

DES Pharmacie clinique Réanimation et Soins intensifs

13/03/2023

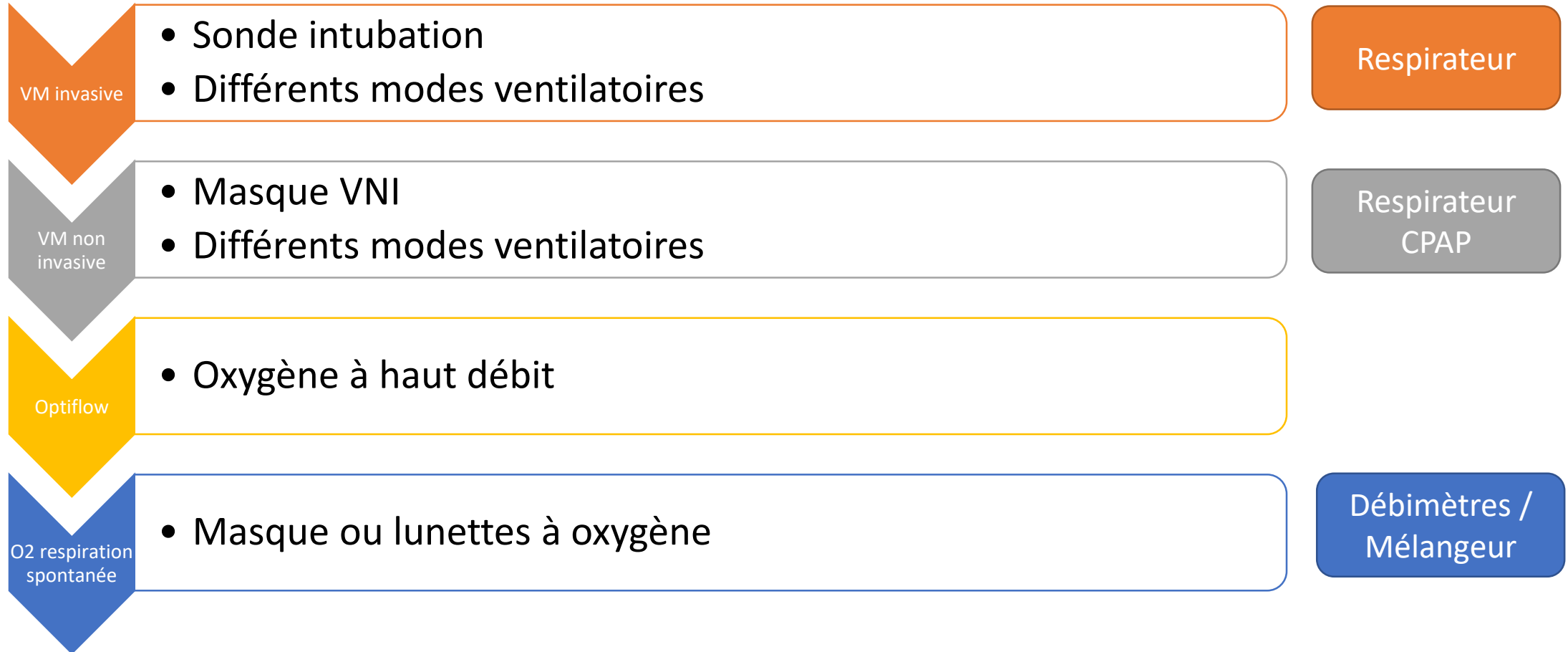
Spécificités d'un patient en réanimation

H Winiszewski

AL Clairet

Ventilation mécanique

La ventilation



Pharmacocinétique patient réa

Anne-Laure, j'ai un patient de 270 kg...

- ATCD :
 - Obésité morbide
 - Poids = 276 kg
 - IMC = 89 kg/m²
 - HTA
 - DT2
 - Echec pose anneau gastrique en 2000

Histoire maladie

- Erysipèle le 22/07
 - Traité par amoxicilline 3 g/j pendant 3 semaines
 - Augmenté à 2g *3/j au vu du poids
- Chute mécanique 22/08
 - Diarrhées + fièvre 39,6°C
- Arrivée CHU
 - SaO₂ 85% AiA, CRP 84 mg/L, IRA (Creat 234 mg/L et urée 16 mmol/L)
 - Aggravation IRA : Creat = 360 µmol/L
- Transfert Réanimation avec indication HDF

PEC antiinfectieuse

- A son arrivée,
 - Erysipèle tablier abdominale
 - Choix molécule :
 - PIPERACILLINE – TAZOBACTAM
- Quelle posologie ??



Spécificités patient de réanimation

- Absorption
 - Trouble vidange gastrique = 30 à 40 % des patients
 - Amines, ventilés, sédatés
 - + modification du transit
 - + diminution perfusion splanchnique

Diminution absorption et BD
Voie parentérale pendant les 48 1ères heures
Voie SC déconseillée

Spécificités patient de réanimation

- Distribution

- Hypoalbuminémie = 40 à 50 % des patients de réanimation
 - Influence V_d des antibiotiques hydrophiles à forte fixation protéique et à faible diffusion cellulaire
 - Augmentation forme libre
- VM = augmentation P^o thoracique et diminution DC
 - Augmentation V_d
- Catécholamines = diminution perfusion tissulaire

Spécificités patient de réanimation

- Métabolisme

- Diminution débit cardiaque = diminution débit sanguin hépatique
 - entraîne diminution métabolisme des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique
- PH et cytochromes
- Malades polymédiqués (inducteur / inhibiteurs)
- Hypoxémie
 - Diminution métabolisme des systèmes oxydatif
- Augmentation fraction libre IIR à une hypoalbuminémie
 - augmentation de la fraction métabolisable par le foie

Spécificités patient de réanimation

- Clr
 - Fraction libre seule épurée du compartiment vasculaire
 - Augmentation de la fraction libre = augmentation Clr
 - SIRS, VM, EER, inotrope +
 - augmentation débit cardiaque = augmentation filtration glomérulaire.
 - Diminution $t_{1/2}$ et $[]^{\circ}$ plasmatiques,
 - Donc diminution $T > CMI$
 - IRorganique ou hypoperfusion
 - diminution Clr avec augmentation $[]^{\circ}$ plasmatiques et toxicité accrue

Le patient de réanimation en résumé,

*F. Scaglione, L. Paraboni /
International Journal of
Antimicrobial Agents 32 (2008)
294–301*

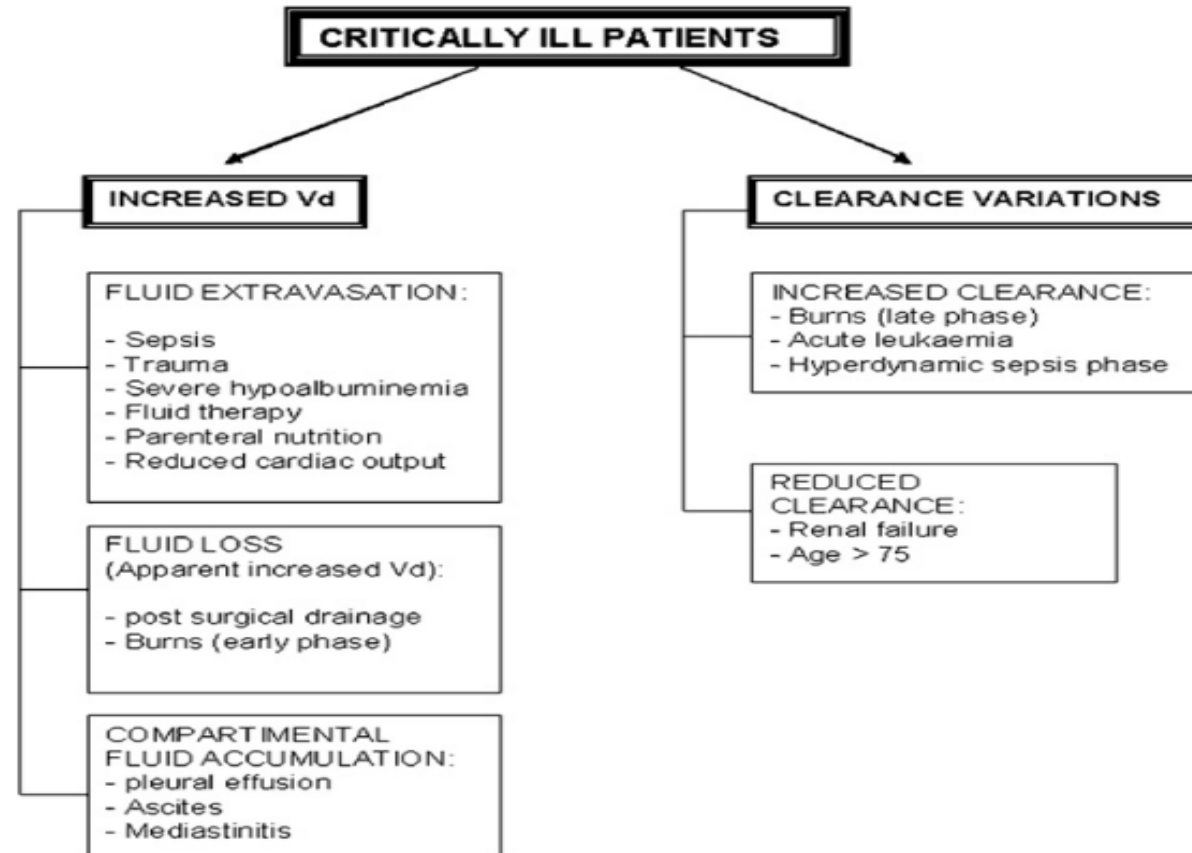


Fig. 1. Schematic representation of the pathophysiological or iatrogenic conditions in critically ill patients affecting drug distribution and elimination.

Spécificité patient de réanimation

- Patients avec suppléance d'organe
 - EER
 - ECMO
 - MARS
- Patients
 - SNG
 - Ou Voie Parentérale stricte

Rappel PK obèse



- Modification physiologique obèse :
 - Augmentation masse maigre / masse grasse / volume sanguin
 - Augmentation volémie / débit cardiaque
 - Modification métabolisme hépatique
 - Fixation protéine plasmatique
 - Modification digestives

Rappel PK obèse



- Prescription empirique chez les obèses
- Se fier à l'expérience clinique
- Se fier aux paramètres PK des Rx

Rappel PK obèse



Lipophilic antimicrobials

- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Rifampicin (rifampin)

Insuffisant hépatique
Obèse
Femme enceinte

- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated by hepatic metabolism

Rappel PK obèse



Hydrophilic antimicrobials

- β -lactams
 - penicillins
 - cephalosporins
 - carbapenems
 - monobactams
- Glycopeptides
- Aminoglycosides

Insuffisant rénal

- Limited volume of distribution
- Unable to passively diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Inactive against intracellular pathogens
- Eliminated renally as unchanged drug

Rappel PK obèse



- Poids en excès
 - EAU : environ 30-40%
 - Augmentation Vd possible p/ hydrophiles
- MASSE ADIPEUSE
 - Augmentation Vd p/ lipophiles

Rappel PK obèse



- La fixation protéines plasmatiques :
 - Albumine inchangée
 - α_1 glycoprotéine acide augmentée
 - Lipoprotéines augmentées
- Mais
 - augmentation des triglycérides et du cholestérol qui déplace l'albumine

Baisse fraction libre



augmentation fraction libre

Rappel PK obèse



Tableau 2 Effet de l'obésité sur l'activité des enzymes de phases I et II			
Enzymes de phase I			
CYP1A2	Caféine (<i>n</i> = 5) Théophylline (<i>n</i> = 3)	Tendance à une augmentation de la clairance des substrats	Résultats contradictoires
CYP2C9	Glimépiride (<i>n</i> = 1) Glipizide (<i>n</i> = 1) Ibuprofène (<i>n</i> = 1) Phénytoïne (<i>n</i> = 1)	Légère augmentation de la clairance des substrats	Légère diminution de la clairance
CYP2C19	Diazépam (<i>n</i> = 1) Déméthylhydiazépam (<i>n</i> = 1)	Résultats contradictoires	Légère diminution de la clairance
CYP2D6	Dexfenfluramine (<i>n</i> = 2) Nébivolol (<i>n</i> = 1)	Tendance à une augmentation de la clairance des substrats	Absence de données
CYP2E1	Chlorzoxazone (<i>n</i> = 5) Enflurane (<i>n</i> = 2) Sévoflurane (<i>n</i> = 2) Halothane (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairances égales ou supérieures
CYP3A4	Taranabant (<i>n</i> = 1) Docétaxel (<i>n</i> = 2) Carbamazépine (<i>n</i> = 2) Érythromycine (<i>n</i> = 2) Midazolam (<i>n</i> = 1) Alprazolam (<i>n</i> = 1) Ciclosporine (<i>n</i> = 2) Trazodone (<i>n</i> = 1) Alfentanil (<i>n</i> = 1)	7/13 études : diminution de la clairance des substrats 4/13 études : diminution non significative de la clairance	Diminution de la clairance des substrats
Xanthine oxydase	Caféine (<i>n</i> = 1) 6 mercaptopurine (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	
Enzymes de phase II			
UGT1A9, 1A6, 2B15	Paracétamol (<i>n</i> = 4)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairances égales ou légèrement diminuées
UGT1A9, 2B7, 2B15	Oxazépam (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Augmentation significative de la clairance
UGT sulfoconjugaison	Garénnoxacine (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairances égales ou légèrement diminuées

