



Infection chez un dialysé

Auteurs: H. Ernandes, R. Battikh

Monastir, le 19/10/2018

Cas clinique

- ▶ Madame XX, 72 ans
 - ▶ Diabétique, hypertendue, IRC terminale depuis 20 ans
 - ▶ Dialysée depuis 3 mois via un KT fémoral
 - ▶ Au cours de la séance d'hémodialyse du 03/02/2018
 - ▶ Fièvre et frissons
 - ▶ Hypotension artérielle à 90/60 mmHg rapidement jugulée par un remplissage vasculaire
-

Interrogatoire et examen clinique

▶ Interrogatoire

- ▶ **Rachialgies** lombaires inflammatoires depuis un mois

▶ Examen clinique

- ▶ Température à 38,2 °C
 - ▶ **Peau inflammatoire** en regard de l'orifice du KT sans issue de pus
 - ▶ Auscultation cardiaque sans anomalies
 - ▶ Douleur à la pression des apophyses épineuses de **L3-L4**
 - ▶ Examen neurologique sans anomalies
- ▶ Le diagnostic de sepsis lié au cathéter avec localisation ostéo-articulaire (spondylodiscite) est suspecté
-

Examens complémentaires

- ▶ Hémocultures

- ▶ 3 HC périphériques et une HC centrale positives à **SARM**
avec délai différentiel de positivité > 2 heures

- ▶ ETT/ETO (répétée à une semaine d'intervalle)

- ▶ Pas de signes en faveur d'une endocardite infectieuse
-

IRM du rachis lombaire



Diagnostic

- ▶ Sepsis lié au cathéter avec spondylodiscite secondaire: association d'une bactériémie avec ddl > 2 heures (+ rapide en central)¹ + IRM lombaire

FDR pour la spondylodiscite infectieuse en HD

- ▶ Terrain favorisant non spécifique¹⁻²
 - ▶ Age > 70 ans dans 20 % des cas
 - ▶ Diabète
 - ▶ Intoxication éthylique
 - ▶ Immunosuppression (corticoïdes, chimiothérapie)
- ▶ FDR chez le dialysé³⁻⁴⁻⁵
 - ▶ Longue durée en HD
 - ▶ Abord vasculaire
 - ▶ Procédures invasives < 6 mois
 - ▶ Produits sanguins



Epidemiology and Outcomes of Infectious Spondylodiscitis in Hemodialysis Patients

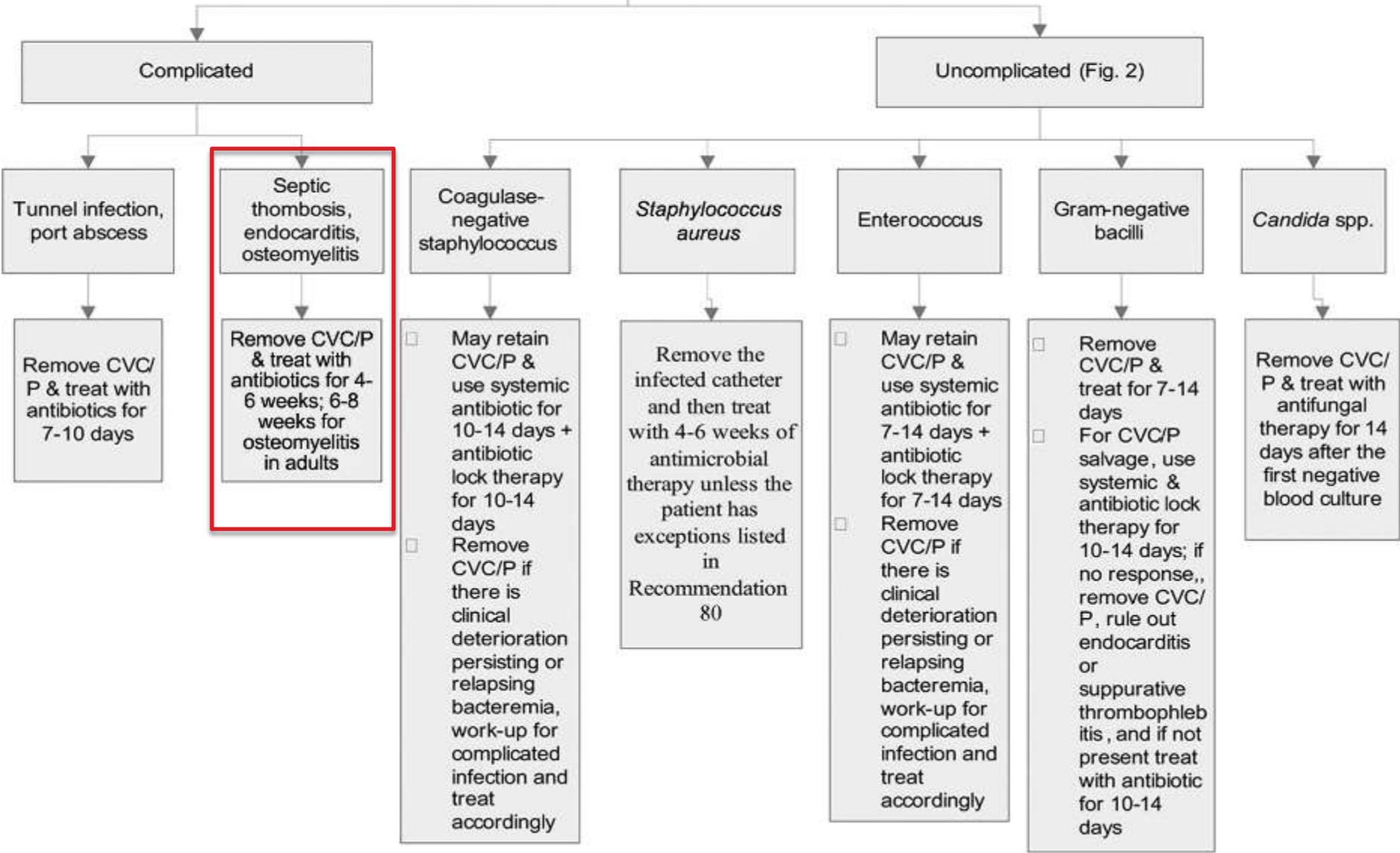
Lu, Yueh-An, MD*; Sun, Wei-Chiao, MD*; Kuo, George, MD*; Chen, Chao-Yu, MD*; Kao, Huang-Kai, MD†; Lin, Yu-Jr, MS‡; Lee, Chia-Hui, MS§; Hung, Cheng-Chieh, MD, PhD*; Tian, Ya-Chung, MD PhD*; Ko, Yu-Shien, MD, PhD¶; Hsu, Hsiang-Hao, MD, PhD*

