République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Faculté de médecine

Département de médecine

Mémoire de fin d'études

Gestion des antibiotiques chez le malade de réanimation avec insuffisance rénale aiguë

Encadré par : Dr. Sihem AOUADI

Réalisé par :

Dr. Ahmed Sami Zennadi

Dr. Mohamed Nadir TALAI

Dr. Anouar Chemseddine MERIBOUT

Année universitaire : 2025/2026

Sincères remerciements :

Nous sommes reconnaissants à Dr. Sihem AOUADI pour son accompagnement, sa patience, le temps consacré et sa disponibilité tout au long de notre travaille.

Dédicaces :

Nous dédions ce travail à nos familles, amis et proches respectifs.

Dr. Ahmed Sami Zennadi

Dr. Mohamed Nadir TALAI

Dr. Anouar Chemseddine MERIBOUT

Partie théorique

Sommaire :

1. Introduction – définitions 1
   1.1. Introduction : insuffisance rénale aigue en réanimation. 1
   1.2. Importance de l'antibiothérapie en réanimation. 1
2. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aigue en réanimation 3
3. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aigue en réanimation 7
   3.1. Insuffisance rénale aigue (IRA) 7
      3.1.1. Définition (KDIGO) 7
      3.1.2. Classifications (stades) 9
      3.1.3. Etiologies en réanimation : sepsis, choc, néphrotoxiques… 9
   3.2. Particularités du patient de réanimation 16
      3.2.1. Altérations hémodynamiques. 16
      3.2.2. Œdème, surcharge hydrique. 16
      3.2.3. Hypoalbulinémie. 17
4. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques en réanimation 20
   4.1. Modifications pharmacocinétiques en insuffisance rénale aigue. 22
      4.1.1. Absorption 23
      4.1.2. Distribution 23
      4.1.3. Métabolisme 23
      4.1.4. Elimination rénale : accumulation des molécules. 30
   4.2. Modifications pharmacodynamiques en insuffisance rénale aigue. 34
      4.2.1. Antibiotiques temps dépendants 36
      4.2.2. Antibiotiques concentration dépendante 38
      4.2.3. Monitorage des doses thérapeutiques 41
5. Antibiotiques et insuffisance rénale aigue 44
   5.1. Classes d'antibiotiques concernés 46
      5.1.1. B lactamines 47
      5.1.2. Aminosides 50
      5.1.3. Glycopeptides 52
      5.1.4. Fluoroquinolones 54
      5.1.5. Colistine 56
   5.2. Risques spécifiques 58

5.2.1. Nephrotoxicité 59
5.2.2. Neurotoxicité 64
5.2.3. Ototoxicité 68
5.3. Adaptations posologiques 71
5.3.1. Selon la clearance de créatinémie 72
5.3.2. Selon la méthode d'épuration intermittente ou continue 75

1. Introduction – définitions

1.1. Introduction : insuffisance rénale aiguë en réanimation

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) constitue l'une des complications les plus fréquentes, les plus graves et les plus lourdes de conséquences rencontrées en médecine intensive-réanimation. Elle représente un paradigme emblématique du patient critique : multifactorielle dans ses origines, imprévisible dans son évolution, et déterminante pour le pronostic immédiat comme à long terme. Sa survenue marque presque toujours un tournant dans la trajectoire clinique du patient réanimatoire, signant l'entrée dans un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) ou l'aggravant considérablement.

Sur le plan fondamental, l'IRA se définit comme un syndrome clinicobiologique résultant d'une altération récente, rapide et potentiellement réversible de la fonction rénale, traduite par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette baisse entraîne une cascade de conséquences systémiques : accumulation des déchets azotés circulants — urée plasmatique et créatinine sériques —, perturbations hydroélectrolytiques (hyponatrémie de dilution, hyperkaliémie potentiellement létale, hyperphosphorémie, hypocalcémie ionisée), et désordres acidobasiques (acidose métabolique à trou anionique élargi par accumulation d'acides organiques). L'oligurie — définie par un débit urinaire inférieur à 500 mL par 24 heures — est fréquente mais non obligatoire, et son absence ne doit pas rassurer le clinicien.

Le terme « insuffisance rénale aiguë » a progressivement supplanté l'ancienne appellation « insuffisance rénale fonctionnelle » ou « néphropathie ischémique », des termes jugés trop restrictifs et insuffisamment représentatifs de la diversité des mécanismes physiopathologiques impliqués. C'est le concept d'Acute Kidney Injury (AKI), proposé par le groupe de travail ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) en 2004, qui a imposé une vision nouvelle : l'IRA n'est pas un événement binaire (présente ou absente) mais un continuum de sévérité croissante, allant de perturbations biologiques minimes à la défaillance rénale totale nécessitant la dialyse.

1.2. Importance de l'antibiothérapie en réanimation

L'IRA en réanimation s'inscrit quasi systématiquement dans le contexte du sepsis, et l'antibiothérapie occupe à ce titre une place centrale dans sa prise en charge, avec un double enjeu thérapeutique : traiter la cause infectieuse responsable de l'IRA, tout en évitant d'aggraver l'atteinte rénale par une molécule inadaptée.

1.2.1. Cadre des recommandations officielles Surviving Sepsis Campaign (SSC)

La Surviving Sepsis Campaign (SSC) est la collaboration internationale de référence pour la standardisation des pratiques de prise en charge du sepsis. Ses recommandations, régulièrement mises à jour, constituent le standard de soins reconnu mondialement. La version 2021 [1] formule des recommandations précises et graduées sur l'antibiothérapie, fondées sur les niveaux de preuve disponibles.

Recommandations officielles SSC 2021 — Antibiothérapie en réanimation septique

1. Délai d'initiation (Recommandation Forte) : pour les adultes en choc septique probable ou en sepsis confirmé/très probable, initier les antibiotiques immédiatement, idéalement dans la première heure suivant la reconnaissance (qualité de preuve : faible pour le choc septique ; très faible pour le sepsis sans choc).

2. Évaluation préalable rapide (Recommandation Faible) : pour les adultes avec sepsis possible sans choc, réaliser une évaluation clinique rapide de l'étiologie infectieuse versus non infectieuse dans les 3 premières heures pour décider de l'initiation des antibiotiques.

3. Spectre de l'antibiothérapie empirique (Recommandation Forte) : utiliser une antibiothérapie à large spectre couvrant les agents pathogènes les plus probables selon le foyer infectieux suspecté, l'écologie locale et les facteurs de risque individuels du patient (colonisation connue, hospitalisation récente, immunosuppression).

4. Désescalade (Recommandation Forte) : réduire le spectre dès que les résultats microbiologiques le permettent, conformément aux principes de stewardship antimicrobien.

Source : réf. [1]

1.2.2. Rôle thérapeutique : traitement de la cause de l'IRA

Le choc septique est reconnu comme l'étiologie prédominante de l'IRA en réanimation, impliqué dans 25 à 50 % des cas selon les cohortes [2]. La SSC 2021 établit une recommandation forte que chaque heure de retard dans l'initiation d'une antibiothérapie efficace est associée à une augmentation significative de la mortalité en cas de choc septique, plusieurs études observationnelles ayant documenté une surmortalité de 7 à 10 % par heure supplémentaire. Dans ce contexte, l'antibiothérapie est stricto sensu un traitement néphroprotecteur en éliminant la cause infectieuse à l'origine de la cascade physiopathologique responsable de l'IRA.

2. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

2.1. Prévalence mondiale et incidence en milieu de soins intensifs

L'IRA en réanimation s'impose aujourd'hui comme une priorité épidémiologique mondiale. Sa prévalence varie significativement selon les critères diagnostiques utilisés, les seuils de définition, les populations étudiées et les contextes géographiques et économiques. La publication des critères KDIGO en 2012 a permis d'homogénéiser les données, mais des disparités persistent.

2.1.1. Données mondiales — Rapport OMS et GBD

Le Rapport mondial de l'OMS sur le sepsis (2020) souligne que le sepsis, première cause d'IRA en réanimation, représente un fardeau épidémiologique colossal estimé à 49 millions de cas et 11 millions de décès par an dans le monde [3]. Ces chiffres traduisent directement l'ampleur de l'IRA septique à l'échelle planétaire, l'atteinte rénale étant présente dans 50 à 70 % des sepsis graves.

La revue narrative publiée dans Intensive Care Medicine par Bellomo et al. en 2021 [4] synthétise les données épidémiologiques mondiales : l'IRA affecte 30 à 60 % des patients admis en réanimation selon les séries, avec des taux pouvant atteindre 50 à 60 % dans les cohortes de

sepsis sévère ou de chirurgie cardiaque majeure. Chez les patients nécessitant une épuration extrarénale (EER), la mortalité intra-hospitalière dépasse régulièrement 50 %, soulignant la gravité pronostique intrinsèque des stades les plus sévères.

2.1.2. Incidence dans les cohortes de réanimation publiées

Plusieurs études prospectives multicentriques de référence ont quantifié précisément l'incidence de l'IRA en réanimation. Ces données constituent la base épidémiologique de notre travail théorique :

Étude / Référence	**Population**	**N patients**	**Incidence IRA**	**Mortalité ICU**
Bellomo et al., Intensive Care Med, 2021	Revue narrative mondiale — Réanimation (méta-analyse)	Méta-analyse	30 – 60 %	35 – 55 % (avec EER)
Cohorte prospective brésilienne, Brésil, 2021 (3 services réanimation, Federal District)	ICU adultes toutes causes	8 131	25 – 60 %	Variable
Étude FINNAKI (17 ICU finlandaises, 2011-2012)	Sepsis sévère, réanimation	423	~70 % (progression AKI)	~30 %
Étude africaine (cohorte publiée, série locale)	ICU africaine, tous motifs	72	15 % (motif admission)	54 % (39/72)
SarSCoV-AKI, CHU Clermont-Ferrand, 2023	Pneumonie COVID-19, ICU adultes	N.S.	Significative (précoce)	Variable

Tableau 1 — Données d'incidence de l'IRA en réanimation : principales cohortes publiées

2.2. Profil démographique et clinique des patients atteints

L'analyse du profil démographique des patients de réanimation développant une IRA met en évidence plusieurs caractéristiques cliniques constantes à travers les différentes cohortes publiées :

- Âge moyen : 50 à 60 ans selon les séries, avec une distribution élargie (extrêmes : 11-90 ans dans certaines cohortes), reflétant la diversité des étiologies. Le vieillissement de la population augmente la prévalence des comorbidités prédisposantes (diabète, insuffisance cardiaque, néphropathie chronique préexistante).
- Sexe : prédominance masculine dans les grandes cohortes mondiales (FINNAKI, études européennes et américaines), mais prédominance féminine dans certaines séries africaines (58,34 % de femmes selon les données locales), liée aux profils étiologiques différents (sepsis obstétrical).
- Motifs d'admission : dominés par la dyspnée (insuffisance respiratoire aiguë, 41,66 %), l'altération de la conscience (30,54 %) et les états septiques — reflétant les trois principaux syndromes d'entrée en réanimation associés au risque d'IRA.
- Oligurie à l'admission : présente chez 58,40 % des patients dans les séries locales, signe clinique de gravité et marqueur de pronostic défavorable.
- Comorbidités associées : hypertension artérielle (principal facteur de risque identifié), diabète sucré, insuffisance cardiaque chronique, néphropathie chronique sous-jacente.

2.3. Facteurs pronostiques : analyse théorique multidimensionnelle

Le pronostic de l'IRA en réanimation est déterminé par l'interaction complexe de nombreux facteurs intriqués, qui peuvent être regroupés en facteurs liés au terrain, à la sévérité de l'IRA, à la prise en charge thérapeutique et aux complications évolutives.

2.3.1. Facteurs pronostiques indépendants identifiés dans la littérature

1. Terrain et comorbidités préexistantes : âge avancé, sexe masculin (dans certaines cohortes), antécédents d'HTA, diabète, insuffisance cardiaque et néphropathie chronique préexistante (MRC).

2. Sévérité de l'IRA à l'entrée : stade KDIGO initial, présence et profondeur de l'oligurie ou de l'anurie, valeur de la créatinine maximale atteinte.

3. Score de gravité global à l'admission : scores SOFA, SAPS II ou APACHE II élevés sont des prédicteurs indépendants de mortalité dans toutes les cohortes.

4. Étiologie de l'IRA : la nature obstructive (meilleur pronostic rénal si levée précoce de l'obstacle) versus ischémique ou septique (pronostic rénal moins favorable) conditionne la réversibilité.

5. Nombre de défaillances viscérales associées : chaque organe défaillant additionnel multiplie le risque de décès — la mortalité du SDMV à 3 organes dépasse 50 % dans la plupart des séries.

6. Recours à l'EER : la nécessité d'une dialyse est un marqueur de gravité extrême (stade 3 KDIGO) et est associée à une mortalité de 50 à 65 %.

7. Dose d'EER effectivement délivrée : la dose effective (et non prescrite) est le déterminant de l'adéquation de la dialyse.

8. Biocompatibilité des membranes de dialyse : les membranes synthétiques haute perméabilité sont supérieures aux membranes cuprophane en termes de biocompatibilité et de récupération de la fonction rénale.

9. Choix de la modalité d'EER : techniques continues (CRRT) versus techniques intermittentes (hémodialyse intermittente) — la CRRT est recommandée en cas d'instabilité hémodynamique par la SSC 2021 et le consensus ADQI.

10. Utilisation de diurétiques de l'anse : leur emploi en cours d'IRA reste controversé — ils peuvent améliorer le bilan hydrique sans améliorer le pronostic rénal.

11. État nutritionnel : la dénutrition protéinoénergétique sévère est associée à une récupération rénale plus lente et un pronostic plus défavorable.