Rappel PK obèse



- Elimination :
 - Clairance rénale augmentée :
 - Débit sanguin rénal
 - Filtration glomérulaire
 - Masse rénale

Cas clinique

- Posologie pipéracilline tazobactam ?
 - 16g/jour en PSE continue
 - 12 g/jour administration habituelle
 - Plus

Cas clinique

- Posologie pipéracilline tazobactam ?
 - **16g/jour en PSE continue**
 - 12 g/jour administration habituelle
 - Plus

Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients

Maya Hites,^a Fabio Silvio Taccone,^b Fleur Wolff,^c Frédéric Cotton,^c Marjorie Beumier,^b Daniel De Backer,^b Sandrine Roisin,^d Sophie Lorent,^e Rudy Surin,^a Lucie Seyler,^a Jean-Louis Vincent,^b Frédérique Jacobs^a

Departments of Infectious Diseases,^a Intensive Care,^b Clinical Chemistry,^c Microbiology,^d and Pharmacy,^e Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

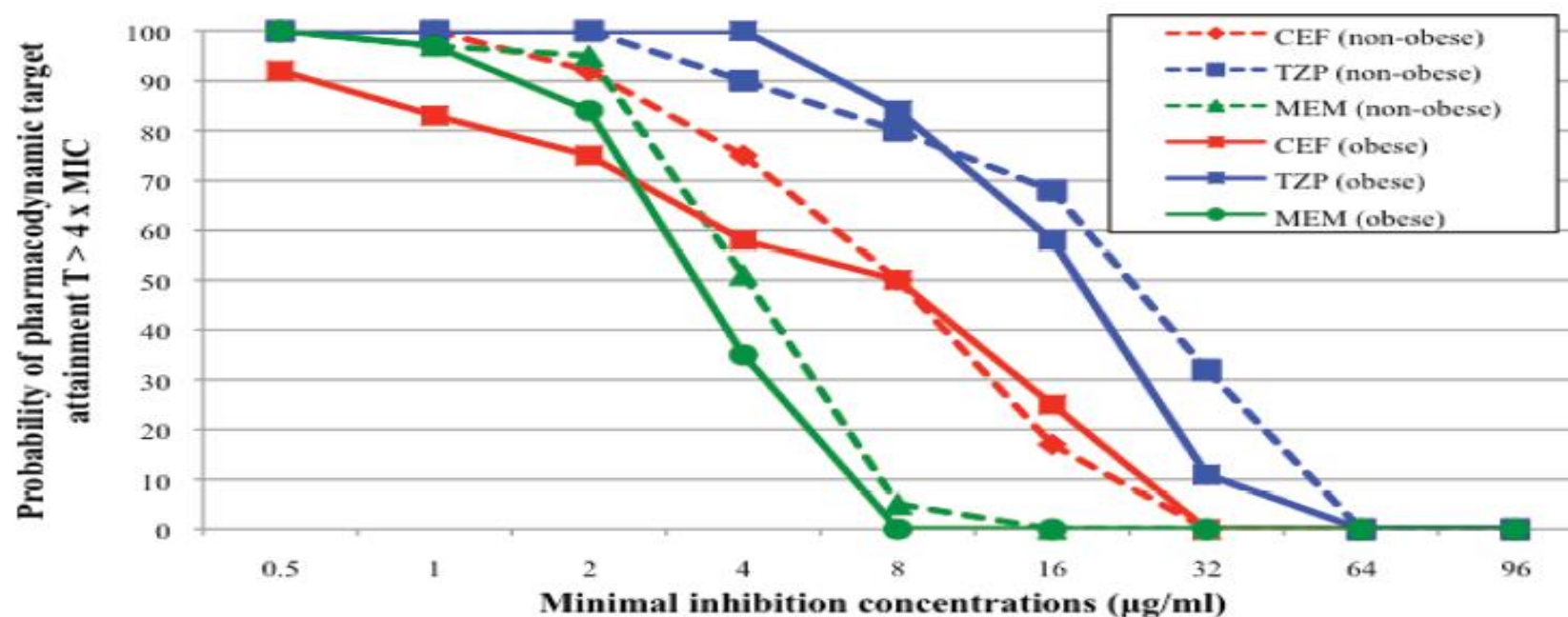


FIG 2 Probability of attaining the target CT of $>4 \times \text{MIC}$ for various MICs when standard dosage regimens of CEF, TZP, and MEM were administered in obese and nonobese patient cohorts.

Cas clinique

- Vrai vie =
 - Patient de réanimation
 - HDF
- 24g /jour pendant 3 jours puis dosage
 - 209,8 µg/mL
- Diminution posologie
 - 8 g/24h
 - 110 µg/mL

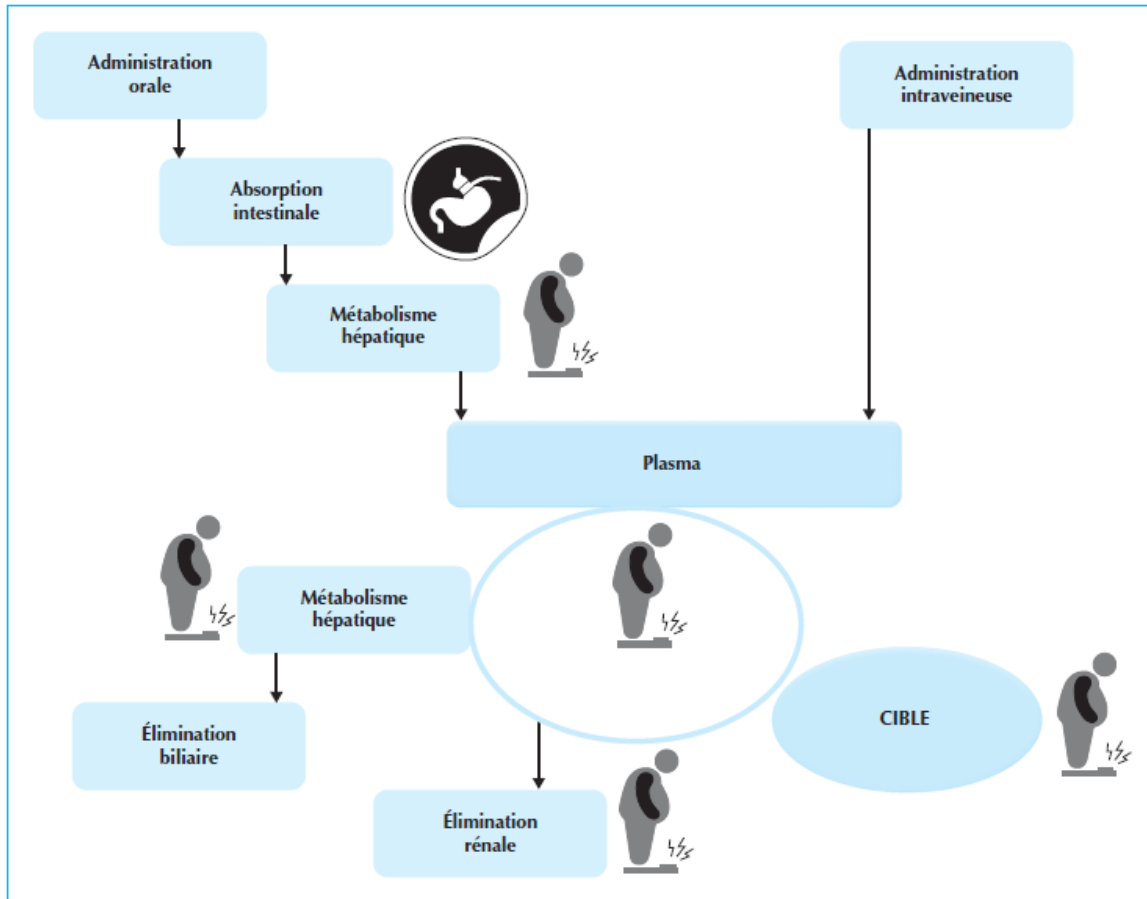
En résumé

- Règle générale :
 - Dose de charge (V_d) :
 - ATB lipophile : TBW
 - ATB hydrophile : $IBW \pm \%$
 - Dose entretien (Clairance) :
 - Rx lipophile : LBW
 - Rx hydrophile : LBW

Cas clinique

- Vancomycine = HYDROPHILE Mais TBW
 - DC = 15 mg/kg
 - DE = 30 mg/kg/j PSE continu
 - Quel poids ?
 - **IBW = 66 kg = 1g**
 - **TBW = 288 kg**
 - **ABW = 160 kg = 2,4g / 4,8g**
 - **LBW = 103 kg = 3g**
- Dosage 48h :
 - 15 mg/L => SOUS DOSE

ATB



Classe d'antibiotiques	Poids à prendre en compte pour le calcul de la posologie chez le patient en surpoids
Aminosides	$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$
Glycopeptides	TBW
β -lactamines	$ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$
Fluoroquinolones	$ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$

Epuration extrarénale

Mme S

- Triple pontage aorto-coronarien le 04/06/2018
 - Choc septique à *E. Coli* Sauvage (bactériémie) + ostéite sternale *E. Coli* et *E. faecalis*
 - Avis CISA : Amoxicilline 6 semaines de traitement J0 le 04/07/2018 – Stop élargissement du spectre mi Juillet > Pipe/tazo
 - Multiples événements et hospitalisations en réanimation médicale x3
 - Rectorragies ulcères de rectum (début Juillet)
 - DRA sur décompensation cardiaque globale et atélectasie
 - Hypothyroïdie et suspicion d'insuffisance surrénalienne
 - Thrombopénie progressive à partir du 23/07/2018 – suspicion imputabilité amoxicilline réintroduite Plaquette = 60 le 29/07/2018
- Avis CISA : propose BACTRIM « Adaptation posologique selon ICAR GPR » et VANCOMYCINE

Mme S

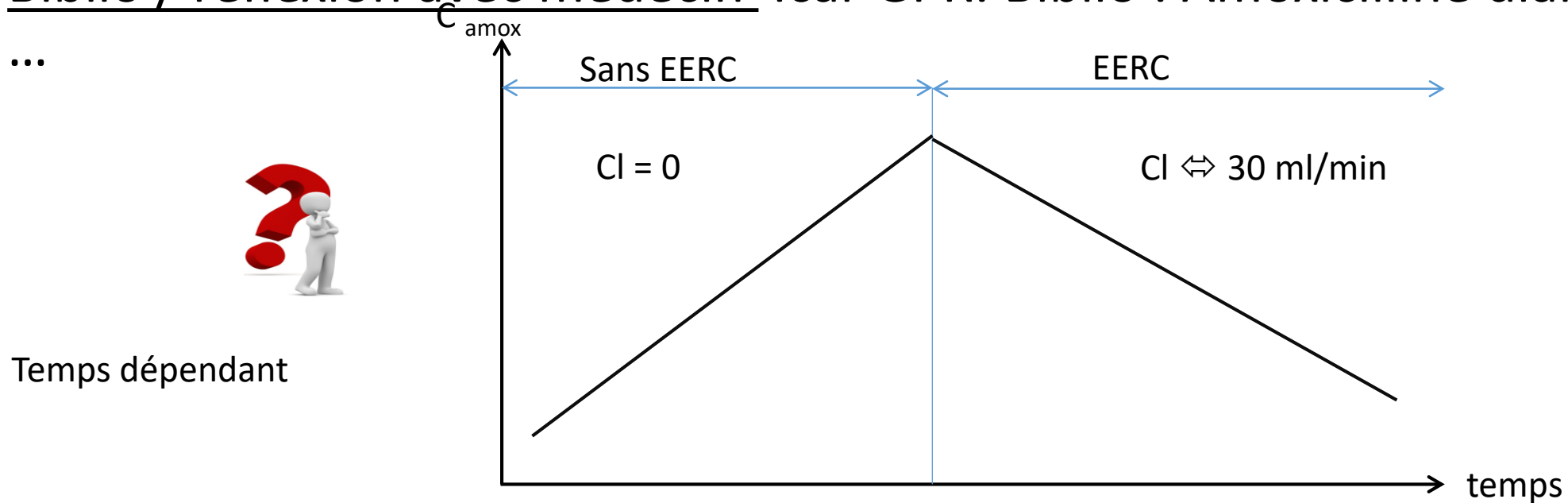
- Triple pontage aorto-coronarien le 04/06/2018
 - Choc septique à *E. Coli* Sauvage (bactériémie) + ostéite sternale *E. Coli* et *E. faecalis*
 - Avis CISA : Amoxicilline 6 semaines de traitement J0 le 04/07/2018 – Stop élargissement du spectre mi Juillet > Pipe/tazo
 - Multiples événements et hospitalisations en réanimation médicale x3
 - Rectorragies ulcères de rectum (début Juillet)
 - DRA sur décompensation cardiaque globale et atélectasie
 - Hypothyroïdie et suspicion d'insuffisance surrénalienne
 - Thrombopénie progressive à partir du 23/07/2018 – suspicion imputabilité amoxicilline réintroduite Plaquette = 60 le 29/07/2018
- Avis CISA : propose BACTRIM « Adaptation posologique selon ICAR GPR » et VANCOMYCINE

