

Introduction aux thérapies continues de remplacement rénal et principes d'ajustement des posologies des médicaments

Anne Julie Frenette, David Williamson

Résumé

Objectif : Le présent article vise à introduire les notions de base sur les thérapies continues de remplacement rénal et propose des méthodes d'ajustement posologique des médicaments.

Source des données : Une revue de littérature a été effectuée à l'aide de Pubmed (2004) en employant les mots « hémofiltration, antibiotique, soins intensifs, clairance ».

Sélection des études et extraction des données : Toutes les études concernant l'ajustement des antibiotiques cités dans l'article ont été revues et l'information pertinente concernant les thérapies continues de remplacement rénal a été incluse.

Analyse des données : L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente chez les patients de soins critiques. L'hémofiltration est de plus en plus souvent utilisée. Cependant, peu de données complètes sur l'ajustement des médicaments avec cette technique sont disponibles dans la littérature.

Conclusion : Les données publiées dans la littérature ne peuvent être extrapolées. L'ajustement de la posologie des médicaments doit être individualisé. Le choix de la méthode d'ajustement relève du jugement clinique.

Mots clés : Thérapie continue de remplacement rénal, ajustement des posologies, insuffisance rénale aiguë, pharmacocinétique, soins critiques

Introduction

Dans un contexte de soins critiques, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) demeure l'une des complications les plus fréquemment rencontrées¹. La dialyse conventionnelle intermittente a été pendant longtemps une thérapie de choix pour le traitement des complications de l'IRA. Au cours des deux dernières décennies, d'autres modalités de remplacement rénal ont été mises au point (Tableau I)².

Tableau I : Modalités de thérapies continues de remplacement rénal

SCUF – Slow Continuous Ultrafiltration (Ultrafiltration lente en continu)
CAVH – Continuous Arteriovenous Hemofiltration (Hémofiltration artérioveineuse en continu)
CVVH – Continuous Venovenous Hemofiltration (Hémofiltration veno-veineuse en continu)
CVVHDF – Continuous Venovenous Hemodiafiltration (Hémodiafiltration veno-veineuse en continu)

Ces nouvelles modalités sont différentes en plusieurs points de la dialyse conventionnelle. Entre autres, notons l'aspect continu de l'hémofiltration, le type de filtre utilisé, les solutions de dialyse et donc de l'ajustement posologique des médicaments. Les thérapies continues de remplacement rénal (TCRR) sont de plus en plus utilisées dans les unités de soins intensifs, car elles offrent un meilleur contrôle de la volémie, des électrolytes, de l'équilibre acide-base et de l'hémodynamie³.

Les patients admis aux soins intensifs et qui développent une insuffisance rénale sont aussi souvent affligés de défaillances organiques autres (hépatique, cardiaque, etc.), d'infections graves ou d'autres conditions qui demandent des traitements pharmacologiques complexes. Ces conditions peuvent altérer l'absorption, la distribution ainsi que l'élimination des médicaments. Ainsi, l'ajout d'une TCRR chez cette population augmente la complexité du traitement pharmacologique. Cet article présente les principes généraux des TCRR ainsi que l'ajustement posologique des médicaments lors des TCRR.

Anne Julie Frenette, B. Pharm, M. Sc., est résidente en pharmacothérapie des soins critiques Aventis à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et à l'Hôpital Général de Montréal.

David Williamson, B. Pharm, M. Sc., BCPS, est pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Chez Pfizer, nous nous employons à faire de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.



Notre passion, la vie
www.pfizer.ca

Indications de thérapie continue de remplacement rénal

Les indications de TCRR sont essentiellement les mêmes que pour la dialyse conventionnelle. La première indication est l'urémie. Les signes ou symptômes classiques d'urémie incluent : les nausées, les vomissements, l'anorexie, la péricardite, les saignements et l'encéphalopathie⁴. Il n'y a pas de valeur absolue d'urémie et en l'absence de signes ou symptômes, il n'est généralement pas indiqué de commencer une TCRR, quoique certains cliniciens préfèrent l'introduire lorsque l'urémie est supérieure à 30 mmol/L^{4,5}. La deuxième indication est l'hyperkaliémie réfractaire au traitement conventionnel, c'est-à-dire les résines échangeuses d'ions, la combinaison insuline/glucose et le calcium. L'hypervolémie réfractaire au traitement médical est une autre indication de TCRR. Les autres causes, plus rares, incluent certains cas d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie, d'hyperphosphatémie, ou d'anurie réfractaire au traitement et lors d'intoxications⁴.

