
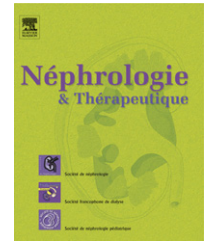




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE/MISE AU POINT

# Adaptation posologique des médicaments couramment utilisés en réanimation lors d'épuration extrarénale continue

*Drugs dosing in intensive care unit during continuous renal replacement therapy*

Vincent Bourquin, Belén Ponte, Patrick Saudan, Pierre-Yves Martin\*

Service de néphrologie, département de médecine interne, hôpitaux universitaires de Genève (HUG), 21, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève, Suisse

Reçu le 18 juin 2008 ; accepté le 17 février 2009

## MOTS CLÉS

Hémodialyse continue ;  
Soins intensifs ;  
Pharmacocinétique ;  
Adaptation posologique

**Résumé** L'adaptation posologique des médicaments en milieu de réanimation reste une gageure. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication classique d'un sepsis et participe au syndrome de défaillance multiviscérale. L'épuration extrarénale continue (EERC) reste largement utilisée comme technique de dialyse dans cette population de réanimation. De nombreux exemples dans la littérature montrent que le sepsis, l'IRA et les différentes méthodes d'EERC provoquent de profondes modifications de la pharmacocinétique des médicaments utilisés aux soins intensifs. L'importance de ces changements est dépendante des caractéristiques de la molécule utilisée (volume de distribution, liaison aux protéines, poids moléculaire, demi-vie plasmatique, clairance plasmatique), de celles du patient (volémie, clairance rénale résiduelle, efficacité de la perfusion tissulaire, insuffisance hépatique) et de la technique de substitution rénale (convection, diffusion, adsorption). Des recommandations pour l'adaptation posologique des médicaments qui correspondent à la situation d'un patient donné bénéficiant d'une certaine méthode d'EERC ne sont pas encore disponibles. Une bonne compréhension des méthodes d'EERC et de la pharmacocinétique est indispensable pour permettre une prescription individualisée et éviter le sous- ou le surdosage potentiellement toxique de médicaments ayant parfois un index thérapeutique étroit. La mesure de la concentration plasmatique de ces derniers – lorsqu'elle est possible – permet d'établir une relation entre le taux du médicament dans le sang et ses effets pharmacologiques, facilitant ainsi l'adaptation posologique.

© 2009 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Continuous renal

**Summary** Drug dosing in the intensive care unit can be challenging. Acute kidney injury (AKI) is a common complication of sepsis and a part of multiple organ dysfunction syndrome. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is increasingly used as dialysis therapy in this critically ill

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre-yves.martin@hcuge.ch (P.-Y. Martin).

replacement therapy;  
Intensive care unit;  
Pharmacokinetic;  
Dosing adjustment

population. Available data demonstrate that sepsis, AKI and different modalities of CRRT can profoundly change drugs pharmacokinetic. The severity of these changes depends on molecules characteristics (volume of distribution, plasma protein binding, molecular weight, plasma half-life, plasma clearance), patient itself (volemia, residual renal function, tissue perfusion, hepatic dysfunction) and modality of CRRT (diffusion, convection, adsorption). There are no available recommendations to adapt drug dosing in a given critically ill patient with a given modality of CRRT. It is necessary to fully understand the different methods of CRRT and drug pharmacokinetic to prescribe the appropriate dose and to avoid under or potentially toxic overdosing. Monitoring the plasma level of drug – when available – can establish a relation between the blood concentration and its effect; thus, facilitating drug dosing.

© 2009 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'épuration extrarénale continue (EERC) est une méthode largement utilisée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) en milieu de soins intensifs (SI). Elle présente plusieurs caractéristiques qui facilitent la prise en charge de tels patients. En permettant une filtration continue, elle compense la fonction glomérulaire déficiente d'une manière plus « physiologique » et peut être utilisée chez des patients avec une hémodynamique instable, notamment lors d'états hypotensifs. Cette méthode procure, en outre, une grande flexibilité dans les bilans liquidiens permettant d'obtenir des bilans fortement négatifs lors d'états hypovolémiques. Elle élargit ainsi la marge de manœuvre pour ce qui est des apports liquidiens, nutritionnels et médicamenteux. Cependant, l'IRA et l'EERC vont modifier la pharmacocinétique, nécessitant une adaptation de la prescription médicamenteuse habituelle (Tableaux 1 et 2). Pour les médicaments occasionnant des effets facilement mesurables, tels les amines vasopressives, les anticoagulants, les analgésiques ou les sédatifs, la possibilité d'un rétrocontrôle presque immédiat réduit les problèmes liés à l'adaptation de la posologie. En revanche, pour d'autres substances, en particulier les antibiotiques et les antiarythmiques, le prescripteur n'a aucun moyen simple de savoir rapidement si les doses administrées sont efficaces. L'adaptation médicamenteuse est souvent extrapolée à partir de l'expérience acquise en hémodialyse chronique. Nous allons revoir, dans cet article, les principes généraux de l'EERC, quelques concepts de pharmacocinétique et proposer une stratégie – ainsi que quelques recommandations – pour adapter la posologie des médicaments les plus utilisés en réanimation chez les patients nécessitant une EERC.