Patiente en CVVHDF

Adaptation posologique ATB/EERC (2)

→ Quelles posologies chez un patient avec une EERC intermittente (12h/j)

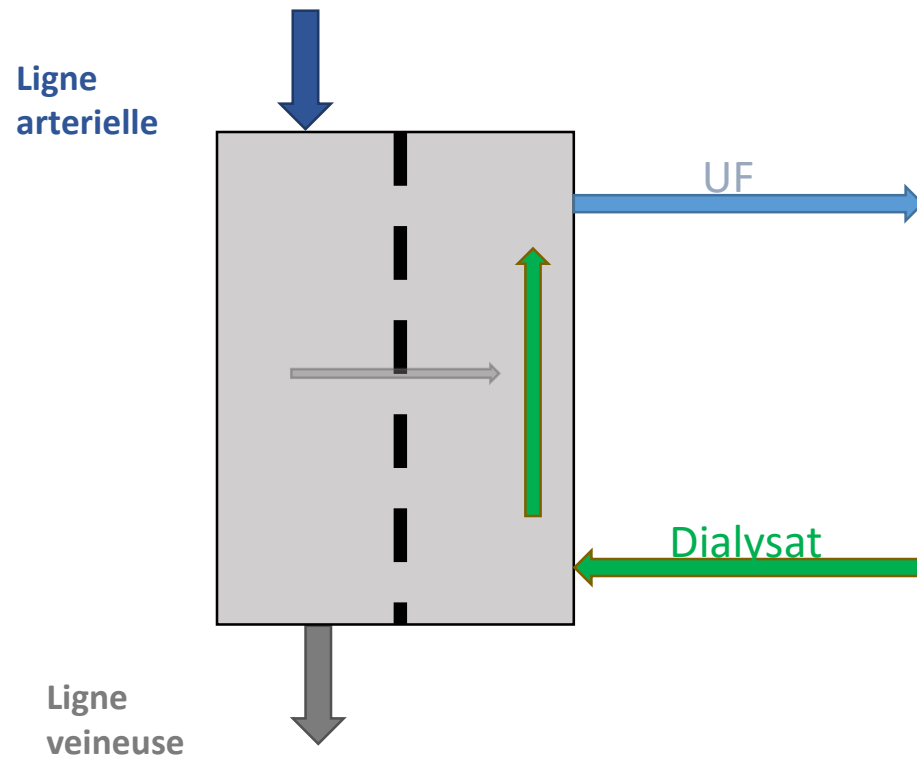
Biblio / réflexion avec médecin Icar GPR. Biblio : Amoxicilline dialysable



Principes

- Hémodialyse : CVVHD
- Hémofiltration : CVVHF/CVVH
- Hémodiafiltration : CVVHDF

Hémodialyse = Diffusion



Gradient de concentration

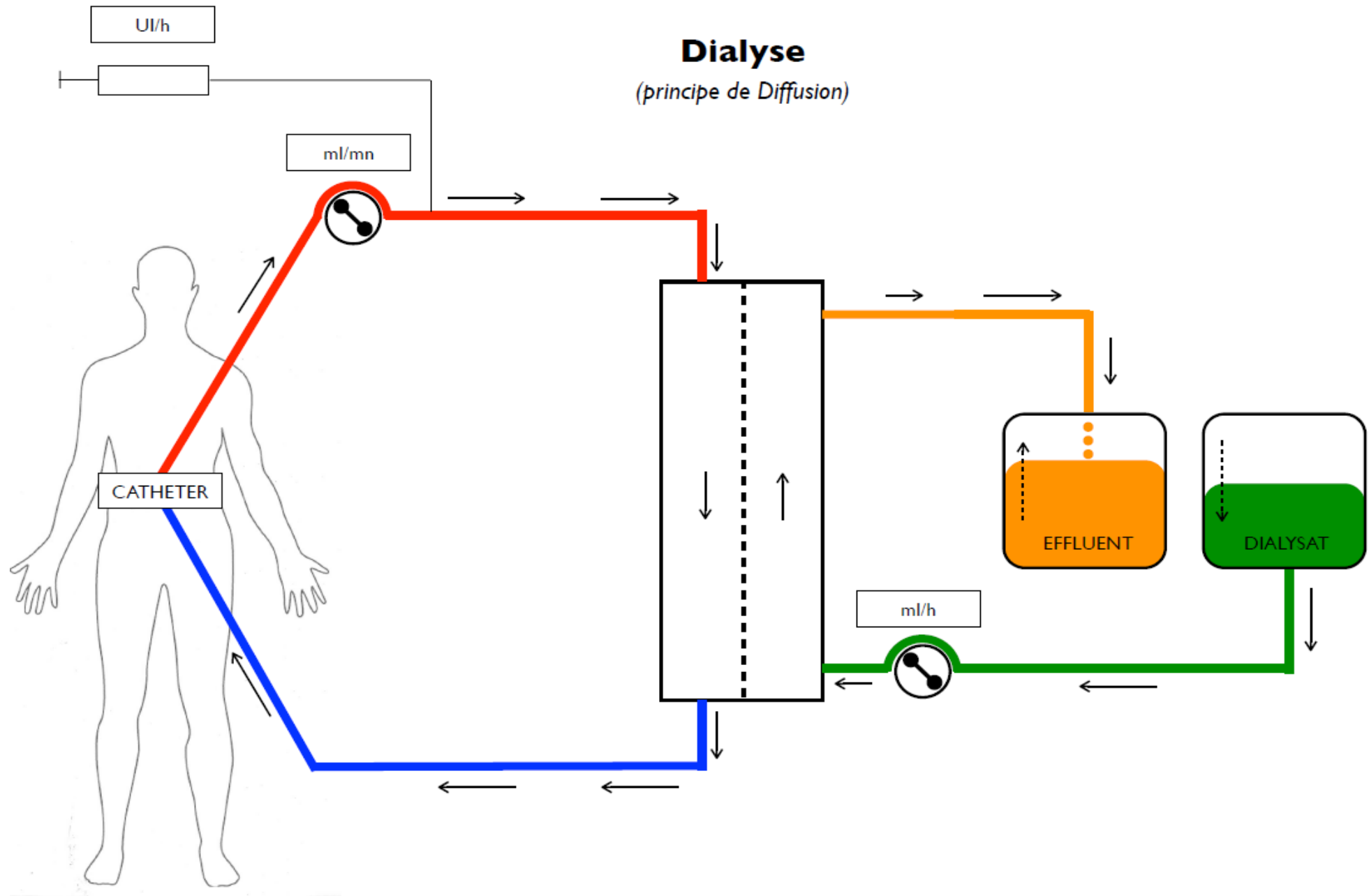
Membrane semi-perméable

Dialysat à contre-courant

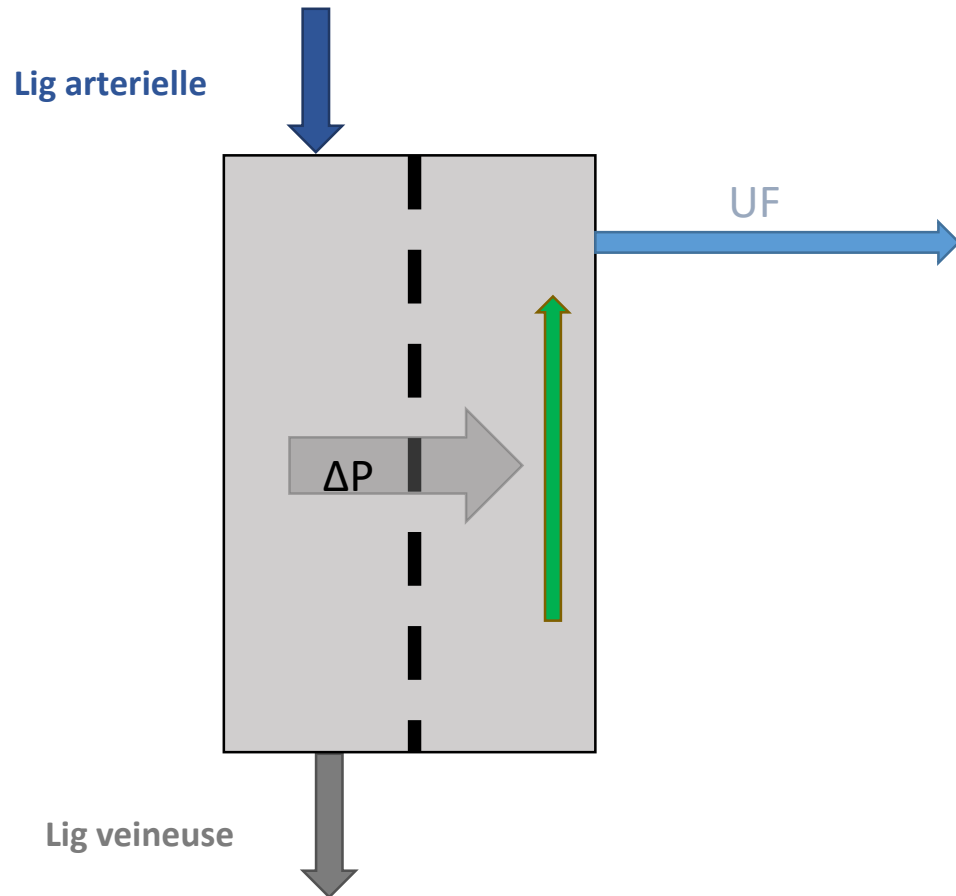
Echange de petites et moyennes molécules

Pas d'échange d'eau
(sauf si ajout d'un transport convectif : PP)