Avantages et désavantages des TCRR versus l'hémodialyse

Un des principaux avantages des TCRR est d'assurer une meilleure stabilité hémodynamique³. Les causes d'hypotension lors de dialyse intermittente incluent le retrait trop rapide ou trop important de volume, des changements dans l'osmolarité sanguine, une dysfonction autonome et de possibles réactions anaphylactiques aux membranes de dialyse⁴. Les TCRR permettent d'éviter l'hypotension associée à l'hémodialyse, car elles évitent les changements brusques du volume intravasculaire. Par exemple, les TCRR seront la modalité de dialyse de choix chez les patients souffrant de choc septique ou d'une dysfonction cardiaque importante entraînant un risque d'instabilité hémodynamique⁴. Les TCRR permettent également un ajustement facile de la volémie, car la perte volémique est continue et l'on peut ajuster les pertes de fluides de façon fréquente, aux heures. Le contrôle de l'urémie est au moins équivalent à la dialyse intermittente aux deux jours et serait supérieur à la dialyse intermittente quotidienne chez les patients de poids important ou chez les patients très cataboliques⁴. Finalement, l'ajustement des solutions de remplacement qui nécessite moins de support spécialisé (ex. : infirmière d'hémodialyse) en fait une modalité de choix aux soins intensifs³. Malgré ces avantages des TCRR (incluant la CVVH), la démonstration d'une diminution de la mortalité demeure à être confirmée.

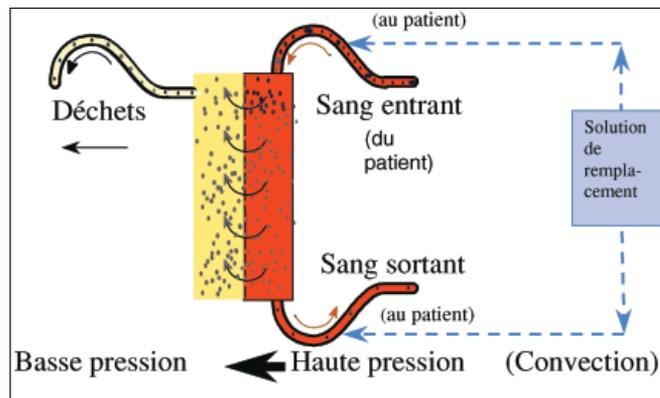
Pour ce qui est du traitement de l'hyperkaliémie, des désordres acido-basiques et de la majorité des intoxications, la dialyse conventionnelle demeure plus efficace dans les premières heures de traitement, mais les TCRR sont des options efficaces⁴. De plus, les TCRR ne permettent pas de pertes rapides de volume, car le taux de filtration est équivalent à 5 à 60 ml/min. La thrombose du filtre

peut être fréquente et ainsi causer un arrêt complet du système, ce qui représente un désavantage de la thérapie.

Principes de base

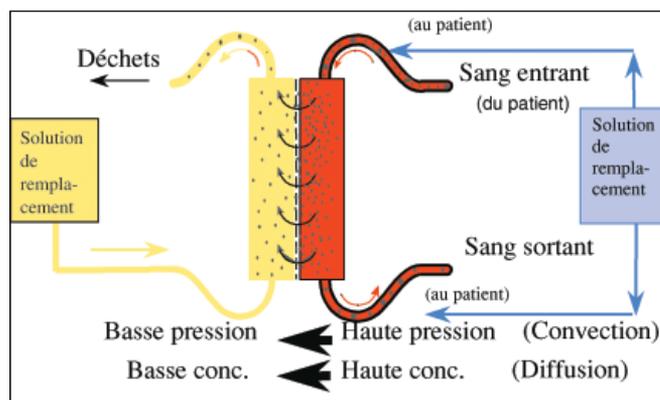
Comme pour la dialyse conventionnelle, dans les TCRR, le sang passe d'un côté d'une membrane très perméable (voir Figure 1).

Figure 1 : Hémofiltration veno-veineuse continue (CVVH)



Leau et les électrolytes passent aisément au travers de cette membrane. Les solutés de poids moléculaire allant jusqu'à 20,000 daltons, incluant les médicaments et les électrolytes, passent au travers des pores de la membrane. Le liquide filtré contenant les électrolytes et autres substances comme les médicaments est ainsi recueilli dans un sac et constitue l'ultrafiltrat ou, en termes plus simples, les déchets. L'infusion d'une solution de remplacement avec des concentrations physiologiques d'électrolytes permet de remplacer les pertes et d'ajuster les électrolytes. L'hémofiltration consiste en une convection basée sur un gradient de pression, c'est-à-dire la différence entre la pression oncotique plasmatique et la pression hydrostatique, alors que la dialyse est plutôt basée sur la diffusion de solutés selon un gradient de concentration entre deux membranes (Figure 2).