2.3.2. Mortalité et facteurs de mauvais pronostic

La mortalité intra-réanimation des patients atteints d'IRA demeure très lourde dans toutes les cohortes publiées. Dans la série africaine de référence, le taux de décès atteignait 54 % (39 décès sur 72 patients). Les facteurs de mauvais pronostic formellement identifiés incluent : antécédents d'HTA (dysautonomie vasculaire préexistante), insuffisance respiratoire aiguë associée (SDRA : double défaillance organique), score de Glasgow initial inférieur à 12 (reflétant la sévérité de l'atteinte neurologique ou l'encéphalopathie septique), état de choc septique (défaillance

macrocirculatoire et microcirculatoire), anurie (absence totale de diurèse) et nature obstructive paradoxalement lorsqu'elle est diagnostiquée tardivement.

2.3.3. Pronostic néphrologique à long terme

La question du devenir rénal à long terme après un épisode d'IRA en réanimation est fondamentale mais insuffisamment documentée. La grande majorité des études publiées se limite à la mortalité intra-hospitalière ou à la récupération de la fonction rénale à court terme. Des données émergentes démontrent cependant que l'IRA, même transitoire, expose à un risque accru de transition vers la maladie rénale chronique (MRC), de récidives d'IRA, d'événements cardiovasculaires et de mortalité à long terme [4]. La cohorte SALTO [5] a confirmé que les conséquences de l'IRA sévère s'étendent bien au-delà de la réanimation, avec des séquelles rénales documentées à 12 mois dans une proportion significative de survivants.

3. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

3.1. Insuffisance rénale aiguë (IRA)

3.1.1. Définition (KDIGO)

La première tentative de standardisation internationale fut la classification RIFLE, publiée en 2004 dans Critical Care par le groupe ADQI sous la direction de Bellomo et al. [6]. Son nom est l'acronyme de ses cinq catégories : Risk (risque), Injury (atteinte), Failure (défaillance), Loss (perte prolongée de la fonction rénale > 4 semaines) et End-stage (insuffisance rénale terminale > 3 mois). Les trois premières catégories sont définies par l'amplitude de l'élévation de la créatinine et/ou la réduction de la diurèse. Cette classification constitue la première tentative de dépasser les 200 définitions différentes de l'IRA alors en usage, source d'une confusion clinique et épidémiologique majeure.

En mars 2007, l'Acute Kidney Injury Network (AKIN), sous la direction de Mehta et al., a proposé une version révisée du RIFLE [7]. Les modifications principales étaient : (1)

l'introduction d'une augmentation absolue de la créatinine de ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5 µmol/L) dans les 48 heures comme critère d'entrée dans le stade 1, permettant de détecter des variations précoces non captées par le RIFLE ; (2) la réduction de la fenêtre temporelle pour la créatinine de 7 jours à 48 heures ; (3) l'élimination des deux catégories de résultat (Loss et End-stage) qui ne définissaient pas une sévérité mais un devenir. La classification AKIN comprend donc trois stades numérotés 1 à 3, correspondant respectivement aux catégories Risk, Injury et Failure du RIFLE.

C'est la publication du consensus KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) en 2012 [8] qui a établi la définition internationale actuellement en vigueur et la plus largement adoptée. Ce document fondateur, qui a fait l'objet d'une évaluation méthodologique le plaçant comme la guideline de plus haute qualité parmi toutes les recommandations sur l'IRA [9], synthétise et harmonise les apports du RIFLE et de l'AKIN. Il est important de noter que la KDIGO a lancé en 2025 une mise à jour majeure (KDIGO 2026 AKI and AKD Guideline), dont le projet de recommandations a été mis en consultation publique jusqu'en mai 2026, intégrant de nouvelles définitions incluant des biomarqueurs structuraux pour un diagnostic plus précoce [10].

Selon les critères KDIGO 2012, l'IRA est définie par l'un des éléments suivants, survenant sur une période brève :

Critère	**Valeur seuil**	**Fenêtre temporelle**
Augmentation de la créatinine sérique (valeur absolue)	≥ 26,5 µmol/L (≥ 0,3 mg/dL)	48 heures
Augmentation de la créatinine (valeur relative)	≥ 1,5 × la valeur de base présumée	7 jours précédents
Réduction du débit urinaire	< 0,5 mL/kg/h de manière documentée	≥ 6 heures consécutives

Tableau 2 — Critères diagnostiques de l'IRA selon le consensus KDIGO 2012 [8]

L'intérêt clinique fondamental de la définition KDIGO réside dans sa double approche combinant un critère biologique (la créatininémie) et un critère fonctionnel (la diurèse). Cette dualité est indispensable en réanimation, contexte dans lequel la créatinine seule peut sous-

estimer l'atteinte rénale : l'hémodilution liée aux remplissages vasculaires massifs, la réduction de la masse musculaire (cachexie, dénutrition, immobilisation prolongée), la surcharge hydrique ou les perturbations pharmacologiques majeures peuvent maintenir la créatinine dans des valeurs apparemment normales malgré une réduction significative du DFG. La prise en compte de la diurèse horaire comme critère complémentaire pallie ces limites et améliore la sensibilité diagnostique.

3.1.2. Classifications (stades)

L'IRA est stratifiée en trois stades de sévérité croissante. Cette stadification a une valeur pronostique solidement établie : dans une cohorte de 2 804 patients de chirurgie cardiaque [11], la mortalité à 30 jours était de 7,1 % en l'absence d'IRA, 8,2 % au stade 1, 31 % au stade 2, et 55 % au stade 3 — démontrant un effet-dose remarquable entre sévérité de l'IRA et mortalité.

Stade KDIGO	**Critère créatinine**	**Critère diurèse**	**Mortalité indicative**
Stade 1	Augmentation ≥ 26,5 µmol/L en 48h OU × 1,5–1,9 la valeur de base en 7j	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 h	8–15 %
Stade 2	Augmentation × 2,0 – 2,9 la valeur de base	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h	15–30 %
Stade 3	Augmentation × ≥ 3 la valeur de base OU créatinine ≥ 353,6 µmol/L OU initiation de l'EER	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 h OU anurie ≥ 12 h	30–55 %

Tableau 3 — Classification KDIGO 2012 de l'IRA par stades de sévérité avec corrélation pronostique [8,11]

3.1.3. Étiologies en réanimation : sepsis, choc, néphrotoxiques

a) Mécanismes généraux : classification anatomique

La physiopathologie de l'IRA en réanimation est complexe, multifactorielle et souvent plurimécanique. Les mécanismes physiopathologiques peuvent être classés en trois grandes

catégories anatomiques, qui correspondent également à trois moments évolutifs distincts : l'IRA prérénale (fonctionnelle), l'IRA intrarénale (organique) et l'IRA postrénale (obstructive).

b) IRA prérénale et le choc

L'IRA prérénale résulte d'une hypoperfusion rénale relative, sans lésion structurelle initiale du parenchyme. Elle est la conséquence directe d'une réduction du débit sanguin rénal, quelle qu'en soit l'origine : hypovolémie (hémorragie, déshydratation sévère, pertes gastrointestinales), réduction du débit cardiaque (insuffisance cardiaque aiguë, tamponnade, chirurgie cardiaque), ou vasodilatation systémique (sepsis, anaphylaxie, insuffisance surrénalienne aiguë).

Mécanisme d'autorégulation rénale : lorsque la pression de perfusion rénale baisse modérément, deux mécanismes compensateurs préservent temporairement le DFG : (1) la vasodilatation de l'artériole afférente, médiée par les prostaglandines locales (PGE2, PGI2) et l'oxyde nitrique (NO) ; et (2) la vasoconstriction de l'artériole efférente, médiée par l'angiotensine II via le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ces mécanismes maintiennent la pression hydrostatique glomérulaire et donc le DFG malgré une baisse de la pression artérielle systémique.

Cette autorégulation est mise en danger par les médicaments agissant sur ces voies : les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, éliminant la protection afférente ; les IEC et ARA2 inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, supprimant la vasoconstriction efférente protectrice. Dans ce contexte, toute baisse tensionnelle, même modérée, peut précipiter une IRA. Si l'hypoperfusion se prolonge sans correction, l'IRA fonctionnelle réversible évolue inexorablement vers une nécrose tubulaire aiguë (NTA) par ischémie soutenue, notamment dans le cadre d'un état de choc (hémorragique, cardiogénique ou distributif/septique).

c) IRA intrarénale — nécrose tubulaire aiguë

L'IRA organique représente la forme la plus fréquente en réanimation, dominée par la Nécrose Tubulaire Aiguë (NTA). Elle se distingue de l'IRA fonctionnelle par la présence de lésions histologiques du parenchyme rénal, qui rendent la récupération plus lente et moins certaine.

La NTA ischémique résulte de la succession de deux phases : une phase d'ischémie (hypoperfusion soutenue) et une phase de reperfusion, paradoxalement délétère par la génération

massive de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Les cellules tubulaires proximales — hautement différenciées, à métabolisme aérobie intense et chargées de la réabsorption active de la majorité du filtrat glomérulaire — sont particulièrement vulnérables à l'ischémie-reperfusion (IRI). Lors de l'ischémie, la déplétion en ATP déclenche une cascade d'événements moléculaires :

- Déplétion en ATP et dysfonction de la Na+/K+ ATPase membranaire → accumulation intracellulaire de Na+ et d'eau → gonflement cellulaire.
- Activation des phospholipases, protéases et endonucléases calcium-dépendantes → dégradation des membranes cellulaires et de la matrice extracellulaire.
- Perturbation du cytosquelette d'actine → perte de la polarité cellulaire et desquamation des cellules tubulaires dans la lumière tubulaire.
- Lors de la reperfusion : génération massive de DRO (superoxydes, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle) → stress oxydatif → activation des voies de mort cellulaire programmée.

Les formes de mort cellulaire impliquées sont multiples et ont été précisées dans les études récentes [12] :

- Apoptose : mort cellulaire programmée sans activation inflammatoire, prédominante dans les phases précoces, médiée par les voies intrinsèque (mitochondriale) et extrinsèque (récepteurs de mort Fas/FasL, TNF-α/TNFR1).
- Nécrose : mort cellulaire accidentelle, libère des DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) → activation de l'immunité innée → amplification de l'inflammation.
- Nécroptose (necroptosis) : forme de mort programmée partageant des caractéristiques de l'apoptose et de la nécrose, médiée par les kinases RIPK1/RIPK3 → formation du nécrosome → lyse cellulaire avec libération de DAMPs.
- Ferroptose (ferroptosis) : mort cellulaire fer-dépendante, implique la peroxydation des lipides membranaires (phospholipides polyinsaturés) via l'inactivation de la glutathion peroxydase 4 (GPX4). Récemment identifiée comme mécanisme clé de la NTA [13].

- Pyroptose (pyroptosis) : mort cellulaire inflammatoire via l'activation de l'inflammasome NLRP3 et des caspases 1 et 11 → formation de pores membranaires par les gasdermine → lyse cellulaire et libération massive d'IL-1β et IL-18.

L'obstruction tubulaire — par les débris cellulaires desquamés, les cylindres granuleux (muddy brown casts) et les protéines précipitées — aggrave l'hypofiltration en augmentant la pression hydrostatique tubulaire intraluminale, réduisant ainsi le gradient de filtration net trans-glomérulaire.

d) L'IRA septique (SA-AKI) : mécanismes spécifiques du sepsis

L'IRA en réanimation s'inscrit quasi systématiquement dans le contexte du sepsis, dont la définition officielle a été révisée en profondeur par la publication du consensus Sepsis-3 dans le Journal of the American Medical Association en 2016 [14]. Ce document fondateur, élaboré par 19 experts de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) et de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), a redéfini le sepsis comme « une dysfonction d'organe engageant le pronostic vital, causée par une réponse de l'hôte dérégulée face à une infection ». Cette définition rompt avec l'ancienne classification qui reposait sur les critères SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) — jugés insuffisamment spécifiques et sensibles — pour se concentrer sur la dysfonction organique comme marqueur cardinal.

Sur le plan opérationnel, la dysfonction organique est identifiée par une augmentation aiguë du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins 2 points, reflétant une mortalité hospitalière supérieure à 10 %. Le choc septique, sous-ensemble du sepsis le plus grave, est défini par l'association d'un besoin en vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg et d'une lactatémie > 2 mmol/L en l'absence d'hypovolémie, associée à une mortalité hospitalière supérieure à 40 %.

Définition officielle Sepsis-3 [14] — Critères opérationnels

Sepsis : dysfonction d'organe engageant le pronostic vital, causée par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection → critère objectif : score SOFA total ≥ 2 points (par rapport au score de base).

Choc septique : sous-ensemble du sepsis avec défaillance circulatoire, cellulaire et

métabolique profonde → critères : vasopresseurs requis pour PAM ≥ 65 mmHg ET lactatémie > 2 mmol/L malgré remplissage adéquat.

Outil de dépistage hors réanimation : qSOFA ≥ 2 (fréquence respiratoire ≥ 22/min, Glasgow < 15, PAS < 100 mmHg).

Le terme « sepsis sévère » est désormais considéré redondant et abandonné [14].

Le rapport mondial de l'OMS sur l'épidémiologie et la charge du sepsis (Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis, OMS Genève, septembre 2020) a établi des données de référence alarmantes : pour l'année 2017, le sepsis a affecté environ 49 millions d'individus dans le monde et était associé à environ 11 millions de décès potentiellement évitables, soit près de 20 % de la mortalité mondiale totale [3]. L'étude GBD (Global Burden of Disease) 2017 publiée dans The Lancet confirmait ces chiffres, avec 48,9 millions de cas incidents et 11,0 millions de décès par an, représentant 19,7 % de la mortalité globale [15].

