

Adaptation des posologies d'anti-infectieux à la fonction rénale : actualisation du GPR

Serge Alfandari (Tourcoing)

Vanina Meyssonier (Paris – Croix St Simon)

L'équipe SPILF/GPR






SPILF: Alexandre Bleibtreu; Perrine Bortolotti; Emmanuel Faure; Amel Filali; Rémy Gauzit; Marie Gilbert; Adrien Lemaigen; Philippe Lesprit; Rafael Mahieu; Vanina Meyssonier; Maja Ogielska; Juliette Romaru; Dominique Salmon; Serge Alfandari

GPR: Blandine Aloy; Vincent Launay Vacher

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Alfandari Serge

Titre : Antibiotiques chez l'insuffisant rénal






- | | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|  | Consultant ou membre d'un conseil scientifique MSD | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/> | NON |
|  | Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents Basiléa, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/> | NON |
|  | Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Astellas, Gilead, MSD, Pfizer | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/> | NON |
|  | Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  | Intérêts financiers | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |

En tant qu'administrateur de la SPILF: Actuels: Astellas - Astra Zeneca - Basiléa - Biofilm control - Eumedica - Experf - Gilead - GSK - IP santé - Janssen - MSD - Pfizer - Qiagen - Sanofi - Sanofi Pasteur MSD - Thermofisher - Viiv Healthcare / Années précédentes: Abbott - Bayer - BMS - Celestis - Novartis Roche - Vitalaire

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Meyssonier Vanina

Titre : Antibiotiques chez l'insuffisant rénal

- | | | | | |
|--|--------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Intérêts financiers | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |

Objectifs de l'atelier

- ▶ Public concerné:
 - médecins prescripteurs d'antibiotiques, pharmaciens, biologistes
- ▶ Pré-requis:
 - connaissance des modalités de prescription et d'administration des antibiotiques chez le patient normo rénal
- ▶ Objectifs pédagogiques :
 - Global: savoir adapter les antibiotiques chez l'insuffisant rénal
 - Détaillés: connaître
 - - les méthodes d'estimation de la fonction rénale
 - - les risques liés à une mauvaise adaptation des posologies d'antibiotiques à la fonction rénale
 - - les méthodes d'adaptation de dose chez l'insuffisant rénal
 - - les principes d'adaptation de dose chez le dialysé
 - - et utiliser le site GPR.com

Menu

- ▶ Pré test
- ▶ Mise au point sur ATB et IR
- ▶ Cas cliniques pratiques
- ▶ Post test

Pour vous connaître

- ▶ Votre activité principale ?
 - Hygiéniste
 - Infectiologue
 - Microbiologiste
 - Réanimateur
 - Référent antibiotique

Pour vous connaître

- ▶ Votre lieu d'exercice principal ?
 - CHU/CLCC/HIA
 - CH/ESPIC
 - Clinique
 - SSR
 - SLD

Pour vous connaître

- ▶ Votre niveau de confort sur ATB et IR ?
 - Connais l'adaptation de 4/5 ATB et essaie de s'en sortir comme ça
 - Utilise siteGPR.com
 - Utilise le RCP (Vidal, BCB ou autre source)
 - Ne sais jamais trop quoi répondre aux questions de poso

Pré test 1

- ▶ Patient de 80kg
 - Bactériémie à BGN en (ex) sepsis grave
 - DFG 39 ml/mn
- ▶ Quelle posologie d'amikacine ?
 - A. 1200mg
 - B. 1600mg
 - C. 2000mg
 - D. 2400mg
 - E. Pas d'amikacine, c'est trop toxique

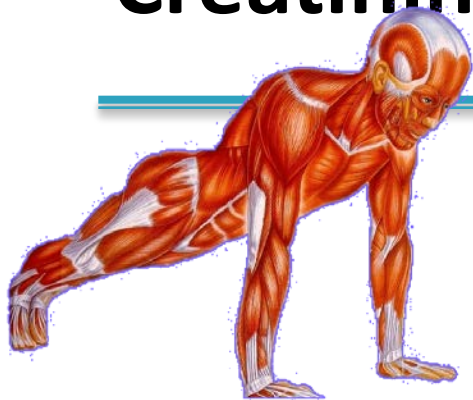
Pré test 2

- ▶ Patient de 80kg.
 - Bactériémie à *E. faecium* amox-R
 - DFG 50 ml/mn
- ▶ Quelle dose de charge de vancomycine ?
 - A. 1 g en 1h
 - B. 1,2 g en 1h
 - C. 2g en 2h
 - D. 2,4g en 2h

Pré test 3

- ▶ Patiente de 69 ans, 65 kg.
 - Méningite à *Listeria*
 - DFG 31 ml/mn
- ▶ Quelle dose d'amoxicilline ?
 - A. 6g
 - B. 9g
 - C. 12g
 - D. 18g

Créatininémie et fonction rénale



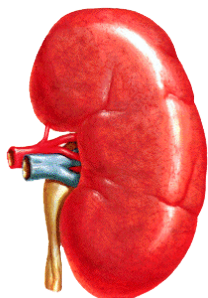
*Catabolisme
musculaire*

Doit être interprétée en fonction :

- du poids
- du sexe
- de l'âge

Créatinine sanguine

*Excrétion
urinaire*



- Exclusivement excrétée par le rein
- Filtrée par le glomérule et pas sécrétée ni réabsorbée dans le tubule
- Endogène
- Présente à une concentration sanguine constante dans le sang si les reins fonctionnent normalement

Une créatininémie « normale » ne signe pas toujours une fonction rénale normale

Amélie M.

35 ans, 75 kg



Fonction rénale
~ 100 ml/mn

Créatininémie
85 $\mu\text{mol/l}$



Eglantine M.