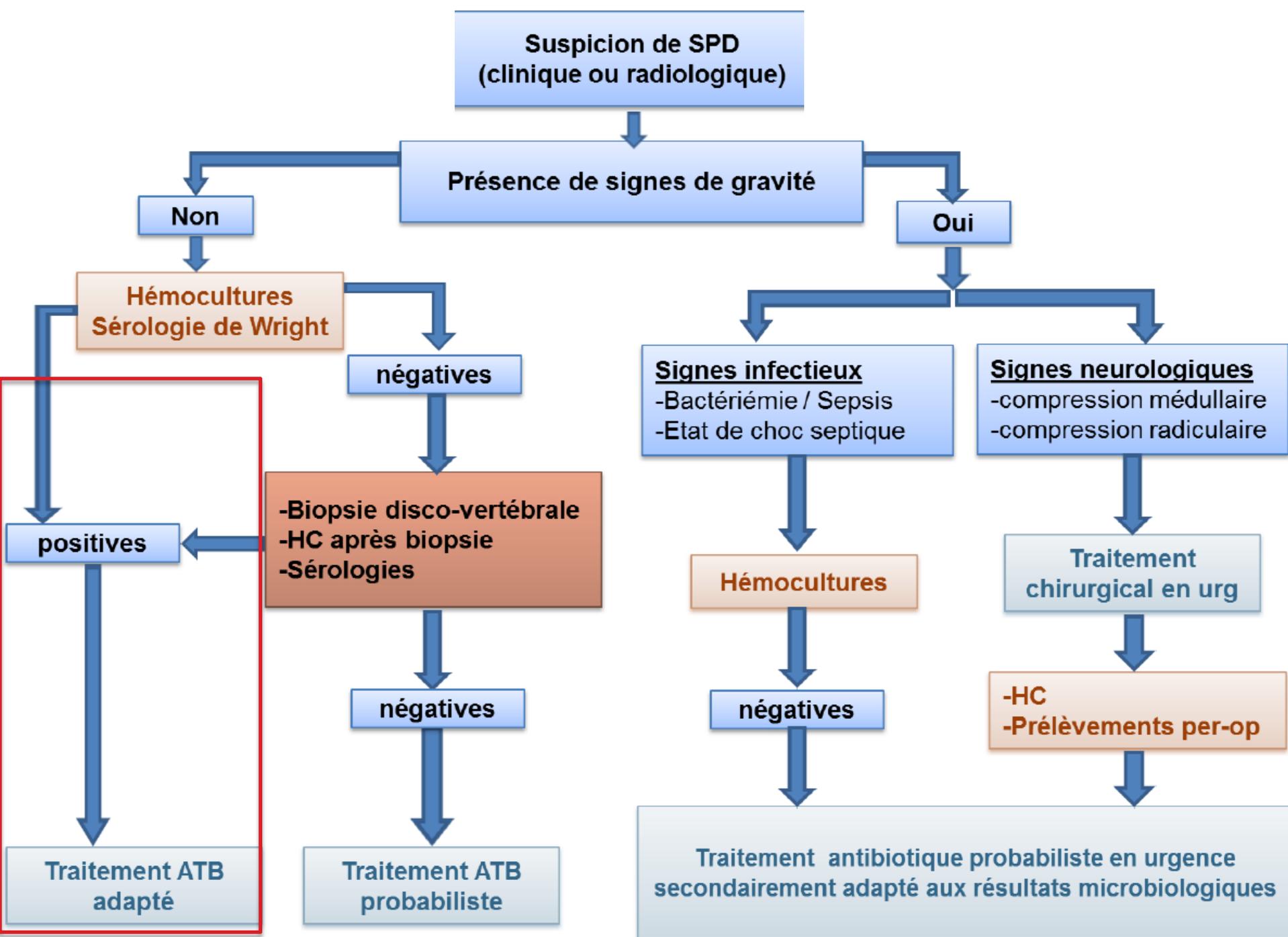
Spine: June 15, 2018 - Volume 43 - Issue 12 - p 869-876
doi: 10.1097/BRS.0000000000002443
Epidemiology

Microbiology, n (%)

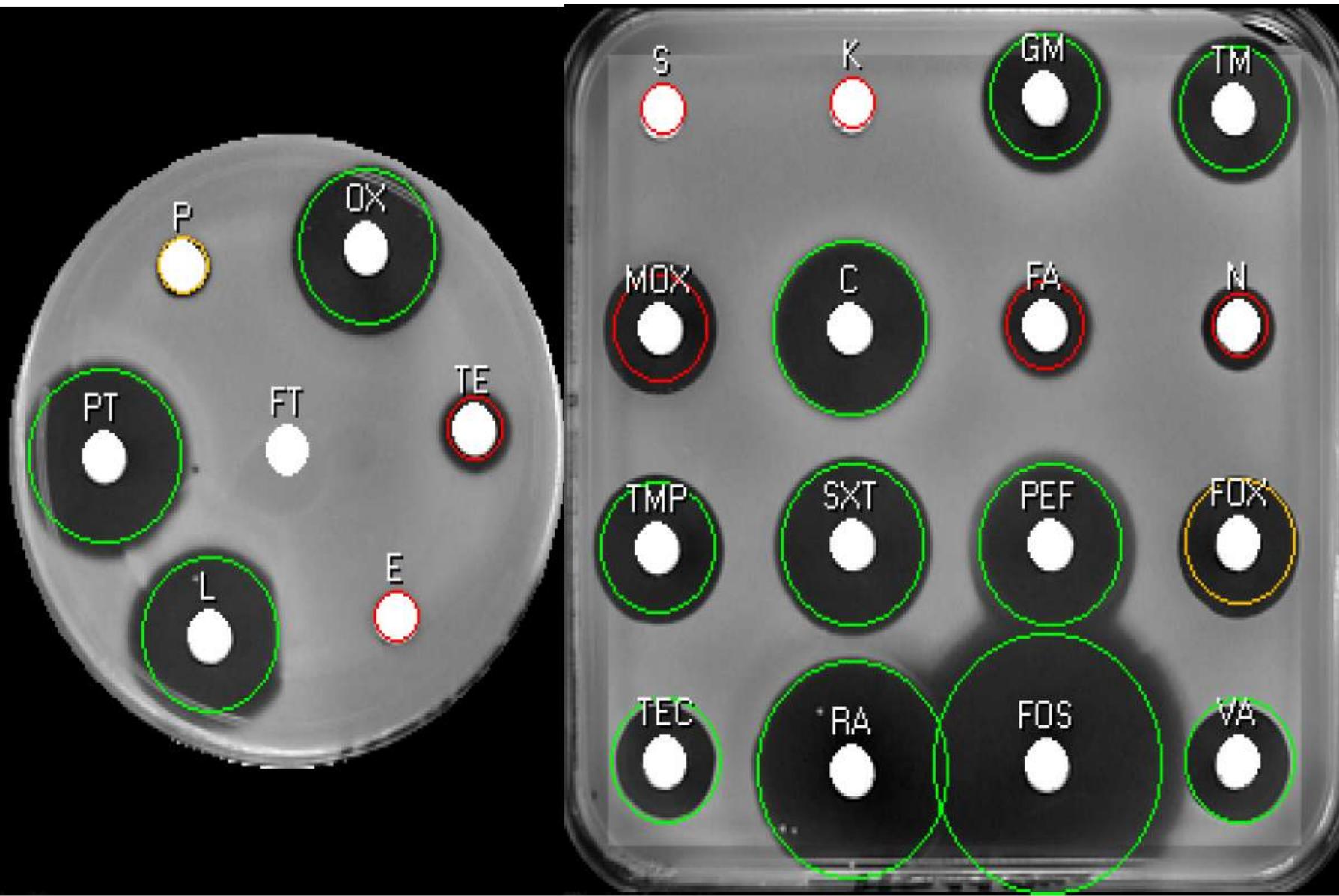
Gram-positive cocci	68 (66.7%)
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	9 (8.8%)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	33 (32.4%)
Coagulase-negative staphylococci	15 (14.7%)
Streptococcus spp.	2 (2.0%)
Enterococcus	8 (7.8%)
Corynebacterium sp.	1 (1.0%)
Gram-negative bacilli	3 (2.9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2.0%)
<i>Serratiamarcescens</i>	1 (1.0%)
Fungus	1 (1.0%)
<i>Candida parasilosis</i>	1 (1.0%)
Mycobacterium	2 (2.0%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (1.0%)
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1 (1.0%)
Polymicrobial isolates	1 (1.0%)
Unknown	27 (26.5%)

Long-term central venous catheter (CVC) – or port (P) – related bacteremia or fungemia





Antibiogramme



Q1: Quelle antibiothérapie?

1. Ofloxacine + Rifampicine
 2. Oxacilline + Gentamicine
 3. Vancomycine + Rifampicine
 4. Céfotaxime + Fosfomycine
 5. Céfotaxime + Clindamycine
-

Q1: Quelle antibiothérapie?