L'analyse GBD 2021, publiée par l'IHME, a montré que la pandémie de COVID-19 a aggravé cette charge : les décès liés au sepsis d'origine infectieuse, après avoir diminué de 11,8 millions en 1990 à 8,34 millions en 2019, ont bondi à 15,5 millions en 2021, soit une augmentation de 86,4 % en deux ans [16]. Ces données soulignent la vulnérabilité des systèmes de santé au sepsis lors de crises sanitaires majeures et justifient le maintien du sepsis comme priorité de santé publique mondiale.

Des études histopathologiques post-mortem ont montré que dans la SA-AKI, les lésions tubulaires sont souvent moins étendues qu'attendues, et que l'IRA peut survenir en présence d'un flux sanguin rénal normal, voire augmenté [17]. Cela implique des mécanismes supplémentaires, propres au sepsis :

- Shunts intrarénaux : certains capillaires connectent directement l'artériole afférente à l'efférente (bypass glomérulaire), réduisant la filtration sans modifier le flux total.
- Redistribution intrarénale du flux sanguin du cortex vers la médullaire : zone déjà plus hypoxique, aggravant le gradient d'oxygène déjà précaire.

- Activation des voies PAMPs/DAMPs et Toll-Like Receptors (TLR) : les cellules tubulaires expriment TLR2 et TLR4 ; leur activation par les pathogènes bactériens déclenche le stress oxydatif mitochondrial et la production de DRO indépendamment de tout phénomène ischémique.
- Dysfonction endothéliale et lésion du glycocalyx : l'endothélium vasculaire rénal est activé par les cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6) → upregulation des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine) → infiltration leucocytaire, occlusion capillaire et microthrombi → amplifient l'hypoxie tissulaire.
- Dysrégulation microcirculatoire rénale : hétérogénéité des flux capillaires, alternance de zones perfusées et ischémiques, vasa recta inefficaces → gradient d'oxygène médullaire accru.

e) IRA postrénale (obstructive)

L'IRA obstructive résulte d'un obstacle sur les voies urinaires excrétrices, entraînant une augmentation de la pression hydrostatique rétrograde jusqu'au niveau glomérulaire et une réduction consécutive du DFG. Elle survient préférentiellement sur rein unique anatomique ou fonctionnel, ou lors de processus pathologiques atteignant simultanément les deux voies excrétrices. En réanimation, les causes principales sont les obstructions extrarénales (lithiases urétérales, compressions tumorales extrinsèques, fibroses rétropéritonéales) et les obstructions intrarénales (précipitation intra-tubulaire de cristaux : acide urique lors du syndrome de lyse tumorale, aciclovir, méthotrexate, indinavir).

L'IRA obstructive est une forme potentiellement réversible si le diagnostic est posé précocement et l'obstacle levé rapidement (drainage urinaire chirurgical ou endoscopique). Cependant, une obstruction prolongée peut entraîner des lésions ischémiques secondaires et des altérations de la tubulogenèse, compromettant la récupération fonctionnelle complète.

f) Étiologie néphrotoxique : néphrotoxicité médicamenteuse, en particulier des antibiotiques

Au-delà du sepsis et du choc, la toxicité médicamenteuse constitue une étiologie majeure et évitable de l'IRA en réanimation : elle représente jusqu'à 60 % des cas d'IRA iatrogène en milieu hospitalier [18]. Or l'antibiothérapie, indispensable au traitement du sepsis (cf. § 1.2), est elle-

même une source fréquente de néphrotoxicité — d'où le double rôle, à la fois thérapeutique et iatrogène, de ces molécules chez le patient de réanimation.

Une analyse de pharmacovigilance récente exploitant la base de données FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2010-2023) a quantifié les signaux de disproportionnalité pour les principales classes d'antibiotiques néphrotoxiques :

Antibiotique	**ROR (Reporting Odds Ratio)**	**IC 95 %**	**Délai médian d'apparition**
Colistine	7,54	6,81 – 8,32	5 – 7 jours
Vancomycine	5,12	4,65 – 5,63	5 – 7 jours
Gentamicine	4,78	4,21 – 5,43	5 – 7 jours
Pipéracilline-tazobactam	2,01	1,87 – 2,16	3 – 5 jours
Céfépime	1,83	1,69 – 1,98	3 – 5 jours
Méropénem	1,48	1,34 – 1,63	4 – 6 jours

Tableau 4 — Signaux de néphrotoxicité des antibiotiques parentéraux : analyse de disproportionnalité FAERS 2010-2023 [19]. ROR > 1 = signal significatif de disproportionnalité.

Les aminoglycosides exercent leur toxicité par accumulation lysosomale et mitochondriale dans les cellules tubulaires proximales, conduisant à une nécrose tubulaire iatrogène. La stratégie d'administration en dose unique journalière (extended interval dosing) a permis de réduire significativement ce risque en exploitant les propriétés concentration-dépendantes de ces molécules, sans toutefois l'éliminer complètement [19].

Règles absolues de prescription chez le patient insuffisant rénal :

12. Adaptation posologique rigoureuse et immédiate selon la clairance de la créatinine résiduelle estimée (formule de Cockcroft-Gault adaptée au poids réel ou idéal selon la situation clinique).

13. Choix préférentiel de molécules peu ou non néphrotoxiques lorsque l'efficacité microbiologique le permet (bêta-lactamines sur isolat sensible plutôt qu'aminoglycosides).

14. Monitoring thérapeutique (TDM) systématique pour les molécules à index thérapeutique étroit : aminoglycosides (Cmax et Ctrough), vancomycine (suivi de l'AUC24h/CMI, cible 400-600 mg·h/L), colistine.

15. Réévaluation microbiologique quotidienne et désescalade dès que possible.

16. Contrôle régulier de la fonction rénale : créatinine, diurèse horaire, rapport Na/K urinaire.

3.2. Particularités du patient de réanimation

3.2.1. Altérations hémodynamiques

Le rein est le premier organe à souffrir des perturbations hémodynamiques du patient critique. Bien qu'il ne représente que 0,5 % de la masse corporelle totale, il reçoit normalement 20 à 25 % du débit cardiaque, ce qui traduit ses exigences énergétiques considérables pour assurer la réabsorption active des solutés. Cette dépendance au débit cardiaque le rend exceptionnellement vulnérable.

L'étude prospective multicentrique FINNAKI (17 unités de réanimation finlandaises, n = 423 patients en sepsis sévère) [20] a apporté une contribution décisive : une pression artérielle moyenne plus basse dans les 24 premières heures d'admission en réanimation est associée indépendamment à une progression de l'IRA, suggérant que les objectifs tensionnels habituellement recommandés de PAM ≥ 65 mmHg pourraient être insuffisants chez certains patients — notamment ceux ayant une hypertension artérielle chronique préexistante, dont les seuils d'autorégulation rénale sont décalés vers le haut.

En outre, chez le patient de réanimation, les drogues vasopressives et inotropes utilisées pour maintenir la pression de perfusion exercent des effets rénaux complexes : la noradrénaline, vasopresseur de référence du choc septique selon la SSC 2021, exerce une vasoconstriction artériolaire systémique mais peut augmenter la pression de perfusion rénale nette si elle corrige efficacement l'hypotension systémique. La vasopressine, utilisée en association dans les chocs réfractaires, agit préférentiellement sur l'artériole efférente (via les récepteurs V1a), ce qui peut augmenter la pression de filtration glomérulaire mais aussi réduire le débit sanguin tubulaire [21].

3.2.2. Œdème, surcharge hydrique

La surcharge hydrique iatrogène constitue un mécanisme physiopathologique de l'IRA longtemps sous-estimé mais désormais bien documenté. Les remplissages vasculaires massifs — autrefois systématiquement prescrits en réanimation septique selon le protocole Early Goal-Directed Therapy (EGDT) — peuvent paradoxalement aggraver la fonction rénale par deux mécanismes principaux :

- Augmentation de la pression veineuse rénale (congestion veineuse rénale) : l'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) se transmet rétrogradement aux veines rénales, augmentant la pression interstitielle intra-rénale. Or le DFG est déterminé par le gradient entre la pression hydrostatique glomérulaire et la somme de la pression oncotique et de la pression tubulaire. L'augmentation de la pression veineuse réduit ce gradient de filtration nette, compromettant directement la filtration glomérulaire.
- Syndrome des loges rénal : l'augmentation de la pression interstitielle sous la capsule rénale inextensible crée un syndrome compartimental rénal, comprimant le parenchyme et réduisant la perfusion capillaire tubulaire.

La SSC 2021 a pris acte de ces données en déclassant la recommandation de remplissage initial de 30 mL/kg de cristalloïdes en choc septique — de recommandation forte (2016) à recommandation faible (2021) — et en recommandant désormais une réévaluation hémodynamique dynamique fréquente pour guider l'expansion volémique plutôt qu'un protocole rigide [1]. De plus, la SSC 2021 recommande les solutés cristalloïdes équilibrés (Ringer lactate, Plasma-Lyte) plutôt que le sérum physiologique NaCl 0,9 %, ce dernier étant associé à une acidose hyperchlorémique et à une vasoconstriction rénale corticale délétère.

3.2.3. Hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie est un phénomène quasi-universel chez le patient critique, avec une albuminémie inférieure à 25 g/L chez plus de 40 à 50 % des patients de réanimation [22]. Elle résulte de quatre mécanismes concurrents : (1) réduction de la synthèse hépatique (réorientation du métabolisme hépatique vers les protéines de la phase aiguë au détriment de l'albumine) ; (2) augmentation du catabolisme protéique (hypercatabolisme du patient septique) ; (3) transfert vers

le secteur interstitiel lors du syndrome de fuite capillaire (augmentation de la perméabilité endothéliale aux protéines) ; (4) hémodilution secondaire aux perfusions intraveineuses massives.

a) Conséquences hémodynamiques et rénales

L'albumine est le principal déterminant de la pression oncotique plasmatique. Sa baisse entraîne une réduction de la pression colloïdo-osmotique, favorisant le transfert de l'eau du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel. Ce phénomène contribue à l'œdème interstitiel diffus, augmente la distance de diffusion de l'oxygène dans les tissus, et réduit la volémie efficace circulante, aggravant ainsi potentiellement l'hypoperfusion rénale.

b) Conséquences pharmacocinétiques : implications pour l'antibiothérapie

L'impact de l'hypoalbuminémie sur la pharmacocinétique des antibiotiques constitue un domaine de recherche majeur en réanimation. La revue narrative publiée dans le Journal of Intensive Medicine en 2024 établit que l'hypoalbuminémie affecte principalement les antibiotiques à forte liaison protéique plasmatique (> 80 %) [22] :

Antibiotique	**Liaison à l'albumine (%)**	**Conséquence pharmacocinétique de l'hypoalbuminémie**
Ceftriaxone	85 – 95 %	Augmentation de la fraction libre → augmentation du Vd et de la CL → risque de sous-dosage
Flucloxacilline	~93 %	Augmentation de la fraction libre → baisse des concentrations totales → risque d'échec thérapeutique
Ertapénem	85 – 95 %	Augmentation Vd → fT>CMI insuffisant au dosage standard
Téicoplanine	~90 %	Augmentation CL → baisse de l'AUC → risque de sous-exposition
Céfazoline	~85 %	Augmentation Vd → adaptations posologiques nécessaires en réanimation
Échinocandines	~95 %	Impact clinique moins clair — données limitées

Tableau 5 — Impact de l'hypoalbuminémie sur la pharmacocinétique des antibiotiques à forte liaison protéique en réanimation [22]

La revue publiée dans Frontiers in Pharmacology en 2023 par Pellegrino et al. [23] précise que les modifications pharmacocinétiques les plus significatives chez le patient critique hypoalbuminémique sont : (1) l'augmentation de la fraction libre pharmacologiquement active, qui est la seule fraction distribuée dans les tissus et disponible pour l'action antimicrobienne ; (2) l'augmentation du volume de distribution (Vd), plus prononcée pour les antibiotiques lipophiles ; (3) l'augmentation de la clairance totale de l'antibiotique, pouvant conduire à un sous-dosage malgré des posologies apparemment standards.

Une étude pharmacocinétique de référence a démontré que l'ertapénem — dont la liaison à l'albumine est de 85 à 95 % — présente chez le patient hypoalbuminémique de réanimation des concentrations libres redistribuées qui peuvent s'avérer insuffisantes pour atteindre l'objectif pharmacodynamique de 40 % de temps au-dessus de la CMI (fT>CMI de 40 %) au dosage standard de 1 g/24h, conduisant à un risque d'échec microbiologique thérapeutique [22,23].

Synthèse : recommandations pratiques pour l'antibiothérapie du patient IRA en réanimation

Principes issus des recommandations officielles SSC 2021 et KDIGO :

- Initier l'antibiothérapie dans l'heure suivant la reconnaissance du choc septique (SSC 2021, Recommandation Forte).
- Utiliser un spectre large couvrant les pathogènes les plus probables selon le foyer et l'écologie locale — puis désescalade microbiologique.
- Adapter la posologie à la clairance rénale résiduelle estimée — réévaluation au moins quotidienne en réanimation.
- Éviter ou limiter les aminoglycosides en cas d'IRA préexistante ou de risque élevé ; si indispensables : dose unique journalière + monitoring TDM.
- Surveiller les concentrations plasmatiques (TDM) pour vancomycine, aminoglycosides, colistine en cas d'IRA.
- Prendre en compte l'hypoalbuminémie pour les antibiotiques à forte liaison protéique

: risque de sous-dosage paradoxal.

- Réévaluer quotidiennement la nécessité de poursuivre l'antibiothérapie — arrêter dès qu'une origine non infectieuse est confirmée (SSC 2021).

4. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques en réanimation

La prise en charge des patients de réanimation confrontés à des infections sévères — qu'il s'agisse de sepsis ou de chocs septiques — se heurte à un défi physiopathologique majeur. Ces tableaux cliniques critiques se caractérisent par un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) intense, responsable de dysfonctions multiviscérales en cascade. Ces altérations profondes de l'homéostasie modifient radicalement les profils pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des anti-infectieux.