89 ans, 51 kg

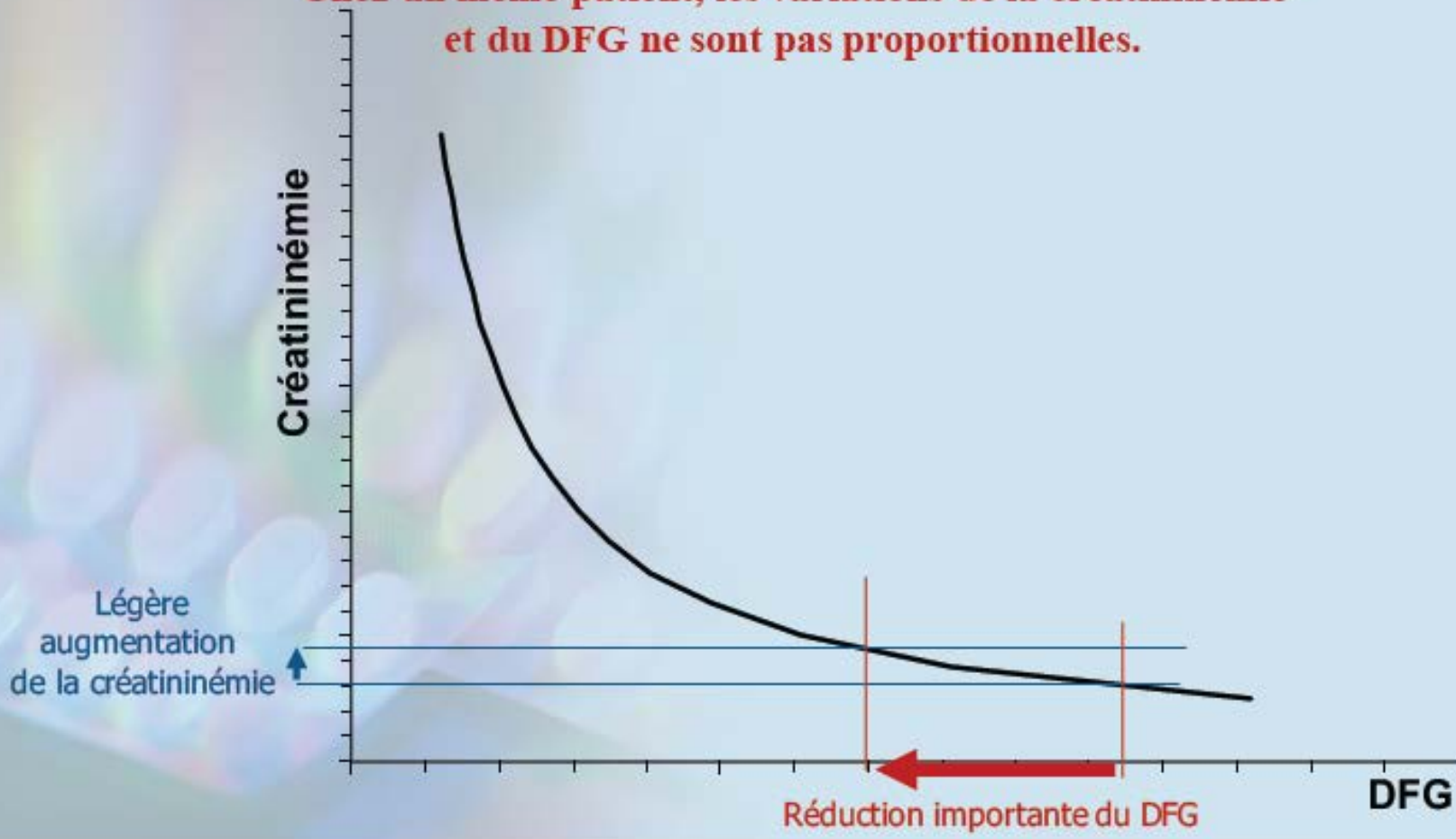


Fonction rénale
~ 40-50 ml/mn

Une légère augmentation de la créatininémie peut correspondre à une réduction importante du DFG



Chez un même patient, les variations de la créatininémie et du DFG ne sont pas proportionnelles.



Comment estimer la fonction rénale ?

Formule de Cockcroft & Gault

$$\text{ClCr (ml/min)} = k \times [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids}] / \text{SCr } (\mu\text{mol/l})$$

Homme $k = 1,23$ et Femme $k = 1,04$



Sous-estimation de la valeur

Ne plus utiliser (SF Néphro 2009 !)

Formule abrégée MDRD

(*a*MDRD)

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = k \times 186 \times [\text{S}_{\text{Cr}}]^{-1,154} \times [\text{Age}]^{-0,203}$$

Homme $k = 1$ et Femme $k = 0,742$



Valide chez :

- L'adulte "jeune"
- Le sujet âgé (> 65 ans)
- L'obèse

L'équation CKD-EPI donne la meilleure estimation (encore peu connue/diffusée)

<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>

Recommandation HAS 07/2012

Définition internationale de l'insuffisance rénale chronique

| Stade | Description | DFG* (ml/min/1,73m ²) |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| Augmentation du risque | Facteurs de risque de maladie rénale (diabète, HTA, antécédents familiaux, âge avancé, ethnie...) | |
| 1 | Atteinte rénale (protéinurie) et DFG normal ou augmenté | ≥ 90 |
| 2 | Atteinte rénale et baisse légère du DFG | 60 ≤ DFG ≤ 89 |
| 3a 3b | Baisse modérée du DFG | 30 ≤ DFG ≤ 59 |
| 4 | Baisse sévère du DFG | 15 ≤ DFG ≤ 29 |
| 5 | Insuffisance rénale (dialyse ou transplantation) | < 15 |



K/DOQI : National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.



KDIGO : Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2013

L'insuffisance rénale aiguë

2004 RIFLE

2007 AKIN

2012 KDIGO

| Stage | Serum creatinine | Urine output |
|-------|--|--|
| 1 | 1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μmol/l) increase | < 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours |
| 2 | 2.0–2.9 times baseline | < 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours |
| 3 | 3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ² | < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours |



KDIGO 2012

Pourquoi adapter la posologie des ATB en cas d'insuffisance rénale?

- ▶ IR non diagnostiquée ou IR diagnostiquée mais aucun ajustement posologique
 - Surdosage => toxicité
- ▶ Si IR diagnostiquée mais diminution des doses trop importante
 - Sousdosage => inefficacité

% des médicaments pour lesquels l'excrétion urinaire est majoritaire

- ▶ Antibactériens 87 %
- ▶ Antifongiques et Antiparasitaires 48 %
- ▶ Antiviraux 65 %

Modification PK en cas d'IR

- ▶ Absorption
 - Modification pH gastrique
 - ↘ perméabilité
 - ↗ métabolisme intestinal
- ▶ Distribution
 - ↗ VD
 - ↘ liaison protéines
- ▶ Métabolisme
 - ↘ captage hépatique
 - ↘ activité enzymatique
- ▶ Elimination ↘
 - Filtration G, sécrétion et reabsorption tubulaire