Possibilité de fonctionner avec Q_{sang} plus faible



Hémofiltration = Convection



Gradient de pression

Membrane semi-perméable

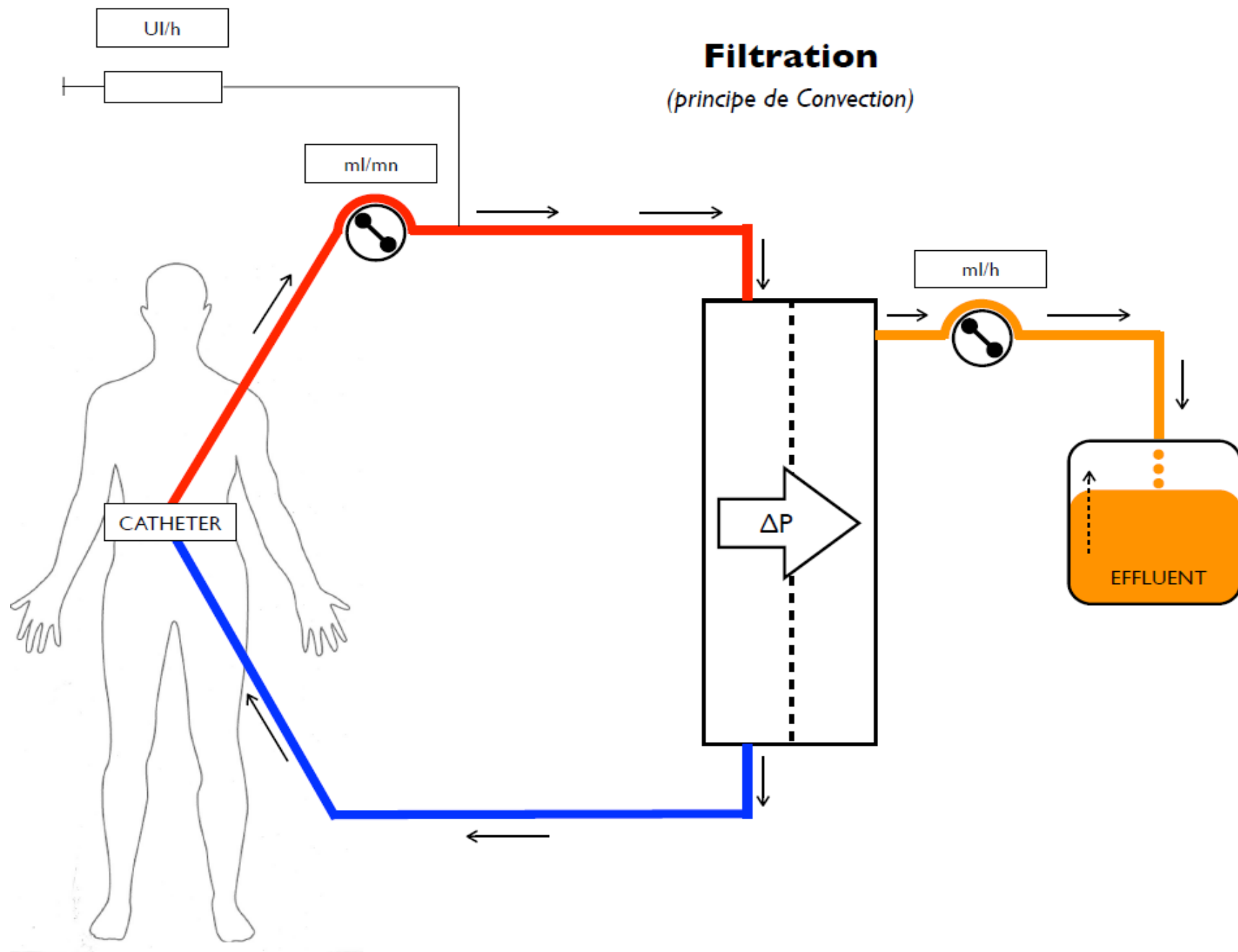
Pas de Dialysat

Soluté de substitution

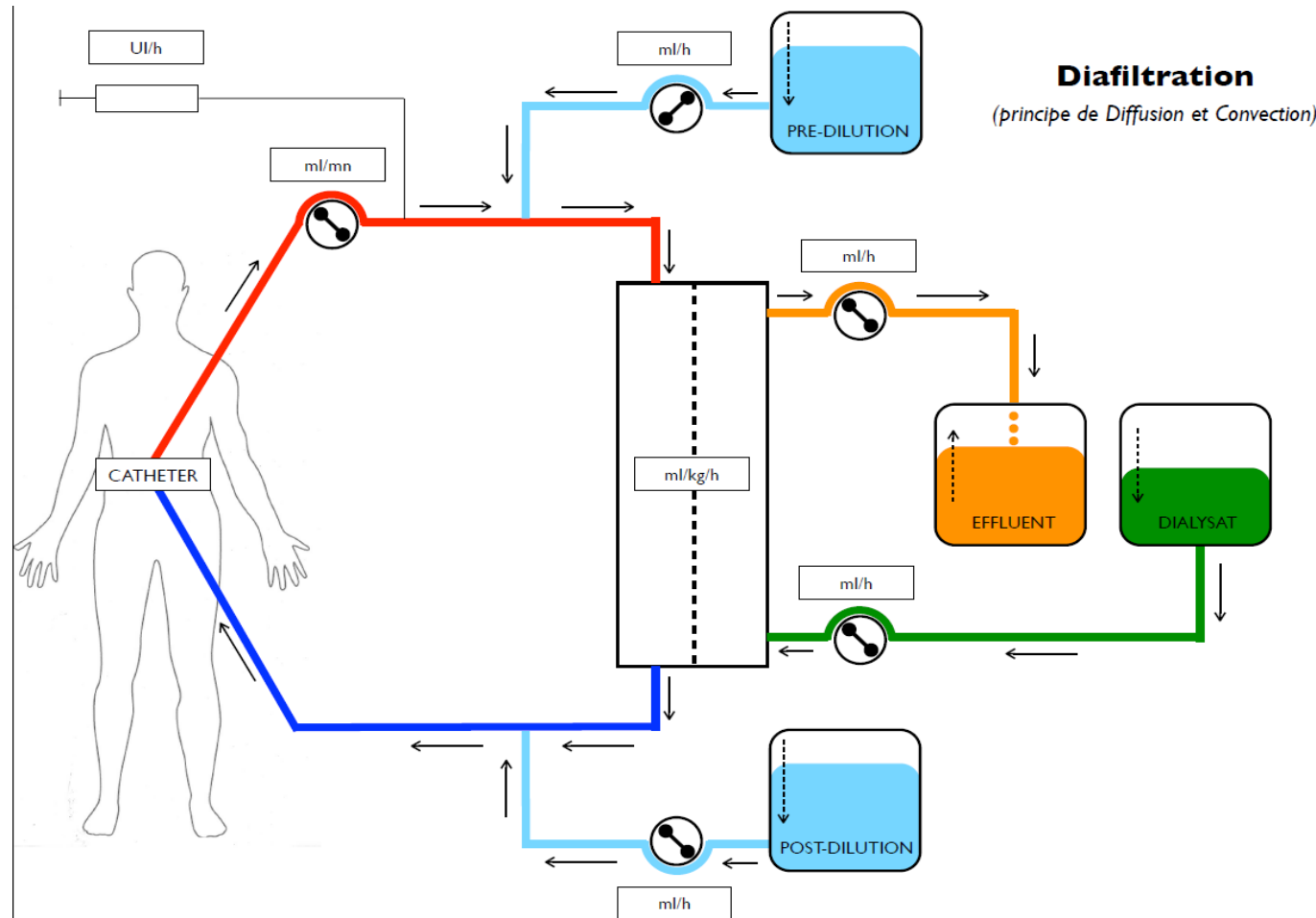
Echange de petites, moyennes et grosses
molécules

Transfert d'Eau +++
(nécessite un liquide de substitution)

FF = 20-25%



Hémodiafiltration = Convection + Diffusion



Adaptation posologique ATB/EER (3)

→ Quelles posologies chez un patient avec une EERC intermittente (12h/j)

ICAR HD

Fonction rénale	Hémodialyse
Posologie identifiée	50 mg/kg/jour

Du fait de son épuration en hémodialyse, le médicament sera administré après la séance, les jours d'hémodialyse.

Mais ... impossibilité de faire une fenêtre sans ATB pdt 12h au vue de la gravité du patient !

ICAR HDVVC : ND

Choix de **diminuer les posologies** quand fenêtre de dialyse

Eviter le **risque de surdosage** et notamment cristallurie

Rapprocher les prises lors de l'EERC

Eviter le **sous dosage** (épuration dialyse) et inefficacité



+ Proposition aux médecins : **alcalinisation des urines** + hydratation (équilibre car patient avec IC ...) pour éviter l'apparition de cristaux d'amoxiciline et phénomène lithiasique

SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veuillez saisir le DFG (ml/min)

DFG (ml/min)

...

EN

HÉMODIALYSE

EN DIALYSE

PÉRITONÉALE

CONTINUE

AMBULATOIRE

HDWVC



Sélectionnez l'indication ou la voie d'administration

Activité antiparasitaire IV

Prophylaxie

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	HDWVC
Posologie identifiée	ND
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.

Blood Purif. 2014;38(3-4):195-202. doi: 10.1159/000368884. Epub 2014 Dec 16.

Trimethoprim and sulfamethoxazole transmembrane clearance during modeled continuous renal replacement therapy.

Kesner JM¹, Yardman-Frank JM, Mercier RC, Wong CS, Walker SE, Argyres DP, Vilav AM.

Author information

Abstract

BACKGROUND/AIMS: There is limited data regarding trimethoprim (TMP)/sulfamethoxazole (SMX) continuous renal replacement therapy (CRRT) dosing. We aimed to estimate TMP/SMX transmembrane clearance (CL_{tm}) during continuous hemofiltration (CH) and continuous hemodialysis (CD) to guide dosing.

METHODS: Using an in vitro model, TMP/SMX sieving coefficients (SC) and saturation coefficients (SA) were determined with high-flux polyarylethersulfone and polyacrylonitrile-sodium methallyl sulfonate copolymer hemodiafilters at ultrafiltration/dialysate rates of 1, 2, 3, and 6 l/h. TMP/SMX CL_{tm} was calculated using measured SC and SA. TMP/SMX CRRT doses were modeled using CL_{tm} and published TMP/SMX pharmacokinetic parameters.

RESULTS: TMP SC/SA during CH/CD were significantly higher than SMX SC/SA. During modeling, TMP 10 mg/kg/day and its corresponding SMX dose, 50 mg/kg/day, resulted in steady state TMP/SMX peak concentrations associated with efficacy against *Pneumocystis jirovecii*.

CONCLUSIONS: CRRT resulted in greater TMP CL_{tm} than SMX. TMP 10 mg/kg/day divided q12h may be an appropriate initial dose to consider in patients undergoing CRRT.

© 2014 S. Karger AG, Basel.

Sulfamethoxazole/Trimethoprim [Contained in: Bactrim]

Drug Classes: Antibiotic | Anti-Infective Agent | All

Routes: Intravenous | Oral

Quick Answers

In-Depth Answers

All Results

Dosing/Administration

- Adult Dosing
- Pediatric Dosing
- FDA Uses
- Non-FDA Uses
- Dose Adjustments

Dosing/Administration

Dose Adjustments

See 'In-Depth Answers' for detailed results.

- renal impairment: CrCl greater than 30 mL/min, give usual dose; CrCl 15 to 30 mL/min, give one-half the usual dose; CrCl less than 15 mL/min, not recommended [2][11][3]



Regulatory Authority

USA

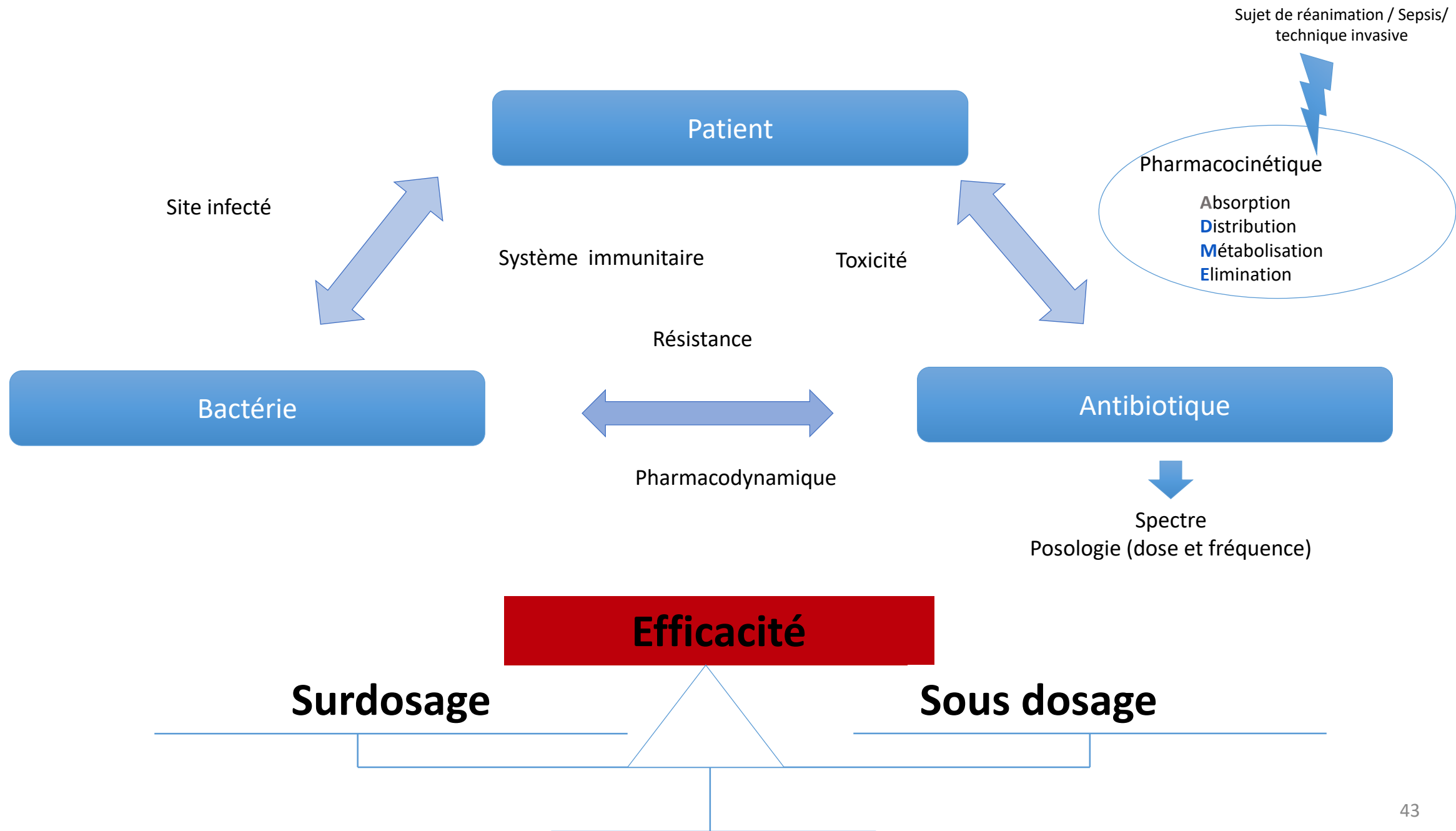
FDA

Related Results

- Disease
- Toxicology
- Product Lookup - Tox & Drug

Comment adapter la posologie de l'antibiothérapie lors d'une EER continue ?