1. Ofloxacine + Rifampicine
 2. Oxacilline + Gentamicine
 3. Vancomycine + Rifampicine
 4. Céfotaxime + Fosfomycine
 5. Céfotaxime + Clindamycine
-

Germe	1 ^{er} choix	Alternatives
SASM	- Atteinte neurologique = 0 Oxacilline IV + (Gentamicine ou Rifampicine)	Céfazoline IV + Gentamicine
	- Atteinte neurologique = + Céfotaxime + Fosfomycine	FQ + Rifampicine
SARM	Vancomycine + Rifampicine - Atteinte neurologique = + Céfotaxime + Fosfomycine	Vancomycine + Fosfomycine

Molécules à utiliser au cours du traitement d'entretien par voie orale (selon antibiogramme)

FQ, Rifampicine, TMT-SMZ, Acide fusidique

- Recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge des spondylodiscites infectieuses en Tunisie 2016

SPD à pyogènes: durée de l'antibiothérapie

Durée ATB: 6-12 semaines

(AII)

Voie IV = 2 à 4 semaines

Voie orale (bithérapie) = 8 à 10 semaines (molécules ayant une bonne biodisponibilité et une bonne diffusion osseuse)

**Formes non compliquées,
immunocompétent
évolution rapidement favorable**

6 semaines

**Formes compliquées,
immunodéprimés**

12 semaines

Q2: Quelles mesures de suivi thérapeutique pharmacologique?

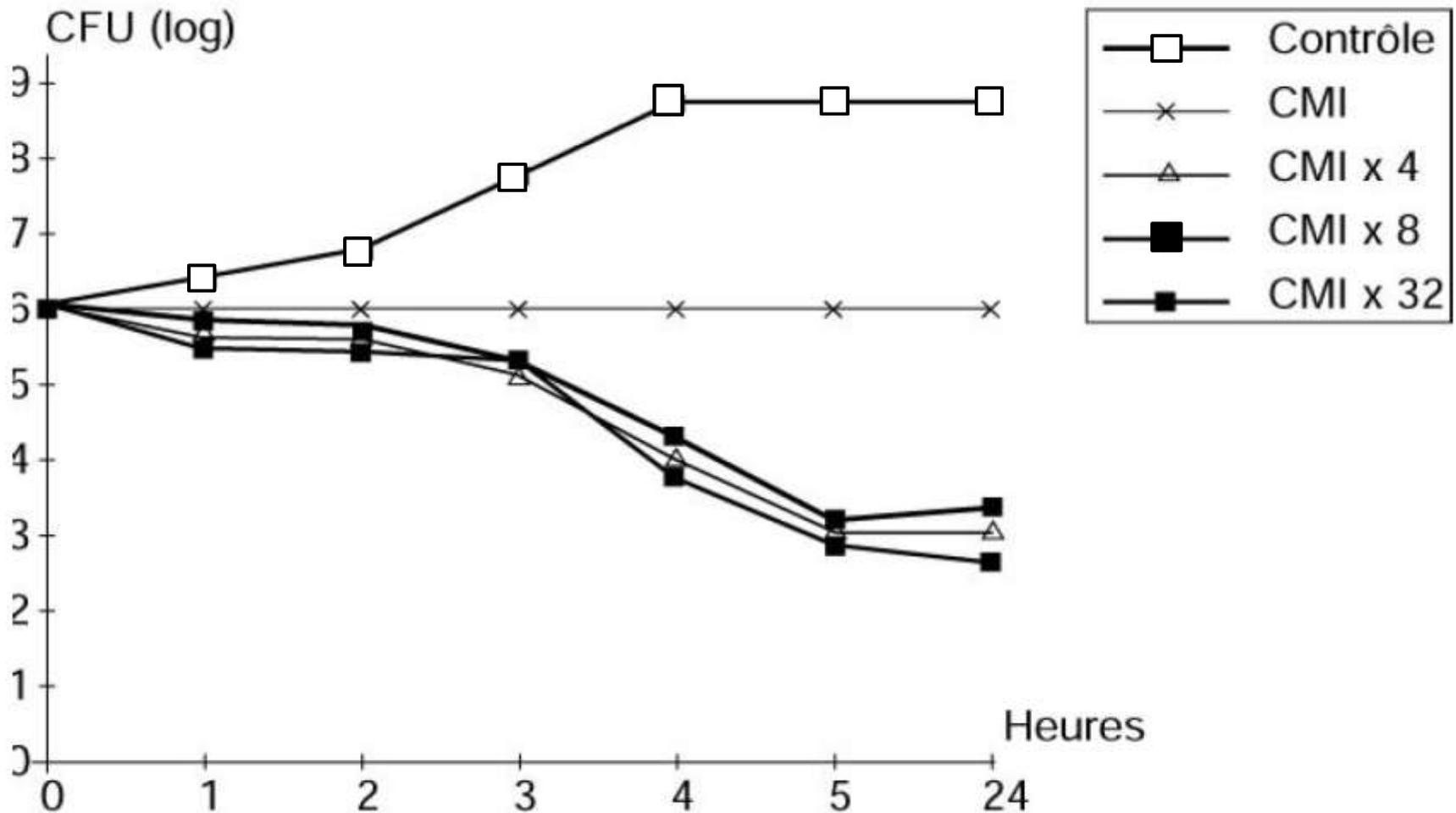
1. Cmax vancomycine
 2. Cmax Rifampicine
 3. Concentration résiduelle Vancomycine
 4. Concentration résiduelle Rifampicine
 5. Une simple surveillance biologique des effets indésirables
-

Q2: Quelles mesures de suivi thérapeutique pharmacologique?

1. Cmax vancomycine
 2. Cmax Rifampicine
 3. Concentration résiduelle Vancomycine
 4. Concentration résiduelle Rifampicine
 5. Une simple surveillance biologique des effets indésirables
-

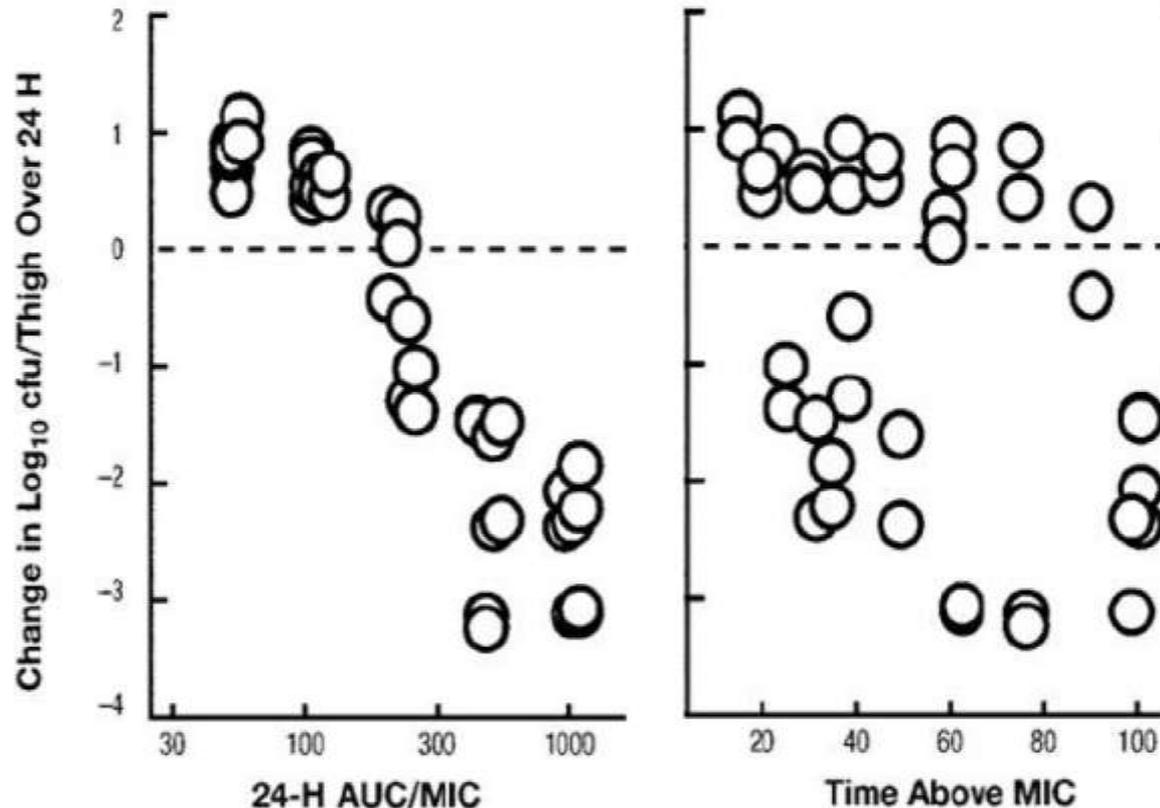
Vancomycine: Pharmacocinétique

► Bactéricidie temps dépendante



Vancomycine: relation PK-PD

- ▶ Le ratio **ASC0-24h/CMI** est prédictif de l'activité (et non le $T > CMI$)
- ▶ SARM : meilleure réponse clinique si $ASC0-24h/CMI > 400$