↗ ↗ concentrations plasmatiques

Adaptation posologique des ATB et IR

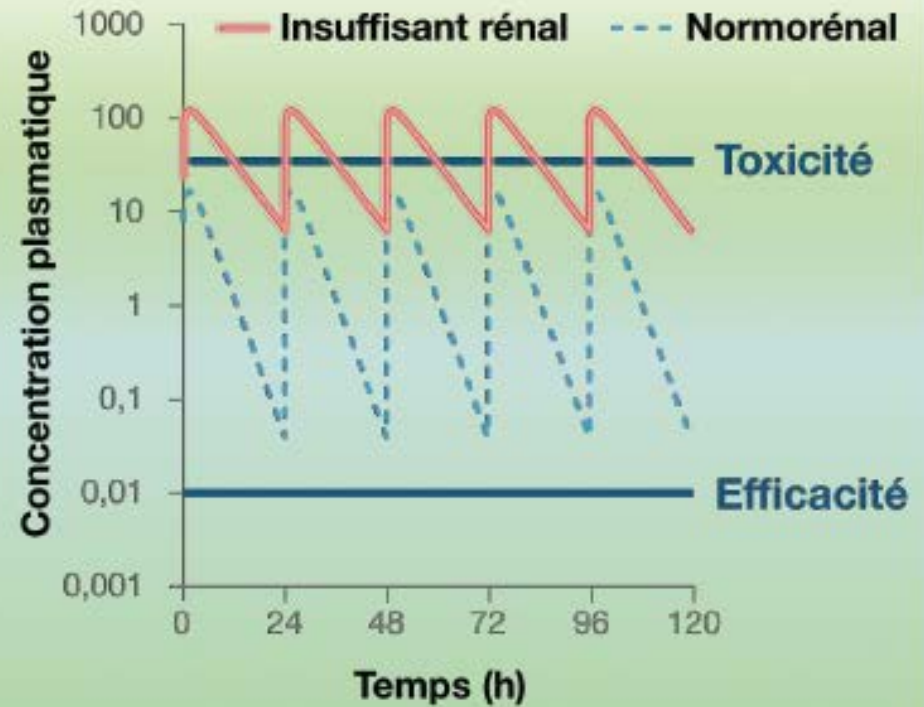
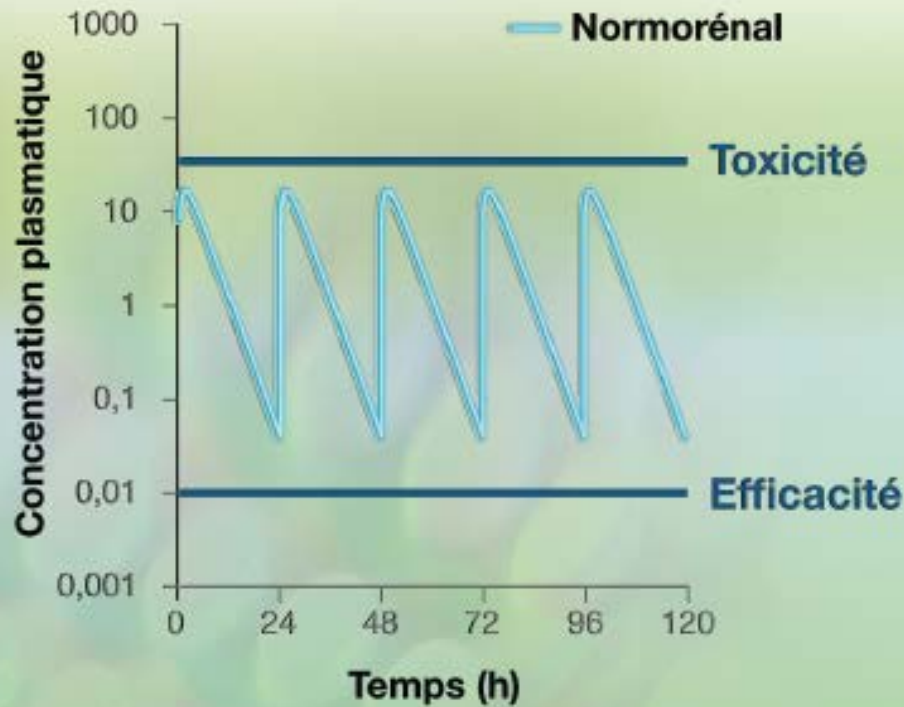
▶ 3 méthodes

- Méthode de la dose
- Méthode de l'intervalle
- Méthode mixte

▶ 1 objectif

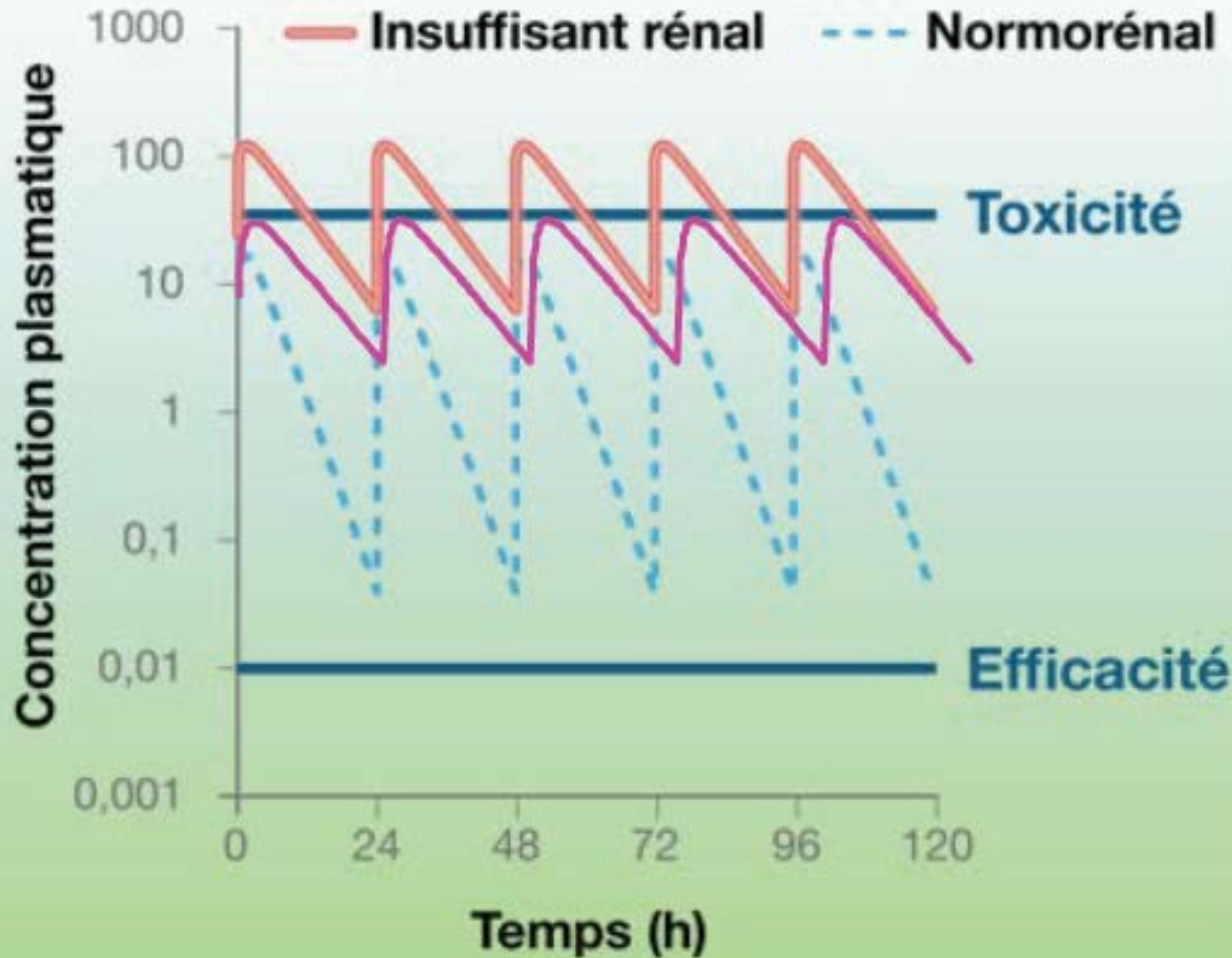
- maintenir les concentrations plasmatiques de médicament dans la fourchette thérapeutique usuelle