→ Membranes synthétiques biocompatibles semi perméables

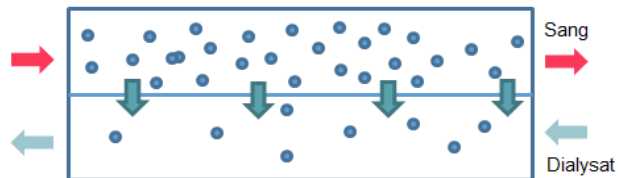
Diffusion – Conduction

Hémodialyse

Transfert passif – échange osmolaire

Gradient de concentration

Petite molécule



Convection - Filtration

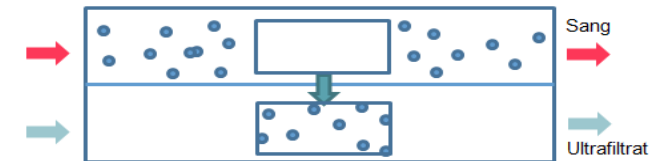
Hémofiltration

Gradient de **pression**

Moyenne et grosse molécule (> 2000 Da)

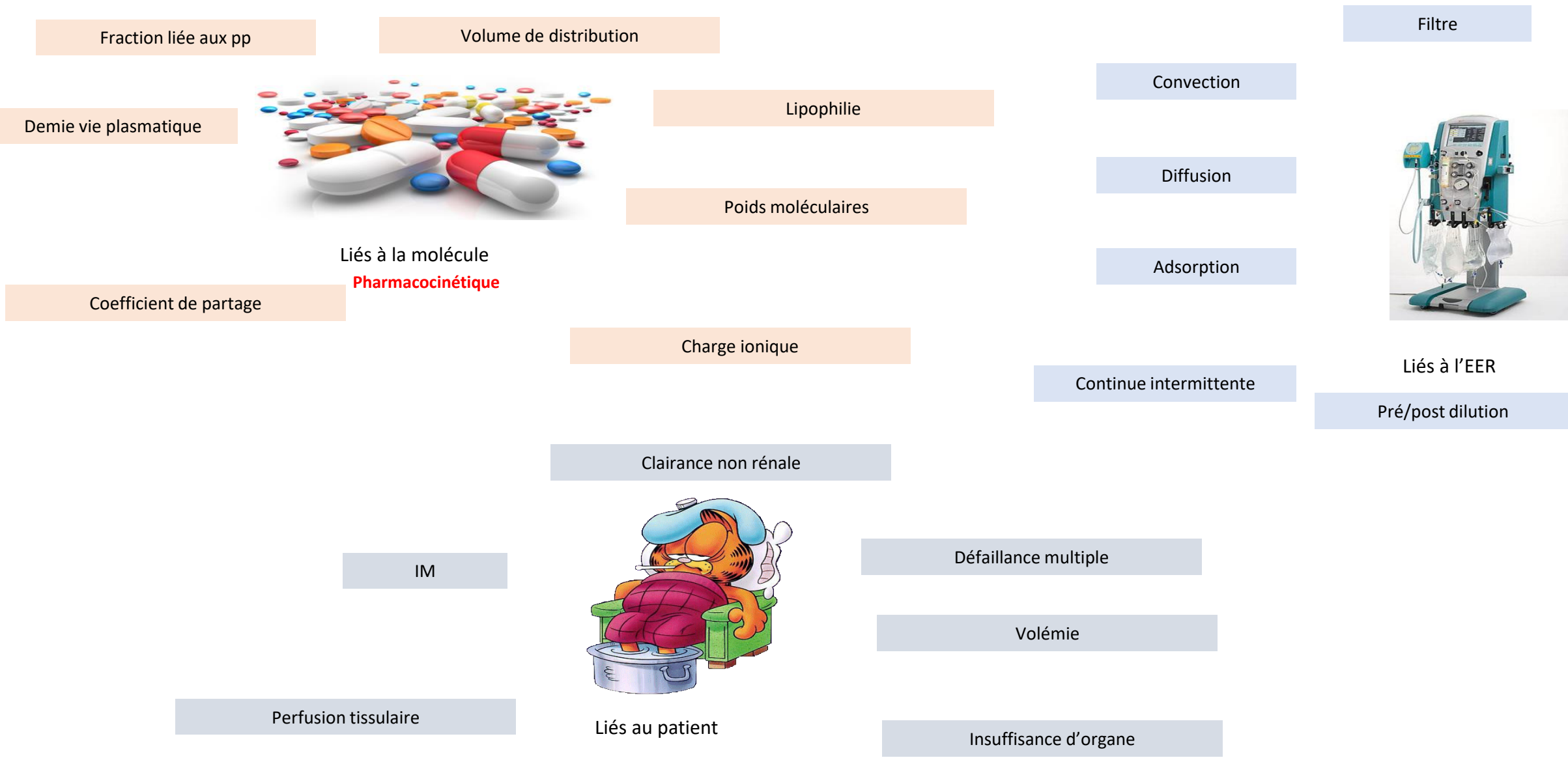
Molécule : taille moyenne et grosse + H₂O

Perte de volume de liquide : **compensation**



Facteurs impactant l'élimination des ATB





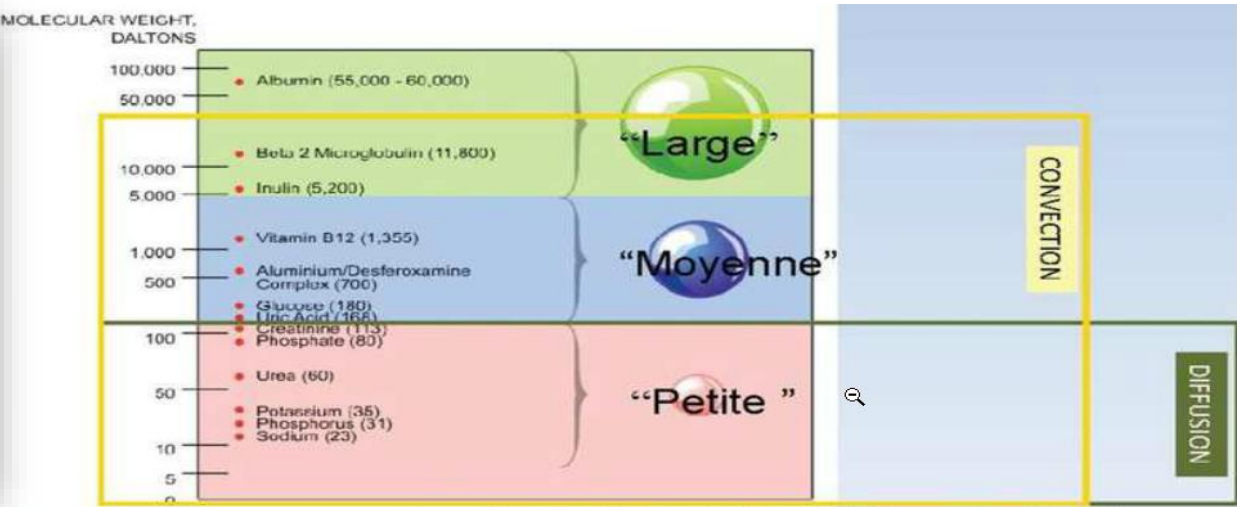


La molécule

Liaison aux protéines plasmatiques

- Si $> 80\%$: **peu d'élimination** par diffusion ou convection
- ☢ → ↑ fraction libre
 - Hyperbilirubinémie, hémodilution, acidose, héparine

Antibiotiques et liaison aux protéines plasmatiques	
Gentamicine (et Aminosides)	< 10 %
Ceftazidime	< 10 %
Azithromycine	20 %
Fluoroquinolones	10 à 40 %
Amoxicilline, ticarcilline, piperacilline	15 à 45 %
Vancomycine	55 %
Erythromycine, clarithromycine	65 %
Ceftriaxaone	80 à 95 %
Rifampicine	> 80 %
Cloxacilline, oxacilline	90 %
Teicoplanine	90 à 95 %





La molécule

- **Volume de distribution, Vd**

- (diffusion tissulaire globale) - **Paramètre majeur**
- Dépendance de la lipophilie

Lipophilie ⇔ Grand Vd (Clairance hépatique)
Hydrophilie ⇔ Petite Vd (Clairance rénale)

Comparaison du volume de distribution (VD) et de la demi-vie (T 1/2) chez des volontaires sains et des patients de réanimation

		VD (l)	T 1/2
Ceftazidime [2]	Patients de réanimation	56,9	4,8
	Volontaires sains	13,6	1,8
Pipéracilline [3]	Patients de réanimation ^a	40,7	246
	Volontaires sains	9,6	63
Gentamicine [4]	Patients de réanimation ^b	25,0	3,6
	Volontaires sains	17,5	2,9

^a au cours d'un choc septique.

^b patients sous ventilation mécanique (triginer).

Volume apparent de distribution (l /kg) de quelques antibiotiques

Aminosides	0,10 à 0,20
Céphalosporines	0,15 à 0,30
Pénicillines	0,20 à 0,50
Glycopeptides	0,4 à 0,8
Tétracyclines	0,8 à 1,2
Macrolides, rifampicine	1 à 2
Fluoroquinolones	1,5 à 3

- Mais modifications chez le patient de réanimation
 - ↓ Vd : Cathécholamine: vasoconstriction – diminution perfusion tissulaire
 - ↑ Vd Sepsis: toxine, vasodilatation, fuite

Patient de réanimation : Vd modifié

+ 100% Tazocilline

+ 50 % Céfépime

+ 300% Imipénème

- **Poids moléculaires**

- PM molécules < 500 Da
- Mais plus grosses molécules. Ex: vancomycine 1448 Da

Fosfomycine : 138Da
Linézolide : 377Da
Céfépime: 571Da
Ceftazidime : 636Da
Vancomycine : 1448Da
Albumine 68kDa

- **Demi-vie plasmatique**

- **Charge électrique**

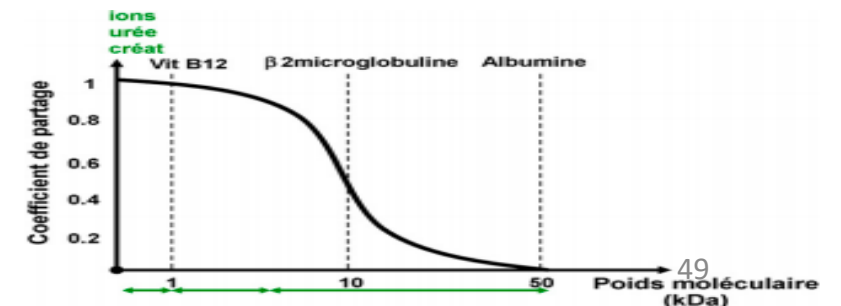
- **Interactions**

- Ex: Gentamycine (cationique) retenu par charge anionique albumine
- Ex: Céphalosporine (anionique) : + facilement épuré

- **Coefficient de partage**

- **Capacité** de la substance à **traverser la membrane** (S : Sieving)
- Concentration UF / Concentration Plasma
- 0 (aucun passage)-1 (passage total)
- Dépendant des autres paramètres: PM, Vd, charge, liaison pp, et P_{TM}