Moise-Broder et al. CID2004
Rybak. CID 2006

Vancomycine: relation PK-PD

- ▶ Étude PK de la vancomycine chez des patients avec fonction rénale normale
 - ▶ Perfusion continue de 30 mg/kg/24h → $ASC_{0-12h} = 178$ mg.h/L
soit **$ASC_{0-24h} = 356$** mg.h/L
 - ▶ Deux perfusions de 15 mg/kg → $ASC_{0-12h} = 172$ mg.h/L
soit **$ASC_{0-24h} = 344$** mg.h/L
 - ▶ Un ratio $AUC_{0-24h}/CMI > \text{à } 400$ est difficile à atteindre si la CMI est ≥ 2 mg/L
-

Vancomycine: objectifs de concentration

- ▶ En pratique: concentration résiduelle
 - ▶ Bonne corrélation C0-ASC
 - ▶ En dialyse intermittente, C0=15 mg/L → ASC≈400 mg.h/L
- ▶ Le STP vise à assurer l'efficacité du traitement
 - ▶ Des concentrations résiduelles < 10 mg/L doivent être évitées
 - ▶ Risque d'échec thérapeutique
 - ▶ Risque d'émergence d'hétéro-VISA et VISA
 - ▶ Concentrations résiduelles cibles: 10-20 mg/L (15-20 mg/L si infection sévère ou CMI > à 1 mg/L)¹⁻²



1-Vandecasteele et al, Seminar in Dialysis 2011

2-Vandecasteele et al, Clinical Infectious Disease 2011

PK vancomycine et hémodialyse

▶ Élimination

- ▶ Principalement par filtration glomérulaire
- ▶ Faiblement métabolisée

▶ T_{1/2}

- ▶ 6-12h - patient sans IR
 - ▶ **100-200h - patient anurique**
-

PK vancomycine et hémodialyse

- ▶ Clairance de la vancomycine et membranes de dialyse
 - ▶ Membranes à basse perméabilité : la vancomycine n'est pas significativement dialysable ➡ **1 injection par semaine**
 - ▶ Membranes à haute perméabilité : la vancomycine est significativement dialysable ➡ **1 injection par séance**

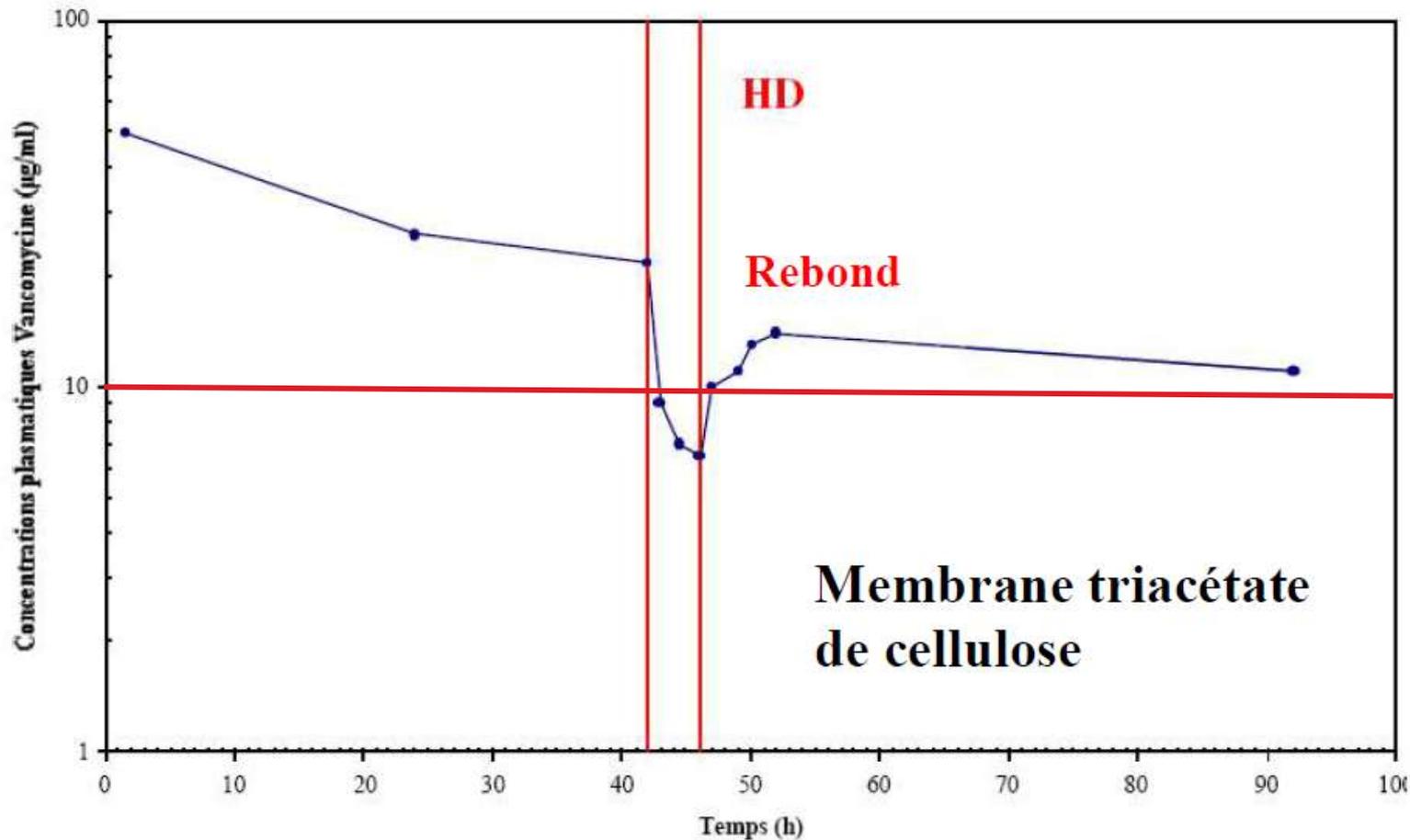
Tableau I : Clairance de la vancomycine en épuration extra-rénale continue ou intermittente : Données de la littérature.