IR et Médicaments et Marge thérapeutique



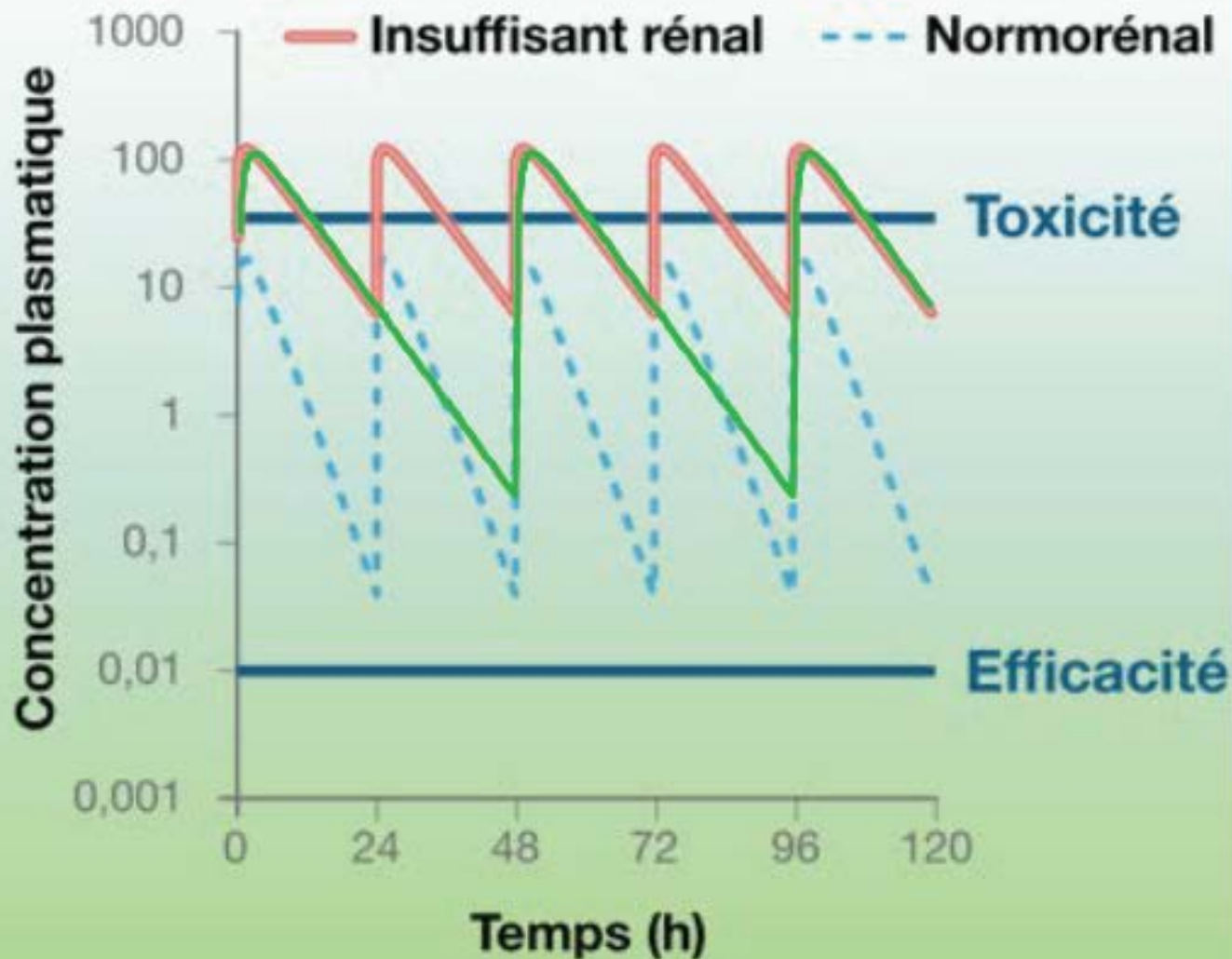
1) Launay-Vacher V, et al. Presse Med 2001.