Figure 2 : Hémodiafiltration veno-veineuse continue (CVVHDF)



Hémofiltration veno-veineuse continue (CVVH)

Les buts de la CVVH sont de retirer les solutés accumulés par convection et de gérer le volume intravasculaire. Anciennement, la pression artérielle du patient était utilisée pour faire passer le sang dans le filtre perméable (SCUF et CAVH). Lors de la CVVH, le sang veineux est recueilli et pompé dans le circuit. Le débit du flot sanguin peut varier de 10 à 180 ml/min, généralement 150 ml/min⁶. Le taux d'ultrafiltration varie de 0,5 à 4 L/h. Ainsi, il faut remplacer cette perte de volume par une solution de remplacement. Plusieurs solutions tamponnées à base de lactates (ex. : Hémosol L0 et Hémosol LG2 de Baxter) ou de bicarbonates (ex. : Hémosol B0 de Baxter) sont commercialement disponibles⁶. Elles contiennent des concentrations fixes d'électrolytes (magnésium, sodium, chlore) et peu ou pas de potassium, phosphore ou glucose, laissant ainsi le choix au clinicien d'en ajouter ou non. Ces solutions de remplacement peuvent être administrées soit avant (pré-filtre), soit après (post-filtre) le passage du sang veineux dans le filtre. L'administration pré-filtre entraîne une légère diminution de l'efficacité à cause de la dilution sanguine, mais elle offre l'avantage de préserver le filtre pour une plus longue période étant donné la diminution de la viscosité sanguine, ce qui diminue les risques de blocage⁷.

Hémodiafiltration veno-veineuse continue (CVVHDF)

Les buts de la CVVHDF sont de retirer les solutés accumulés par convection et par diffusion en plus de gérer le volume intravasculaire. Cette méthode permet donc de combiner deux méthodes d'épuration. Comme dans la CVVH, le débit du flot sanguin peut varier de 10 à 180 ml/min. Cette méthode permet d'obtenir un taux d'ultrafiltration qui varie de 0,5 à 2 L/h et un flot de dialysat de 1 à 3 L/h. Deux solutions seront ainsi nécessaires : un dialysat et une solution de remplacement.

La supériorité de la CVVHDF sur la CVVH reste à être démontrée. Certaines études suggèrent que le mode convection est plus efficace que le mode diffusion pour retirer un éventail de molécules de différentes tailles⁸. Ainsi, l'avantage clinique de la combinaison des deux modes reste à prouver.

L'anticoagulation

Le circuit d'hémofiltration est en général anticoagulé afin de réduire le risque de blocage du filtre. L'anticoagulation systémique du patient n'est habituellement pas requise. Cependant, la nécessité d'anticoaguler le circuit n'est pas démontrée et, chez les patients à haut risque de saignement, l'hémofiltration peut être employée efficacement sans anticoagulation³. Dans la majorité des cas, on utilise l'héparine standard administrée à l'aide du pousse-seringue inclus dans le circuit (ex. : 100 u/h). Lors de con-

tre-indication à l'utilisation de l'héparine à cause d'un risque de saignement, une solution de rinçage composée de chlorure de sodium à 0,9 % normal salin toutes les 30 minutes peut être utilisée. On peut également employer la combinaison héparine-protamine (héparine en début de circuit et protamine en fin de circuit) ou la combinaison citrate-calcium (citrate en début de circuit et calcium en fin de circuit)⁹.

Dose

La dose de l'hémofiltration est importante et peut avoir une influence sur la mortalité. Dans une importante étude, Ronco et coll. ont étudié l'effet sur la mortalité de trois différentes doses de CVVH, soit 20 ml/h/kg, 35 ml/h/kg et 45 ml/h/kg chez 425 patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs¹⁰. Ils ont démontré une réduction significative de la mortalité avec les doses de 35 et 45 ml/h/kg comparativement à la dose de 20 ml/h/kg. Il n'y avait pas de différence significative entre les doses de 35 et 45 ml/h/kg.