Contrairement aux patients des services de médecine conventionnelle, les sujets de réanimation présentent une instabilité biologique et hémodynamique extrême, induisant une immense variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle. Cette fluctuation permanente des paramètres physiologiques rend les schémas posologiques standards, historiquement établis chez des volontaires sains ou des patients stables, totalement obsolètes et délétères.

Dans ce contexte de criticité, la maîtrise de la relation PK/PD devient le pivot de la réussite de l'antibiothérapie. L'optimisation de cette relation vise à naviguer au sein d'une fenêtre thérapeutique singulièrement étroite. Tout écart expose le patient à un double risque :

- **Le sous-dosage :** il entraîne une exposition insuffisante du pathogène à l'antibiotique au niveau du site infectieux, ce qui favorise non seulement l'échec thérapeutique et l'augmentation de la mortalité, mais aussi la sélection de clones bactériens résistants.
- **Le surdosage :** il expose le patient à une toxicité dose-dépendante sévère, notamment sur le plan rénal (toxicité tubulaire directe des aminosides ou de la vancomycine), neurologique (convulsions, encéphalopathies dues aux bêta-lactamines comme le céfépime ou l'imipénem) ou hématologique.

L'individualisation posologique, dictée par la physiopathologie évolutive du patient plutôt que par des protocoles rigides, s'impose donc comme un standard de soin.

Les déterminants pharmacocinétiques classiques reposent sur le modèle linéaire ADME :

1. Absorption
2. Distribution
3. Métabolisme
4. Élimination

En réanimation, chacun de ces piliers est profondément déstructuré par les perturbations systémiques et les interventions thérapeutiques. L'hypotension artérielle, le recours massif aux catécholamines (vasopresseurs), l'expansion volémique agressive (remplissage vasculaire), l'hyperperméabilité capillaire (syndrome de fuite capillaire) et l'hypoalbuminémie majeure modifient drastiquement le volume de distribution (Vd) et la fraction libre des molécules. Parallèlement, l'atteinte des organes épurateurs, au premier rang desquels figure l'insuffisance rénale aiguë (IRA) — avec ou sans recours à l'épuration extrarénale continue (CRRT) —, bouleverse la clairance totale des xénobiotiques, en particulier pour les molécules hydrosolubles.

Sur le plan pharmacodynamique, l'efficacité bactéricide est conditionnée par la relation entre la concentration de l'antibiotique et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie cible. On distingue classiquement deux grands profils de comportement :

- **Les antibiotiques temps-dépendants :** (ex. bêta-lactamines) dont l'efficacité est corrélée au temps pendant lequel la concentration sérique de la fraction libre reste supérieure à la CMI (T > CMI). Chez le patient de réanimation, les recommandations actuelles incitent à cibler des expositions bien supérieures (100 % T > 4 × CMI) pour pallier la variabilité tissulaire.
- **Les antibiotiques concentration-dépendants :** (ex. aminosides) dont l'effet thérapeutique dépend de la concentration maximale atteinte par rapport à la CMI (rapport Cmax/CMI, idéalement supérieur à 8 ou 10) ou du rapport de l'aire sous la courbe sur la CMI (AUC/CMI).

La capacité à atteindre ces cibles pharmacodynamiques est directement tributaire des bouleversements PK induits par l'IRA.

Face à cette complexité, les sociétés savantes nationales et internationales, telles que la SRLF, la SFAR, l'ESICM et l'ESCMID, s'accordent sur une stratégie thérapeutique biphasique. La première phase impose de garantir une exposition initiale immédiate et maximale, ce qui nécessite l'administration systématique d'une dose de charge élevée, calculée en fonction du volume de distribution présumé et indépendante de la fonction rénale initiale. La seconde phase consiste à ajuster les doses d'entretien afin de prévenir l'accumulation toxique, un ajustement qui doit s'appuyer sur l'évaluation dynamique de la fonction rénale et, idéalement, sur le monitorage thérapeutique des doses (TDM ou Therapeutic Drug Monitoring).

Ainsi, dans le cadre de ce travail, l'IRA ne sera pas envisagée comme une simple diminution chiffrée de la clairance de la créatinine, mais comme le cœur d'un réseau complexe d'interactions PK/PD, indispensable à décrypter pour personnaliser l'antibiothérapie en médecine intensive.

4.1. Modifications pharmacocinétiques en insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication majeure et ubiquitaire en médecine intensive, survenant chez 30 à 60 % des patients de réanimation selon les séries cliniques. L'apparition d'une IRA grève lourdement le pronostic vital, s'associant à une augmentation linéaire et indépendante de la morbi-mortalité. Ce surrisque est particulièrement exacerbé lorsque l'atteinte est sévère au point de nécessiter la mise en œuvre d'une technique d'épuration extrarénale continue ou intermittente (EER).

Sur le plan clinique et biologique, l'IRA se définit par une diminution abrupte et souvent réversible du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette défaillance se traduit par une rétention des déchets azotés (élévation de la créatininémie, de l'urée) et/ou par une oligurie voire une anurie. Afin d'harmoniser les pratiques et de standardiser la recherche, la sévérité de l'IRA est rigoureusement stratifiée selon des classifications internationales consensuelles évolutives : les critères historiques RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease), affinés par le score AKIN (Acute Kidney Injury Network), et aujourd'hui consensuellement standardisés par la classification KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Ces critères reposent sur

la cinétique de la créatininémie (cinétique horaire et amplitude de l'élévation) et sur le débit urinaire indexé au poids corporel.

Le piège de la créatinine en réanimation : il est fondamental de souligner que chez le patient de réanimation, la créatininémie est un marqueur cinétique retardé et souvent pris en défaut. L'amyotrophie rapide due au catabolisme intense, l'hémodilution liée aux remplissages massifs et le délai nécessaire à l'accumulation de la créatinine conduisent fréquemment à une surestimation de la fonction rénale réelle en phase initiale d'IRA.

Chez le patient critique, l'impact de l'IRA sur la pharmacocinétique (PK) des anti-infectieux ne peut se résumer à une simple équation de réduction de la filtration glomérulaire. Elle s'inscrit au cœur d'un syndrome de défaillance multiviscérale où s'entremêlent plusieurs phénomènes physiopathologiques concomitants :

- **L'expansion volémique majeure et la surcharge hydrosodée :** induites par un remplissage vasculaire agressif (cristalloïdes, colloïdes) visant à restaurer la macrocirculation au cours de la phase initiale du choc.
- **Le syndrome de fuite capillaire (capillary leak syndrome) :** secondaire à la dysfonction endothéliale systémique médiée par l'orage cytokinique du sepsis. Ce phénomène entraîne un déplacement massif de l'eau et des protéines du compartiment intravasculaire vers le secteur interstitiel (formation de troisièmes secteurs).
- **L'hypoalbuminémie profonde :** causée par le défaut de synthèse hépatique (protéine de la phase négative de l'inflammation), la dilution et les pertes capillaires ou rénales.
- **Les modifications de la perfusion tissulaire :** induites par l'état de choc lui-même et perpétuées par l'utilisation de catécholamines à visée vasopressive (noradrénaline, adrénaline) qui redistribuent les flux sanguins régionaux.
- **L'instabilité temporelle :** des variations d'une extrême rapidité de la fonction rénale native, pouvant alterner entre des phases d'anurie totale et des phénomènes de récupération, ou être court-circuitées par l'initiation, les arrêts ou les dysfonctions des circuits de CRRT.

L'interaction de ces vecteurs pathologiques aboutit à une instabilité pharmacocinétique extrême, caractérisée par une forte variabilité inter-individuelle (deux patients de même poids et même

créatininémie auront des profils d'exposition radicalement différents) et intra-individuelle (les paramètres d'un même patient fluctuent d'heure en heure).

Pour décrypter rationnellement ce chaos pharmacocinétique induit par l'IRA en réanimation, il est indispensable de décomposer son impact de façon chronologique et mécanistique à travers les quatre phases conventionnelles de la vie du médicament : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

4.1.1. Absorption

La phase d'absorption définit le processus par lequel le principe actif d'un médicament pénètre dans la circulation systémique depuis son site d'administration. Chez le patient de réanimation, la voie orale (per os) est globalement proscrite pour le traitement des infections sévères, sa biodisponibilité — la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale — devenant totalement erratique et imprévisible.

Plusieurs facteurs physiopathologiques intriqués concourent à cette faillite de la barrière digestive :

1. Hypoperfusion splanchnique et redistribution des flux : conséquence du choc

Lors du sepsis ou du choc septique, l'homéostasie hémodynamique privilégie la perfusion des organes nobles (cerveau, cœur) au détriment de la circulation splanchnique. Ce phénomène est aggravé par la vasoconstriction intense induite par l'administration de catécholamines (noradrénaline, adrénaline).

2. Altération de la muqueuse et œdème de paroi : syndrome de fuite capillaire

L'hypoxie tissulaire locale, combinée à l'hyperperméabilité endothéliale systémique (capillary leak), provoque un œdème macroscopique de la paroi intestinale. Cet œdème altère structurellement les capacités de transport passif et actif des entérocytes.

3. Atonie gastrique et iléus paralytique : troubles de la motricité

L'inflammation systémique et l'hypoxie digestive abolissent le péristaltisme normal. L'iléus paralytique et la gastroparésie retardent la vidange gastrique, bloquant la progression de la molécule vers ses sites d'absorption duodéno-jéjunaux.

4. Interactions physico-chimiques : rôle de la nutrition entérale

La stase digestive et la présence concomitante d'une nutrition entérale précoce créent des phénomènes d'adsorption ou de chélation complexe entre les nutriments et l'antibiotique, effondrant encore davantage la fraction absorbée.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) participe activement à ce cercle vicieux. Bien qu'elle n'exerce pas d'effet délétère direct ou spécifique bien documenté sur les transporteurs intestinaux des antibiotiques, elle s'inscrit au cœur du syndrome d'urémie et de défaillance multiviscérale. L'accumulation des toxines urémiques en cas d'IRA sévère aggrave les troubles de la motricité gastrique, majore le risque d'hémorragie digestive haute et exacerbe l'œdème de paroi par le biais de la surcharge hydrosodée systémique.

Le dogme de la voie intraveineuse (IV) exclusive

Face à cette perte de contrôle de la biodisponibilité, les sociétés savantes nationales et internationales (SRLF, SFAR, ESICM) [24] émettent une recommandation de grade fort : privilégier systématiquement et exclusivement la voie intraveineuse pour l'antibiothérapie curative à la phase initiale du sepsis ou du choc septique (au minimum les 48 premières heures).

L'administration intraveineuse directe permet de contourner la barrière digestive, garantissant une biodisponibilité immédiate de 100 %. Elle offre des concentrations plasmatiques prévisibles et autorise la mise en œuvre de stratégies de perfusion avancées (perfusions prolongées ou continues), indispensables pour optimiser la pharmacodynamie des molécules temps-dépendantes.

Le principe intangible de la dose de charge en cas d'IRA

C'est à cette phase initiale que se situe l'un des pièges cliniques les plus fréquents : la réduction erronée de la première dose d'antibiotique sous prétexte que le patient présente une IRA.

Règle d'or : la dose de charge initiale ne doit jamais être réduite ou adaptée à la fonction rénale, même en cas d'anurie totale.

Le rationnel de ce dogme repose sur l'équation fondamentale de la pharmacocinétique :

Dose de charge = Vd × Concentration cible

À la phase aiguë, le volume de distribution (Vd) des antibiotiques (particulièrement des molécules hydrosolubles comme les bêta-lactamines, les aminosides ou les glycopeptides) est massivement augmenté par l'expansion volémique et la fuite capillaire interstitielle. Réduire la dose de charge initiale par crainte de l'IRA expose le patient à un sous-dosage immédiat et catastrophique lors des premières heures du choc, là où la charge bactérienne est la plus élevée et la rapidité de la bactéricidie corrélée à la survie. L'IRA n'interviendra que secondairement dans le calcul des doses d'entretien, lors de la phase d'élimination.

4.1.2. Distribution

La distribution est la phase pharmacocinétique au cours de laquelle l'antibiotique se répartit dans les différents tissus et compartiments de l'organisme à partir du secteur vasculaire. En réanimation, le volume de distribution (Vd) est sans doute le paramètre le plus profondément déstructuré, en particulier pour les molécules hydrosolubles.

Le volume de distribution est un volume virtuel reliant la quantité totale de médicament présente dans le corps à sa concentration plasmatique (Vd = Quantité / Concentration). En situation critique, les modifications anatomiques et physiologiques modifient radicalement ce rapport, au détriment des concentrations sériques efficaces.

L'impact du couple « sepsis / fuite capillaire » sur les molécules hydrophiles

Chez le patient en choc septique, l'agression endothéliale médiée par l'orage cytokinique provoque une altération majeure du glycocalyx et des jonctions serrées intercellulaires. Ce phénomène, connu sous le nom de syndrome de fuite capillaire (capillary leak syndrome), induit un transfert massif et unidirectionnel de fluides et de protéines plasmatiques (principalement l'albumine) depuis le compartiment intravasculaire vers le secteur interstitiel, créant de profonds « troisièmes secteurs ».

Cette expansion volumétrique de l'espace extracellulaire majore drastiquement le Vd des antibiotiques hydrophiles (bêta-lactamines, aminosides, glycopeptides, linézolide), dont la diffusion est physiologiquement restreinte à l'eau extracellulaire. Plusieurs études phares menées sous l'égide de la SRLF et de la SFAR ont démontré que chez le patient en choc septique, le Vd de certaines céphalosporines de troisième ou quatrième génération (comme le céfotaxime, la

ceftazidime ou le céfépime) ou de carbapénèmes (méropénème) peut être multiplié par un facteur 2 à 3.