## Principes d'épuration extrarénale

Depuis les premiers essais de dialyse chez l'Homme dans les années 1940 par Kolff, les techniques d'épuration extrarénale se sont non seulement développées, mais aussi diversifiées au point de faire partie des techniques de routine en SI [1]. Après l'hémodialyse intermittente dérivée de l'expérience des néphrologues dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, des techniques continues plus adaptées aux particularités des patients en réanimation se sont développées sous l'impulsion de Kramer et al. [2–4]. Toutes utilisent une membrane semi-perméable et reposent sur des principes communs d'épuration en réalisant un

échange soit par convection soit par diffusion. Elles varient cependant considérablement en intensité et en durée [5]. Un aspect important de l'évolution de l'EERC aux SI ces dernières années est l'apparition de la définition d'une dose « adéquate » dans l'IRA. Ce concept a été proposé par Ronco et al. dans une étude qui a montré qu'une « dose » d'EERC d'au moins 35 ml/kg par heure améliorerait la survie [6]. Ce point a été confirmé par l'étude de Saudan et al. [7]. Ces données ont été récemment remises en question par l'étude ATN et l'étude de Tolwani et al. [8,9].

Tableau 1 Équations.

### Hémoiltration continue veineuse (CVVH)

En CVVH, le coefficient de partage (Shf) est le ratio de la concentration dans l'UF (Cuf) et de la concentration plasmatique (Cp). Comme celle-ci varie entre la concentration « artérielle » (Ca) avant la membrane et la concentration « veineuse » après la membrane, l'approximation de Colton-Henderson est souvent utilisée

$$1. \text{Shf} = 2\text{Cuf}/\text{Ca} + \text{Cv}$$

En pratique, Ca et Cv sont très proches, compte tenu que l'UF emporte autant d'eau plasmatique que de médicament à l'état libre.

$$2. \text{Ca} = \text{Cv} = \text{Cp}$$

$$3. \text{Shf} = \text{Cuf}/\text{Cp}$$

La clairance de filtration (Clhf) est alors égale au coefficient de partage (Shf) multiplié par le débit de l'UF (Duf)

$$4. \text{Clhf} = \text{Shf} \times \text{Duf}$$

### Hémodialyse continue veineuse (CVVHD)

En CVVHD, le coefficient de partage (Shd) est défini comme le rapport entre la concentration dans le dialysat (Chd) à la fin du filtre et la Cp, cela avec les mêmes réserves que pour CVVH (cf. équation 2)

La clairance de dialyse (Cl Hd) est égale à Shd multiplié par le débit de dialyse (Dhd)

$$5. \text{Cl Hd} = \text{Shd} \times \text{Dhd}$$

### Hémodiafiltration continue veineuse (CVVHDF)

En pratique, les deux processus sont le plus souvent combinés à des degrés divers. On définit un coefficient de partage pour CVVHDF (Shdf) décrivant le rapport entre le rapport entre la concentration dans l'UF/dialysat à la sortie du filtre (Chdf) et la Cp. CVVH et CVVHD ont tendance à se combiner de manière hypoaditive. Clhdf étant souvent inférieur à la somme de Clhf et Cl Hd

$$6. \text{Clhdf} = \text{Shdf} \times \text{Dhdf} < (\text{Shf} \times \text{Duf}) + (\text{Shd} \times \text{Dhd})$$

**Tableau 2** Facteurs influençant l'élimination d'un médicament [32].

En relation avec le patient de réanimation
Volémie
Clairance propre
Efficacité de la perfusion tissulaire
Présence d'une ou plusieurs insuffisances d'organe
Interactions médicamenteuses
En relation avec le médicament
Volume de distribution
Fraction liée aux protéines
Poids moléculaire
Charge ionique
Lipophilie
Demi-vie plasmatique
Coefficient de partage
En relation avec l'EERC
Type de dialyse
Membrane
Adsorption
Convection
Diffusion
Anticoagulation

### Convection

La convection permet un transfert d'eau plasmatique accompagné des solutés selon leur taille qui est induit par un gradient de pression. L'hémofiltration continue veineuse (CVVH) utilise ce principe. Le liquide ultrafiltré peut être analysé pour le dosage d'un médicament. L'épuration du médicament sera ici linéairement liée au volume d'UF (cf. équations 1 à 4 du [Tableau 1](#)).