Coefficient de diffusion (sieving coefficient)

Le coefficient de diffusion (Sc) d'un médicament est déterminé par la concentration du médicament dans le plasma (Cp) et celle dans l'ultrafiltrat (Cuf)^{2,6}. Un coefficient de diffusion de 1 indiquerait que le médicament traverse librement la membrane.

Ainsi, $Sc = Cuf/Cp$ (Équation 1) est une formule estimant la valeur de Sc . Le coefficient de diffusion d'une molécule dépend du degré de liaison protéique, du type de filtre et du poids moléculaire. La clairance d'un médicament par la CVVH (Cl_{cvvh}) est donc influencée par le coefficient de diffusion de la molécule, en plus du débit de l'hémofiltration (Quf)^{2,6}.

$Cl_{cvvh} = Sc \times Quf$ (Équation 2)

Pour les médicaments filtrables, la concentration de médicament dans l'ultrafiltrat (Cuf) est proportionnelle à la fraction libre (non liée aux protéines)^{2,6,7}. Étant donné que le Sc est dépendant du type de filtre, les valeurs précises de Sc ne sont pas toujours disponibles dans la littérature. Toutefois, le Sc peut être remplacé par la Fu (fraction libre) du médicament dans la formule étant donné la relation linéaire existant entre la Fu et le Sc ². On obtient ainsi la formule suivante :

$Cl_{cvvh} = Fu \times Quf$ (Équation 3)

Toutefois, la valeur de la fraction libre d'un médicament est généralement dérivée de données prises chez des patients sains. Il est important de réaliser que les patients de soins critiques ont des taux de protéines plasmatiques diminués (ex. : albumine) et que ceci peut influencer la fraction libre des médicaments en circulation².

Facteurs influençant l'élimination

Facteurs reliés au patient

Le volume de distribution d'un médicament représente l'espace occupé par une molécule dans l'organisme. Le volume de distribution est à la fois lié aux propriétés de la molécule (liposolubilité, degré d'ionisation, liaison protéinique) et aux données physiologiques et/ou pathologiques du patient. Différentes conditions cliniques peuvent faire varier le volume de distribution chez un patient : par exemple, une hémorragie massive, un état inflammatoire, de l'ascite, des vomissements, des diarrhées ou un état de malnutrition. Le volume de distribution est un paramètre pharmacocinétique dynamique. Ainsi, pour un même patient, il peut varier dans le temps⁷. Ce concept est particulièrement important pour les patients de soins critiques qui nécessiteront de plus fréquentes révisions de leurs paramètres pharmacocinétiques.

Finalement, le pH sanguin du patient peut faire varier l'état d'ionisation de certains médicaments, ce qui peut modifier la capacité à les filtrer.

Facteurs reliés à la technique

Filtres

L'adsorption d'un médicament sur la surface d'un filtre contribue à son élimination. Il s'agit toutefois d'un processus saturable. La surface du filtre est proportionnelle à la fraction de médicament éliminée par l'hémofiltration. De plus, les Sc varient en fonction du type de filtre utilisé⁶. Ainsi, la composition de la membrane, la surface du filtre, la charge électrostatique, la perméabilité à l'eau et la biocompatibilité sont toutes des facteurs modifiant la diffusion d'une molécule à travers un filtre donné⁷.

Technique d'hémofiltration

Certains auteurs mentionnent que la diffusion favorise la clairance des petites molécules alors que les molécules plus grosses sont éliminées de façon plus efficace par la convection⁷. Selon ce principe, le choix de la technique d'hémofiltration dépendrait du type de molécules à filtrer (électrolytes versus médicaments). Toutefois, une étude publiée en 1999 démontre que la clairance des petites molécules est aussi efficace lorsque le mode de convection n'est utilisé que lorsqu'on emploie la diffusion⁸. La Cl_{cr} serait d'ailleurs inférieure à la somme des clairances par diffusion et convection. Le mode de convection serait peut-être le mode à privilégier, peu importe le type de molécules à filtrer.

La clairance des molécules dépend également du débit d'hémofiltration. Par exemple, un débit d'hémofiltration de 2 L/h correspond à une clairance de 33 ml/min, tandis qu'un débit de 4 L/h correspond à une clairance d'environ 50 ml/min. La clairance est également influencée par le débit sanguin dans le circuit d'hémofiltration. Les débits

sanguins plus lents maximisent le temps de contact des molécules avec le circuit, ce qui permet une meilleure diffusion. Cependant, la convection est favorisée par un débit sanguin plus rapide. La technique utilisée pour les solutions de remplacement, soit pré-filtre ou post-filtre, aura également un impact sur la clairance des molécules⁷.