Membrane	Épuration	
	Continue (HDEAVC, HDVVC)	Intermittente (HD)
Cuprophane	-	9,6 à 15 ml/mn
Triacétate de cellulose	-	49,2 à 1,4 ml/mn
Acétate de cellulose	-	43,3 ml/mn
Polyacrylonitrile	6,9 à 15,4 ml/mn	55 à 58,4 ml/mn
Polyméthylméthacrylate	7,5 à 27 ml/mn	83 ml/mn
Polysulfone	5,2 à 22,1 ml/mn	44,7 à 130,7 ml/mn
Acrylonitrile	5,8 à 13,4 ml/mn	-

C : hémofiltration artérioveineuse continue, HDVVC : hémodialyse veineuse continue, HD : hémodialyse

PK vancomycine et hémodialyse

- ▶ Profil pharmacocinétique de la vancomycine chez le patient en dialyse intermittente

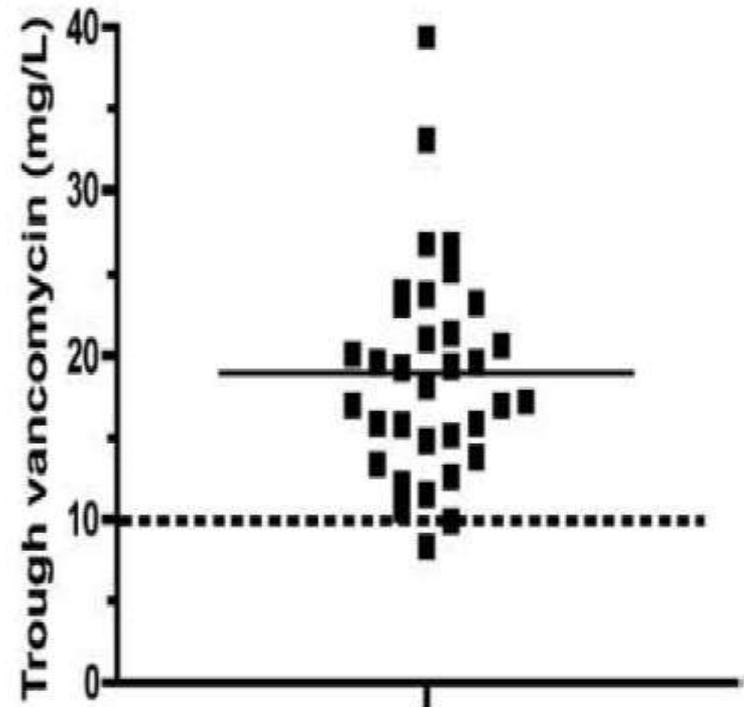


Welage LS et al, 1995

PK vancomycine et hémodialyse

▶ Variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de la vancomycine – patients dialysés

- ▶ 34 IRC (dont 32 en HD)
- ▶ Membrane à haute perméabilité
- ▶ Dose initiale : 20 mg/kg
- ▶ Doses d'entretien : 1000 mg perfusées durant la dernière heure de chaque séance
- ▶ Vancomycinémie résiduelles (juste avant la 4^{ème} séance)
- ▶ 2/34 (6%) < à 10 mg/L
- ▶ 5/34 (15%) > à 25 mg/L



Et la rifampicine?

- ▶ Majoritairement transformée par le foie en deux métabolites peu actifs dont l'excrétion urinaire est faible
- ▶ Pas d'adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal et le patient dialysé¹⁻²
- ▶ Différer la prescription de rifampicine de 48 heures si association aux glycopeptides³
 - ▶ le temps d'atteindre des taux sériques suffisants de glycopeptides
 - ▶ pour éviter l'émergence de staphylocoques résistants à la rifampicine

▶ 1-Karie S et al, GPR Antibactériens. 2ème Edition, 2005

2- Launay-Vacher V et al, Clin Pharmacokinet 2005

3-Lucet JC, Antimicrob Agents Chemother 1990

Rifampicine et STP?

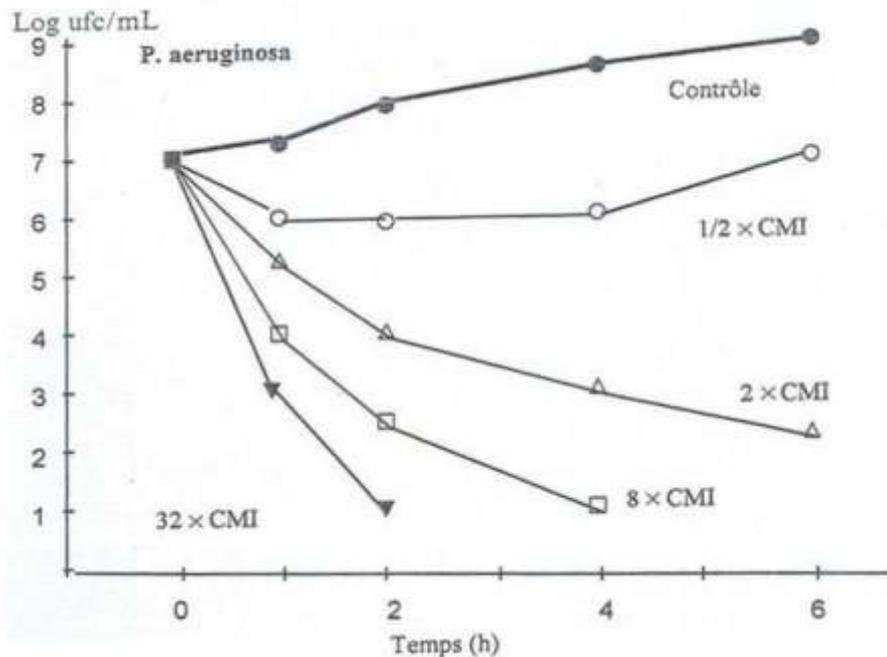
- ▶ Résultats préliminaires en faveur d'une relation PK/PD
 - ▶ Concentrations sériques de rifampicine
 - ▶ Reliées à l'évolution clinique
 - ▶ Non reliées à l'apparition d'effets indésirables¹
- ▶ Intérêt du STP de la rifampicine dans les IOA
 - ▶ Suspicion de mauvaise observance
 - ▶ Variabilité pharmacocinétique
 - ▶ Echec thérapeutique
- ▶ **C_{max} : 2 - 5 µg/ml**

Gentamicine

- ▶ Au centre d'hémodialyse, le médecin prescrit une dose de gentamicine en fin de séance
 - ▶ Que pensez vous des modalités de prescription de l'aminoside?
 - ▶ Si on avait opté pour la poursuite de la gentamicine, quel STP?
-

Gentamicine: caractéristiques PD

- ▶ Bactéricidie « concentration-dépendante »¹



- ▶ Absence d'effet inoculum²

CMI (mg/L) des antibiotiques sur *E. coli*

Inoculum	5.10 ⁵	5.10 ⁷	
Aztréonam	0,5	>64	↗
Ceftazidime	0,12	8	↗
Imipénem	0,25	1	↗
Gentamicine	0,5	0,5	Absence d'effet inoculum

Dose élevée ➡ chute rapide de l'inoculum bactérien et restauration de l'efficacité de l'antibiotique associé

▶ 1-Adapté de Craig, J. Chemother, 1995, 7
2-Eng et al, 1985

Gentamicine: caractéristiques PD

- ▶ EPA: maintien d'une absence de recroissance bactérienne alors que l'antibiotique n'est quasiment plus présent dans le milieu

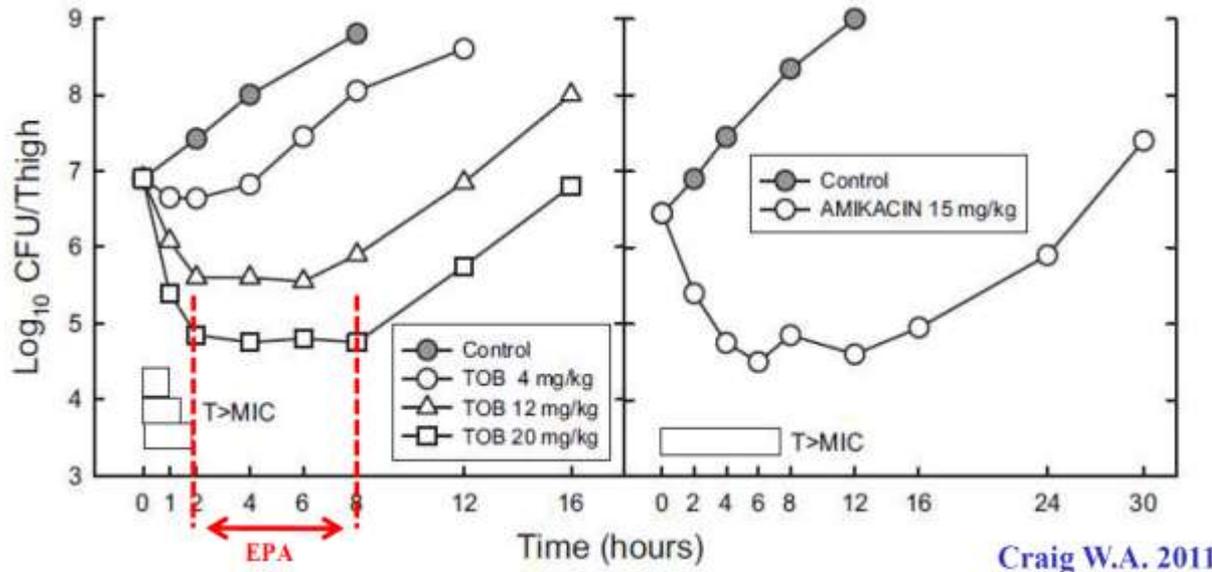


Fig. 1. The time course of killing and regrowth of *Pseudomonas aeruginosa* in thighs of neutropenic mice following 3 doses of tobramycin (TOB) in normal mice (left panel) and amikacin in mice with renal impairment (right panel). T>MIC, time above minimum inhibitory concentration.