### Diffusion

La diffusion est un échange osmolaire avec un liquide de dialyse approprié, dépendant surtout du gradient de concentration et de phénomènes électrochimiques. Le gradient de concentration est maintenu grâce à la circulation à contre-courant du dialysat dont le débit pourra être réglé pour optimiser la diffusion. Les petites molécules diffusent facilement alors que les plus grosses (> 2000 Da) sont surtout éliminées par convection. Les deux principes peuvent être associés de façon variable pour évaluer la clairance médicamenteuse (cf. équations 5 et 6 du [Tableau 1](#)).

### Adsorption

L'adsorption permet l'élimination de certaines molécules par adhésion au filtre. Elle dépend du type de membrane utilisée et ne dure que quelques heures, temps nécessaire à la membrane pour être saturée. La clairance des aminoglycosides semble affectée par ce mécanisme, ce qui ne semble pas le cas pour les autres médicaments [10].

### Membrane

Trois types de membranes, avec différents coefficients de partage, sont utilisés en EERC : les membranes en polysulfone,

en polyamide et celles en polyacrylonitrile. Les radicaux méthylsulfonates se trouvant à la surface des membranes en polyacrylonitrile (AN69) leur confèrent une forte électro-négativité. Cela a entraîné des problèmes avec des réactions d'hypersensibilité suite à la génération de kinines en présence d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et une activation de la cascade de la coagulation. La neutralisation de cette électro-négativité en recouvrant la membrane d'une couche de poly-éthylénimine a permis de résoudre ce problème (AN69 ST). Ces membranes synthétiques sont toutes biocompatibles et vont se différencier par leur surface et leur coefficient de perméabilité hydraulique. De nombreux services de SI favorisent l'utilisation de membranes à haut-flux avec un coefficient de perméabilité élevé (*high cut-off hemofilters*) dans le but d'augmenter la clairance des médiateurs de l'inflammation.

### Concepts de pharmacocinétique [11]

#### Poids moléculaire

La plupart des médicaments ont un poids moléculaire (PM) allant jusqu'à 500 Da. Cependant, des molécules, de PM plus élevé comme la vancomycine (PM de 1448 Da), passent facilement à travers les membranes à haut-flux, dont les pores sont plus grands (de 20 000–30 000 Da), utilisées en dialyse continue. En raison de la taille de ces pores, seules les substances non liées aux protéines vont pouvoir passer à travers la membrane.

#### Liaison aux protéines

Si un médicament a une forte liaison aux protéines (par exemple, l'amiodarone a une liaison aux protéines de 94 %, soit une fraction libre de 0,06), il n'y a pas d'élimination significative de la substance par dialyse continue. En effet, on considère que lorsque la liaison aux protéines est supérieure à 80 %, la plus grande partie de la dose administrée du médicament ne semble pas être éliminée ni par la diffusion ou la convection. Ainsi seules les molécules non liées aux protéines sont dialysables. À noter que la fraction libre peut être augmentée par l'hyperbilirubinémie, l'hémodilution, l'acidose, l'héparine, la saturation des sites, certains dialysats eux-mêmes ou abaissée par les acides gras libres [12].

La charge électrique des médicaments intervient également sur la clairance des médicaments par l'EERC, selon le principe de Gibbs-Donnan. Les molécules polycationiques comme la gentamicine sont retenues partiellement par les charges négatives de l'albumine. Cela explique que le coefficient de partage d'une molécule cationique (0,81) soit légèrement inférieur à celui qu'on attendrait selon sa fraction libre dans le plasma (0,95). Au contraire, les molécules chargées négativement, comme certaines céphalosporines, seront plus facilement épurées que ne le laisserait supposer leur fraction libre.

#### Volume de distribution

Le volume de distribution ( $V_d$ ) est le volume fictif, exprimé en litre ou en litre par kilogramme, dans lequel se distribue le médicament en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne

soit identique à celle du plasma. Un grand  $V_d$  est arbitrairement défini comme étant supérieur à 0,7 l/kg, indiquant que le médicament est fortement lié aux tissus. Si le  $V_d$  est important, la plupart de la dose administrée du médicament n'est pas accessible au circuit extracorporel et ne peut être éliminé. Même si le coefficient de partage est de 1, l'élimination est négligeable car la plupart de la dose administrée du médicament reste liée aux tissus. Parmi les facteurs influençant l'élimination par EERC, le  $V_d$  est le plus important, suivi de la liaison aux protéines et finalement du PM [13].

### Coefficient de partage [14,15]

La capacité d'une substance à traverser la membrane est exprimée par le coefficient de partage ( $S$  comme *sieving*). Il s'agit du rapport entre la concentration d'une substance dans l'ultrafiltrat et sa concentration dans le plasma.  $S$  varie de 0 (aucun passage) à 1 (passage total).  $S$  varie selon le PM du médicament, la fraction libre, la charge électrique et le type de membrane. Il est parfois supérieur à 1 par l'effet Gibbs-Donnan. Il change également selon le degré de colmatage de la membrane.  $S$  est en principe constant pour un même produit, sauf pour les grosses molécules où il augmente en fonction de la pression transmembranaire. La fraction libre n'a pas le temps de varier durant le passage dans le filtre. Il existe ainsi une bonne relation entre la fraction libre d'un médicament et le coefficient de partage.

