



Atelier SiteGPR  
44èmes Séminaires Universitaires de Néphrologie  
7 février 2018



# MANIEMENT DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

---

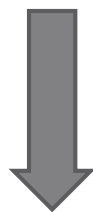
Actualisation de SiteGPR à la pratique clinique  
en infectiologie

## 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

# Antibiothérapie chez l'insuffisant rénal

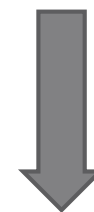


## EFFICACE

Recommandations d'infectiologie



**INFECTIOLOGIE.com**



## NON TOXIQUE

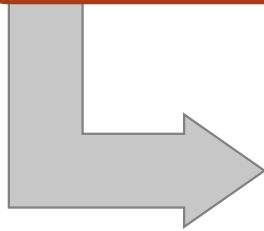
Adaptations posologiques



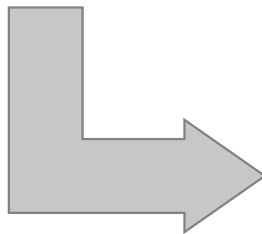
# Composition d'un groupe de travail



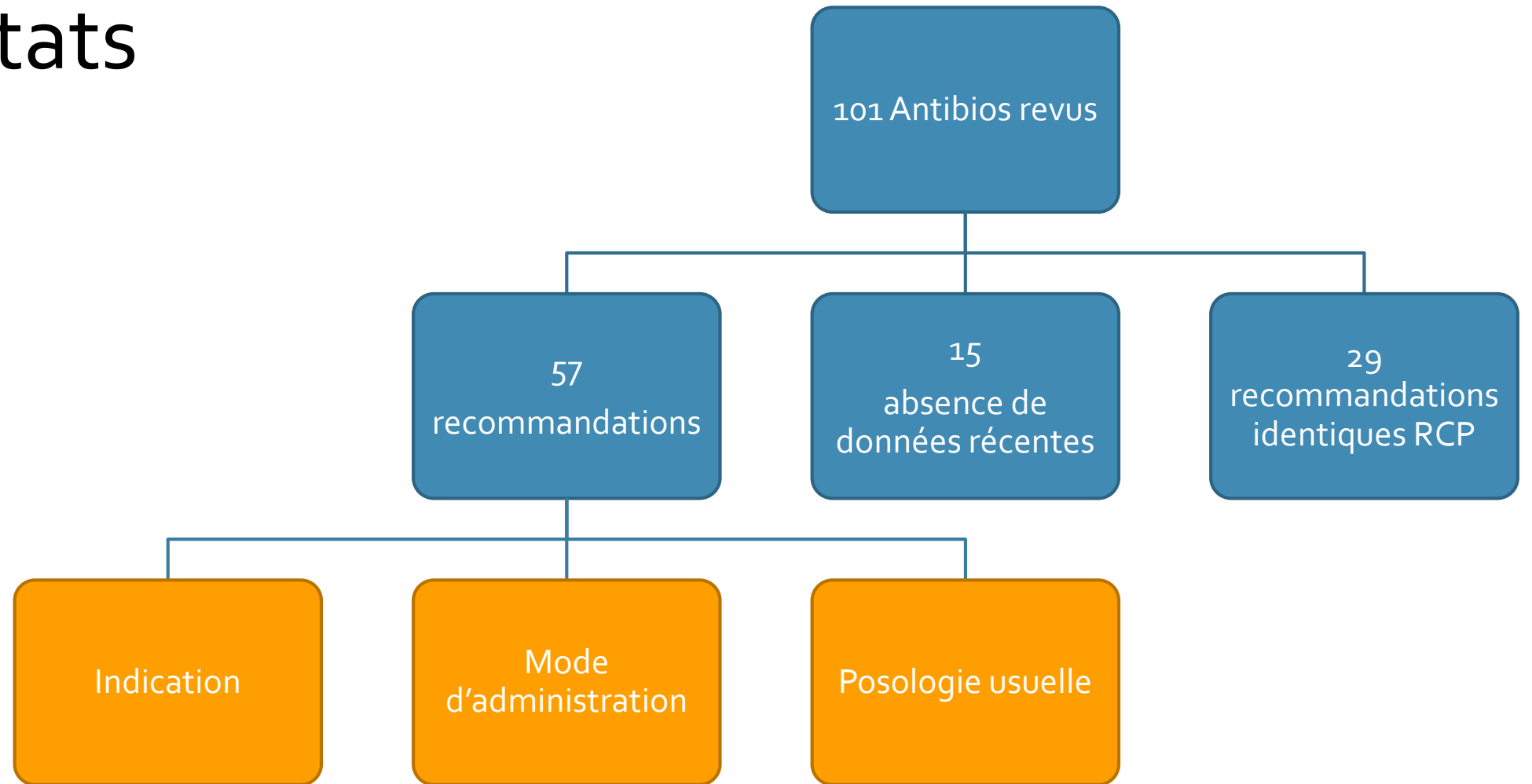
- 7 binômes d'infectiologues
- Analyse de la littérature française et anglaise et propositions de recommandations
- Discussion avec l'ensemble du groupe jusqu'à l'obtention d'un consensus