Craig W.A. 2011

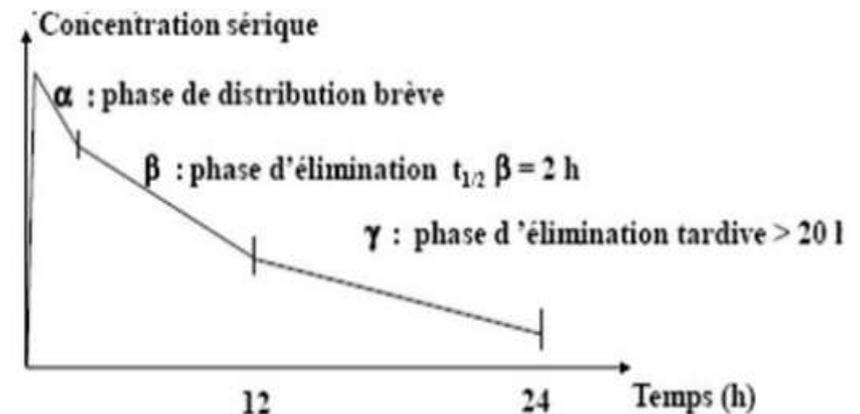
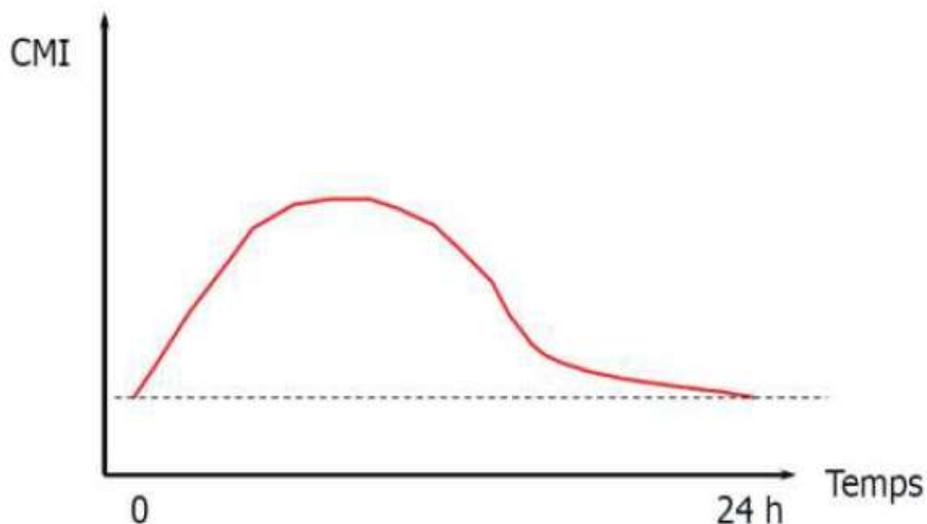
- ▶ EPA dose dépendant

- ▶ Rôle des PNN (postantibiotic leukocyte enhancement)
- ▶ Rôle des [C] sub-CMI (postantibiotic sub-MIC effect)

Gentamicine: caractéristiques PD

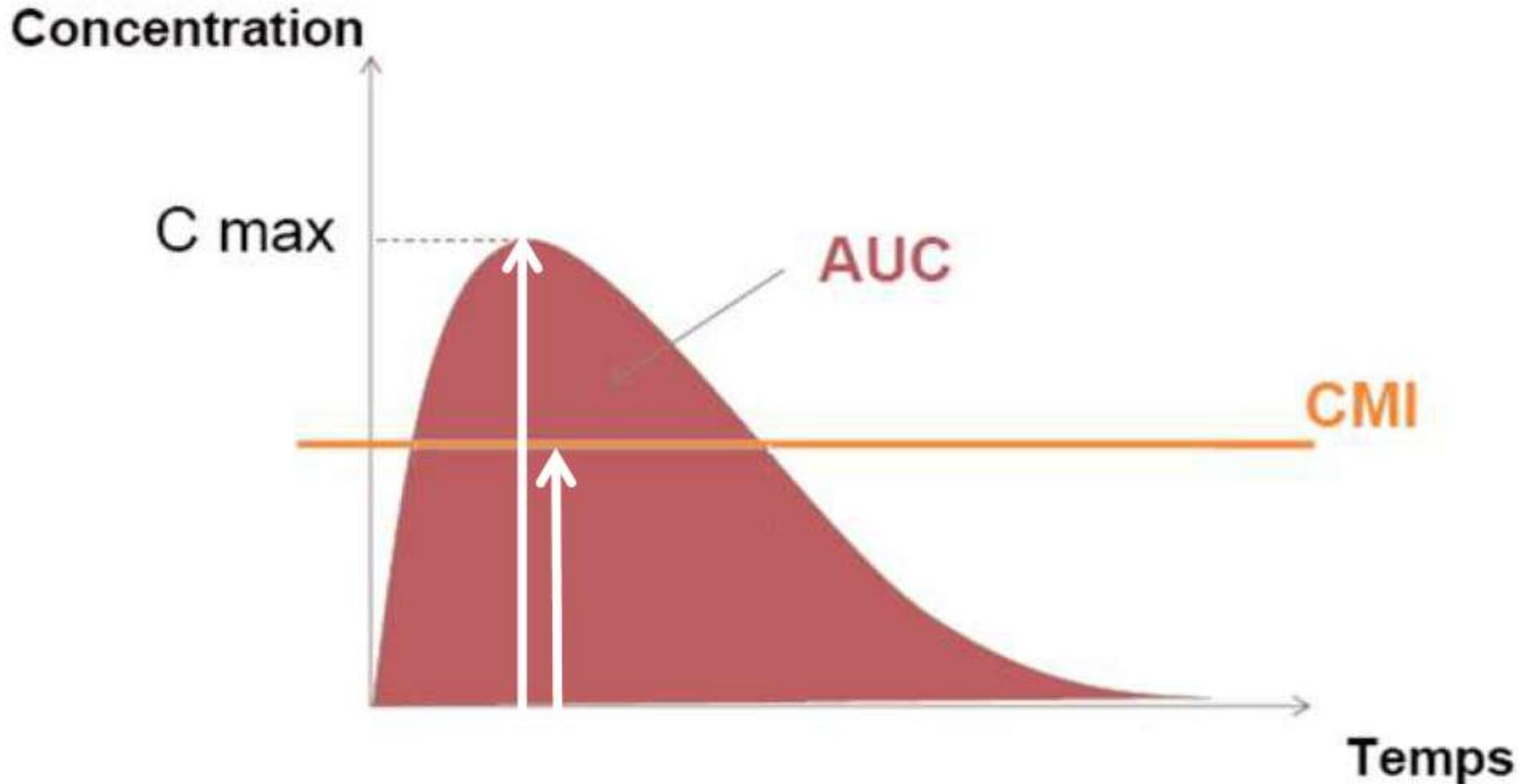
- ▶ **Résistance adaptative à la 1^{ère} dose¹**
 - ▶ Résistance phénotypique
 - ▶ « Down regulation » des transporteurs actifs bactériens des aminosides ➡ Réversible à l'arrêt de l'exposition aux aminosides (≈ 24 h si $t_{1/2}$ usuel)
 - ▶ Directement reliée au temps de $1/2$ vie des aminosides