### Demi-vie plasmatique

La demi-vie plasmatique d'un médicament ( $T_{1/2}$ ) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La connaissance de la  $T_{1/2}$  permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prise journalière) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée. Typiquement, un plateau de concentration est obtenu après environ trois à quatre  $T_{1/2}$ . Après l'arrêt de l'administration d'un médicament, il faut attendre cinq  $T_{1/2}$  pour avoir une élimination de 97 %.

### Clairance plasmatique

La clairance est la fraction d'un volume théorique complètement épuré d'une substance donnée (médicament par exemple) par unité de temps. La clairance totale permettant l'adaptation posologique d'un médicament est la somme de la clairance propre du patient (somme des clairances hépatique, pulmonaire, rénale résiduelle, etc.) et de la clairance de l'EERC. La clairance de l'EERC est considérée comme cliniquement significative si sa clairance dépasse 25 % de la clairance totale [12].

En modèle convectif, la clairance du système est calculée en fonction du coefficient de partage et du débit d'ultrafiltrat. L'épuration d'un médicament est linéairement liée au gradient de pression transmembranaire et dépend également du débit sanguin.

En modèle diffusif, la clairance est calculée en fonction du débit de dialysat et de la concentration du dialysat. L'épuration sera ici liée en pratique au débit du dialysat et non au débit sanguin [12].

En CVVH, le débit d'ultrafiltrat est habituellement entre 30 à 45 ml par minute, mais peut varier considérablement [6]. Ce débit correspond à un taux de filtration glomérulaire (GFR) similaire. Si la dialyse continue est ajoutée (CVVHDF), la composante de diffusion peut ajouter encore 10 à 20 ml par minute de clairance du médicament, en fonction du débit du dialysat et de la membrane. L'EERC peut donc correspondre à une clairance du médicament de 10 à 50 ml par minute, en fonction du débit sanguin, de la membrane et de l'utilisation d'un dialysat. Pour les médicaments pour lesquels il n'existe pas de données cliniques quant à l'adaptation de la posologie lors d'EERC, les doses sont calculées pour un GFR entre 10 et 50 ml par minute [16].

## Stratégies d'adaptation posologique

### Introduction

Après avoir revu les principes généraux d'EERC et quelques concepts de pharmacocinétique, nous allons essayer de définir un cadre de prescription pour les principaux médicaments utilisés lors d'EERC dans un service de SI. De nombreux modèles mathématiques ont été développés et l'évaluation de leurs performances demanderait d'étudier un grand collectif de malade, ce qui n'a pas encore été réalisé [11,17–21]. Ils sont par ailleurs souvent difficilement applicables dans la pratique quotidienne d'un service de réanimation [16]. C'est pourquoi, nous nous sommes concentrés sur des notions essentielles à propos de certaines classes médicamenteuses et proposons des recommandations pratiques sur l'adaptation d'une quarantaine de médicaments couramment utilisés en réanimation (Tableaux 3 et 4). Il faut rappeler ici que le dosage systématique est la meilleure méthode pour contrôler et adapter la posologie des médicaments. On y aura recours en cas de doute ou avec les médicaments ayant un index thérapeutique étroit (aminoglycosides, vancomycine, etc.).

### Exemples de calcul

La méthode de calcul la plus simple a été proposée par Golper et al. [22]. Elle consiste à évaluer la quantité du médicament qui est éliminée par jour, puis à majorer d'autant la dose administrée. On peut également procéder en déterminant la concentration plasmatique du médicament à l'état stationnaire, en évaluant le coefficient de partage du médicament ( $S$ ) selon les données de la littérature et en mesurant le débit d'UF. On peut alors évaluer la quantité éliminée par la formule :

$$\text{quantité éliminée} = \text{concentration sérique (mg/l)} \times S \times \text{UF (ml par heure)}.$$

**Tableau 3** Médicaments ne nécessitant pas d'adaptation posologique lors d'EERC.

Analgésique et sédatif : fentanyl, propofol
Antiarythmiques : amiodarone, labétalol, métoprolol
Antibiotiques : amphotéricine B, capsosungine, ceftriaxone, clindamycine, erythromycine, itraconazole, linezolid, metronidazole, moxifloxacine, voriconazole (voie per os)