Adaptation de la posologie : Méthode de la dose



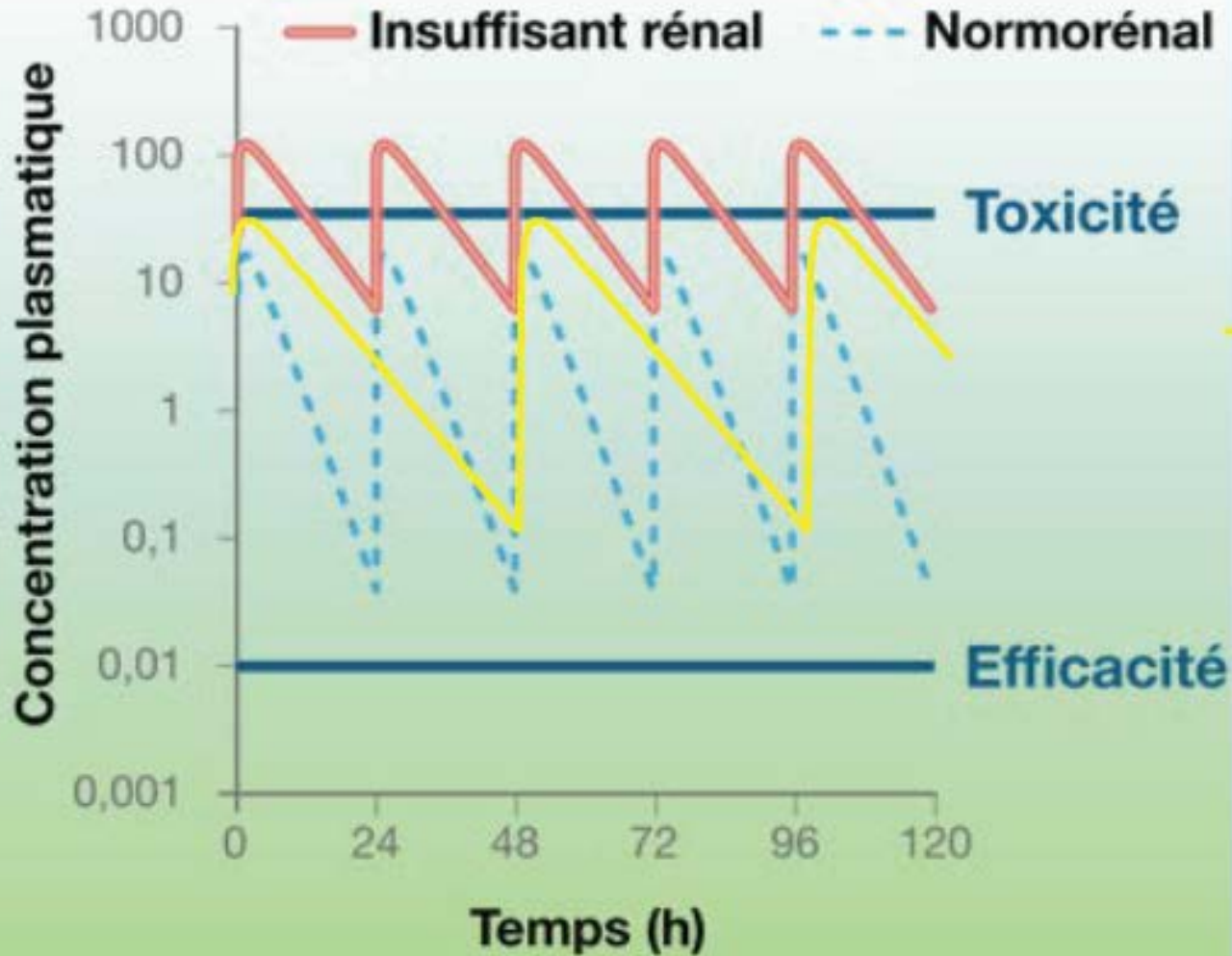
— Dose / 3

Adaptation de la posologie : méthode de l'intervalle



— Intervalle * 2

Adaptation de la posologie : méthode mixte



— Intervalle * 2 + Dose / 3

Adaptation de la posologie des ATB

- ▶ ATB temps dépendants
 - Méthode de la dose
 - ↘ dose unitaire et maintien de l'intervalle
- ▶ ATB concentration dépendants
 - Méthode de l'intervalle
 - ↗ de l'intervalle entre 2 doses
- ▶ Parfois, mélange des 2

Où trouver l'information ?

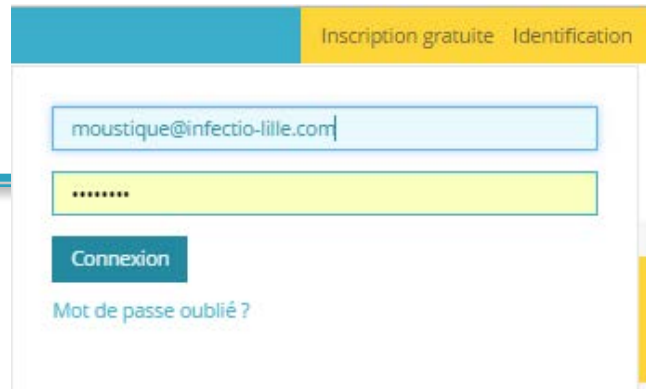
- ▶ Pas dans le Vidal
 - Données posologiques « normo rénal » déjà médiocres
 - Imprécisions totales chez l'IR
- ▶ Dans siteGPR.com
 - Service de Néphrologie GH Pitié Salpêtrière

Révision en 2017

- ▶ Groupe de travail SPILF/GPR
 - Révision des posologies et des modalités d'utilisation chez le patient « normo rénal »
 - Groupe:
 - Blandine Aloy, Alexandre Bleibtreu, Perrine Bortolotti, Emmanuel Faure, Amel Filali, Rémy Gauzit, Marie Gilbert, Adrien Lemaigen, Philippe Lesprit, Rafael Mahieu, Vanina Meyssonier, Maja Ogielska, Juliette Romaru, Dominique Salmon et Serge Alfandari
- ▶ Adaptation chez l'IR faites par GPR

siteGPR.com

- ▶ Identification



- ▶ Sélectionner « rein/adaptation posologique/recherche

REIN ▾ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Adaptations posologiques

Recherche par médicaments

- ▶ Saisir la molécule

Recherche par DCI ou nom commercial

vanq

Vancomycine

Dalbavancine

- ▶ Saisir DFG/situation

Votre patient est-il ?

NON DIALYSE

35

EN
HÉMODIALYSE

EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE

HDVVC

Posologie usuelle chez le patient normoréal

Dose de charge : 30 mg/kg en 2 heures puis
20 à 30mg/kg/j: infections standard
30 à 40mg/kg/j: infections graves

à adapter au résultat de la CMI

- ▶ Lire la réponse

Fonction rénale

30 ml/min

Posologie identifiée

Dose de charge : 30 mg/kg puis adapter selon concentrations plasmatiques à l'équilibre

Antibiotiques en dialyse: facteurs

- ▶ **Molécule dialysable ou non**
- ▶ **Poids moléculaire**
 - Ex. les glycopeptides ont un PM très élevé
- ▶ **Degré de fixation aux protéines plasmatiques**
 - Médicament à forte liaison aux PP + hypoalbuminémie : risque +++ d'épuration précoce
- ▶ **Technique :**
 - Hémodialyse : échanges selon un gradient de concentration
 - *Impact sur les petites molécules en concentration élevée dans le sang*
 - Hémofiltration : échanges selon un gradient de pression
 - *Impact sur les molécules de taille moyenne, indépendamment de la concentration*

ATB avant ou après la dialyse: selon le VD

- ▶ VD large ($> 0,8$ L/kg) => Peu d'influence de l'EER
 - Administration indifféremment avant ou après la séance
 - ATB lipophiles : macrolides ; FQ (sauf levoflo et cipro); cyclines ; thiamphenicol ; rifampicine
- ▶ Vd faible : répartition du médicament dans le liquide extracellulaire => épuration par l'EER, via le secteur vasculaire.
 - Administration après la séance de dialyse
 - ATB hydrophiles : β lactamines (sauf ceftriaxone et oxacilline) ; aztreonam ; glycopeptides; daptomycine ; linezolide
 - A part, les aminosides: **impérativement AVANT**
 - Bénéfice d'un pic élevé
 - L'épuration de l'aminoside par la dialyse limite la toxicité

Dialyse et dose de charge

- ▶ Dose de charge
 - Principalement dépendante du V_D
- ▶ Typiquement utile pour les ATB hydrophiles
- ▶ Chez l'IRC $\nearrow V_D$: possible \nearrow dose de charge

Hémofiltration continue

- ▶ Privilégier les molécules à dilution stable pouvant être utilisées en perfusion continue
- ▶ Faire des dosages sériques

CC1

▶ **Patiente de 90 ans, vit en EHPAD**

- HTA sous amlodipine 5
- DNID sous metformine 500mgx2
- Allergie pénicilline (exanthème)
- Poids 58 kg, taille 1m65

▶ **Depuis 3 jours, SFU et douleurs lombaires**

- SAU: T° 39°C
- PA 90/55mmHg, FC 130/mn → 110/60 mmHg après 1000cc physio
- ECBU (+) à BGN à l'examen direct
- Créat: 120 µmol/l, urée: 12 mmol/l, Gly 11mmol/l

▶ **Quelle ATB ? Quelle poso?**

Choix ATB: reco SPILF

Dans le cas du sepsis grave ou de l'indication de drainage chirurgical ou interventionnel, la possibilité d'une EBLSE doit être prise en compte en cas de colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents.

L'antibiothérapie probabiliste des PNA graves repose donc sur l'association C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine sauf dans les cas suivants :

En cas d'allergie: aztréonam + amikacine (II-C)

En cas d'antécédent de colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois: carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine (I-A)

En cas de choc septique, avec au moins un facteur de risque d'IU à EBLSE: carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine

Débit de filtration glomérulaire

Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Âge*

Créatininémie*



µmol/l



mg/l



mg/dl

Sexe*



Homme



Femme

Origine ethnique*



Afro-Américain



Non Afro-Américain

Poids (kg)

Taille (cm)

CALCULER

[Consulter les références](#)

* Champs obligatoires

DFG

Pour l'adaptation posologique des médicaments, le DFG doit être rapporté à la surface corporelle du patient (formule CKD-EPI ou aMDRD corrigée).