La conséquence mathématique directe de cette inflation volumétrique est un effondrement des concentrations plasmatiques initiales par effet de dilution. Cette sous-exposition critique compromet gravement l'atteinte des cibles PK/PD. Pour les antibiotiques concentration-dépendants comme les aminosides, l'effondrement de la concentration maximale (Cmax) empêche d'atteindre le ratio d'efficacité optimal (Cmax/CMI ≥ 8 à 10), menant à un échec de la bactéricidie initiale. Pour les antibiotiques temps-dépendants comme les bêta-lactamines, la dilution retarde considérablement l'obtention de concentrations sériques supérieures à la CMI, voire empêche le maintien de la cible thérapeutique tout au long de l'intervalle de perfusion (T > CMI).

L'effet aggravant de l'IRA et de la surcharge hydrosodée

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) vient se superposer à cette fuite capillaire et en exacerbe dramatiquement les conséquences. En présence d'une baisse du débit de filtration glomérulaire, et particulièrement chez les patients au stade d'oligo-anurie, l'excrétion de l'eau et du sodium est abolie.

L'expansion volémique thérapeutique agressive (remplissage par cristalloïdes) indispensable au soutien hémodynamique initial, conjuguée à l'incapacité du rein à épurer ce volume, engendre une surcharge hydrosodée systémique majeure. Cliniquement, cette surcharge se traduit par l'apparition d'œdèmes périphériques massifs, d'épanchements des séreuses (pleurésie, ascite) et d'un œdème viscéral généralisé. Cet incrément hydrique majore à nouveau le volume interstitiel disponible, créant une boucle d'amplification qui pousse le Vd des molécules hydrophiles vers des valeurs extrêmes.

Dysfonction de la liaison protéique et hypoalbuminémie

Le second verrou de la distribution réside dans la fixation protéique. Seule la fraction libre d'un antibiotique (non liée aux protéines plasmatiques) est capable de diffuser à travers les membranes capillaires, de gagner le site infectieux interstitiel et d'exercer une activité pharmacologique active.

L'hypoalbuminémie est un marqueur universel du patient de réanimation, résultant de la dilution, de la fuite interstitielle de l'albumine et d'un effondrement de sa synthèse hépatique. Cette baisse de la concentration en protéines vectrices modifie en profondeur la cinétique des antibiotiques fortement liés aux protéines plasmatiques, tels que la ceftriaxone, la daptomycine, la teicoplanine ou l'ertapénème.

L'IRA apporte une spécificité physiopathologique critique à ce phénomène : l'urémie. L'accumulation de toxines urémiques (molécules organiques comme l'indoxyl-sulfate) et l'acidose métabolique induite par l'IRA modifient la conformation tridimensionnelle de l'albumine et entrent en compétition directe pour ses sites de liaison de type I et II.

La conséquence clinique de cette perte de liaison protéique induite par l'IRA et l'hypoalbuminémie est double et paradoxale. À court terme, la concentration de la forme libre biologiquement active augmente, ce qui peut théoriquement accroître l'efficacité bactéricide immédiate. Cependant, cette forme libre augmentée est également plus disponible pour diffuser vers des sites de toxicité (barrière hémato-encéphalique lésée, entraînant la neurotoxicité des bêta-lactamines), ou pour être éliminée de façon accélérée si une fonction rénale résiduelle ou une EER le permet, surtout si les concentrations totales restent élevées en raison du défaut d'excrétion rénale.

Le cas particulier des antibiotiques lipophiles

À l'inverse, les antibiotiques à caractère lipophile (fluoroquinolones, macrolides, tigécycline, rifampicine) possèdent intrinsèquement un Vd physiologique très élevé (souvent supérieur à 2 L/kg) en raison de leur forte affinité pour les structures lipidiques cellulaires et leur pénétration intracellulaire active.

Pour ces molécules, l'impact du capillary leak et de la surcharge hydrosodée est beaucoup moins prononcé à l'échelon plasmatique, car le volume d'eau extracellulaire ajouté par la réanimation ne représente qu'une fraction mineure de leur espace de distribution total. Néanmoins, leur distribution chez le patient en IRA reste influencée par les profonds remaniements de la perfusion tissulaire régionale (zones d'hypoperfusion liées au choc et aux catécholamines), par les variations du pH systémique et tissulaire (l'acidose métabolique modifie l'ionisation et le

piégeage ionique des molécules) ainsi que par les altérations de la composition lipidique des membranes cellulaires au cours du SIRS.

Ces anomalies imposent une grande prudence : une concentration plasmatique stable d'une molécule lipophile ne garantit plus nécessairement sa bonne pénétration au site de l'infection (parenchyme pulmonaire, liquide céphalo-rachidien, rétropéritoine), modifiant ainsi l'interprétation des données de monitorage thérapeutique.

4.1.3. Métabolisme

Le métabolisme des antibiotiques correspond à l'ensemble des transformations chimiques subies par la molécule au sein de l'organisme, visant généralement à la rendre plus hydrosoluble pour en faciliter l'élimination. Ce processus met principalement en jeu le parenchyme hépatique, à travers des réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) médiées par les isoenzymes du complexe du cytochrome P450 (notamment CYP3A4/5, CYP2C9, CYP1A2) et des réactions de phase II (glucuronoconjugaison, sulfoconjugaison). Ce système enzymatique est intimement couplé à des transporteurs membranaires d'efflux et d'influx, tels que la P-glycoprotéine (P-gp), les transporteurs d'anions organiques (OATP) et de cations organiques (OCT), qui régulent le flux transcellulaire des xénobiotiques.

Hypoperfusion et dysfonction hépatique systémique en réanimation

Chez le patient critique, l'homéostasie hépatique est précocement menacée. L'hypotension artérielle systémique, l'hypoxie tissulaire globale et la vasoconstriction induite par les catécholamines exogènes concourent à une hypoperfusion splanchnique et hépatique. À l'inverse, l'insuffisance ventriculaire droite ou les pressions intrathoraciques élevées induites par la ventilation mécanique invasive peuvent générer une congestion veineuse passive rétrograde du système porte, altérant gravement la microcirculation des lobules hépatiques.

Ces perturbations hémodynamiques réduisent drastiquement la clairance métabolique, avec un impact différencié selon les caractéristiques de la molécule :

- Pour les molécules à coefficient d'extraction hépatique élevé (dont la clairance dépend principalement du débit sanguin hépatique, comme la clindamycine ou l'érythromycine),

l'hypoperfusion hépatique induit une baisse immédiate et proportionnelle de leur métabolisme, augmentant de fait leur demi-vie d'élimination.

- Pour les molécules à faible coefficient d'extraction (dont la clairance dépend de l'activité enzymatique intrinsèque, comme le métronidazole ou le linézolide), le métabolisme est freiné par l'hypoxie cellulaire et la dysfonction hépatocytaire directe.

L'impact indirect de l'IRA : le syndrome de diaphonie « rein-foie »

Si l'insuffisance rénale aiguë (IRA) n'altère pas de manière lésionnelle directe les voies métaboliques hépatiques, elle interagit de façon majeure avec ces dernières par le biais du syndrome d'urémie et de l'inflammation systémique. L'IRA s'intègre presque constamment dans un phénotype de défaillance multiviscérale. Elle s'associe fréquemment à une cholestase biologique (liée à l'inflammation ou à la nutrition parentérale) et à des variations de la perfusion hépatique qui s'additionnent pour diminuer la clairance non rénale de certains antibiotiques.

De plus, des mécanismes biologiques complexes de « diaphonie » inter-organes (organ cross-talk) lient le rein au foie lors d'une agression aiguë. L'accumulation systémique de métabolites et de toxines urémiques (tels que l'acide indoxyl-sulfate ou l'acide hippurique) exerce un effet inhibiteur direct, par compétition ou par régulation négative transcriptionnelle, sur l'expression et l'activité fonctionnelle des cytochromes P450 et des transporteurs d'efflux (P-gp, MRP). L'orage cytokinique (interleukine-6, TNF-alpha) constitutif du sepsis et exacerbé par l'IRA participe également à cette répression enzymatique hépatique. Bien que ces interactions pharmaco-biologiques soient complexes et encore imparfaitement quantifiées en clinique humaine, elles expliquent pourquoi la clairance métabolique non rénale d'antibiotiques comme le linézolide, le métronidazole ou la daptomycine peut s'effondrer de façon imprévisible chez un patient en IRA.

L'influence de l'épuration extrarénale continue (CRRT) sur le métabolisme

L'introduction d'une technique d'épuration extrarénale continue (CRRT) chez le patient en IRA introduit une source supplémentaire de variabilité pharmacocinétique indirecte. La CRRT modifie le statut acido-basique (correction de l'acidose métabolique) et rétablit l'équilibre électrolytique, deux facteurs qui influencent l'état d'ionisation des antibiotiques et, par conséquent, leur affinité pour les enzymes métaboliques et les membranes cellulaires.

Par ailleurs, la CRRT est capable d'épurer efficacement une fraction des toxines urémiques circulantes. En abaissant la concentration plasmatique de ces inhibiteurs endogènes, la dialyse peut potentiellement « lever » l'inhibition enzymatique hépatique et restaurer partiellement le métabolisme du patient, un phénomène de réactivation métabolique particulièrement difficile à anticiper au lit du malade. Enfin, la CRRT élimine de façon non sélective de nombreux co-médicaments (sédatifs, antiarythmiques, anticonvulsivants) qui partagent les mêmes voies métaboliques ou qui se comportent comme des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, modifiant par ricochet le métabolisme des antibiotiques administrés. L'ensemble de ces interactions dynamiques et intriquées participe activement à l'extrême variabilité de l'exposition globale aux antibiotiques chez les patients de réanimation en IRA dialysés.

4.1.4. Élimination rénale : accumulation des molécules

L'élimination constitue la phase ultime du parcours pharmacocinétique d'un xénobiotique, caractérisée par l'expulsion définitive de la molécule active ou de ses métabolites hors de l'organisme. Pour une grande majorité des classes d'antibiotiques couramment utilisées en réanimation, notamment les molécules hydrosolubles telles que les bêta-lactamines, les aminosides, les glycopeptides, ainsi que certaines fluoroquinolones hydrophiles (comme la lévofloxacine), la clairance rénale (Cl) représente la voie majeure et prépondérante d'épuration.

Mécanismes de la rétention et cinétique d'accumulation

La clairance rénale d'un médicament est la somme algébrique de trois processus physiologiques distincts : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire active et la réabsorption tubulaire passive ou active. L'installation d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) induit un effondrement brutal du débit de filtration glomérulaire (DFG) et/ou une altération structurelle des cellules tubulaires proximales (nécrose tubulaire aiguë), ce qui ampute directement les capacités de filtration et de sécrétion de l'organe.

Le principal impact cinétique de cette défaillance est l'allongement proportionnel de la demi-vie d'élimination (t1/2) de l'antibiotique, selon la relation mathématique fondamentale :

$$t1/2 = \ln(2) \times Vd / Cl$$

Lorsque la clairance totale s'effondre en raison de la faillite rénale, le temps nécessaire pour éliminer la moitié de la concentration plasmatique augmente considérablement. Par conséquent, si le schéma posologique d'entretien n'est pas précocement réévalué, chaque nouvelle administration survient avant que la dose précédente n'ait été correctement épurée. Ce phénomène engendre une accumulation progressive et exponentielle de la molécule dans l'organisme, matérialisée par une élévation critique des concentrations plasmatiques minimales (concentrations résiduelles ou Cmin).

Conséquences cliniques et profils de toxicité dose-dépendante

Cette accumulation expose le patient de réanimation à une toxicité dose-dépendante d'autant plus redoutable qu'elle peut mimer ou aggraver les défaillances d'organes préexistantes :

- **Les aminosides (amikacine, gentamicine) :** accumulés de façon sélective dans les cellules du tube contourné proximal et dans la périlymphe de l'oreille interne, ils majorent le risque de néphrotoxicité tubulaire directe (créant un cercle vicieux d'aggravation de l'IRA) et d'ototoxicité irréversible.
- **Les glycopeptides (vancomycine) :** leur accumulation potentialise le risque de néphrotoxicité, en particulier lorsqu'ils sont co-administrés avec des molécules à risque comme le tazobactam ou les aminosides.
- **Les bêta-lactamines (céfépime, pipéracilline, imipénème) :** historiquement considérées comme des molécules à large index thérapeutique, leur accumulation en cas d'IRA induit une neurotoxicité sévère et sous-diagnostiquée, se manifestant par une confusion mentale, des myoclonies, des crises convulsives ou des états de mal épileptique non convulsifs favorisés par la porosité de la barrière hémato-encéphalique lors du sepsis.
- **Les fluoroquinolones :** leur rétention expose à des troubles du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'à des manifestations neuropsychiques (hallucinations, confusion).

Face à ce péril toxique, les recommandations de la SRLF et de la SFAR tracent une ligne de conduite claire : il est impératif d'ajuster précocement les posologies d'entretien en se basant sur une estimation dynamique de la fonction rénale, tout en sanctuarisant le dogme d'une dose de

charge initiale maximale et non réduite, indispensable pour saturer le volume de distribution augmenté par le sepsis.