**Tableau 4** Adaptation posologique des médicaments lors d'EERT [13,34,33].

Médicaments	Volume distribution (l/kg)	Liaison protéine (%)	Coefficient partage	Poids moléculaire (PM) (Da)	Demi-vie plasmatique (normal) (h)	Demi-vie plasmatique (IRT) (h)	Méthode dosage	Dosage EERC dosage/intervalle
Aciclovir	0,7	10	0,9	225	3	20	D & I	5 mg/kg 1 × par jour (en cas d'encéphalite herpétique la dose doit être augmentée à 7,5 mg/kg 1 × par jour)
Amikacine	0,22–0,29	10	0,9	585	2,0–3,0	17–150	I	15 mg/kg 1 × par jour à 1 × par 3 jours (adaptation en fonction du taux sérique)
Amoxicilline	0,26	15–25	?	365	1	5,0–20	D & I	1 g 2 × par jour
Aténolol	1,1	3	?	?	?	?	D	12,5–50 mg 1 × par jour (adaptation en fonction de la réponse clinique)
Céfazoline	0,13–0,22	80	0,13–0,22	454	2	40–70	I	1–2 g 2 × par jour
Céfépime	0,3	16	0,71	480	4,6	8,1	D & I	1–2 g 2 × par jour
Ceftazidime	0,18–0,31	10	0,28	546	2	13–25	I	1–2 g 2 × par jour ou 2 g dose de charge, puis 3 g par jour en infusion continue
Ciprofloxacine	2,5	30	0,8	331	4,4	8,7	D & I	400 mg par jour
Clarithromycine	2–4	70	?	?	?	?	D	250–500 mg 2 × par jour
Fluconazole	0,7	12	?	306	37	100	D	200–400 mg 1 × par jour (voire 800 mg en cas d'infections très graves)
Ganciclovir	0,47	1–2	0,9	256	3	30	D & I	2,5 mg/kg de dose de charge, puis 1,25 mg/kg 1 × par jour (adaptation en fonction du taux sérique)
Gentamicine	0,23–0,26	5	0,81	477	2,0–3,0	20–60	I	5–7 mg/kg 1 × par jour à 1 × par 3 jours (adaptation en fonction du taux sérique)
Imipénem	0,17–0,3	20	1	299	1	4	D	500 mg 3 × par jour (en cas de résistance intermédiaire [CMI > 4] ad 500 mg 4 × par jour)
Lévofloxacine	1,1–1,5	20	0,8	361	6,3	76	D & I	500 mg de dose de charge, puis 250 mg 1 × par jour
Méropénem	0,35	2	?	383	1	7	I	1–2 g 2 × par jour
Pipéracilline/tazobactam	0,3	1	0,7	516	1	3,0–5,1	I	2,25 g 3 × par jour (en cas d'infection à germe résistant comme <i>P. aeruginosa</i> 3,375 g 3 × par jour)
trimétoprime	1,0–2,2	30–50	0,9	290	11	20–50	D & I	100–200 mg 2 × par jour
Vancomycine	0,47	55	0,8	?	6	200–250	I	1 g 1 × par jour à 1 × par 4 jours (taux résiduel ciblé à 10–15 mg/l est recommandé. Des taux résiduels plus élevés [jusqu'à 20 mg/l] sont fortement recommandés dans certains cas [p.e., méningite, pneumonie, ostéite]. Dans ces cas, une perfusion de vancomycine en continu est préférable)

l/kg : litre par kilogramme ; Da : Dalton ; h : heure ; IRT : insuffisance rénale terminale ; EERC : épuration extrarénale continue ; D : dosage ; I : intervalle ; GFR : taux filtration glomérulaire ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; ad : jusqu'à ; p.e : par exemple.



En pratique quotidienne, il est cependant difficile de doser chaque médicament dans le sang et l'UF, d'attendre trois à quatre demi-vies pour atteindre un état stationnaire et de faire la littérature pour déterminer le coefficient de partage de chaque molécule avant de déterminer la dose à prescrire.

### Dose de charge

Le but d'une dose de charge est d'obtenir rapidement une concentration plasmatique thérapeutique. Elle ne doit pas être différente de celle préconisée dans la population générale. Elle ne dépend que du  $V_d$  de la molécule (qui dépend de la volémie du patient) selon la formule suivante :

$$\text{dose de charge (mg)} = \text{concentration souhaitée (mg/l)} \times V_d \text{ (l)}.$$

Le  $V_d$  des patients de réanimation est très souvent augmenté, ce qui conduit à un risque de sous-estimation de la dose de charge.

### Dose d'entretien

Après la dose initiale, il faut continuer avec une dose de maintien pour garder une concentration plasmatique stable (*steady state*). En général, deux méthodes sont utilisées pour adapter la dose de maintien ; soit en augmentant l'intervalle entre les prises, soit en diminuant la dose. Ces deux méthodes peuvent être utilisées seules ou en combinaison.