Evolution de la CMI du germe après une exposition à l'ATB
Concerne les aminosides



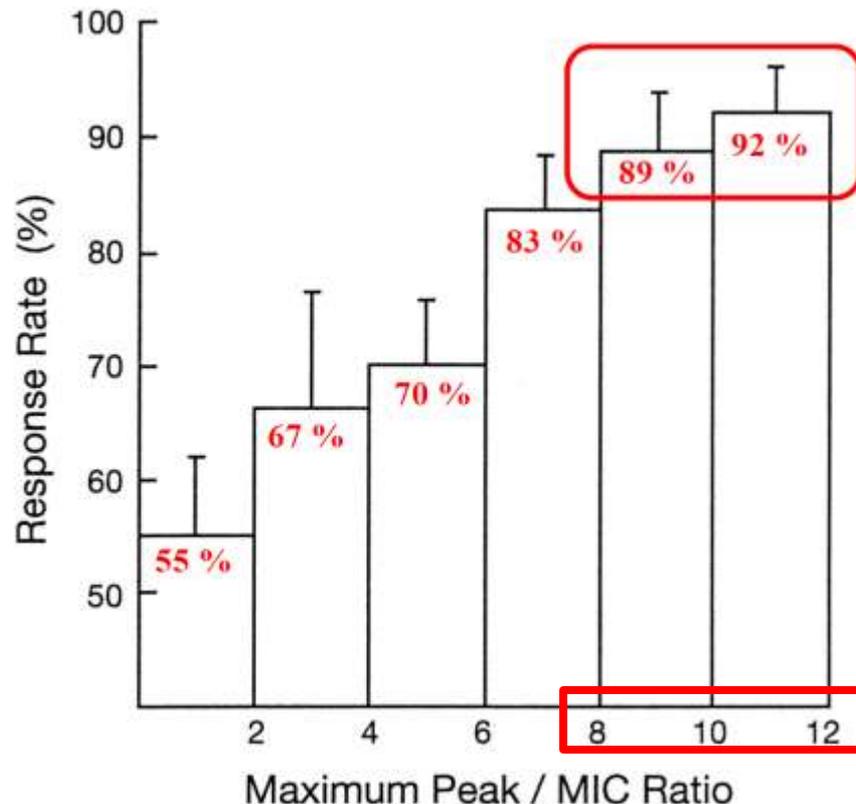
Gentamicine: relation PK/PD

- ▶ Quotient Inhibiteur (C_{max}/CMI)



Gentamicine: relation PK/PD

▶ Relation Quotient Inhibiteur - réponse clinique



$C_{max}/CMI \geq 8-10$



$C_{max} \geq 8-10 CMI$

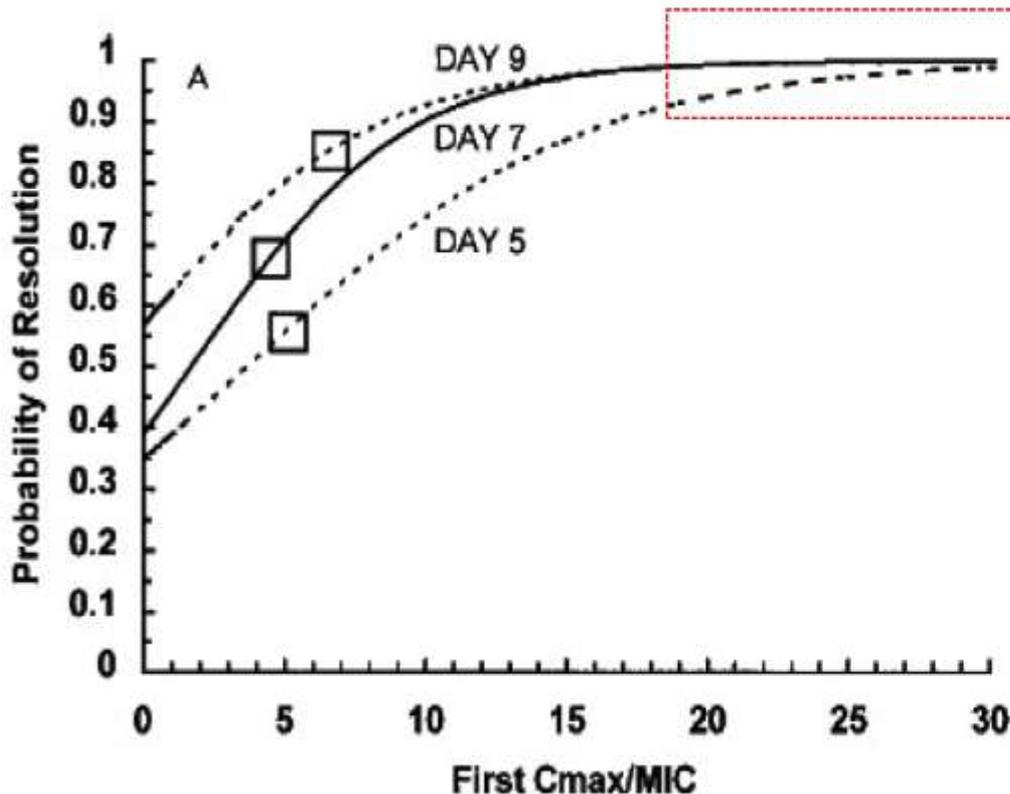
Relationship between the maximal peak plasma level to MIC ratio and the rate of clinical response in 236 patients with **Gram-negative bacterial infection** treated with aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, or amikacin) + β lactam antibiotics. Vertical bars represent SE values.

Moore RD *et al.*, 1987

- ▶ Posologie ➡ obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à **8-10 fois la CMI**

Gentamicine: relation PK/PD

- ▶ Relation C_{max}/CMI et délai de réponse clinique



-Nosocomial pneumonia caused by Gram-Negative Bacteria

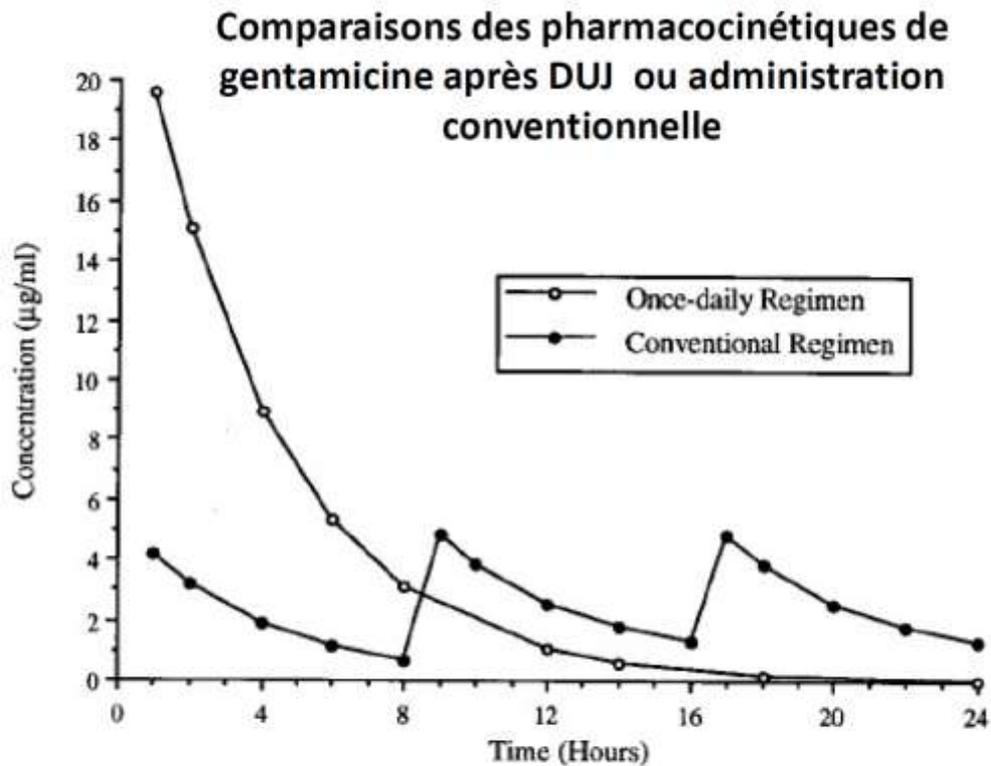
- Probability of temperature resolution by days 5, 7, and 9 of aminoglycoside therapy as determined by logistic regression analysis. (A) Use of first C_{max}/MIC as a predictor variable. breakpoints for the significant predictors as determined by CART analysis.