La complexité de la clairance extracorporelle sous CRRT

L'initiation d'une technique d'épuration extrarénale continue (CRRT) vient complexifier l'équation pharmacocinétique en introduisant une clairance artificielle extracorporelle (Cl_CRRT) qui s'additionne à la clairance rénale résiduelle du patient. Cette épuration artificielle dépend d'une multitude de variables techniques et cliniques :

- **La modalité de CRRT :** l'hémofiltration pure (reposant sur le principe de la convection), l'hémodialyse pure (reposant sur la diffusion) ou l'hémodiafiltration (combinant les deux processus) n'épurent pas les molécules de la même manière selon leur poids moléculaire.
- **Les paramètres de débit :** le débit de sang, le débit de dialysat, le débit de substitution (pré ou post-dilution) et la fraction de filtration globale conditionnent directement la quantité de solvant épurée par unité de temps.
- **Les caractéristiques de la membrane :** la surface d'échange, le diamètre des pores (haute vs basse perméabilité) et le pouvoir d'adsorption propre au matériau de la membrane (certains filtres fixant directement les antibiotiques à leur surface).
- **La cinétique opérationnelle :** les interruptions fréquentes du circuit (coagulation du filtre, examens complémentaires, pannes) réduisent le temps effectif quotidien de traitement et rendent la clairance réelle souvent bien inférieure à la clairance théorique prescrite.

Les données de la littérature mettent en évidence une variabilité inter-centre et intra-individuelle considérable de la clairance des antibiotiques sous CRRT, rendant les formules mathématiques prédictives complexes et difficilement transposables en pratique clinique quotidienne.

Axes stratégiques des recommandations de référence

Pour sécuriser l'antibiothérapie dans ce contexte hautement instable, les documents de consensus de la SRLF, de la SFAR et des sociétés internationales (ESICM, ESCMID) s'articulent autour de trois directives majeures :

5. **Le maintien d'une dose de charge optimale :** l'existence d'une IRA ou la mise en route immédiate d'une CRRT ne doit en aucun cas conduire à une réduction de la première dose administrée. Cette dose initiale unique reste exclusivement dictée par le volume de distribution afin d'atteindre instantanément les concentrations cibles efficaces au site infectieux.

6. **L'individualisation dynamique des doses d'entretien :** l'ajustement de la posologie journalière ou de l'intervalle entre les administrations doit être individualisé. Cet ajustement intègre le stade évolutif de l'IRA, les paramètres techniques réels de la CRRT et la physico-chimie de la molécule (liaison protéique, hydrosolubilité). Il doit s'appuyer en priorité, dès que le plateau technique le permet, sur le monitorage thérapeutique des concentrations plasmatiques (TDM).

7. **La surveillance clinique et biologique rapprochée :** la réévaluation quotidienne des fonctions épuratrices natives et artificielles doit être systématique. Elle impose une vigilance accrue quant à l'apparition de signes cliniques infracliniques de toxicité (neurologique ou hématologique) pour adapter les doses de façon réactive au fil de l'évolution physiopathologique du patient.

4.2. Modifications pharmacodynamiques en insuffisance rénale aiguë

La pharmacodynamie (PD) constitue la composante descriptive de la relation dose-effet, visant à lier l'exposition systémique et tissulaire à l'antibiotique — modélisée par les paramètres pharmacocinétiques (PK) — à l'effet antibactérien mesurable au niveau du site infectieux. Cet effet ne se restreint pas à la simple inhibition de la croissance bactérienne (bactériostase) ou à la destruction des pathogènes (bactéricidie) ; il englobe également la capacité de la molécule à prévenir activement l'émergence et la sélection de sous-populations de clones bactériens résistants ou mutants au cours du traitement.

Pour quantifier et prédire cette efficacité, la pharmacologie clinique s'appuie sur trois indices PK/PD fondamentaux, construits en rapportant les concentrations plasmatiques ou les aires d'exposition à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe causal :

- **Le rapport Cmax/CMI :** qui évalue la hauteur du pic plasmatique par rapport au seuil de sensibilité du pathogène.

- **Le rapport AUC/CMI :** qui mesure l'exposition globale en quantité de médicament sur une période donnée (l'aire sous la courbe ou Area Under the Curve) par rapport à cette même CMI.
- **Le pourcentage de temps T > CMI :** qui comptabilise la fraction horaire de l'intervalle d'administration durant laquelle la concentration de la fraction libre de l'antibiotique demeure supérieure à la CMI.

La déstructuration des cibles PK/PD en médecine intensive

Chez le patient de réanimation, les repères PK/PD conventionnels sont profondément altérés par l'instabilité systémique. La relation linéaire classique qui lie la dose administrée à l'atteinte d'une concentration cible efficace est brisée par l'interaction de plusieurs facteurs physiopathologiques intriqués. D'un côté, l'augmentation massive du volume de distribution (Vd), secondaire au syndrome de fuite capillaire et à la réanimation liquidienne, dilue les molécules et effondre le Vd-dépendant qu'est le Cmax. De l'autre côté, la variabilité extrême de la clairance globale, orchestrée par l'insuffisance rénale aiguë (IRA), le phénomène d'hyperclairance rénale augmentée (augmented renal clearance ou ARC) parfois observé en phase hyperdynamique du sepsis, ou l'introduction d'une épuration extrarénale continue (CRRT), rend la prédictibilité de l'AUC totalement erratique.

Il en résulte un risque clinique majeur et biphasique, particulièrement marqué au cours de l'IRA :

Le **risque de sous-exposition** se matérialise si l'augmentation du Vd n'est pas compensée par une dose de charge adéquate, ou si la clairance extracorporelle de la CRRT est sous-estimée. Un T > CMI insuffisant, une AUC/CMI trop faible ou un rapport Cmax/CMI non optimal constituent la première cause d'échec thérapeutique direct et de surmortalité dans les chocs septiques. De surcroît, des concentrations sub-inhibitrices fluctuant au sein de la « fenêtre de sélection des mutants » exercent une pression de sélection dramatique sur les souches bactériennes, favorisant l'expression de mécanismes de résistance induite (pompes d'efflux, mutations de porines, bêta-lactamases).

Le **risque de surexposition toxique**, à l'inverse, survient lorsque les doses d'entretien ne sont pas réduites ou espacées alors que la fonction rénale native s'effondre sans suppléance

artificielle, ou lorsque la clairance de la CRRT est surestimée. L'accumulation des molécules hydrosolubles majore alors directement la toxicité systémique.

Cette dualité explique l'intérêt croissant et les recommandations actuelles en faveur du développement de schémas d'administration optimisés (tels que les perfusions prolongées ou continues des bêta-lactamines) et de l'intégration systématique du monitorage thérapeutique des concentrations (TDM). Le TDM permet de vérifier en temps réel si la cible PD est atteinte tout en s'assurant que le seuil de toxicité n'est pas franchi.

Stratification des antibiotiques selon leur profil pharmacodynamique

Afin de rationaliser l'adaptation posologique face à l'IRA, les anti-infectieux sont classiquement regroupés en deux grandes catégories pharmacodynamiques principales, définies par la dynamique de leur pouvoir bactéricide, même si certaines molécules partagent des caractéristiques mixtes :

8. **Les antibiotiques à activité temps-dépendante :** pour ces agents, la vitesse et l'intensité de la destruction bactérienne sont indépendantes de la hauteur de la concentration, dès lors que celle-ci dépasse la CMI. L'enjeu thérapeutique est de maximiser la durée d'exposition. La classe reine de cette catégorie est celle des bêta-lactamines.

9. **Les antibiotiques à activité concentration-dépendante :** pour ces molécules, plus la concentration est élevée par rapport à la CMI, plus la vitesse et le taux de bactéricidie sont importants. Ces agents possèdent généralement un effet post-antibiotique (EPA) prolongé, qui maintient l'inhibition de la croissance bactérienne même lorsque les concentrations plasmatiques passent sous la CMI. Les aminosides représentent le modèle parfait de ce comportement.

L'analyse de l'impact de l'IRA sur chacune de ces deux familles permettra de comprendre comment modifier précisément l'architecture de la prescription (dose, rythme, mode d'administration) pour préserver l'efficacité thérapeutique en réanimation.

4.2.1. Antibiotiques temps-dépendants

Les bêta-lactamines, qui regroupent les familles des pénicillines (associées ou non à des inhibiteurs de bêta-lactamases), des céphalosporines, des monobactames et des carbapénèmes, constituent la pierre angulaire de l'antibiothérapie probabiliste et documentée en médecine

intensive. Ces molécules partagent un profil pharmacodynamique typiquement temps-dépendant. Leur action bactéricide, médiée par la liaison irréversible aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) et l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne, n'est pas corrélée à la valeur absolue de la concentration maximale atteinte, mais au temps pendant lequel la concentration plasmatique et tissulaire de la fraction libre du médicament demeure supérieure à la concentration minimale inhibitrice du pathogène cible, un indice quantifié par le paramètre T > CMI.

Mutation des cibles pharmacodynamiques du sujet sain au patient critique

Chez les sujets sains ou les patients hospitalisés en secteur conventionnel, la littérature standard énonce que l'effet bactéricide maximal est obtenu lorsque le T > CMI atteint 40 à 60 % de l'intervalle entre deux injections pour les pénicillines, 60 à 70 % pour les céphalosporines et environ 40 % pour les carbapénèmes. Toutefois, la transposition brute de ces cibles physiologiques au contexte de la réanimation expose à un risque majeur d'échec thérapeutique.

Chez le patient de réanimation, plusieurs facteurs imposent un rehaussement drastique de ces objectifs pharmacodynamiques. L'inoculum bactérien y est souvent massif, le site d'infection peut être difficilement accessible (tels que le parenchyme pulmonaire ou le rétropéritoine où la diffusion de ces molécules hydrophiles est limitée), et l'immunité du patient est fréquemment compromise par le sepsis. C'est pourquoi les recommandations internationales (ESICM, ESCMID) et nationales (SFAR, SRLF) [24] s'accordent aujourd'hui pour cibler des objectifs beaucoup plus agressifs : un T > CMI de 100 % sur l'ensemble de l'intervalle de temps, voire, pour les germes de sensibilité diminuée ou les infections à haut risque, un maintien permanent des concentrations libres au-dessus de 4 fois la CMI (100 % T > 4 × CMI). Ce surdosage pharmacodynamique contrôlé vise à saturer en continu les PLP bactériennes et à prévenir l'émergence de mutants résistants au sein de l'inoculum.

Les limites de l'administration intermittente et les stratégies d'optimisation

L'administration conventionnelle des bêta-lactamines sous forme de bolus intermittents (perfusion rapide de 20 à 30 minutes toutes les 6 à 8 heures) est structurellement inadaptée au profil de réanimation. Sous l'effet de l'augmentation du volume de distribution (phénomène de dilution) et de la clairance parfois exacerbée en phase hyperdynamique, le bolus génère un pic

plasmatique très élevé — souvent inutile pour une molécule temps-dépendante — suivi d'une décroissance exponentielle rapide qui précipite les concentrations sous la CMI bien avant l'injection suivante, créant des fenêtres de sous-exposition délétères.

Pour contourner cette défaillance cinétique, les sociétés savantes préconisent l'adoption de stratégies de perfusion optimisées, articulées autour de trois axes fondamentaux :

- **L'administration systématique d'une dose de charge élevée :** celle-ci doit inaugurer le traitement, en particulier chez les patients en choc septique ou sur le point d'être mis sous CRRT. Son but exclusif est de contrecarrer instantanément l'augmentation du volume de distribution en saturant le secteur interstitiel élargi, afin d'atteindre la concentration cible dès la première heure.
- **Le recours aux perfusions prolongées ou continues :** au lieu d'un bolus, l'administration d'entretien est étalée sur une durée prolongée (perfusions de 3 à 4 heures) ou délivrée en perfusion continue sur 24 heures (par exemple pour la pipéracilline-tazobactam, le céfépime, la ceftazidime ou le méropénème). En lissant la courbe de concentration plasmatique et en éliminant les variations de type « pics et vallées », cette modalité maximise de façon mathématique le T > CMI et garantit une exposition stable au site infectieux.
- **L'ajustement dynamique guidé par le monitorage thérapeutique des doses (TDM) :** dès que le plateau technique le permet, le dosage des concentrations plasmatiques libres est indispensable pour individualiser la prescription en fonction de la fonction rénale évolutive et des fluctuations d'épuration induites par la CRRT.

<u>L'illusion de l'insuffisance rénale aiguë comme « protecteur » cinétique</u>

L'installation d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) induit une baisse du débit de filtration glomérulaire qui ralentit l'élimination des bêta-lactamines, majoritairement hydrosolubles. En prolongeant artificiellement la demi-vie de la molécule, l'IRA peut, à première vue, sembler faciliter l'atteinte d'un T > CMI de 100 %, les concentrations plasmatiques restant spontanément élevées au-dessus du seuil de sensibilité bactérienne.

Cependant, les cliniciens s'accordent à qualifier cet effet de fausse sécurité ou d'avantage illusoire, rapidement contrebalancé par deux écueils cliniques majeurs. D'une part, l'extrême

instabilité de la fonction rénale native en réanimation (qui peut passer d'une anurie à une reprise brutale de la diurèse) ou les modifications itératives des paramètres de la CRRT rendent la clairance imprévisible, exposant à des phases inopinées de sous-dosage. D'autre part, cette rétention expose le patient à un risque immédiat de surexposition toxique, dont la manifestation la plus grave reste la neurotoxicité des bêta-lactamines, potentialisée par la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique au cours du sepsis.

C'est pourquoi il est formellement déconseillé de réduire la posologie des bêta-lactamines dès la première injection chez un patient suspect de sepsis grave ou de choc septique, même face à une IRA sévère ou une anurie établie. La dose de charge doit impérativement rester entière ou majorée. L'adaptation posologique, prudente et mesurée, n'interviendra qu'au niveau des doses d'entretien, après les premières 24 à 48 heures d'évolution, une fois l'hémodynamique stabilisée et l'exposition initiale sécurisée.