Facteurs liés à la molécule

Les propriétés chimiques et pharmacocinétiques des médicaments déterminent également la capacité d'hémofiltration. Le poids moléculaire influence peu l'efficacité de la convection alors que la diffusion est affectée par ce paramètre. La clairance d'un médicament est aussi déterminée par sa liaison protéinique, sa clairance intrinsèque et sa fraction d'élimination rénale⁶.

Principes d'ajustement des posologies des médicaments

Plusieurs méthodes d'ajustement ont été proposées pour les TCRR^{2,6,7,11}. Le choix d'une méthode par rapport à une autre dépend beaucoup du contexte clinique. Ainsi, un ajustement empirique peut être indiqué pour un médicament dont l'atteinte d'un taux sérique précis n'est pas nécessaire alors qu'un ajustement plus précis serait indiqué dans un autre type de situation clinique. Par exemple, dans le contexte d'une méningite à pneumocoques chez un patient recevant une TCRR, l'ajustement précis de la posologie de l'antibiotique aura certainement un impact clinique.

Méthode empirique

Les guides d'ajustement en insuffisance rénale ainsi que certains guides d'antibiothérapie suggèrent parfois des ajustements lors de CVVH. Ces ajustements empiriques sont souvent basés sur les doses utilisées lors de clairance à la créatinine de 10 à 50 ml/min. Ainsi, la clairance d'une CVVH à 2 L/h de réinjection est d'environ 33 ml/minute¹². Bien que cette méthode d'ajustement rapide puisse parfois s'avérer juste, elle n'est pas individualisée à chaque patient et mérite l'apport du jugement clinique à cause du risque de sous-dosage de certains antibiotiques lors du traitement d'infections critiques. De plus, malgré plusieurs publications sur l'ajustement des médicaments avec la CVVH, peu de données sont facilement applicables dans un contexte clinique. En effet, les différents articles sur le sujet discutent généralement de l'ajustement d'une molécule dans un contexte très particulier (type de filtre, mode de TCCR, débits, situation clinique).

Méthode des clairances ajustée en fonction de la dose anurique

Cette méthode consiste à déterminer la fraction de la clairance totale d'un médicament qui est éliminée par l'hémofiltration et à corriger à la hausse la dose anurique à partir de cette fraction^{2,7,11}. La clairance d'un médicament

est composée de l'addition des clairances rénale et non rénale. Puisque, chez un patient anurique, la clairance rénale est nulle, la clairance totale du médicament est égale à la clairance non rénale (hépatique, pulmonaire, etc.). Bien sûr, celle-ci pourrait également être atteinte (ex. : cirrhose). Chez le patient anurique hémofiltré, la clairance totale d'un médicament est composée de la clairance non rénale et de la clairance d'hémofiltration. Dans le cas où une fonction résiduelle persiste, elle devra être ajoutée aux clairances non rénale et d'hémofiltration. Ainsi, la fraction de la clairance totale apportée par la CVVH (fraction extracorporelle ou Fec) se calcule à partir de l'équation suivante :

$$\text{Fec} = \text{Clcvvh}/(\text{Clnr} + \text{Clcvvh}) \quad (\text{Équation 4})$$

La clairance de la CVVH dépend du Sc (ou de la Fu si celui-ci n'est pas disponible) et du débit (Quf) de l'hémofiltration. Pour les petites molécules, il a été démontré que les clairances de convection et de diffusion sont additives. Pour cette raison, lors d'une CVVHDF, la formule est la suivante : $\text{Clcvvhdf} = \text{Fu} \times (\text{Quf} + \text{Qdialyse})$ (Équation 5)

Certains auteurs suggèrent d'ajouter un coefficient de diffusion de la masse (Kd rel) lorsqu'il y a apport d'un mode dialyse, car les molécules de poids (PM) plus impor-

tant diffuseront moins facilement. Ainsi, une relation exponentielle entre la capacité de diffusion et le poids moléculaire a été trouvée dans la CAVHDF¹³. La formule est la suivante : $\text{Kd rel} = (\text{PM}/113)^{0,42}$ (Équation 6), où 113 est le poids moléculaire de la créatinine.