- 2 pharmaciens en néphrologie
- Revue des recommandations SPILF et intégration sur SiteGPR
- Recherches bibliographiques chez IRC



# Résultats



# Recommandations d'indication

## Exemples :

### Cefuroxime, cefradrine, cefadroxil:

Indication à limiter aux angines à *Streptocoque pyogenes* et aux infections urinaires non compliquées.

N'apparaissent pas dans les recommandations sur les infections urinaires ni dans les recommandations sur les infections ORL

## Rationnel :

Epargne de ces molécules du fait de leur impact sur l'écosystème

Favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de BLSE

*SPIILF 2014. Infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.*

*SPIILF/GPIP 2011. Infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant.*

*Pilly E. 2016*

# Recommandations d'indication

## Exemples :

### Cloxacilline :

Forme orale à réserver aux infections peu sévères

## Rationnel :

Mauvaise biodisponibilité orale, saturation du mécanisme d'absorption de la molécule. Dose max : 4g/j

Seules les infections non graves peuvent être traitées par cette faible posologie. En pratique à éviter

# Recommandations d'indication

## Exemples :

### **Tigecycline :**

A réserver pour les infections multi-résistantes et en l'absence d'alternative.

Risque de survenue de résistance : utilisation en association

## Rationnel :

Taux de mortalité plus élevé chez les patients traités par tigécycline dans les études randomisées

*Eckmann C. JAC 2013*

*Tsala M. JAAC 2016*

*Cai Y. Lancet Inf Dis 2011*

*Yahav D. JAC 20011*

# Recommandations d'indication

*a priori* directement transposables chez l'IRC

## **Attention aux modifications d'activité liées à l'insuffisance rénale**

sulfaméthoxazole et nitrofurantoïne : concentrations urinaires trop faibles inefficace pour le traitement des infections urinaires

triméthoprime seul (Delprim®) possible



# Recommandations de posologie usuelle

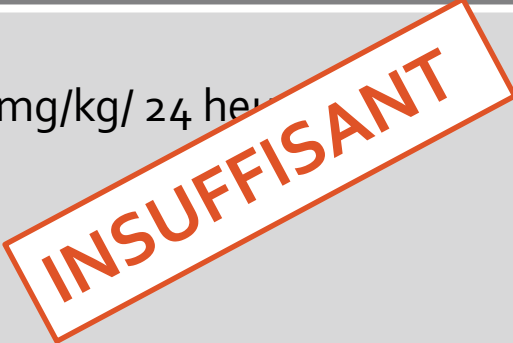
Le plus souvent : Schémas posologiques des RCP insuffisants

- Détermination des posologies lors du développement du médicament
- Pertinence clinique ? Sélection des patients, infections peu sévères ou à guérison spontanée...
- Démontrer la meilleur tolérance possible

# Recommandations de posologie usuelle

## Exemples

### Daptomycine

RCP	Groupe de travail SPILF GPR
<ul style="list-style-type: none"><li>4 à 6 mg/kg/ 24 he</li></ul> 	<ul style="list-style-type: none"><li>Infections non graves : 6-8 mg/kg/24h</li><li>Infections graves 10-12 mg/kg/24h</li></ul> <p>Choix de la dose/kg en fonction de la CMI du pathogène (<math>\leq 0.25</math> mg/L vs inconnue ou <math>&gt; 0,25</math> mg/L) et de la sévérité de l'infection</p>