Kashuba A.D.M. *et al.*, 1999

- ▶ C_{max}/CMI élevé ➡ délai de guérison court

Gentamicine: modalit  de prescription

- ▶ Schéma « classique » 2 ou 3 perfusions IV par jour ➔ dose unique journalière (traitement court sauf exceptions)



- ▶ Atteindre un rapport $C_{max}/C_{MI} \geq 8-10$ si bactéries à CMI  lev es
- ▶ Meilleure diffusion tissulaire
- ▶ Sans sur-risque toxique
 - ▶ néphrotoxicité comparable, voire inférieure
 - ▶ ototoxicité comparable

FIG. 2. Simulated concentration-versus-time profile of once-daily (7 mg/kg q24h) and conventional (1.5 mg/kg q8h) regimens for patients with normal renal function.

CMI critiques - Objectifs de concentrations

Tableau 1 CMI critiques des aminosides (en mg/l) – EUCAST avril 2010		
	Gentamicine/netilmicine/ tobramycine	Amikacine
Staphylocoques	S si CMI < 1 R si CMI > 1	S si CMI < 4 R si CMI > 8
Entérobactéries	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8

S : sensible ; R : résistant

Antibiothérapie probabiliste

Tableau 1 : Objectifs de concentrations

	Pic [C _{max}] en mg/l	Résiduelle [C _{min}] en mg/l
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5



Évaluation de l'efficacité

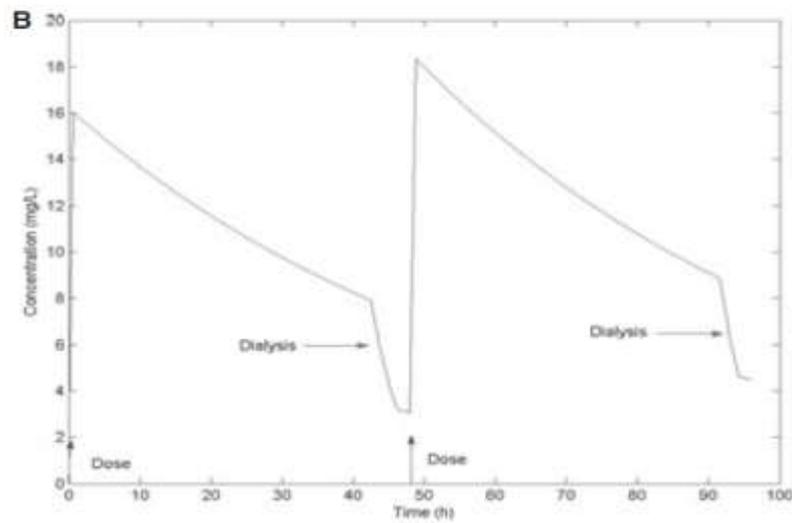
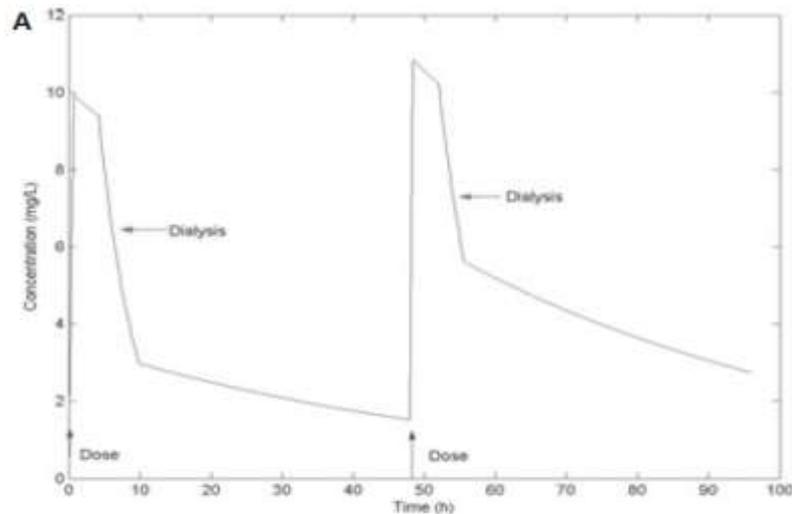
Évaluation du potentiel toxique

- Dosage « C_{max} » : 30 minutes (précisément) après la fin de la perfusion dont la durée doit également être de 30 minutes

Gentamicine: hémodialyse intermittente

► Profil pharmacocinétique de la gentamicine

- Injectée 2 h avant la séance de dialyse
 - potentiellement moins toxique: ASC plus fiable
 - limite l'effet de résistance adaptative



- injectée après la séance de dialyse

FIG. 1. Drug concentration–time profiles of individual patients administered gentamicin (A) 2 hours before hemodialysis or (B) 40 hours before hemodialysis (i.e., post dialysis dosing).

Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

ANNEXE 2 : INSUFFISANCE RÉNALE

Première injection

La posologie de la première injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale (incluant toutes les situations d'épuration extra-rénale).

S'il est décidé de faire plusieurs injections

Toutes les réinjections sont faites avec la même posologie que celle de la 1^{ère} injection (sauf si un dosage du pic montre la nécessité d'une adaptation de la posologie unitaire).

- Chez l'insuffisant rénal sans épuration extra-rénale : aucune réinjection n'est effectuée tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES). Si le résultat du dosage de la résiduelle, généralement réalisé à la 24^{ème} heure, est supérieur au seuil de toxicité, il est nécessaire de le répéter 24 heures plus tard.

En l'absence de possibilités de dosages, le moment de la réinjection est déterminé par la valeur de la clairance de la créatinine selon le schéma du *Hartford Hospital* :

Tableau 5

Clairance de la créatinine (ml/mn)	Délai entre deux injections
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
< 20	Dosage impératif du taux résiduel



Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

- *Hémodialyse intermittente ou dialyse péritonéale* : le taux résiduel est mesuré juste avant le début de l'hémodialyse. Traditionnellement, la réinjection est faite après la fin de la séance, uniquement si sa valeur est inférieure au seuil de toxicité (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES). Cependant, en raison des propriétés pharmacologiques des aminosides (bactéricidie « concentration-dépendante », EPA prolongé, objectifs Pk/Pd) et malgré l'absence de données publiées, il semble logique de faire la 1^{ère} injection et les réinjections (en fonction des taux résiduels), 2 à 4 heures avant une séance de dialyse. Ce schéma de traitement permet, pour un même pic de concentration, de diminuer l'exposition (en relation avec l'Aire sous la Courbe) et le risque d'accumulation, donc de ne pas grever les possibilités de récupération de la fonction rénale et de limiter la toxicité auditive.

Traitement et évolution

- ▶ **Maintien d'une antibiothérapie par Vancomycine + Rifampicine pendant 10 semaines**
 - ▶ Vancomycine: dose initiale de 20mg/kg puis 1g durant la dernière heure de chaque séance et STP
 - ▶ Rifampicine: 20mg/kg/jour soit 1200mg /jour
 - ▶ **Immobilisation**
 - ▶ **Évolution favorable**
 - ▶ Apyrexie
 - ▶ Disparition des rachialgies
 - ▶ Rx: stabilisation des lésions lytiques et condensation périphérique progressive
-

Merci!