Attention l'âge étant \geq à 65 ans, la formule de Cockcroft-Gault ne peut être utilisée.

| | | |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| SURFACE CORPORELLE & IMC | Surface corporelle | 1.63 m ² |
| | IMC | 21.30 kg/m ² |
| FORMULE AMDRD | Débit de filtration glomérulaire | 36.61 ml/min/1,73 m ² |
| | Stade de l'insuffisance rénale | Stade 3b |
| FORMULE AMDRD CORRIGÉE | Débit de filtration glomérulaire | 34.59 ml/min |
| | Surface corporelle | 1.63 m ² |
| | | ADAPTATION POSOLOGIQUE |
| FORMULE CKD-EPI | Débit de filtration glomérulaire | 34.40 ml/min/1,73 m ² |
| | Stade de l'insuffisance rénale | Stade 3b |
| FORMULE CKD-EPI CORRIGÉE | Débit de filtration glomérulaire | 32.51 ml/min |
| | Surface corporelle | 1.63 m ² |
| | | ADAPTATION POSOLOGIQUE |
| FORMULE COCKCROFT & GAULT | Clairance de la créatinine | 25.25 ml/min |

Posologie ATB

- ▶ Quelle ATB?
 - Selon Reco 2015 en cas de sepsis grave
 - (EHPAD=risque BLSE mais absence de choc septique)
 - C3G + amikacine

- ▶ Posologie?

Posologie ATB selon GPR

| | |
|--|--|
| DCI | Céfotaxime |
| Indication | Posologies standards |
| Voie d'administration | |
| Posologie usuelle chez le patient normorénal | 1 à 2 g toutes les 8 heures Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF |
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | 1 à 2 g toutes les 12 heures |

Dans plusieurs études de la pharmacocinétique du céfotaxime réalisées chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à terminale, les auteurs rapportent une augmentation de la demi-vie d'élimination du médicament (facteur 2 à 6) et de son métabolite (facteur 4 à 20) en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie du médicament chez le patient insuffisant rénal. Le céfotaxime ayant une activité bactéricide temps-dépendante, la dose journalière administrée chez le patient insuffisant rénal peut théoriquement être répartie en plusieurs prises, comme chez le patient à fonction rénale normale.

Posologie ATB

- ▶ Quelle ATB?
 - Selon Reco 2015 en cas de sepsis grave
 - C3G + amikacine
- ▶ GPR:
 - Céfotaxime: 1 à 2 gr/12h (ici, charge 2gr puis 1gr/12h)
- ▶ RCP:
 - Lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 5 ml/min, la dose unitaire restera identique à celle des sujets à fonction rénale normale
 - **Risque toxicité / surdosage**

Poso AMK

| | |
|--|---|
| DCI | Amikacine |
| Indication | Infections sévères dues à des bactéries sensibles à l'amikacine |
| Voie d'administration | |
| Posologie usuelle chez le patient normorénal | Selon la gravité clinique : 20 à 30mg/kg en une perfusion de 30min Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF |
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | Il n'existe aucun schéma posologique établi garantissant à la fois une bonne efficacité et une bonne tolérance en cas d'insuffisance rénale. En cas de situation clinique justifiant l'administration, <u>la posologie unitaire ne doit pas être diminuée, les aminosides étant des antibiotiques concentration dépendants.</u> Dans la majorité des cas, une injection unique suffit. Si plusieurs injections sont nécessaires, il est indispensable de réaliser des dosages du résiduel, et d'espacer les doses en fonction |

Posologie ATB

- ▶ Quelle ATB?
 - Selon Reco 2015 en cas de sepsis grave
 - C3G + amikacine
- ▶ GPR (et MAP aminosides SPILF/AFSSAPS):
 - Amikacine: 20 à 30 mg/kg dose unique
- ▶ RCP:
 - dose de charge de 7,5 mg/kg que l'on répétera, en sachant que l'intervalle de temps T' entre chaque injection sera égal à 3 T_{1/2}, la valeur de T_{1/2} étant donnée par la relation: T_{1/2} (heure) = 0,3 x Cr mg/l, par exemple, pour une créatininémie à 40 mg/l, on aura:
T_{1/2} (heure) = 0,3 x 40 = 12 heures, T' = 3 T_{1/2} = 3 x 12 = 36 heures.
Si T' supérieure à 40 heures, changer de schéma et faire demi-dose toutes les T_{1/2}

Adaptation antibiogramme

- ▶ ECBU (+) à *E.coli* sauvage
- ▶ Modification ATB?

Adaptation antibiogramme

- ▶ ECBU (+) à *E.coli* sauvage
- ▶ Modification ATB? **OUI**
- ▶ → amoxicilline

Poso amoxicilline

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veillez saisir le DFG (ml/min)

32

EN
HÉMODIALYSE

EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE

HDVVC

Sélectionnez l'indication ou la voie d'administration

1 g toutes les 8 heures

1 g toutes les 12 heures

2 g toutes les 8 heures

100 mg/kg/jour

200 mg/kg/jour

Poso amoxicilline

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ
Veuillez saisir le DFG (ml/min)

EN
HÉMODIALYSE

EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE

HDVVC

EPI: Non
Cockcroft: Oui

Sélectionner DCI

1 g toutes les 8

Indication

Amoxicilline

1 g toutes les 8 heures

1 g toutes les 1

Voie d'administration

2 g toutes les 8

Posologie usuelle chez le patient
normoréal

1 g toutes les 8 heures

100 mg/kg/jour

Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

200 mg/kg/jour

Fonction rénale

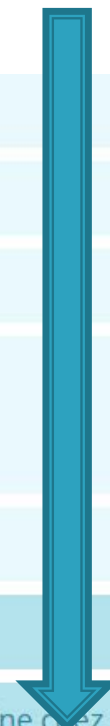
32 ml/min

Posologie identifiée

1 g toutes les 8 heures

Commentaires

Il est nécessaire d'adapter la posologie de l'amoxicilline chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 30 ml/min.



Adaptation antibiogramme

- ▶ ECBU (+) à *E.coli* sauvage
- ▶ Modification ATB? **OUI**
 - amoxicilline: 1 gramme x3/jour

Adaptation antibiogramme

▶ Mais, allergie pénicillines

▶ Cipro/lévo/ofloxacine ?

OU

▶ Cotrimoxazole ?

OU

▶ Céfixime ?