Ainsi, l'équation 4 (Équation 5) devient : $\text{Clcvvhdf} = \text{Fu} \times [\text{Quf} + (\text{Qdialyse} \times \text{Kdrel})]$ (Équation 7)

La dose d'un médicament chez le patient hémofiltré correspondra donc à la dose anurique (Da) bonifiée de la fraction extracorporelle : $\text{D} = \text{Da}/(1-\text{Fec})$ (Équation 8). Il peut parfois être plus judicieux de modifier l'intervalle (t) posologique d'un médicament plutôt que d'ajuster la dose. Dans ce cas : $t = \text{ta} (1 - \text{Fec})$ (Équation 9), où ta = intervalle anurique.

Les données de clairance totale et de clairance non rénale des médicaments doivent donc être tirées telles quelles de la littérature. Toutefois, les données de la littérature devraient idéalement être extraites de populations de patients de soins critiques, puisqu'elles peuvent largement différer de celles des volontaires sains (Tableau II et Tableau III).

Tableau II: Données pharmacocinétiques et coefficient de diffusion

Rx	Population SI	Clt (ml/min)§	Clnr§ (ml/min)	Fu	Sc	Filtre	Références
Acyclovir	Non	49,5 (70 kg)	7 (70 kg)	0,50	ND	ND	14
Ampicilline	Non	227 (70 kg)	19,6 (70 kg)	0,8	ND	ND	14
Céfazoline	Non	48,7	4,2 (70 kg)	0,2	ND	ND	14
Céfotaxime	Non	109,5 (70 kg)	18,8 (70 kg)	0,64	ND	ND	14
Céftazidime	Oui	144-164	67	0,83- 0,95	0,58- 0,97 0,97 0,80 0,97	A B C D	15-18
Ceftriaxone	Oui	258	46-93	0,37	0,48- 0,69 0,86 0,82	B C D	19,20
Céfuroxime	Non	102,2 (70 kg)	8,9 (70 kg)	0,6	0,9	B	21,14
Ciprofloxacine	Oui	283	98-166	0,6-0,8	0,67-0,70	B	22-24
Fluconazole	Oui	14-23	8	0,88	0,88	B	25-27
Gatifloxacine	Non	190	40	0,8	ND	ND	28
Imipenem	Oui	175	91	0,8	1,2 +/- 0,1	B	14,29,30
Lévofloxacine	Oui	38-60	26-32	0,62-0,70	0,67	B	31
Linezolide	Oui	84	47,5	0,69	0,77-0,81	E	32
Méropenem	Oui	77-155	18-29	0,88-0,98	0,91-0,93	F	33-36
Métronidazole	Non	69,1 (70 kg)	43,2 (70 kg)	0,9	-	ND	14
Pipéracilline-tazobactam	Non	225	110	0,70-0,80	0,84*	B	37,38
Ticarcilline	Non	140,6 (70 kg)	12,25 (70 kg)	0,55	ND	ND	14
Vancomycine	Oui/Non	86	18	0,54	0,7 0,68 0,86	B C D	

§ (70 kg) indique qu'il s'agit de la valeur pour un patient de 70 kg

* Lors de CVVHD

Filtres : A) Amicon diafilter 30; B) Hospal Multiflow 60; C) Filtryzer B1-2.IU; D) Fresenius F40; E) Fresenius F70 NR; F) Hospal Multiflow 100

Tableau III : Exemple de calcul

Exemple : Traitement d'une pneumonie à streptocoque pneumoniae avec vancomycine chez un patient anurique hémofiltré avec 4 L/h de CVVH.

Données de la vancomycine

Sc = 0,89
Clnr = 18 ml/min
Qcvvh = 66 ml/min

Calculs

- 1) Clcvvh = Sc x Qcvvh = 58,74 ml/min
- 2) Fec = Clcvvh/Clcvh + Clnr = 58,74 / (58,74 + 18) = 0,76
- 3) Dose anurique de la vancomycine selon Sanford =
1 g q 4-7 jours (96-168 heures)
- 4) 96 - (0,76 x 96) = 24 heures ou 168 - (0,76 x 168) = 41 heures
- 5) Dose pour ce patient = 1g q 24-48 heures

Méthode des clairances ajustées en fonction de la dose normale

Cette méthode utilise les mêmes équations que la méthode précédente sauf que, dans ce cas-ci, nous ajustons la dose normale à la baisse plutôt que la dose anurique à la hausse^{2,7,11}. La clairance non rénale ainsi que la clairance totale normale se retrouvent dans la littérature alors que l'on peut calculer la clairance de l'hémofiltration (Cl cvvh) à l'aide des débits (Quf) et du Sc ou de la Fu lorsque celui-ci n'est pas disponible.