### Algorithme de prise en charge

Nous proposons la démarche pragmatique suivante pour la prescription de médicaments lors d'EERC :

- en premier lieu, il est important de vérifier l'indication au traitement en tenant compte du rapport bénéfice/risque du médicament ;
- les traitements à marge thérapeutique large et les traitements essentiellement éliminés par voie non rénale sont privilégiés (Tableau 3) ;
- l'estimation de la clairance par EERC ( $V_d$ , fraction libre, PM) du médicament est faite et est significative si celle-ci est de plus de 25 % de la clairance corporelle totale ;
- le schéma posologique standard est adapté selon les données de la littérature et les ouvrages de référence (Tableau 4). L'adaptation se fait ensuite en fonction du dosage plasmatique, si celui-ci est disponible, en modifiant la dose et/ou l'intervalle ;
- malgré toutes ces mesures, la surveillance du patient reste prioritaire, en raison des risques de toxicité. Les effets indésirables propres à chaque substance seront recherchés.

### Quelques considérations supplémentaires sur les médicaments couramment utilisés en réanimation

#### Amines

La dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline, malgré leur faible PM, leur hydrophilie et leur faible liaison protéique

semblent être éliminées en quantité faible. Environ 0,05 % des doses administrées franchissent le filtre [23]. Des adaptations de doses ne s'imposent donc pas. Il est très peu probable que les hypotensions observées en début d'EERC soient attribuables à cette élimination. Elles sont plus probablement le fait d'une baisse de la résistance totale induite par le circuit extracorporel et d'une déplétion volémique rapide et non compensée chez des patients dont l'état hémodynamique est précaire.

#### Analgésiques et sédatifs

La morphine doit être évitée en raison de l'accumulation de ses métabolites en cas d'insuffisance rénale et particulièrement de la morphine-6-glucuronide qui a un effet dépresseur au niveau du système nerveux central. Celle-ci peut se lier au récepteur  $\mu_2$  et induire une dépression respiratoire [24].

Le fentanyl peut s'utiliser chez le patient avec insuffisance rénale. Il possède une forte liaison aux protéines et un important  $V_d$ , ce qui le rend non dialysable [25,26].

La buprénorphine peut également s'utiliser en cas d'insuffisance rénale car son métabolisme est essentiellement hépatique et elle ne s'accumule pas. Elle n'est pas dialysée et il n'est pas nécessaire d'adapter les doses durant une EERC.

Le midazolam est pratiquement entièrement éliminé par biotransformation. Le principal métabolite du midazolam est le 1-hydroxy-midazolam qui est généralement inactif, rapidement excrété dans les urines. Son accumulation en cas d'insuffisance rénale peut toutefois provoquer une sédation prolongée. Alors que le midazolam n'est pas dialysé, il semble que son principal métabolite le soit [27]. Le propofol n'a pas besoin d'adaptation posologique [28]. Pour ces deux médicaments, on procédera par titrage afin d'obtenir la dose la plus basse permettant une sédation adéquate et ainsi prévenir une accumulation.

#### Antiarythmiques

L'utilisation d'un médicament antiarythmique chez un patient avec une EERC impose une certaine prudence. En effet, la toxicité de celui-ci peut se manifester par l'arythmie qu'il est censé corriger témoignant d'une toxicité retardée. Une augmentation inappropriée de l'antiarythmique peut ainsi être fatale. Le monitoring d'autres signes de toxicité (allongement de l'intervalle QT, élargissement du QRS, etc.) est essentiel pour un diagnostic correct.

#### Anticoagulants

L'héparine non fractionnée chargée négativement a un PM trop élevé pour être ultrafiltrable. Elle reste donc le premier choix en EERC car son maniement n'est pas modifié par la technique. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. En EERC, l'élimination est minime et l'activité anti-Xa mesurée dans l'ultrafiltrat reste à l'état de traces avec les filtres actuels [29]. Des risques d'accumulation restent donc présents lors de l'utilisation des HBPM. Le fondaparinux s'accumule en cas d'insuffisance rénale et semble être éliminé par les membranes à haut-flux [30]. Lors d'anticoagulation au citrate, 20 à 40 % des complexes citrate-calcium sont éliminés dans

l'ultrafiltrat, ce qui fait qu'une partie du citrate va passer dans le sang du patient [31].

### Antibiotiques [32–34]

La pharmacocinétique de bon nombre d'antibiotiques a été étudiée lors d'EERC. Les paramètres obtenus ne sont qu'indicatifs et doivent être considérés dans les conditions de l'étude dans laquelle ils ont été mesurés (dose de dialyse, type de membrane, etc.).

### Bêtalactamines

Les bêtalactamines ont un effet bactéricide dépendant du temps durant lequel le taux tissulaire est au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Pour les pénicillines, le  $V_d$  est faible et la fixation aux protéines variable. Elles sont principalement éliminées par le rein. L'adaptation posologique est donc nécessaire, mais une erreur par dosage insuffisant aura plus de conséquences (sous traitement) qu'une erreur par surdosage en raison d'un index thérapeutique large.

