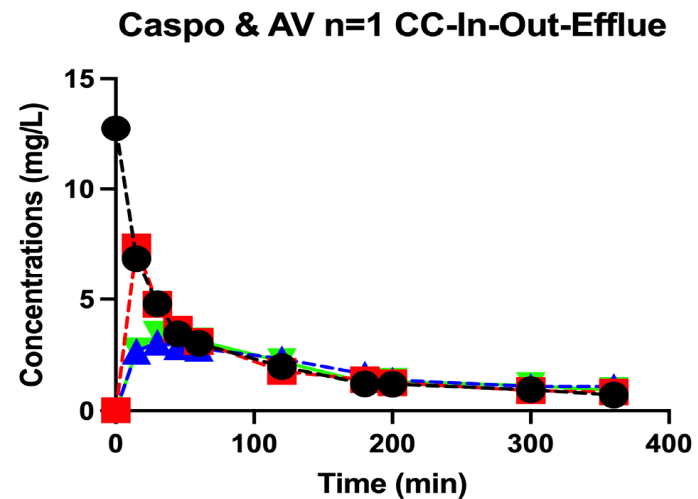
Quelle alternative? Micafungine et Polyacrylonitrile



Micafungine
Et
PAN



Quelle alternative? Caspofungine et filtre PS



Filtres de CRRT et Echinocandines

Quel profil d'utilisation?

Basée sur l'existence ou non d'un relargage avec méthode NeckEpur

	PAN	PS
Caspofungine	Eviter	Possible
Micafungine	Possible	Eviter
Anidulafungine	?	Eviter

Conclusion: exercice pratique (1/3)

Titre de l'article: « Antifungal Extraction by the Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit »

Watt et coll 2017

Composition chimique des constituants d'une ECMO associée à une CKRT

Component	Manufacturer	Model	Material
Oxygenator	Maquet	Adult/Pediatric Quadrox iD*	Polymethylpentane hollow fibers with Biolinet coating
Hemofilter	Sorin	DHF0.2	Polyethersulfone
Pump	Sorin	Revolution Centrifugal	Polycarbonate
Tubing	Sorin	Smart Tubing	Phosphorylcholine coated polyvinylchloride
Cannula	Medtronic	10 ft Biomedicus Arterial Cannula	Carmeda\$ coated polyurethane

Conclusion: exercice pratique (2/3)

Kevin M. Watt, et al

Antifungal Extraction by the ECMO Circuit

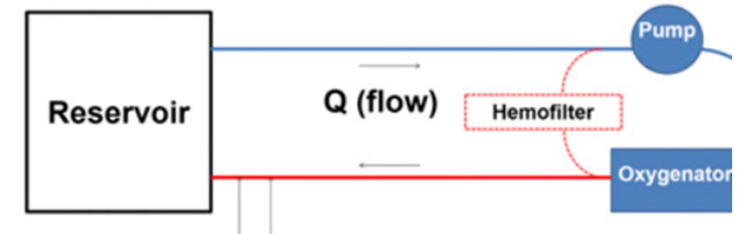
J Extra Corpor Technol. 2017;49:150–159

Données: une séquestration importante de la micafungine est observée dans le montage A mais ni dans B, ni dans C.

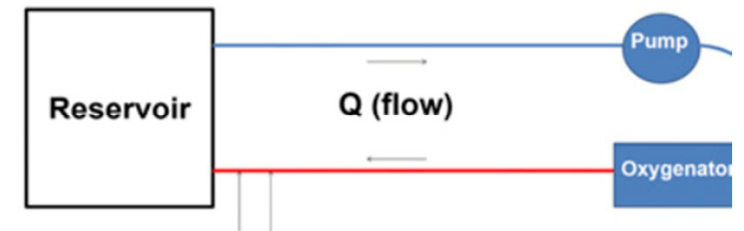
Le fluconazole n'est séquestré dans aucun montage

Question: où a lieu la séquestration de la micafungine?

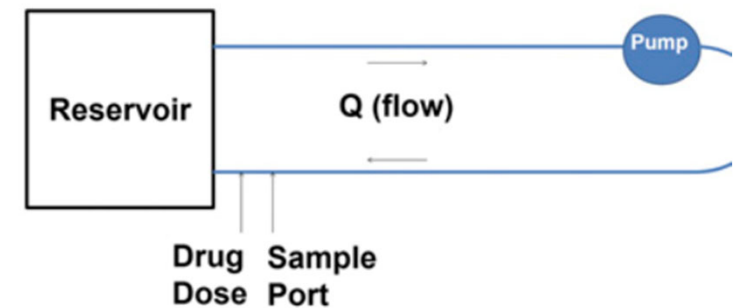
A Complete Circuit



B Oxygenator Circuit



C Pump Circuit



Conclusion: exercice pratique (3/3)

Kevin M. Watt, et al J Extra Corpor Technol. 2017;49:150–159

« Antifungal Extraction by the ECMO Circuit »

Données: une séquestration importante de la micafungine est observée dans le montage A, mais ni dans B, ni dans C.

Le fluconazole n'est séquestré dans aucun montage

Question: où a lieu la séquestration de la micafungine?

Dans l'hémofiltre et pas le circuit d'ECMO

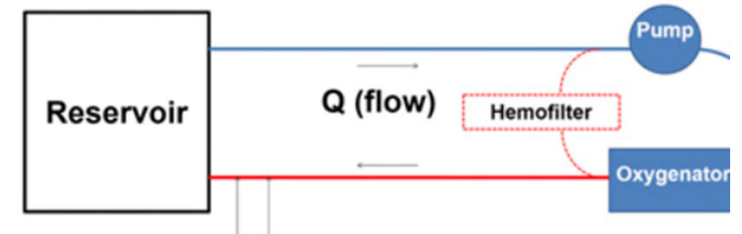
Discussion:

Dans 60% des ECMO, une EERC est associée à l'ECMO.

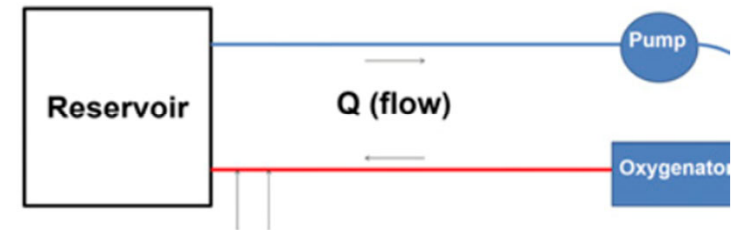
Dans les rapports de cas cliniques de séquestration, il faut impérativement préciser l'existence ou non d'une EERC

Le titre de l'article est erroné car il laisse penser que la séquestration a lieu dans le circuit d'ECMO alors que les auteurs démontrent qu'elle survient dans le circuit de L'EERC.

A Complete Circuit



B Oxygenator Circuit



C Pump Circuit