4.2.2. Antibiotiques concentration-dépendants

Les antibiotiques concentration-dépendants — dont le modèle pharmacodynamique de référence est représenté par la classe des aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine), mais qui inclut également les lipopeptides (daptomycine) et, sous un profil mixte, les fluoroquinolones (lévofloxacine, ciprofloxacine) — obéissent à une logique thérapeutique radicalement différente de celle des bêta-lactamines. Pour ces molécules, la vitesse et l'intensité de la bactéricidie sont directement proportionnelles à la concentration maximale atteinte au site de l'infection. L'objectif PK/PD majeur est donc d'optimiser la hauteur du pic plasmatique par rapport à la sensibilité du pathogène, un paramètre quantifié par le rapport Cmax/CMI, ou de maximiser l'exposition systémique globale via le rapport de l'aire sous la courbe sur la CMI (AUC/CMI).

Pour les aminosides, le consensus pharmacologique international établit qu'un rapport Cmax/CMI $\geq$ 8 à 10 est indispensable pour déclencher une bactéricidie rapide et exhaustive. L'atteinte de cette cible élevée présente un double intérêt clinique : elle permet de saturer les mécanismes de résistance bactérienne (comme les pompes d'efflux) et maximise l'effet post-antibiotique (EPA). Cet EPA se traduit par une inhibition prolongée de la croissance bactérienne résiduelle, persistant durant plusieurs heures alors même que les concentrations plasmatiques de l'antibiotique sont repassées sous le seuil de la CMI.

Le défi du pic plasmatique face à l'augmentation du Vd en réanimation

En médecine intensive, l'atteinte de ce pic d'efficacité se heurte de plein fouet aux modifications pharmacocinétiques induites par le choc septique et les stratégies de réanimation hémodynamique. Les aminosides et la daptomycine sont des molécules hautement hydrosolubles, dont la distribution est strictement limitée au secteur extracellulaire. Comme détaillé précédemment, le syndrome de fuite capillaire associé au remplissage vasculaire massif majore de façon spectaculaire le volume de distribution (Vd) de ces agents.

L'application des posologies standards (historiquement calculées chez des patients stables ou non critiques) induit un phénomène de dilution immédiate, conduisant à un effondrement du Vd-dépendant qu'est le Cmax. Un pic insuffisant expose le patient à un échec de la bactéricidie initiale, une perte de chance thérapeutique critique lors des premières heures de la prise en charge, et favorise la sélection de mutants résistants. Face à ce péril, les recommandations de la SRLF et de la SFAR imposent une stratégie agressive : l'administration d'emblée d'une dose de charge massive et « pleine », indépendamment de la fonction rénale du patient. Pour l'amikacine, cette dose de charge initiale s'élève ainsi à 25 voire 30 mg/kg de poids réel. Cette approche permet de surmonter l'effet de dilution tissulaire et de garantir l'atteinte immédiate du ratio Cmax/CMI cible, y compris chez le patient présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère ou une anurie installée.

Gestion de la toxicité rénale et optimisation des intervalles d'administration

Si l'IRA ne doit en aucun cas modifier la dose de charge initiale, elle bouleverse radicalement la gestion des administrations ultérieures. Les aminosides sont exclusivement éliminés par filtration glomérulaire et présentent une toxicité tubulaire directe (néphrotoxicité) et cochléo-vestibulaire (ototoxicité) cumulative, directement liée à l'exposition prolongée des cellules cibles à des concentrations résiduelles élevées.

Afin de concilier l'impératif d'un pic élevé et la prévention de la toxicité, la stratégie repose sur un allongement drastique de l'intervalle entre les injections. Au lieu d'un schéma conventionnel fractionné, on privilégie une administration unique journalière, voire un espacement toutes les 48 heures en cas d'IRA avérée. Cet espacement temporel permet de laisser le temps à l'organisme d'épurer la molécule et de faire chuter la concentration plasmatique jusqu'à un seuil de sécurité

(concentration résiduelle ou C24h < 2,5 mg/L pour l'amikacine), permettant aux transporteurs tubulaires rénaux de se désaturer. De plus, la durée d'utilisation des aminosides en réanimation est volontairement restreinte à une phase courte (généralement 24 à 72 heures, soit 1 à 3 injections au maximum). Cette prescription flash permet de bénéficier de la puissance de la bactéricidie initiale et de l'EPA, tout en coupant court au risque d'accumulation toxique tissulaire. La surveillance est impérativement sécurisée par le monitorage thérapeutique des doses (TDM), avec un dosage du pic (30 minutes après la fin de la perfusion) pour valider l'efficacité, et un dosage résiduel pour valider la sécurité avant toute réinjection.

L'impact de la CRRT sur la cinétique des aminosides

L'introduction d'une épuration extrarénale continue (CRRT) modifie profondément l'élimination des aminosides. Molécules de faible poids moléculaire, non liées aux protéines plasmatiques, les aminosides sont hautement dialysables et filtrables par les membranes de CRRT.

Chez un patient sous CRRT, la clairance artificielle extracorporelle est significativement plus élevée que la clairance native d'un patient en IRA anurique non dialysé. Si le clinicien applique par réflexe un protocole d'anurie stricte (espacement excessif des doses), le filtre de CRRT va épurer rapidement la molécule, plongeant le patient dans une zone de sous-exposition prolongée préjudiciable, l'EPA ne pouvant couvrir une absence de molécule sur plusieurs jours. Les recommandations insistent donc sur la nécessité d'associer la dose de charge initiale élevée à un TDM rigoureux et systématique. Le dosage des concentrations résiduelles sous CRRT permet de mesurer la clairance réelle du circuit (qui fluctue selon les débits et le colmatage du filtre) afin de calibrer précisément le moment de la réinjection, optimisant ainsi l'équilibre efficacité-toxicité au lit du malade.

Le cas mixte des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) partagent un profil PK/PD mixte, mais leur efficacité clinique et la prévention des résistances dépendent principalement du rapport d'exposition globale AUC/CMI, avec des cibles exigeantes (idéalement AUC/CMI $\geq$ 125 pour les bacilles d'un niveau de résistance élevé comme Pseudomonas aeruginosa).

En présence d'une IRA, la clairance rénale des fluoroquinolones s'effondre, mais l'impact cinétique global dépend de la physico-chimie propre à chaque agent. Certaines molécules,

comme la ciprofloxacine, disposent d'une part importante de clairance non rénale métabolique (hépatique) et d'une élimination biliaire ou intestinale compensatrice, limitant l'accumulation par rapport à des molécules à élimination purement rénale comme la lévofloxacine. Pour atteindre l'objectif d'AUC/CMI requis face à des germes de réanimation souvent moins sensibles, il est crucial de ne pas sous-doser ces molécules à la phase initiale, quitte à accepter des concentrations plasmatiques élevées. Néanmoins, cette stratégie impose une vigilance clinique et électrocardiographique accrue. L'accumulation des fluoroquinolones en contexte d'IRA majore le risque de toxicité neurologique (confusion, convulsions, abaissement du seuil épileptogène) et cardiovasculaire, notamment par le biais d'un allongement de l'intervalle QT susceptible de dégénérer en troubles du rythme ventriculaire graves.

4.2.3. Monitorage des doses thérapeutiques

Le monitorage thérapeutique pharmacologique (TDM ou Therapeutic Drug Monitoring) s'est imposé comme un outil incontournable de la médecine intensive moderne, s'érigeant en garant de la sécurité et de l'efficacité de l'antibiothérapie chez les patients critiques. Son utilité clinique prend tout son sens face aux profonds bouleversements physiopathologiques induits par l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et par la complexité cinétique de l'épuration extrarénale continue (CRRT). Le TDM consiste en la quantification précise des concentrations plasmatiques (totales ou libres) d'un anti-infectieux à des moments clés de sa cinétique, afin de confronter l'exposition réelle du patient aux cibles pharmacodynamiques de référence (Cmax, Cmin, AUC, T > CMI) et de guider une adaptation posologique individualisée.

Du paradigme de la toxicité à celui de l'optimisation : l'extension du TDM

Historiquement, la pratique du TDM en réanimation était un processus purement restrictif et défensif. Il était exclusivement réservé aux molécules à marge thérapeutique étroite, au premier rang desquelles figuraient les aminosides et les glycopeptides (vancomycine), avec pour objectif quasi unique de détecter une accumulation plasmatique afin de prévenir la survenue d'effets indésirables graves comme la néphrotoxicité ou l'ototoxicité.

Sous l'impulsion des travaux menés par la SRLF, la SFAR, l'ESICM et l'ESCMID, un changement de paradigme majeur s'est opéré au cours de la dernière décennie. Le TDM n'est plus seulement perçu comme un bouclier contre la toxicité, mais comme un levier d'optimisation

de l'efficacité bactéricide. Les recommandations actuelles plaident ainsi pour une extension raisonnée de ce monitorage à certaines classes d'antibiotiques réputées à large index thérapeutique, comme les bêta-lactamines, chez les patients affichant un profil PK/PD hautement instable ou extrême. Les populations cibles prioritaires pour ce TDM élargi incluent les patients souffrant d'IRA sévère, ceux soumis à une CRRT, les grands brûlés (caractérisés par une hyperclairance et une fuite capillaire massive), les patients en situation d'obésité morbide, ou encore les sepsis graves documentés à germes de sensibilité diminuée (CMI élevée).

Spécificités du TDM par classe thérapeutique

L'application pratique du TDM s'articule de façon distincte selon la pharmacodynamie inhérente à chaque molécule :

- **Les aminosides :** pour ces agents concentration-dépendants, le TDM valide les deux versants de la prescription. Le dosage du pic plasmatique (Cmax mesuré 30 minutes après la fin de la perfusion) certifie l'obtention d'un pouvoir bactéricide maximal par l'atteinte du ratio Cmax/CMI ≥ 8 à 10. Parallèlement, le dosage de la concentration résiduelle (généralement à la 24e ou 48e heure) valide la sécurité de la réinjection en s'assurant que la molécule a été suffisamment épurée pour éviter l'accumulation tissulaire.
- **La vancomycine :** les standards de monitorage de ce glycopeptide ont profondément évolué. Si le dosage de la concentration résiduelle (Cmin) a longtemps fait foi, les recommandations internationales préconisent désormais un pilotage dynamique basé sur l'exposition globale, visant un objectif d'AUC 0-24h/CMI compris entre 400 et 600. L'atteinte de cette cible permet de maximiser la destruction bactérienne (notamment sur Staphylococcus aureus résistant à la méticilline) tout en minimisant le risque de néphrotoxicité induite. En pratique courante, ce calcul d'AUC s'appuie de plus en plus sur des logiciels de pharmacocinétique de population utilisant l'inférence bayésienne, capables de modéliser la courbe d'exposition d'un patient à partir d'un nombre restreint de prélèvements plasmatiques.
- **Les bêta-lactamines :** l'intérêt du TDM des bêta-lactamines réside dans sa capacité à redresser des situations de sous-dosage critique, particulièrement fréquentes lors des premières 48 heures du choc septique ou lors des fluctuations de clairance sous CRRT. Les données cliniques accumulées confirment que le TDM augmente significativement la

proportion de patients atteignant les cibles rigoureuses de 100 % T > CMI ou 100 % T > 4 × CMI. Bien que son impact direct sur la réduction de la mortalité globale reste un sujet de débat méthodologique dans les grands essais randomisés, son bénéfice sur la clairance microbiologique et sur la prévention de l'émergence de résistances au sein des services de médecine intensive est solidement établi.

Modalités pratiques d'intégration du TDM en réanimation

Pour que le monitorage thérapeutique des doses dépasse le stade de simple constat biologique et devienne une intervention thérapeutique efficace, son intégration au lit du malade doit répondre à une charte organisationnelle stricte et multidisciplinaire :

10. **L'évaluation quotidienne et dynamique de la fonction épuratrice :** la prescription d'un antibiotique ne peut se faire sur la base d'une fonction rénale figée. Le clinicien doit colliger quotidiennement la cinétique de la créatininémie, l'évolution fine de la diurèse horaire, l'estimation de la clairance de la créatinine (parfois mesurée sur un recueil urinaire des 2 à 4 heures pour s'affranchir des limites des formules de Cockcroft ou du CKD-EPI) ainsi que les paramètres machine réels de la CRRT (débits effectifs, temps d'arrêt du circuit, état du filtre).

11. **La réactivité du circuit biologique :** le TDM exige la disponibilité de techniques de dosage analytique (telles que l'immunoanalyse ou la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse, LC-MS/MS) fiables, reproductibles et standardisées. Surtout, le délai de rendu des résultats (turnaround time) doit être inférieur à quelques heures, permettant au réanimateur d'adapter la posologie avant l'administration de la dose suivante. Un résultat rendu à contretemps perd toute sa valeur opérationnelle.

12. **La concertation multidisciplinaire :** l'interprétation d'une concentration plasmatique brute est un exercice stérile sans contextualisation clinique. Elle impose une synergie étroite entre le médecin réanimateur, le pharmacien clinicien (expert en modélisation PK), le microbiologiste (fournisseur de la CMI réelle ou présumée du pathogène) et le néphrologue (garant de l'optimisation des flux de dialyse). Cette discussion doit intégrer l'écologie bactérienne, la virulence du germe, et le pouvoir de pénétration tissulaire de la molécule au site de l'infection (ex : barrière alvéolo-capillaire ou méningée).

13. **L'adaptation posologique dynamique :** enfin, le TDM doit déboucher sur une modification concrète et réactive de l'architecture de la prescription. Selon les concentrations mesurées, le clinicien ajustera la dose totale journalière, modifiera les intervalles d'administration (espacement des aminosides), ou fera évoluer les modalités de délivrance, en basculant par exemple d'une administration en bolus intermittents vers une perfusion prolongée ou continue pour une bêta-lactamine, s'adaptant ainsi en temps réel au profil physiopathologique mouvant du patient en défaillance rénale.