La formule lors d'une CVVH est la suivante :

Dose ajustée = D normale X (Clnr + Clcvvh) / Cl totale normale (Équation 10)

L'ajout du mode de dialyse modifie l'équation 10 de la façon suivante :

Dose ajustée = D normale X (Clnr + Cl cvvhdf) / Cl totale normale (Équation 11), où Cl cvvhdf = Fu x [Quf + (Qdialyse X Kdrel)]

Cette méthode est équivalente à celle des clairances ajustées en fonction de la dose anurique et s'appuie sur les mêmes concepts pharmacocinétiques. De plus, une étude effectuée chez 24 patients évaluant cette méthode avec 12 antibiotiques différents a démontré une corrélation acceptable entre les clairances estimées par cette méthode et les clairances mesurées⁴². La majorité des clairances mesurées déviaient de moins de 15 % et les clairances n'étaient sous-estimées que de 7,6 ml/min en moyenne⁴².

Le choix de la méthode dépend du clinicien et de la situation clinique. Lorsque l'on juge que la dose normale habituelle n'est pas suffisante pour traiter le problème chez un patient avec une fonction rénale normale, on préfère la méthode d'ajustement des clairances en fonction de la dose normale à l'autre méthode. Par exemple, dans le traitement d'une méningite, la dose de céfotaxime utilisée est de 2 g aux 4 à 6 heures alors que la dose normale habituelle est de 1 à 2 g aux 12 heures. Dans ce cas-ci, si on employait la méthode d'ajustement des clairances

en fonction de la dose anurique, il y aurait sous-dosage, puisque la dose anurique retrouvée dans la littérature (ex. : Sanford) est basée sur la dose de 1 à 2 g aux 12 heures et non sur la dose employée pour traiter une méningite.

Lorsque la concentration plasmatique visée est connue, nous pouvons utiliser la formule pharmacocinétique suivante pour estimer la dose : **Dose = (Cp à l'équilibre) (Cl totale) (t) / F (Équation 12)**, où la Cl totale = Clnr + Clcvvh, t est l'intervalle posologique et F est la biodisponibilité.

Ajustement pour la pré-dilution

Lorsque la solution de réinjection est administrée pré-filtre, il est préférable de corriger les équations d'ajustement afin de tenir compte de la réduction de la clairance du médicament causée par la dilution du sang entrant dans le filtre. L'équation suivante permet de modifier la clairance de la CVVH dans les équations 4, 7, 10 et 11 pour tenir compte de la dilution :

Ajustement de la Clcvvh = débit flot sanguin / Quf + débit flot sanguin (**Équation 13**).

Par exemple, prenons le cas d'une CVVH qui a un Quf de 2000 ml/h (33 ml/min) et un débit du flot sanguin de 150 ml/min. Le facteur d'ajustement de la Clcvvh sera le suivant : 150 ml/min / 33 ml/min + 150 ml/min = 0,82. Ainsi, la pré-dilution réduit la Clcvvh à 82 % de la clairance calculée avec les équations 2 et 3. Afin de tenir compte de la pré-dilution dans cet exemple, l'équation 2 serait ajustée de la façon suivante : Clcvvh = Sc X Quf X 0,83.

Conclusion

L'utilisation des TCCR est de plus en plus fréquente en soins intensifs. Compte tenu de l'état critique des patients, l'ajustement des doses de médicaments s'avère très important et est souvent directement relié au résultat clinique et au pronostic du patient. Il est important de réaliser que les données publiées dans la littérature sur l'ajustement des doses de médicaments avec les TCCR sont très peu extrapolables, et les recommandations tirées de ces articles ne peuvent être employées systématiquement. Le présent article vise d'abord à familiariser les pharmaciens avec les méthodes de TCCR et à leur permettre d'individualiser le traitement de chaque patient en fonction de son état clinique, de ses paramètres pharmacocinétiques et de la méthode de TCCR utilisée. Le choix de l'une ou l'autre des méthodes relève toutefois du jugement clinique.

Pour toute correspondance :

Anne Julie Frenette

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400, boulevard Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Tel : (514) 338-2222, poste 2666

Courriel : anjue@yahoo.com

Abstract

Objective : This article presents the basis to understand continuous renal replacement therapies and proposes different methods for drug adjustment.

Methods : A literature search was performed using Pubmed with the following words « hemofiltration, antibiotics, critical care, clearance ». All studies reporting data on antibiotics adjustment with continuous renal replacement therapies were reviewed and information on these therapies was included in the review.