Pour les céphalosporines, l'excrétion rénale contribue significativement à leur élimination (sauf pour la ceftriaxone, excrétée par la bile). Chez les patients gravement malades, un surdosage est habituellement préférable étant donné l'index thérapeutique large et l'imprécision concernant la pharmacocinétique. Des cas d'encéphalopathie lors d'insuffisance rénale ont été décrits avec cette classe d'antibiotique [35].

Pour les carbapénèmes, l'imipénème est métabolisé au niveau rénal par une enzyme qui est inhibée par la cilastine. Les deux médicaments s'accumulent en cas d'insuffisance rénale, particulièrement la cilastine [34,36–40].

### Quinolones

La plupart des études ont montré un effet modeste de l'EERC sur l'élimination des quinolones et cela en raison d'un important  $V_d$ , d'une forte liaison aux protéines et d'une clairance hépatique [41–44].

### Aminoglycosides

Les aminoglycosides ont une place cruciale dans la prise en charge précoce des patients avec un état de choc septique du fait de leur bactéricidie. Ces derniers ont une marge thérapeutique très étroite et sont éliminés principalement par les reins. Le pic de concentration plasmatique détermine leur pouvoir bactéricide et l'aire sous la courbe, la toxicité. Le  $V_d$  peut être largement augmenté chez un patient de réanimation et une dose de charge devra être prescrite en conséquence afin d'assurer une concentration maximale suffisante et avoir l'effet bactéricide escompté. La vitesse d'élimination est diminuée par l'insuffisance rénale et semble peu influencée par l'EERC, contrairement à l'hémodialyse conventionnelle qui permet une clairance significative des aminoglycosides. Le suivi du taux plasmatique est donc essentiel pour déterminer la bonne dose. L'intervalle entre les doses variera d'une fois par jour à une fois par deux jours ou plus en sachant que plus on allonge l'intervalle, plus on risque de perdre l'effet bactéricide.

### Antifongiques [45,46]

Plus de 80 % du fluconazole est éliminé par les reins et s'accumule en cas d'insuffisance rénale [47]. L'EERC permet d'augmenter la clairance du fluconazole qui peut être même supérieure à celle d'une fonction rénale normale [48].

L'itraconazole et le voriconazole sont disponibles par voie entérale et parentérale. La formulation parentérale est solubilisée par un diluant qui s'accumule en cas d'insuffisance rénale. L'utilisation parentérale de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée en cas d'EERC. La dose entérale en revanche peut se donner sans ajustement [49].

### Antiviraux [50,51]

L'aciclovir est éliminé par le rein et a un index thérapeutique étroit chez les patients avec une insuffisance rénale. C'est une petite molécule, peu liée aux protéines et qui est éliminée par l'EERC [50].

### Stéroïdes

Lors d'EERC, le cortisol ne se retrouve qu'en très faible quantité dans le liquide d'ultrafiltrat [23]. Les doses de stéroïdes n'ont donc pas besoin d'être augmentées en cas d'EERC.

### Conclusion

Un dosage médicamenteux approprié est essentiel dans la prise en charge des patients de réanimation avec insuffisance rénale nécessitant un traitement dialytique continu. L'élaboration d'une stratégie d'adaptation posologique pourrait même jouer un rôle important dans la diminution de la morbidité et de la mortalité élevées en milieu de SI. De nombreux exemples tirés de la littérature montrent que le sepsis, l'IRA et les différentes méthodes d'EERC provoquent de profondes modifications de la pharmacocinétique des médicaments utilisés aux SI. L'importance de ces changements dépend de la molécule utilisée, du patient et de la technique de substitution rénale. Des recommandations et des modèles mathématiques existent pour aider à l'ajustement posologique, mais il faut en reconnaître les limitations.

Une bonne compréhension des méthodes d'EERC et de la pharmacocinétique permet une prescription individualisée. Cela diminue les risques de sous-dosage entraînant une perte d'efficacité ou de surdosage potentiellement toxique de médicaments à index thérapeutique parfois étroit.

Enfin, de nouvelles techniques d'EERC à haut volume – plus de 70 ml/kg par heure – pour la prise en charge du choc septique font leur apparition [52–54]. Ces techniques ont le potentiel d'augmenter l'élimination de nombreux médicaments éliminés par voie rénale en comparaison de l'EERC à bas volume. En l'absence de recommandations basées sur des études de pharmacocinétiques dans ces conditions, nous recommandons d'augmenter la posologie des antibiotiques à faible toxicité à la dose correspondant à une clairance entre 10 et 50 ml par minute et de recourir à des dosages plasmatiques fréquents pour les médicaments avec une marge thérapeutique étroite.