Poso fluoroquinolones

Cipro

| | |
|----------------------|---|
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | 500 mg à 750 mg toutes les 12 à 24 h > À RCP: 250-500mg/12h |

Lévoflo

| | |
|----------------------|--|
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | dose de charge : 500 mg puis 250 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection = RCP |

Oflo

| | |
|----------------------|-----------------------------|
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | 200 mg toutes les 24h = RCP |

Poso céfixime

| | |
|--|--|
| DCI | Céfixime |
| Indication | Infections urinaires Le rapport pharmacocinétique / pharmacodynamie ne permet pas d'obtenir des concentrations efficaces dans les autres indications. |
| Voie d'administration | |
| Posologie usuelle chez le patient normorénal | 200 mg toutes les 12h Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF |
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | 200 mg toutes les 12h = RCP |

Poso cotrimoxazole

| | |
|--|--|
| DCI | Sulfaméthoxazole + Triméthoprime |
| Indication | Activité antibactérienne |
| Voie d'administration | |
| Posologie usuelle chez le patient normorénal | 800/160 mg toutes les 8 à 12h Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF |
| Fonction rénale | 32 ml/min |
| Posologie identifiée | 800/160 mg toutes les 8 à 12h = RCP |
| Commentaires | Il est nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. Dans le cadre du traitement en prise unique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. En cas d'infection urinaire, l'efficacité du médicament est controversée chez les patients dont le DFG < 50 ml/min du fait de concentrations urinaires en sulfaméthoxazole trop faibles retrouvées chez ces patients. |

CC2

- ▶ **Patiente 72 ans hospitalisée pour OAP**
 - Cardiopathie rythmique sous TAC (FEVG 50%)
 - Insuffisance rénale chronique vasculaire
- ▶ **A l'entrée:**
 - Consciente et orientée, poids 65 kg
 - PA 130/60 mmHg, Pouls 74/mn, SaO₂: 94% en AA
 - Souffle systolique d'IM
- ▶ **Biologie**
 - NFS normale
 - CRP 40 mg/l
 - DFG : 20 ml/mn
 - 2 Hémocultures (+) à *E.faecalis*

CC2

- ▶ **ETT:** Image évocatrice de végétation au niveau de la grande valve mitrale stable à 9.5 mm x 5 mm , pas de rupture de cordage, FEVG conservée.

- **EI confirmée à l'ETO**

- ***E.faecalis*** amox-S et aminosides-R bas niveau

- ▶ **Choix ATB?**

Reco ESC 2015 / position comité référentiel SPILF

| Antibiotique | Dosage et voie | Durée (semaine) | Commentaires |
|--|--|-----------------|--|
| Souches sensibles aux bêta-lactamines et bas niveau de résistance à la gentamicine | | | |
| Amoxicilline <i>Avec</i> | 200 mg/kg/j, IV en 6 injections ou en continu | 6 | 1er choix si haut risque de toxicité rénale ou oto-cochléaire des aminosides |
| Ceftriaxone | 4g/j, IV en 2 injections | 6 | 1er choix pour souches E. faecalis à haut niveau de résistance aux aminosides L'association amoxicilline/ceftriaxone n'est pas active contre E. faecium |
| Amoxicilline <i>Avec</i> | 200 mg/kg/j, IV en 6 injections | 4 | 6 semaines recommandée si symptômes > 3 mois ou valve prothétique |
| Gentamicine ¹ | 3 mg/kg/j, IV en 1 injection | 2 | En 1 injection/j (réduction toxicité rénale) |
| Vancomycine <i>avec</i> | 30 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue | 6 | Exclusivement si allergie vraie aux pénicillines Objectif de concentrations résiduelle ou à l'équilibre = 15-20 mg/L |
| Gentamicine ¹ | 3 mg/kg/j, IV en 1 injection | 2 | En 1 injection/j (réduction toxicité rénale) |

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Poso amoxicilline

AMOXICILLINE

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veillez saisir le DFG (ml/min)

20

EN
HÉMODIALYSE

EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE

HDVVC

Sélectionnez l'indication ou la voie d'administration

1 g toutes les 8 heures

1 g toutes les 12 heures

2 g toutes les 8 heures

100 mg/kg/jour

200 mg/kg/jour

Poso amoxicilline

RCP: 1 g puis 500 mg toutes les 12 h.
Dans les infections sévères, cette posologie peut être insuffisante. Il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques pour un ajustement éventuel des doses

| | |
|--|--|
| DCI | Amoxicilline |
| Indication | 200 mg/kg/jour |
| Voie d'administration | |
| Posologie usuelle chez le patient normorénal | 200 mg/kg/jour en 4 à 6 injections Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF |
| Fonction rénale | 20 ml/min |
| Posologie identifiée | 100 mg/kg/jour |
| Commentaires | <p>Il est nécessaire d'adapter la posologie de l'amoxicilline chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 30 ml/min.</p> <p>Chez le patient insuffisant rénal, pour des traitements à posologie élevée, il existe un risque d'accumulation, pouvant notamment entraîner une neurotoxicité, même à posologie adaptée au niveau de fonction rénale. Un suivi des concentrations plasmatiques est recommandé.</p> |

Reco ESC 2015 / position comité référentiel SPILF

| Antibiotique | Dosage et voie | Durée (semaine) | Commentaires |
|---|--|-----------------|--|
| Souches sensibles aux bêta-lactamines et bas niveau de résistance à la gentamicine | | | |
| Amoxicilline <i>Avec</i> | 200 mg/kg/j, IV en 6 injections ou en continu | 6 | 1er choix si haut risque de toxicité rénale ou oto-cochléaire des aminosides |
| Ceftriaxone | 4g/j, IV en 2 injections | 6 | 1er choix pour souches E. faecalis à haut niveau de résistance aux aminosides L'association amoxicilline/ceftriaxone n'est pas active contre E. faecium |
| Amoxicilline <i>Avec</i> | 200 mg/kg/j, IV en 6 injections | 4 | 6 semaines recommandée si symptômes > 3 mois ou valve prothétique |
| Gentamicine ¹ | 3 mg/kg/j, IV en 1 injection | 2 | En 1 injection/j (réduction toxicité rénale) |
| Vancomycine <i>avec</i> | 30 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue | 6 | Exclusivement si allergie vraie aux pénicillines Objectif de concentrations résiduelle ou à l'équilibre = 15-20 mg/L |
| Gentamicine ¹ | 3 mg/kg/j, IV en 1 injection | 2 | En 1 injection/j (réduction toxicité rénale) |

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Poso genta

| | |
|--|--|
| DCI | Gentamicine |
| Indication | Infections sévères dues à des bactéries sensibles à la gentamicine |
| Voie d'administration | |
| Posologie usuelle chez le patient normorénal | <p>Infection à cocci à gram + : 3 à 5 mg/kg Infection a bacille à gram - : 5 à 8 mg/kg</p> <p>Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF</p> |
| Fonction rénale | 20 ml/min |
| Posologie identifiée | <p>Il n'existe aucun schéma posologique établi garantissant à la fois une bonne efficacité et une bonne tolérance en cas d'insuffisance rénale. En cas de situation clinique justifiant l'administration, <u>la posologie unitaire ne doit pas être diminuée, les aminosides étant des antibiotiques concentration dépendants.</u> Dans la majorité des cas, une injection unique suffit. Si plusieurs injections sont nécessaires, il est indispensable de réaliser des dosages du résiduel, et d'espacer les doses en fonction</p> |