Results : Acute renal failure commonly complicates the course of hospitalisation for intensive care unit patients. Hemofiltration is becoming a treatment of choice to treat these patients. However, few data are available regarding drug adjustment in this context.

Conclusions : Data regarding drug adjustment with hemofiltration cannot be easily applied to patients in clinical practice. Individualised regimens are often more appropriate. Clinical judgement is needed to choose the best adjustment method.

Key words : Continuous renal replacement therapies, drug adjustment, acute renal failure, pharmacokinetics, critical care.

Références

1. Pruchnicki MC, Dasta JF. Acute renal failure in hospitalized patients : part I. *Ann Pharmacother* 2002;36:1261-7.
2. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:929-34.
3. Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 2000;4:339-345.
4. Murray P, Hall J. Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:777-781.
5. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289:747-51.
6. Joy MS, Matzke GR, Armstrong DK, Marx MA, Zarowitz BJ. A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1998;32:362-75.
7. Bohler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy : drugs and dosage. *Kidney Int Suppl* 1999;72:S24-8.
8. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysis and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999;34:486-492.
9. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-265.
10. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et coll. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
11. Keller F, Bohler J, Czock D, Zellner D, Mertz AK. Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. *Kidney Int Suppl* 1999;72:S29-31.
12. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, eds. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 33rd ed. Hyde Park, Vt : Jeb C. Sanford; 2003.
13. Vincent H, Vos M, Akcahuseyin E, Goessens W, Duyl Wv, Schalekamp M. Drug clearance by continuous haemodiafiltration. Analysis of sieving coefficients and mass transfer coefficients of diffusion. *Blood Purif* 1993;11:99-107.
14. Ducharme MP, Martineau P. Principes d'utilisation des antibiotiques. Dans : Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchialepé L, eds. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 2^e ed. Paris : Masson; 2002. p. 875-893.
15. Traummuller F, Schenk P, Mittermeyer C, Thalhammer-Scherrer R, Ratheiser K, Thalhammer F. Clearance of ceftazidime during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:129-34.
16. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:497-504.
17. Hanes SD, Wood GC, Herring V, Croce MA, Fabian TC, Pritchard E et coll. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000;179:436-40.
18. Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of ceftazidime clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1639-44.
19. McNamara PJ, Stoeckel K, Ziegler WH. Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3 g dose. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:71-5.
20. Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of ceftriaxone clearance by continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2000;20:635-43.
21. Davies SP, Lacey LF, Kox WJ, Brown EA. Pharmacokinetics of cefuroxime and ceftazidime in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:971-6.
22. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2001;27:665-72.
23. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2949-54.
24. de Marie S, VandenBergh MF, Buijk SL, Bruining HA, van Vliet A, Kluytmans JA et coll. Bioavailability of ciprofloxacin after multiple enteral and intravenous doses in ICU patients with severe gram-negative intra-abdominal infections. *Intensive Care Med* 1998;24:343-6.
25. Debruyne D, Ryckelynck JP. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:10-27.
26. Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P, Bruch HP. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:671-8.
27. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Verbrugh HA, Touw DJ, Bruining HA. Pharmacokinetics of sequential intravenous and enteral fluconazole in critically ill surgical patients with invasive mycoses and compromised gastro-intestinal function. *Intensive Care Med* 2001;27:115-21.
28. Grasela DM. Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 2:S51-8.
29. Tegeder I, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, Schuttler J, Brune K et coll. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2640-5.
30. Dreetz M, Hamacher J, Eller J, Borner K, Koeppel P, Schaberg T et coll. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:105-9.
31. Guenter SG, Iven H, Boos C, Bruch HP, Muhl E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:175-83.
32. Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, Peloquin CA, Mueller BA. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration : a case report. *Pharmacotherapy* 2003;23:1071-5.
33. Tegeder I, Neumann F, Bremer F, Brune K, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:50-7.
34. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 2000;28:632-7.
35. Valtonen M, Tuula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:701-4.
36. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A et coll. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003;49:280-6.
37. Auclair B, Ducharme MP. Piperacillin and tazobactam exhibit linear pharmacokinetics after multiple standard clinical doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1465-8.
38. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M et coll. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1557-60.
39. Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1019-27.
40. Albrecht LM, Rybak MJ, Warbasse LH, Edwards DJ. Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*. *DICP* 1991;25:713-5.
41. Healy DP, Polk RE, Garson ML, Rock DT, Comstock TJ. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:393-7.
42. Joos B, Schmidli M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1582-5.