## Conflits d'intérêts

Aucun.

## Références

- [1] Nosé Y. Inventor for life: Pim Kolff. *Artif Organs* 2007;31:663–4.
- [2] Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121–2.
- [3] Kramer P, Wigger W, Matthaei D, et al. Clinical experience with continuously monitored fluid balance in automatic hemofiltration. *Artif Organs* 1978;2:147–9.
- [4] Paganini EP, Nakamoto S. Continuous slow ultrafiltration in oliguric acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:201–4.
- [5] John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 2007;132:1379–88.
- [6] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26–30.
- [7] Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312–7.
- [8] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.
- [9] Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1233–8.
- [10] Kronfol NO, Lau AH, Barakat MM. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. *ASAIO Trans* 1987;33:300–3.
- [11] Keller F, Giehl M, Frankewitsch T, et al. Pharmacokinetics and drug dosage adjustment to renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1516–20.
- [12] Bastien O, Bouliou R. Médicaments et épuration extrarénale. Conférence d'actualisation 1997.
- [13] Aronoff GR, Benett WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure. *American College of Physician*; 2007.
- [14] Colton CK, Henderson LW, Ford CA, et al. Kinetics of hemodiafiltration. I. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter. *J Lab Clin Med* 1975;85:355–71.
- [15] Henderson LW, Colton CK, Ford CA. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med* 1975;85:372–91.
- [16] Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, et al. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006;32:2013–9.
- [17] Keller F, Böhler J, Czock D, et al. Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. *Kidney Int* 1999;72:S29–31.
- [18] Keller E. Pharmacokinetics during continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs* 1996;19:113–7.
- [19] Hudson JQ, Comstock TJ, Feldman GM. Evaluation of an in vitro dialysis system to predict drug removal. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:400–5.
- [20] Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int* 1999;S24–8.
- [21] Buclin T, Robatel C, Biollaz J. Prescription médicamenteuse lors d'épuration extrarénale continue : bases pharmacocinétique, revue de la littérature et validation d'une approche prédictive simple. *Reanim Urg* 1998;7:232–52.
- [22] Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA, et al. Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: theory and clinical observations. *Int J Artif Organs* 1985;8:307–12.
- [23] Bellomo R, McGrath B, Boyce N. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on hormone and catecholamine clearance in critically ill patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 1994;22:833–7.
- [24] Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:497–504.
- [25] Bastani B, Jamal JA. Removal of morphine but not fentanyl during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2802–4.
- [26] Joh J, Sila MK, Bastani B. Nondialyzability of fentanyl with high-efficiency and high-flux membranes. *Anesth Analg* 1998;86:447.
- [27] Bolon M, Bastien O, Flamens C, et al. Midazolam disposition in patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2001;41:959–62.
- [28] Nathan N, Debord J, Narcisse F, et al. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Belg* 1993;44:77–85.
- [29] Singer M, McNally T, Scream G, et al. Heparin clearance during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 1994;20:212–5.
- [30] Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, et al. Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:198–203.
- [31] Monchi Thebert. Anticoagulation for acute renal replacement therapy. *Reanimation* 2005;14:551–8.
- [32] Jaumain H, Clapson D, Allavéna M, et al. Pharmacocinétique des anti-infectieux en hémodiafiltration continue. *Presse Med* 1998;27:1536–44.
- [33] Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol* 2007;67:267–84.
- [34] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:1159–66.
- [35] Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:966–70.
- [36] Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2421–8.
- [37] Valtonen M, Tiula E, Backman JT, et al. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:701–4.
- [38] Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, et al. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:881–5.
- [39] Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1557–60.
- [40] van der Werf TS, Mulder PO, Zijlstra JG, et al. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). *Intensive Care Med* 1997;23:873–7.
- [41] Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2001;27:665–72.
- [42] Czock D, Hüsig-Linde C, Langhoff A, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1263–8.



- [43] Malone RS, Fish DN, Abraham E, et al. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2949–54.
- [44] Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:780–4.
- [45] Bellmann R, Egger P, Djanani A, et al. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:80–3.
- [46] Bellmann R, Egger P, Gritsch W, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:671–81.
- [47] Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effect of continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:695–700.
- [48] Muhl E, Martens T, Iven H, et al. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:671–8.
- [49] Robatel C, Rusca M, Padoin C, et al. Disposition of voriconazole during continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) in a single patient. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:269–70.
- [50] Bleyzac N, Barou P, Massenavette B, et al. Assessment of acyclovir intraindividual pharmacokinetic variability during continuous hemofiltration, continuous hemodiafiltration, and continuous hemodialysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:520–5.
- [51] Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Pharmacokinetics and clearance of ganciclovir during continuous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1998;26:184–7.
- [52] Brendolan A, D’Intini V, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2004;27:398–403.
- [53] Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs* 2003;27:808–14.
- [54] Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003;27:792–801.