→ Interactions entre paramètres



Drug	PBC, %	Primary route of elimination ^a	Volume of distribution, L/kg	Half-life for normal renal function, h	Time-dependent or concentration- dependent killing	Target trough level, mg/L ^b
Acyclovir	15	Renal	0.6	2–4	Time	NA ^c
Ampicillin	28	Renal	0.29	1.2	Time	8
Aztreonam	56	Renal	0.2	1.7–2.9	Time	8
Cefepime	16	Renal	0.25	2.1	Time	8
Cefotaxime	27–38	Renal	0.15–0.55	1	Time	8
Ceftazidime	21	Renal	0.23	1.6	Time	8
Ceftriaxone	90	Hepatic	0.15	8	Time	8
Cilastatin	40	Renal	0.20	1	NA	NA
Ciprofloxacin	40	Renal	1.8	4.1	Concentration	1
Clavulanate	30	Hepatic	0.3	1	NA	NA
Clindamycin	60–95	Hepatic	0.6–1.2	3	Time	2
Colistin	55	Renal	0.34	2	Concentration	4
Daptomycin	92	Renal	0.13	8	Concentration	4
Fluconazole	12	Renal	0.65	30	Time	8–16 ^d
Imipenem	20	Renal	0.23	1	Time	4
Itraconazole	99	Hepatic	10	21	Time	0.125–0.25 ^d
Levofloxacin	24–38	Renal	1.09	7–8	Concentration	2
Linezolid	31	Hepatic	0.6	4.8–5.4	Time	4
Meropenem	2	Renal	0.25	1	Time	4
Moxifloxacin	50	Hepatic	1.7–2.7	12	Concentration	2
Piperacillin	16	Renal	0.18	1	Time	16
Tazobactam	20–23	Renal	0.18–0.33	1	NA	4
Ticarcillin	45–65	Renal	0.17	1.2	Time	16
Sulbactam	38	Renal	0.25–0.5	1	Time	1–4
Vancomycin	55	Renal	0.7	6	Time	10
Voriconazole ^e	58	Hepatic	4.6	12	Time	0.5

NOTE. NA, not applicable; PBC, protein-binding capacity.

^a Data are for the parent compound.

^b Denotes the highest MIC in the susceptible range for applicable pathogens, such as the β -lactam MIC for *Pseudomonas aeruginosa*.

^c Trough concentrations of acyclovir are not routinely measured because this agent is phosphorylated into the active form acyclovir triphosphate.

^d The higher level is the recommended target trough concentration for *Candida* species with an MIC in the dose-dependent, susceptible range (fluconazole MIC, 16–32 μ g/mL; itraconazole MIC, 0.25–0.5 μ g/mL).

^e The oral bioavailability of voriconazole is estimated to be 96%.

Certains anti infectieux peuvent être
réabsorbé !



Le patient

- Perfusion tissulaire
- Volémie
- Dilution

Pharmacocinétique de la molécule
(acidose, ictère et bilirubine, hypoalbuminémie)

- Clairance rénale résiduelle et clairance-extra rénale

$$Cl_{TOT} = Cl_{rein} + Cl_{foie} + Cl_{...} + Cl_{EERC}$$

Clairance résiduelle

Atteinte viscérale ?

Clairance extra corporelle
Effet notable si $Cl_{EERC} = 25 \% Cl_{TOT}$

La technique d'EERC



- **Membrane/ filtre**

- **Type** - polysulfone, polysacrylonique, polyamide >> Cs ≠
 - Polyacrylonitrile (aminoside)
- **Age du filtre**
 - Obstruction progressive des pores – impact sur la diffusion

- **Pré-Post dilution**

[Intensive Care Med.](#) 2002 Nov;28(11):1664-7.

Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution.

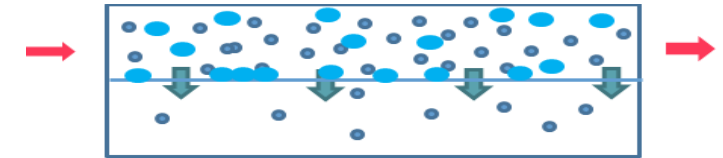
[Uchino S¹](#), [Cole L](#), [Morimatsu H](#), [Goldsmith D](#), [Bellomo R](#).

- **« Dose » d'épuration extra rénale – débit d'effluent**

- Clairance extra corporelle (Cl_{EERC}) → dose – débit d'effluent ¹
 - Haut débit : risque de SOUS DOSAGE !

Adsorption

Adhésion des molécules au filtre
Saturable , relargage secondaire ?



¹The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens, *Critical Care Med*, 2014



Infection non traitée



Risque de mortalité >>> risque de toxicité (surdosage)

Atteindre les concentrations EFFICACES RAPIDEMENT

Seyler et al. *Critical Care* 2011, **15**:R137
<http://ccforum.com/content/15/3/R137>



RESEARCH

Open Access

Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy

Lucie Seyler¹, Frédéric Cotton², Fabio Silvio Taccone³, Daniel De Backer³, Pascale Macours², Jean-Louis Vincent³ and Frédérique Jacobs^{1*}

**Difficulté d'atteindre les concentrations efficaces rapidement
SOUS DOSAGE ...**

... Mais aussi un risque de SURDOSAGE

Quelques résultats de l'étude PAACS

- Objectifs fixés: $C_p = 4 \times CMI_{pyo}$
- Dosages plasmatiques: **H0, H24, H48** de l'antibiothérapie
 - Méropénème
 - Piperacilline/tazobactam
 - Céfépime

C_p totale vs C_p fraction libre
Ajustement selon degré de liaison aux pp

Résultats chez les patients sous EERC



24- 48h

DOSE DE CHARGE

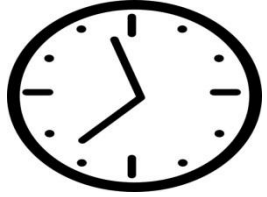
Posologie élevée indispensable

Obtenir une dose rapidement

Conditionnée par **Vd**

$$D = C_p \times Vd$$

Quelle dose ? Dose du patient normo rénale



24- 48h puis ...

DOSE D'ENTRETIEN

Après 24h-48h et selon la clinique

→ Adaptation - **Equilibre élimination / dose administrée**

Données littératures : manquante ou complexe à interpréter

De façon empirique : **diminuer la dose**

Suivi thérapeutique (dosage)

Mais ... contraignant : tout ne se dose pas (ou temps ++)

Réévaluation de la dose d'EER si modification

Dose d'entretien ? Adaptation selon ...

Des données cliniques Pharmacocinétiques

Données publiées

Etude de la PK de médicaments en EERC

Faible nombre de malade
Contextes cliniques différents
Conditions de l'étude
Résultats variables

La clairance du médicament PK

Données de pharmacocinétique
Clairance résiduelle/Patient anurique
 $Cl = \ln 2 \times V_d / t_{1/2}$

Clairance filtre : selon fraction non liée aux pp, débit UF
CIEERC: %lpp x Q_{UF}

Cl_R vs Cl_{CCVHC}

Cl extra rénale supposée conservée

Mais défaillance viscérale

Etude pharmacocinétique complète

Procéder à une analyse exhaustive en effectuant des dosages répétés dans le sang, l'UF
Modélisation cinétique
Connaissance pointue en PK
Collaboration avec pharmacologie

La Clairance totale de la créatinine

$$D = D_n \times (Cl_{\text{creat tot}} / 120)$$

$$D = D_n \times (1 - P_R) + [D_n \times P_R \times (Cl_{\text{creat tot}} / 120)]$$

soit

$$D = D_n \times [(1 - P_R) + (P_R \times Cl_{\text{creat tot}} / 120)]$$

$$Cl_{TOT} = Cl_R + Cl_{EERC}$$

Clairance résiduelle/ patient anurique

$$Cl_R = \text{Créat}_U / \text{Créat}_p \times \text{Diurèse}$$

$$Cl_{CVVH} = Cs \times Q_{UF} \times (Q_{\text{sang}} / Q_{\text{sang}} + Q_{\text{subst}})$$

La clairance du médicament CIEERC

Estimer la quantité perdue par jour au niveau du filtre
Ajouter la quantité perdue à la quantité normale

$$Q_{\text{éliminée}} = Cl_{EERC} + C_{sg}$$



SaMpling Antibiotics in Renal Replacement Therapy (SMARRT): an observational pharmacokinetic study in critically ill patients

Jason A. Roberts^{1,2*}, Gordon Y. S. Choi³, Gavin M. Joynt³, Sanjoy K. Paul⁴, Renae Deans¹, Sandra Peake⁵, Louise Cole⁶, Dianne Stephens⁷, Rinaldo Bellomo⁸, John Turnidge⁹, Steven C. Wallis¹, Michael S. Roberts¹⁰, Darren M. Roberts¹, Melissa Lassig-Smith², Therese Starr² and Jeffrey Lipman^{1,2}

- Etude multinationale, observationnelle
- 30 unités de soins intensifs
- Etudes de 4 antibiotiques
- 450 patients

Vancomycine – Linézolide – Pipéracilline/Tazobactam – Méronème

Objectif : Développer un **algorithme** pour **prédire la posologie optimale et individualisée** au cours d'une EERC en prenant en compte les paramètres de variation des concentrations (modalité EERC, paramètre patient, molécule....)

- Etude de la pharmacocinétique
- Prélèvements de différents types échantillons, instants t multiples

Time (min)	Blood (pre/post filter)	RRT Effluent Collection	Urine Collection
0	x # *		
30	x # *		
60	x # *		
120	x # *		
180	x # *	x #	*
240	x # *	x #	*
300	x # *		
360		x #	x
420	# *		
480	# *	#	#
720	*		*

Sampling time for drug dose intervals: x 6 hour, # 8 hour, * 12 hour

Effluent / Residual urine collection time for drug dose intervals: } 6 hour, } 8 hour, } 12 hour,



H0 – H 24/48, selon la clinique



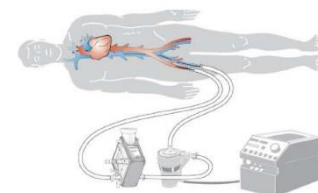
Dose de **charge et d'entretien** = **dose** du **sujet sain**
! Attention aux risques de **sous dosage** (et sur dosage) !



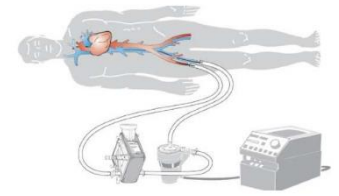
Puis Diminution empirique selon données

++ DOSAGE PLASMATIQUE ++

Si possible ...



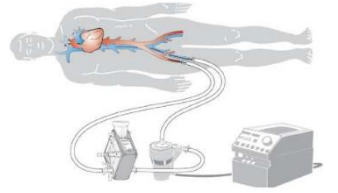
ECMO



Mr X 57 ans

- Pas d'antécédents notables
- **Histoire de la maladie**
 - 23/01/18: fièvre > MT – 27/01/18 > ATB > 30/01/18 persistance sd pseudo grippal > MT > urgence → Dx pneumopathie basale hypoxémiante → Cefotaxime / Rovamycine
 - 01/02/18: Dégradation respiratoire > Transfert réanimation médicale (grippe A +)
 - 06/02/18: Aggravation > changement ATBthie + intubation + cure DV + NAD
 - LBA : + Aspergillus fumigatus + scanner avec lésions évocatrices → VFEND (Voriconazole)
 - 15/02/18: dégradation respiratoire → ECMO VV

ECMO

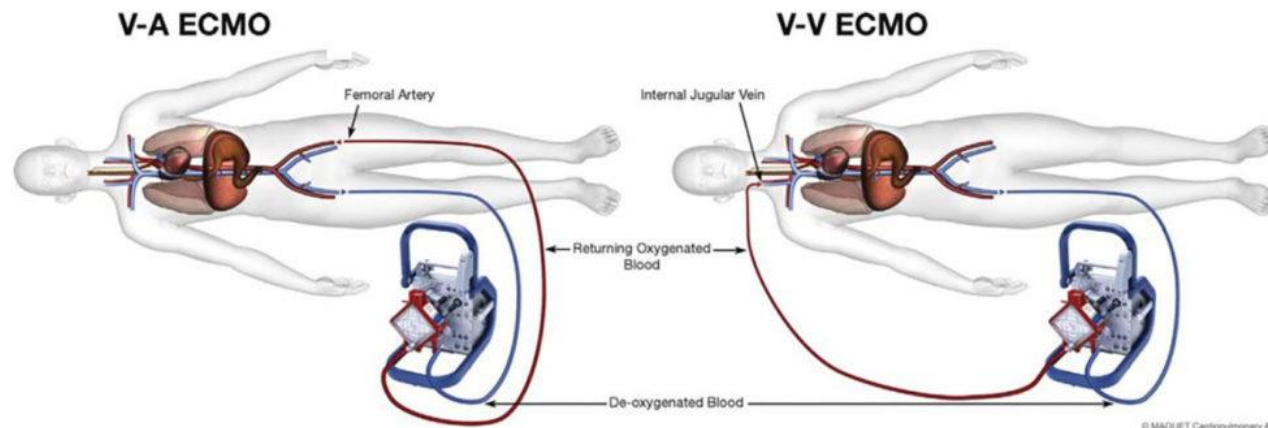


- Veino-Artérielle

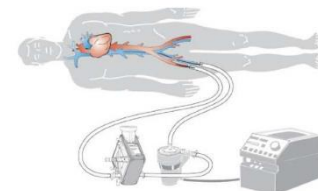
- Support circulatoire et respiratoire
- Choc cardiogénique réfractaire