*Senneville E. JAA 2016.*

*Aubin GG. Future Microbiol. 2017*

*Sandoval N. Future Microbiol. 2015*

# Recommandations de posologie usuelle

## Daptomycine chez IRC :

Étude PK : augmentation de l'AUC x 3 et demi-vie d'élimination x 3,5 en dialyse après administration IV de poso de 4 et 6 mg/kg/jour

RCP: Diminuer les posologies de 50 % si < 30 ml/min: 4 à 6 mg/kg/ 48 heures

Simulation pk : 4 mg/kg/48h si DFG < 30 ml/min insuffisant pour infection à Staph Aureus

DFG	RCP	Groupe de travail SPILF GPR
≥ 30 ml/min	4 à 6 mg/kg/ 24 h	Infections non graves : 6-8 mg/kg/24h Infections graves 10-12 mg/kg/24h
< 30 ml/min et dialyse	4 à 6 mg/kg/ 48 heures	<b>Infections non graves : 6-8 mg/kg/48h ?</b> <b>Infections graves : 10-12 mg/kg/ 48h ?</b>

**INSUFFISANT**

# Recommandations de posologie usuelle

## Daptomycine chez IRC :

*case report* et étude pk : ok jusqu'à 10 mg/kg/48 h

Chez 11 HD : 10 mg/kg après chaque séance (toutes les 48 à 72h) efficace et bien toléré pour infection gram + sur KT ou prothèse vasculaire ou orthopédique

DFG	RCP	Groupe de travail SPILF GPR
≥ 30 ml/min	4 à 6 mg/kg/ 24 h	Infections non graves : 6-8 mg/kg/24h Infections graves 10-12 mg/kg/24h
< 30 ml/min et dialyse	4 à 6 mg/kg/ 48 heures	<b>Infections graves : 10 mg/kg/ 48h</b>

**INSUFFISANT**

*Diolez J. AJKD 2017  
Marchand S. AAC 2013*

# Recommandations de posologie usuelle

## Ceftriaxone

RCP	Groupe de travail SPILF GPR
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 à 2 g une fois par jour, ou 2 à 4 g une fois par jour</li><li>• Méningite bactérienne : 2 à 4 g une fois par jour</li></ul> <p>(Une administration deux fois par jour (toutes les 12h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infections modérées : 1 à 2 gr par 24 h</li><li>• Infections sévères : 2 à 4 g par 24 h</li><li>• Infections neuroméningées : 75-100 mg/Kg/J en 1 à 2 perfusions</li></ul>

# Recommandations de posologie usuelle

## Ceftriaxone chez IRC

### Pharmacocinétique :

- 18 IRC et 12 HD, augmentation T<sub>1/2</sub> après dose unique 1g<sup>1</sup>

### Efficacité/tolérance :

- 50 HD, 1 ou 2g après chaque séance de dialyse, 1g insuffisant si CMI 1mg/L<sup>2</sup>
- 53 IRC, 12 HD : ampicilline + ceftriaxone 2g/12h pour endocardite à *E.faecalis* efficace et bien toléré (suivis 3 mois)<sup>3</sup>

1) Patel IH. AAC 1984

2) Simon N. Clin Pharmacokin 2006

3) Fernández-Hidalgo N. CID 2013

# Recommandations de posologie usuelle

Ceftriaxone chez IRC

Neurotoxicité ?



## **Three Cases of Hemodialysis Patients Receiving High-Dose Ceftriaxone: Serum Concentrations and Its Neurotoxicity**

Yui Inoue<sup>1</sup>, Yohei Doi<sup>1</sup>, Tetsuya Arisato<sup>1</sup>, Sayaka Sugioka<sup>1</sup>, Kenichi Koga<sup>1</sup>,  
Keisuke Nishioka<sup>1</sup> and Akira Sugawara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan

# Recommandations de posologie usuelle

## Ceftriaxone chez IRC

### Neurotoxicité ?

**Table 1.** Patient profiles and clinical summary

Characteristic	Case 1	Case 2	Case 3
Age (yr), sex	72, Male	75, Female	68, Female
BW (kg), BMI (kg/m <sup>2</sup> )	57.2, 22.6	53.7, 21.5	60.7, 23.7
Primary cause of ESRD	DM nephropathy, membranous nephropathy	Chronic pyelonephritis	DM nephropathy
Dialysis prescription	3.5 h HD dialyzer: 1.7 m <sup>2</sup> /cellulose-triacetate Qb: 220 ml/min Qd: 500 ml/min	4 h HD dialyzer: 1.2 m <sup>2</sup> /polysulphone Qb: 180 ml/min Qd: 500 ml/min	4 h HD dialyzer: 1.8 m <sup>2</sup> /polysulphone Qb: 220 ml/min Qd: 500 ml/min
HD vintage	5 yr	14 yr	6 yr
Indication of CTRX	Pneumonia	Diverticulitis	Pyogenic arthritis
Dose of CTRX	Days 1–7: 4 g/d Days 8–10: 2 g/d	Days 1–9: 2 g/d	Days 1–7: 4 g/d Days 8–23: 1 g/d
Serum concentration of CTRX (trough)	472 µg/ml on day 8 173 µg/ml on day 10	304 µg/ml on day 4 331 µg/ml on day 6 422 µg/ml on day 9	172 µg/ml on day 2 178 µg/ml on day 4 188 µg/ml on day 7
Encephalopathy	+	+	–
Risk factors for CTRX encephalopathy	ESRD, CVD	ESRD	ESRD

BMI, body mass index; BW, body weight; CTRX, ceftriaxone; CVD, cerebrovascular disease; DM, diabetes mellitus; ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; Qb, quantity of blood flow; Qd, quantity of dialysate flow.



# Modifications de posologie usuelle

## Ceftriaxone chez IRC

### Neurotoxicité ?

Table 1. Summary of reported cases of ceftriaxone-induced neurotoxicity

Age (yr), Sex (ref)	Creatinine (mg/dL)	Risk factors	Ceftriaxone dose	Indication of ceftriaxone	Clinical manifestation	Latency* (days)	Days to improvement <sup>†</sup>	Treatment
83, F(4)	2.0	RI	2 g/day	Pneumonia	NCSE	4	5	Discontinuation, AED
78, F(4)	5.2	RI	2 g/day	Meningitis	NCSE	6	5	Discontinuation, AED
80, F(5)	Dialysis	RI	4 g/day	Cellulitis	Choreoathetosis	5	12	Dose reduction/discontinuation
72, F(5)	Dialysis	RI	1 g/day	Catheter-related infection	Choreoathetosis	2	1	Discontinuation
76, M(5)	Dialysis	RI, CVA	2 g/day	Pneumonia	Choreoathetosis	6	NA	Discontinuation
76, M(5)	Dialysis	RI	2 g/day	Catheter-related infection	Choreoathetosis	5	2	Discontinuation
66, F(6)	2.0	RI, CVA	2 g/day	UTI	Encephalopathy	4	3	Discontinuation

\*Latency is the period between the start of ceftriaxone treatment and the onset of neurologic features; <sup>†</sup>Days to improvement are the period between the cessation of ceftriaxone and improvement of neurologic findings. RI, renal impairment; CVA, cerebro vascular accident; UTI, urinary tract infection; NCSE, non-convulsive status epilepticus; NA, not available; AED, anti-epileptic drug.

Inoue Y. *KI Reports* 2017  
Kim KB. *J Korean Med Sci* 2012.  
Sato Y. *Am J Med Sci* 2010  
Martínez-Rodríguez JE. *Am J Med* 2001  
Roncon-Albuquerque Jr *Neth J Med* 2009  
Safadi S. *Case Report Nephrol* 2014