RCP: injection initiale de 1 mg/kg. Les doses suivantes à réinjecter toutes les 8 heures sont calculées selon la formule:

$$1 \text{ mg/kg} \times \frac{\text{ClCr}}{100}$$

Poso genta

Dans les cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique présentant une efficacité attendue similaire et une moindre toxicité, chez un patient insuffisant rénal, la seule recommandation claire est celle d'une dose initiale de 3 mg/kg. Néanmoins, du fait du risque d'inefficacité et de toxicité, comme détaillé plus haut, il est indispensable d'effectuer un suivi des concentrations plasmatiques, de la concentration au pic (C_{max}) et des résiduelles (C_{min}), ainsi que de la tolérance clinique (audiogramme et suivi de la créatininémie). La C_{max}, mesurée 30 minutes après la fin de la perfusion, doit être 8 à 10 fois supérieure à la CMI, et les taux résiduels devront être inférieurs à 1 µg/ml afin d'envisager une réadministration (mesure de la résiduelle toutes les 24 heures jusqu'à obtention d'une concentration inférieure au seuil). Par ailleurs, une durée courte de traitement, moins de 5 jours, voire une à deux injections, doit être privilégiée, afin de limiter la toxicité.

Reco ESC 2015 / position comité référentiel SPILF

| Antibiotique | Dosage et voie | Durée (semaine) | Commentaires |
|---|--|-----------------|--|
| Souches sensibles aux bêta-lactamines et bas niveau de résistance à la gentamicine | | | |
| Amoxicilline <i>Avec</i> | 200 mg/kg/j, IV en 6 injections ou en continu | 6 | 1er choix si haut risque de toxicité rénale ou oto-cochléaire des aminosides |
| Ceftriaxone | 4g/j, IV en 2 injections | 6 | 1er choix pour souches E. faecalis à haut niveau de résistance aux aminosides L'association amoxicilline/ceftriaxone n'est pas active contre E. faecium |
| Amoxicilline <i>Avec</i> | 200 mg/kg/j, IV en 6 injections | 4 | 6 semaines recommandée si symptômes > 3 mois ou valve prothétique |
| Gentamicine ¹ | 3 mg/kg/j, IV en 1 injection | 2 | En 1 injection/j (réduction toxicité rénale) |
| Vancomycine <i>avec</i> | 30 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue | 6 | Exclusivement si allergie vraie aux pénicillines Objectif de concentrations résiduelle ou à l'équilibre = 15-20 mg/L |
| Gentamicine ¹ | 3 mg/kg/j, IV en 1 injection | 2 | En 1 injection/j (réduction toxicité rénale) |

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Poso ceftriaxone

Posologie usuelle chez le patient normoréal

2 à 4 g par jour

Infections neuroméningées : 75-100 mg/kg/j en 1 à 2 perfusions

Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

Fonction rénale

20 ml/min

Posologie identifiée

2 à 4 g par jour

Infections neuroméningées : ND

Commentaires

Chez le patient insuffisant rénal sévère, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone est significativement augmentée. Cependant, lorsque la posologie est adaptée chez le patient insuffisant rénal, il existe un risque d'inefficacité. Par ailleurs, des données de bonne tolérance ont été

rapportées chez les patients insuffisants rénaux et hémodialysés suite à l'administration de ceftriaxone à la posologie de 2 g toutes les 12 heures dans l'indication d'endocardite à *E. faecalis*. Face à la sévérité de l'infection et en l'absence d'alternative thérapeutique, une administration à pleine dose peut être envisagée chez le patient insuffisant rénal, en surveillant étroitement l'apparition d'effets indésirables liés à un surdosage. Plusieurs cas de toxicité neurologique ont en effet été rapportés suite à l'administration de ceftriaxone chez des patients insuffisants rénaux et dialysés.

CEFTRIAXONE

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veillez saisir le DFG (ml/min)

20

E
HÉMOI

Sélectionnez l'indication

Infections modérées

Infections sévères

Poso ATB

▶ Amoxicilline: 100 mg/kg/j soit 6,5 g/24h

+

▶ Ceftriaxone: 2 g x2 /j

OU

▶ Amoxicilline: 100 mg/kg/j soit 6 g/24h

+

▶ Gentamicine: 1^{ère} dose 3 mg/kg (195mg) puis dosages

Post test 1

- ▶ Patient de 80kg
 - Bactériémie à BGN en (ex) sepsis grave
 - DFG 39 ml/mn
- ▶ Quelle posologie d'amikacine ?
 - A. 1200mg = 15 mg/kg
 - B. 1600mg = 20 mg/kg
 - C. 2000mg = 25 mg/kg
 - D. 2400mg = 30 mg/kg
 - E. Pas d'amikacine, c'est trop toxique

Post test 1

- ▶ Patient de 80kg.
 - Bactériémie à BGN en (ex) sepsis grave
 - DFG 39 ml/mn
- ▶ Quelle posologie d'amikacine ?
 - A. 1200mg = 15 mg/kg
 - B. 1600mg = 20 mg/kg
 - C. **2000mg = 25 mg/kg**
 - D. **2400mg = 30 mg/kg**
 - E. Pas d'amikacine, c'est trop toxique

Post test 2

- ▶ Patient de 80kg.
 - Bactériémie à *E. faecium* amox-R
 - DFG 50 ml/mn
- ▶ Quelle dose de charge de vancomycine ?
 - A. 1 g en 1h = 12,5 mg/kg
 - B. 1,2 g en 1h = 15 mg/kg
 - C. 2g en 2h = 25 mg/kg
 - D. 2,4g en 2h = 30 mg/kg

Post test 2

- ▶ Patient de 80kg.
 - Bactériémie à *E. faecium* amox-R
 - DFG 50 ml/mn
- ▶ Quelle dose de charge de vancomycine ?
 - A. 1 g en 1h = 12,5 mg/kg
 - B. 1,2 g en 1h = 15 mg/kg
 - C. **2g en 2h = 25 mg/kg**
 - D. **2,4g en 2h = 30 mg/kg**

Post test 3

- ▶ Patiente de 69 ans, 65 kg.
 - Méningite à *Listeria*
 - DFG 31 ml/mn
- ▶ Quelle dose d'amoxicilline ?
 - A. 6g = 100 mg/kg
 - B. 9g = 150 mg/kg
 - C. 12g = 200 mg/kg
 - D. 18g = 300 mg/kg

Post test 3

- ▶ Patiente de 69 ans, 65 kg.
 - Méningite à *Listeria*
 - DFG 31 ml/mn
- ▶ Quelle dose d'amoxicilline ?
 - A. 6g = 100 mg/kg
 - B. 9g = 150 mg/kg
 - C. **12g = 200 mg/kg**
 - D. 18g = 300 mg/kg

Conclusion: antibiotiques et rein

- ▶ Infections graves:
 - Zero contre indications
 - Utiliser des vraies doses initiales
 - Des rognons qui marchent chez un malade mort ca ne sert pas à grand-chose
- ▶ Infections peu graves
 - Adapter au DGF
- ▶ siteGPR.com
 - Mise à jour en continu, et gratuit:
 - pas d'excuses pour ne pas l'utiliser

Amel F., DESC MIT, DES Néphrologie