- Veino-Veineuse

- Support respiratoire
- SDRA

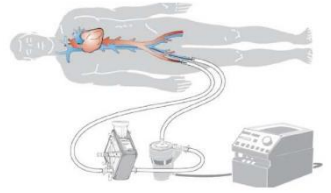


Console ECMO

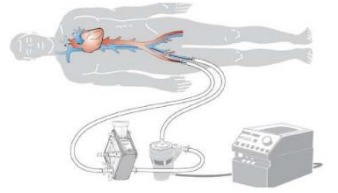


Les oxygénateurs

- Actuellement, oxygénateur à membrane
 - Membrane = alvéole
 - Echange entre sang et gaz
 - Membrane (poly propylène) micro poreuse = semi-perméable
 - Membrane continue (silicone) = diffusion
 - Mélange gazeux (97% O₂, 3% CO₂)

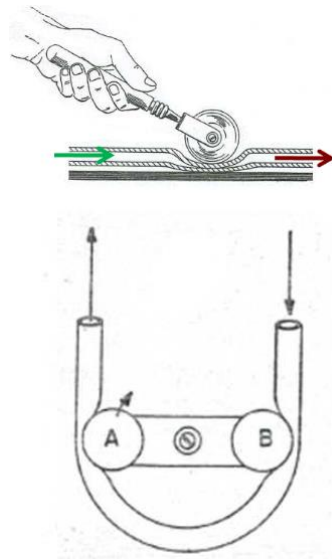


Pompes



- Pompe à galets

- Utilisé couramment
- Chasse le volume de sang par compression
- Débit de 0,2 à 7 L/min
- CEC courte durée



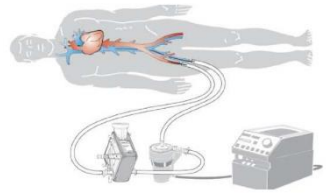
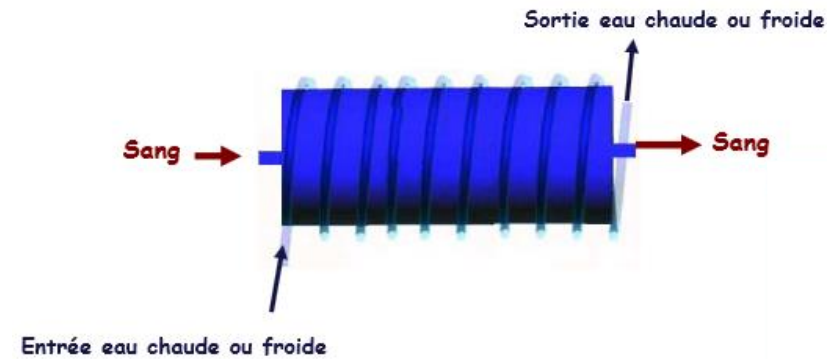
- La pompe centrifuge

- Cône animé par rotation
- Force centrifuge avec pression positive en périphérie permettant l'expulsion du sang
- CEC longue durée



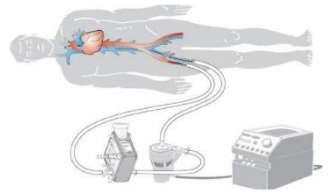
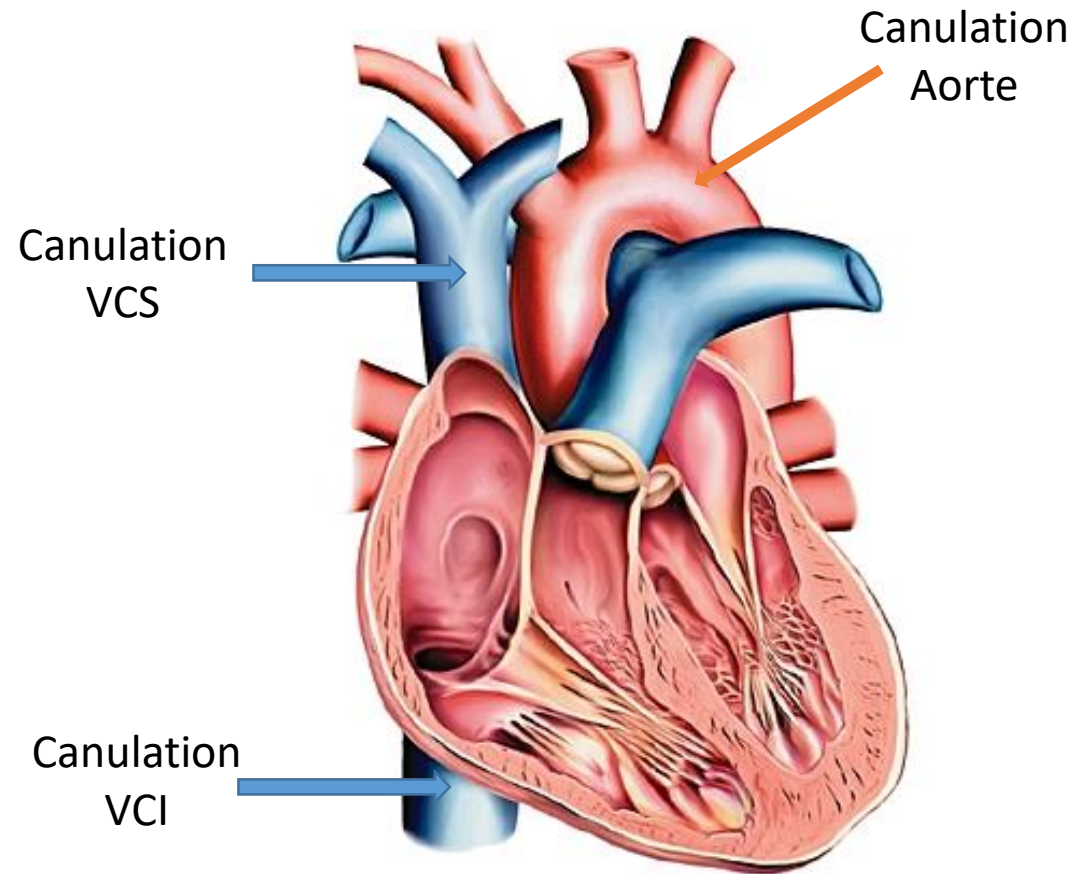
Echangeur thermique

- Fait varier la T° du sang
- Et donc celle du malade
- 18°C à 37°C
- Intégré à l'oxygénateur



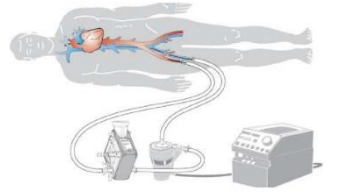
Canules ECMO

- En matière plastique (PVC, Silicone...)
- Armature métallique
- Extrémité distale non traumatisant
- De grand Ø
- Droite ou courbe



Mr X 57 ans

- Dégradation clinique
 - Dosage plasmatique voriconazole



The pharmacokinetic challenge of treating invasive aspergillosis complicating severe influenzae assisted by extracorporeal membrane oxygenation

Hadrien Winiszewski^{1,6*}, Anne-Claire Rougny², Jennifer Lagoutte-Renosi³, Laurence Millon^{4,6}, Gilles Capellier^{1,5,6}, Jean-Christophe Navellou¹, Gael Piton^{1,6} and Anne-Laure Clairet²

[Intensive Care Medicine](#)

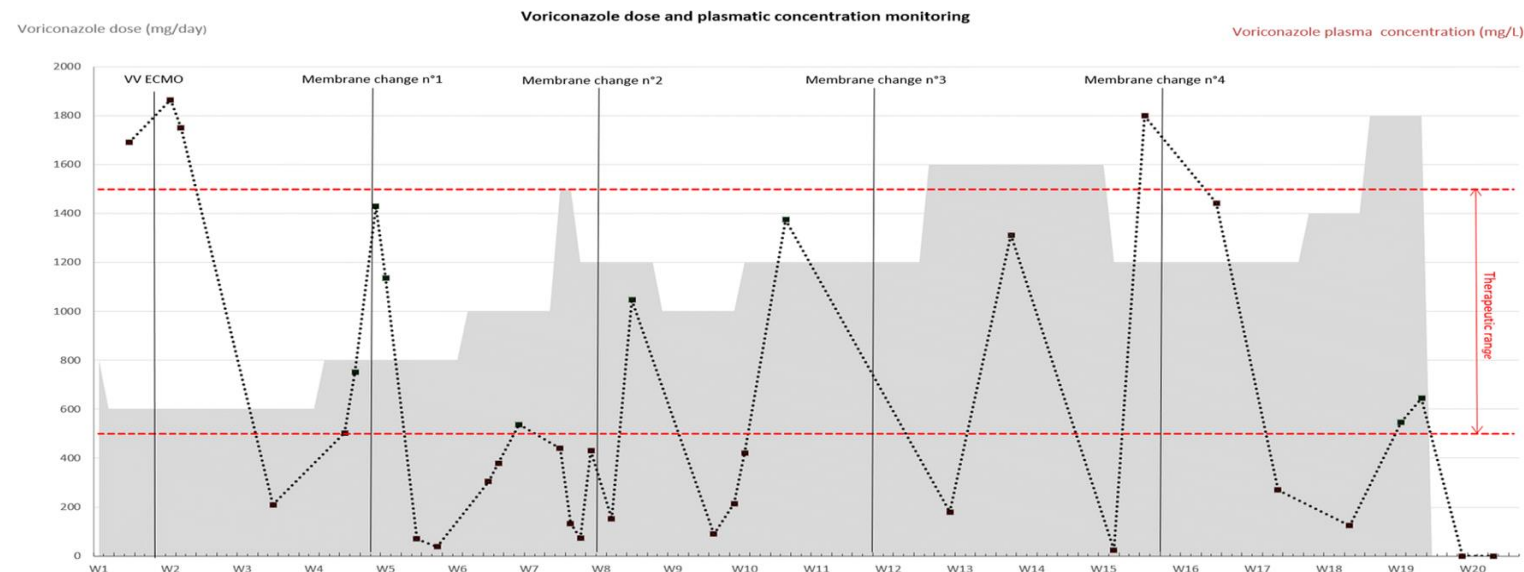
June 2007, Volume 33, [Issue 6](#), pp 1018–1024 | [Cite as](#)

Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment

Monitoring Aspergillose invasive

Suivi voriconazolémie → variation des concentrations

- Cause ? → Bibliographie - Hypothèse
 - Interactions médicamenteuses ?
 - Mutations génétiques ?
 - Autres ?



Monitoring rapproché préconisé
Switch vers autre molécule :
caspofungine ?

ECMO

- Nnés sous ECMO
- Doses sédation > sans ECMO

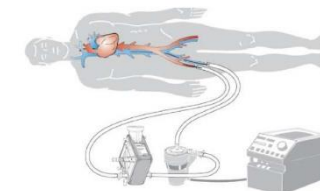
In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation

H Mulla Glenfield Hospital, De Montfort University Centre for Pharmacy Practice Research, Leicester,
G Lawson, C von Anrep Department of Chemistry, De Montfort University, Leicester, **MD Burke, DU Upton**
 Glenfield Hospital, De Montfort University, Centre for Pharmacy Practice Research, Leicester, **RK Firmin** and
H Killer Departments of Cardiothoracic Surgery and ECMO, Glenfield Hospital NHS Trust, Leicester

Table 3 Decreasing concentrations of a standard solution of four sedative drugs as a function of time in contact with the plastic component of an ECMO circuit

Contact time (min)	Lorazepam (µg/ml)		Midazolam (µg/ml)		Diazepam (µg/ml)		Propofol (µg/ml)	
	PVC	Sil	PVC	Sil	PVC	Sil	PVC	Sil
0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
5	20.0	18.8	17.5	18.0	8.7	16.5	8.4	14.0
20	15.1	17.0	11.3	12.8	3.8	10.0	1.3	4.0
40	15.0	16.8	8.8	9.0	3.0	6.3	0.5	1.3
120	15.0	16.4	8.5	8.0	3.0	5.8	0.4	0.8

Results reported as the mean of three determinations with a standard deviation of $\pm 5\%$ of stated value.
 PVC = plasticized PVC tubing; sil = silicone rubber oxygenator.