# Modifications de posologie usuelle

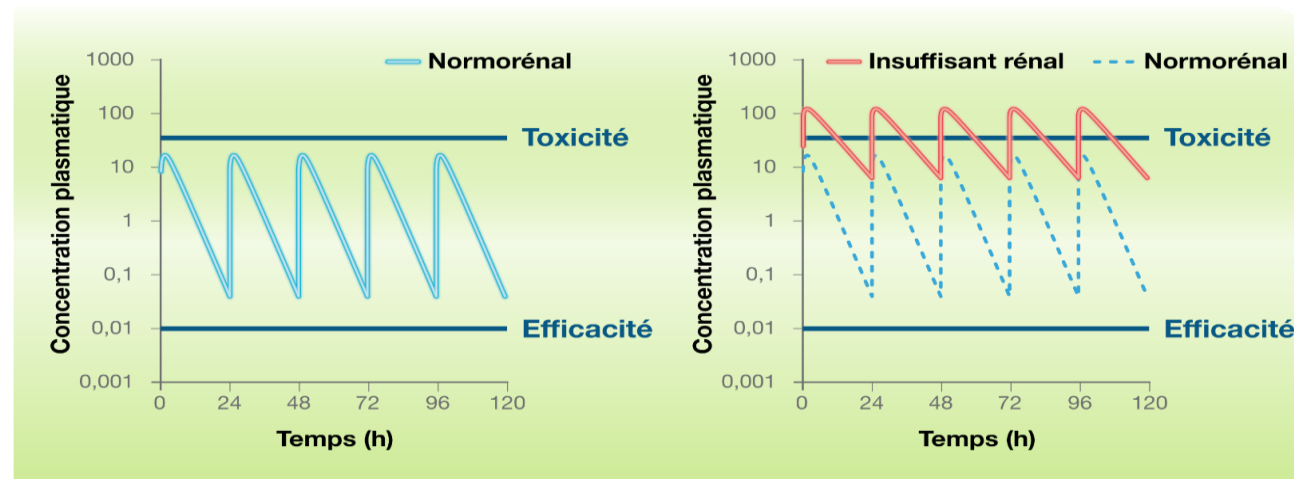
## Ceftriaxone chez IRC

Posologie usuelle Fonction rénale normale	IRC, dialyse
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infections modérées : 1 à 2 gr par 24 h</li><li>• Infections sévères : 2 à 4 g par 24 h</li><li>• Infections neuroméningées : 75-100 mg/Kg/J en 1 à 2 perfusions</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infections modérées : 1 à 2 gr par 24 h <b>possible sans adaptation ?</b></li><li>• Infection sévères : 2 à 4 g par 24 h <b>possible sans adaptation ?</b></li><li>• Infections neuroméningées : 75-100 mg/Kg/J en 1 à 2 perfusions : <b>tolérance pour dose &gt; 4g/j ???</b></li></ul>

# Recommandations de posologie usuelle : conséquences chez l'IRC

- Théorie : une simple règle de 3 suffit
- Clinique : Mécanismes saturables (transport, métabolisme). Efficacité/tolérance prime.

**➔ meilleure efficacité associée au plus faible risque de toxicité**



# Modifications de posologie usuelle : conséquences chez l'IRC

- Théorie : une simple règle de 3 suffit
- Clinique : Mécanismes saturables (transport, métabolisme). Efficacité/tolérance prime.

Dans l'idéal :

Etude de PK, d'efficacité et de tolérance  
chez IRC avec les mêmes schémas  
posologiques recommandés

Avec une fonction rénale bien évaluée

Correspondant aux techniques de dialyse  
utilisées (machines, membranes, durée....)

Dans la vraie vie :

Études anciennes

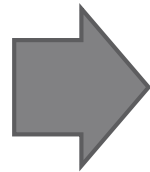
Schéma posologique correspondant à  
l'AMM

# En pratique : antibiothérapie chez l'insuffisant rénal

1

**Choix de l'antibiotique  
selon l'efficacité  
attendue**

Dépendant : Site d'infection,  
Gravité, Bactérie  
responsable, Écologie  
potentielle



2

**Adaptation à la fonction  
rénale**

Si plusieurs possibles  
privilégier ceux sans  
adaptation posologique  
Adaptation posologique  
connue



3

**Réévaluation**

Dans les 48 à 72 h selon  
réponse clinique et  
biologique

# En pratique : antibiothérapie chez l'insuffisant rénal

Recommandations d'infectiologie

Adaptation posologique chez l'IRC



SiteGPR  
WWW.SITEGPR.COM

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

Mise à jour 2017 groupe SPILF-GPR