Impact de l'ECMO sur la pharmacocinétique des médicaments

Nesrine Hasni¹, Florian Lemaitre¹, Christine Fernandez^{1,2}, Alain Combes^{3,4} et Robert Farinotti^{1,2}

¹ Service Pharmacie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

² Pharmacie Clinique, EA 4123 Barrières Physiologiques et Réponses Thérapeutiques, Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry, France

³ Service de Réanimation Médicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

⁴ Université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

Tableau I. Principales modifications pharmacocinétiques recensées dans les études cliniques publiées dans la littérature.

Molécules	Population	Modifications Pharmacocinétiques
Gentamicine	Nourrissons (n = 18) ^[14]	augmentation du Vd de 29 % diminution de la clairance de 26 % augmentation de la t _{1/2} d'un facteur 1,75
	Nourrissons (n = 29) ^[13]	augmentation du Vd augmentation de la t _{1/2}
Vancomycine	Nouveau-nés (n = 12) ^[14]	augmentation du Vd de 50 % diminution de la clairance augmentation de la t _{1/2} d'un facteur 2
	Nouveau-nés, enfants, adultes (n = 45) ^[17]	augmentation du Vd diminution de la clairance
Midazolam	Nouveau-nés (n = 10) ^[23]	augmentation du Vd augmentation de la t _{1/2}
Morphine	Nouveau-nés, Nourrissons (n = 7) ^[38]	diminution de la clairance de 54 %
Phénobarbital	Nouveau-né (n = 1) ^[34]	augmentation du Vd
Héparine	Enfants (n = 5) ^[33]	augmentation de la clairance de 100 % diminution des concentrations plasmatiques
Théophylline	Enfants (n = 75) ^[36]	augmentation du Vd diminution de la clairance
Bumétanide	Nouveau-nés (n = 11) ^[37]	augmentation du Vd augmentation de la t _{1/2} augmentation de l'élimination extrarénale
Amiodarone	Nouveau-né (n = 1) ^[39]	augmentation du Vd

T_{1/2} : demi-vie ; Vd : volume de distribution

Administration en réa

Sonde nasogastrique et
alimentation

Administration des médicaments



L'administration des médicaments par voie entérale en réanimation

AL Clairet¹, S Marceau¹, S Pili floury², L Vettoretti^{2, 3}, B Martinez³, Y Krouk², G Capellier³, G Piton³

¹Pôle Pharmaceutique CHU Besançon ²Réanimation Chirurgicale CHU Besançon ³Réanimation médicales CHU Besançon



Introduction :

La sonde entérale est indiquée en réanimation pour :

- assurer un apport nutritionnel
- évacuer le contenu gastrique (mise en décline)
- administrer des médicaments

MAIS il n'existe pas de formes pharmaceutiques dédiées pour cette voie.

Afin de prévenir la **iatrogénie médicamenteuse** liée à l'utilisation de cette voie (toxicité ou inefficacité du médicament), des recommandations ont été faites au sein de notre CHU via le **Comité de bon usage des produits de santé**.

Objectifs :

Evaluer les **connaissances** des infirmiers sur l'utilisation de la voie entérale en tant que voie d'administration.

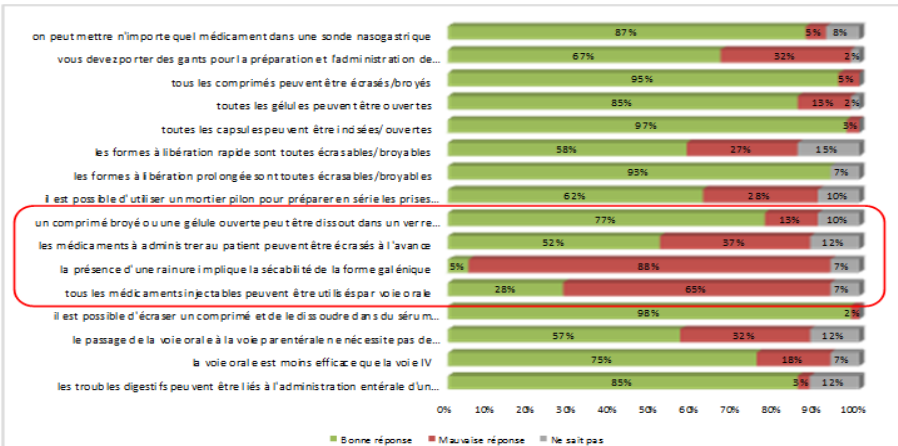
Réaliser un **audit observationnel** des pratiques en regard du référentiel local.

Matériel et méthodes :

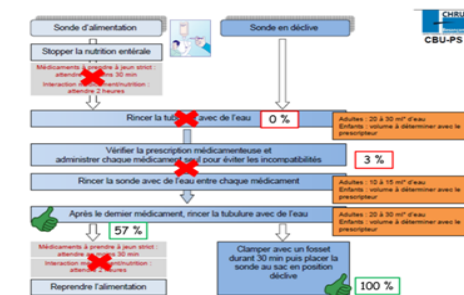
Evaluation des connaissances des infirmiers via un questionnaire.

Etude **observationnelle** dans 2 services de réanimation (chirurgicale et médicale) pour tout patient porteur d'une sonde entérale, avec analyse des prescriptions et évaluation de l'administration par rapport au **référentiel de bon usage local**.

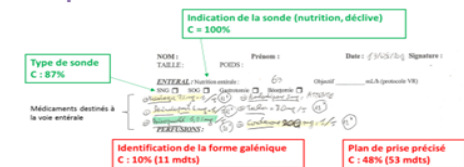
1/ Evaluation des connaissances :



2/ Audit observationnel :



3/ Prescription :



Discussion :

Prescription :

Préciser la forme galénique
Analyse pharmaceutique et proposition alternatives (galénique ou autre principe actif)

Administration

Interactions Médicaments / Nutriments
Photosensibilité
Préparation extemporanée

Dispensation

Mise en dotation d'alternatives galéniques pour certains médicaments

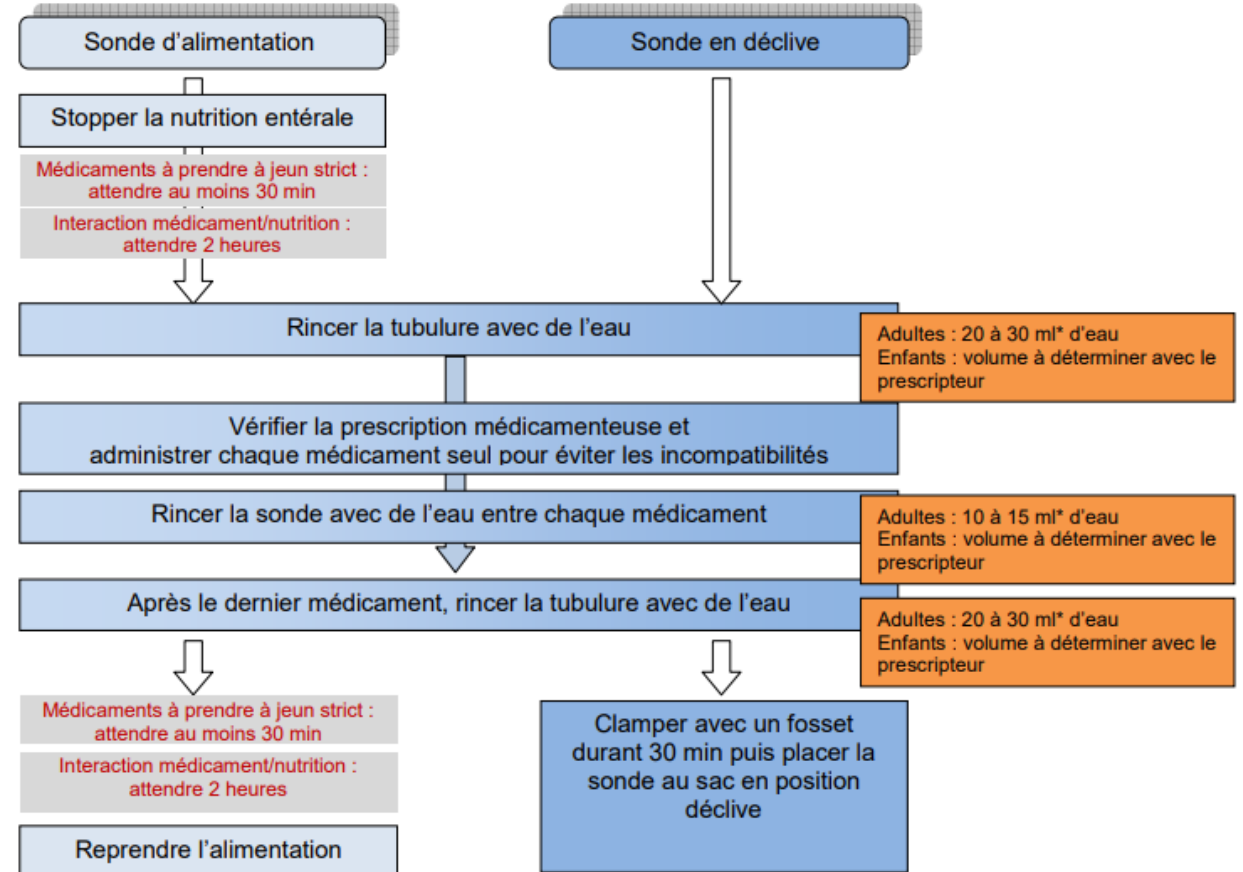
SNG

- Utilisation SNG
 - Voie digestive utilisable
 - Tolérance Nutrition entérale ok
 - Pas de diarrhées / vomissement

Modalités d'administration :



Avant toute utilisation : désinfection des mains par friction hydro-alcoolique
Avant toute déconnexion : placer une compresse stérile sous le cône
Avant chaque administration dans la sonde (eau, nutrition, médicaments), il est impératif de vérifier son bon positionnement.
L'eau utilisée sera celle issue du réseau d'eau froide des offices alimentaires (surveillés microbiologiquement) et pour les nourrissons uniquement de l'eau embouteillée ouverte depuis moins de 24 heures).



* Les quantités de liquides journaliers nécessaires à l'administration des médicaments et aux rinçages doivent être déterminées en fonction de l'état clinique du patient avec le prescripteur.

- HAS, Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation entérale chez l'adulte en hospitalisation et à domicile, <http://www.has-sante.fr> (consulté le 28/08/12).
- HUG, Désobstruction de sonde digestive : conseils pratiques chez l'adulte, <http://pharmacie.hug-ge.ch/> (consulté le 28/08/12).
- HUG, Désobstruction de sonde digestive : conseils pratiques chez l'enfant, <http://pharmacie.hug-ge.ch/> (consulté le 28/08/12).
- HUG, Administration des médicaments par sonde chez l'adulte, <http://pharmacie.hug-ge.ch/> (consulté le 28/08/12).
- CHRU – Besançon, Protocole PAQ Réanimation chirurgicale - 2011

SNG

- Ecrasement comprimé
- Attention
 - Forme LP...
 - IV / oral
 - Hyperosmolarité
- Interaction
 - Médicament – sonde
 - Médicament – nutriment

Relais PO – IV alternative disponible et conduite à tenir

M. K 40 ans

Mode de vie : SDF

Antécédents: non connus

Histoire de la maladie

- Hospitalisation en pneumologie pour TB pulmonaire
- 20/01/19: choc hypovolémique suite diarrhée avec confusion + AKI
- Hospitalisation en réanimation médicale
 - Sevrage BZD > Dexdor
 - Ttt PO anti TB
 - Rifater
 - Ethambutol



Le patient présente des diarrhées importantes. Peut on passer en IV les traitements anti TB ? Doit on faire des dosages ?

Relais PO – IV alternative disponible et conduite à tenir



- Diarrhée ⇔ Atteinte de l'absorption digestive ?
- Quelles molécules sont dosages ?

Propositions

- Relais PO > IV ?
 - Rifampicine : OK IV
 - Isoniazide : OK IV
 - Ethambutol: OK IV
 - Pyrazinamide : pas de forme IV
 - Réalisation de dosage OK > monitoring