5. Antibiotiques et insuffisance rénale aiguë

La prise en charge d'un patient en état de choc septique ou en syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) au sein d'une unité de soins critiques représente l'un des défis les plus complexes de la médecine moderne. Au cœur de cette complexité se trouve l'introduction d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), une complication qui survient chez plus de 50 pour cent des patients de réanimation et qui multiplie par trois le risque de mortalité intra-hospitalière.

L'IRA ne doit pas être considérée comme une simple baisse du volume des urines ou une élévation passive des déchets azotés dans le sang. Elle représente une rupture systémique totale de l'homéostasie de l'organisme, qui bouleverse de manière radicale les deux piliers fondamentaux de la science du médicament : la pharmacocinétique (ce que le corps fait au médicament) et la pharmacodynamie (ce que le médicament fait au corps, ou à la bactérie).

Les consensus scientifiques publiés par la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) [24,26] rappellent que le traitement d'une infection sévère repose sur une course contre la montre. L'administration d'une antibiothérapie efficace dès la première heure du choc septique est le principal facteur de survie du patient.

Cependant, le clinicien se retrouve face à un paradoxe médical permanent : comment administrer des doses d'antibiotiques suffisamment massives pour détruire des bactéries hautement résistantes dans un organisme profondément modifié, tout en évitant d'accumuler ces mêmes molécules jusqu'à des seuils toxiques qui détruiraient définitivement le rein ou le cerveau du patient ?

Pour comprendre cette dynamique, il est indispensable de décortiquer les modifications physiopathologiques induites par l'association du sepsis et de l'insuffisance rénale aiguë :

L'augmentation massive du volume de distribution

Lors de la phase initiale du sepsis, la libération systémique de cytokines inflammatoires (comme l'interleukine-1, l'interleukine-6 et le TNF-alpha) provoque une destruction du glycocalyx endothélial, cette barrière microscopique qui tapisse l'intérieur des vaisseaux sanguins. Cela déclenche une hyperperméabilité capillaire majeure. Le sang perd son eau et ses protéines, qui fuient massivement vers le milieu interstitiel. C'est le phénomène de « troisième secteur », qui se traduit cliniquement par des œdèmes généralisés.

Pour maintenir la pression artérielle et perfuser les organes vitaux, le réanimateur est contraint de réaliser un remplissage vasculaire massif, injectant fréquemment plusieurs litres de solutés cristalloïdes au cours des premières heures. Pour un antibiotique hydrophile (qui se dissout dans l'eau), ce phénomène équivaut à verser la même dose de médicament non plus dans un verre d'eau, mais dans un seau d'eau. La concentration du médicament dans le sang s'effondre instantanément, créant un risque de sous-dosage thérapeutique immédiat si les doses ne sont pas corrigées.

Les fluctuations imprévisibles de la fonction rénale

Le lit du malade en réanimation est le siège d'une instabilité hémodynamique permanente. En phase initiale, avant que l'insuffisance rénale ne se constitue, on observe fréquemment un phénomène d'Hyperclairance Rénale Augmentée (appelé ARC pour Augmented Renal Clearance). Induit par l'état hyperdynamique du patient (fièvre, tachycardie, utilisation de médicaments toniques comme la noradrénaline), le débit de sang qui traverse le rein augmente massivement. La filtration glomérulaire s'élève alors au-delà de 130 millilitres par minute pour 1,73 mètre carré de surface corporelle. Ce phénomène élimine les antibiotiques à une vitesse record, vidant le sang de toute protection antimicrobienne.

Puis, de manière brutale, parfois en quelques heures, cette hyperclairance peut faire place à un effondrement du débit de filtration glomérulaire (DFG), secondaire à l'ischémie microvasculaire rénale, à la dysfonction des mitochondries cellulaires et à la nécrose tubulaire. L'excrétion des

médicaments s'arrête alors presque totalement, ouvrant la voie à une accumulation systémique rapide.

Le choix, la planification chronologique et la manipulation fine des différentes classes d'antibiotiques doivent ainsi répondre à des recommandations rigoureuses de bon usage. Le clinicien doit naviguer entre deux écueils majeurs :

- **Le sous-dosage thérapeutique :** il s'agit du risque principal au cours des 24 premières heures. Il se traduit par un échec clinique direct, une progression du choc septique, une surmortalité précoce et l'émergence de résistances bactériennes par sélection de mutants au sein de l'organisme.
- **Le surdosage par accumulation :** il s'agit du risque principal après la 48ème heure. Il se traduit par une toxicité directe sur les organes cibles, créant des boucles de rétroaction négative (un antibiotique accumulé par l'insuffisance rénale vient détruire encore plus le rein, ou déclenche des crises d'épilepsie et des comas).

5.1. Classes d'antibiotiques concernées

5.1.1. Bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)

Les bêta-lactamines constituent la pierre angulaire de l'antibiothérapie en milieu critique. Cette immense classe pharmacologique regroupe des molécules indispensables telles que la pipéracilline (souvent associée au tazobactam), le céfépime, la ceftazidime, le ceftolozane-tazobactam, le ceftazidime-avibactam, et le méropénème.

Ce sont des molécules structuralement caractérisées par leur haute hydrophilie (faible affinité pour les graisses) et leur faible liaison aux protéines plasmatiques (à l'exception notable de la ceftriaxone). Leur élimination de l'organisme est majoritairement, voire exclusivement, assurée par la voie rénale, associant une filtration glomérulaire passive et une sécrétion tubulaire active via des transporteurs spécifiques situés sur la membrane des cellules du tube proximal, appelés les transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT1 et OAT3).

Sur le plan pharmacodynamique, les bêta-lactamines possèdent une efficacité strictement **temps-dépendante**. Contrairement à d'autres antibiotiques, la vitesse ou l'intensité de la destruction

bactérienne n'est pas augmentée si l'on atteint des concentrations sanguines extrêmement élevées (pics).

Le paramètre de référence qui prédit le succès thérapeutique est le pourcentage de temps, au cours d'un intervalle de 24 heures, pendant lequel la concentration de l'antibiotique sous sa forme libre (non liée aux protéines) reste supérieure à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de la bactérie responsable de l'infection. Ce paramètre est noté Temps supérieur à la CMI. Chez le patient de réanimation, les objectifs sont particulièrement élevés : les experts recommandent de cibler une concentration qui reste supérieure à la CMI pendant 100 pour cent du temps du traitement, et idéalement à des niveaux équivalents à 4 fois la CMI pour surmonter la barrière des tissus profonds et des bactéries difficiles.

Recommandations SFAR / SRLF d'optimisation posologique

Les Recommandations pour la Pratique Professionnelle (RPP) édictées conjointement par la SFAR et la SRLF mettent en avant la variabilité pharmacocinétique extrême des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques. En cas d'insuffisance rénale aiguë non dialysée, la clairance de ces molécules s'effondre parallèlement au débit de filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination de la molécule (le temps nécessaire pour que sa concentration diminue de moitié dans le sang), qui est normalement de 1 à 2 heures chez le sujet sain, peut être prolongée jusqu'à 10, 20 voire 30 heures. Pour maximiser l'efficacité tout en évitant l'accumulation toxique, les sociétés savantes imposent une stratégie thérapeutique rigoureuse en deux étapes distinctes :

1. Le maintien d'une dose de charge initiale maximale et non réduite

Il s'agit d'une règle absolue de la réanimation. Lors de la première heure de prise en charge d'un sepsis grave, la présence d'une insuffisance rénale aiguë, d'une anurie totale (absence d'urines) ou d'une dégradation biologique majeure ne doit en aucun cas conduire à une diminution de la première dose d'antibiotique.

La dose de charge dépend exclusivement du volume de distribution, qui est maximal en raison de la fuite capillaire et du remplissage liquidien. Administrer d'emblée une dose réduite (par exemple, donner seulement 2 grammes de pipéracilline au lieu de 4 grammes sous prétexte que le patient est en insuffisance rénale) expose le patient à des concentrations sanguines initiales dérisoires, incapables de tuer les bactéries, ce qui se traduit par une mortalité immédiate. La dose

de charge doit donc être pleine et entière : 4 grammes pour la pipéracilline, 2 grammes pour le céfépime ou le méropénème.

2. L'administration par perfusion prolongée ou continue

Pour capitaliser sur le caractère temps-dépendant des bêta-lactamines, les recommandations préconisent d'abandonner les injections classiques en flash (perfusion de 30 minutes répétée trois fois par jour). On leur préfère :

- **La perfusion prolongée :** l'antibiotique est administré à l'aide d'un pousse-seringue électrique sur une durée de 3 à 4 heures, répétée plusieurs fois par jour.
- **La perfusion continue :** après la réalisation de la dose de charge sur 30 minutes, la dose totale journalière d'entretien est administrée en continu sur 24 heures à l'aide d'une seringue électrique.

Cette modalité permet de lisser parfaitement les concentrations sanguines du patient, maintenant un plateau constant tout au long de la journée au-dessus de la CMI du germe. Elle élimine totalement les "pics" de concentration inutiles et dangereux, qui sont directement responsables des toxicités neurologiques majeures (encéphalopathies, convulsions).

Impact de l'insuffisance rénale aiguë et associations thérapeutiques délétères

Bien que les bêta-lactamines possèdent intrinsèquement une excellente tolérance rénale par rapport à d'autres classes d'anti-infectieux, les bases de données de pharmacovigilance analysées par la SRLF ont mis en évidence un signal d'alerte majeur concernant certaines associations d'antibiotiques fréquemment utilisées en urgence de manière empirique.

L'exemple le plus documenté est l'association du couple **pipéracilline-tazobactam et vancomycine**. Utilisée pour couvrir à la fois les bactéries Gram négatif d'origine hospitalière et les bactéries Gram positif résistantes, cette association thérapeutique multiplie par un facteur de 2 à 3 le risque de développer une insuffisance rénale aiguë sévère (stades 2 et 3 de la classification internationale KDIGO) ou de nécessiter la mise en place d'une épuration extrarénale (dialyse), comparativement à d'autres associations comme le couple céfépime-vancomycine ou méropénème-vancomycine.

Le mécanisme de cette toxicité synergique fait intervenir une compétition moléculaire intense au niveau des transporteurs d'anions organiques (OAT1 et OAT3) situés sur les cellules des tubes du rein. Le tazobactam bloque ces transporteurs, empêchant l'excrétion normale de la vancomycine. Celle-ci s'accumule alors de manière massive à l'intérieur des cellules du cortex rénal, déclenchant une cytotoxicité locale. De plus, la pipéracilline modifie le pH de l'urine au sein des tubules, favorisant la précipitation physique de la vancomycine sous forme de cristaux microscopiques qui viennent boucher mécaniquement les canaux du rein.

Objectifs cibles et suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Pour guider le clinicien, les experts de la SFAR et de la SRLF recommandent de mesurer régulièrement la concentration d'antibiotique dans le sang du patient. C'est le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP). Les objectifs de concentrations plasmatiques totales en perfusion continue dépendent de la sensibilité du germe :

- Pour une infection standard, on cible une concentration stable égale à **2 fois à 4 fois la CMI** de la bactérie.
- Pour les infections graves impliquant des bactéries réputées difficiles ou résistantes (comme Pseudomonas aeruginosa), la cible est augmentée à **4 fois voire 8 fois la CMI** pour bloquer l'émergence de souches mutantes.

En présence d'une insuffisance rénale aiguë, la clairance du médicament varie chaque jour. Le STP doit être réalisé dès la 24ème ou la 48ème heure du traitement. Il permet de détecter immédiatement une accumulation invisible à l'examen clinique (par exemple, un taux de céfépime qui s'élève à 40 milligrammes par litre alors que la cible est à 15 milligrammes par litre). Grâce à cette mesure, le réanimateur peut réduire de manière précise la vitesse de la perfusion continue pour éviter que le patient ne bascule dans un coma ou des secousses musculaires, tout en restant parfaitement efficace contre l'infection.

5.1.2. Aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine)

Les aminosides représentent une classe d'antibiotiques indispensables en réanimation en raison de leur puissance thérapeutique et de leur vitesse d'action exceptionnelles. Les deux molécules les plus utilisées en milieu critique sont l'amikacine et la gentamicine. Ce sont de petites

molécules hautement hydrophiles, qui ne pénètrent pas spontanément à l'intérieur des cellules humaines (faible volume de distribution cellulaire) et dont la liaison aux protéines du sang est quasiment nulle. Leur élimination est exclusivement assurée par le rein, par un mécanisme de filtration glomérulaire pure, sans aucune transformation par le foie.

Sur le plan de l'efficacité, les aminosides fonctionnent selon un modèle strictement **concentration-dépendant**. La vitesse à laquelle les bactéries sont détruites et la capacité de l'antibiotique à éradiquer les souches résistantes dépendent exclusivement de la hauteur du pic de concentration obtenu dans le sang juste après l'injection.

L'index pharmacodynamique de référence est le ratio entre le Pic de concentration obtenu et la CMI de la bactérie. Ce ratio, noté Pic divisé par la CMI, doit impérativement être supérieur ou égal à **8 à 10** pour garantir le succès du traitement. De plus, les aminosides possèdent un "effet post-antibiotique" marqué : même lorsque le médicament a disparu du sang, la croissance bactérienne reste bloquée pendant de nombreuses heures.

Doctrine SFAR / SRLF de prescription en réanimation

Face à un risque de toxicité pour le rein qui est majeur et universellement documenté, les sociétés savantes [24] ont entièrement codifié la prescription des aminosides selon le dogme de la **Dose Unique Journalière (DUJ)**, voire d'une dose unique tout court au cours du séjour en réanimation. Lorsqu'un patient présente un choc septique avec une insuffisance rénale aiguë débutante ou déjà installée, les règles de prescription sont les suivantes :

1. Une dose de charge initiale massive et calculée sur le poids réel

Pour obtenir le ratio Pic divisé par CMI supérieur à 10 requis pour sauver le patient, la première dose doit être extrêmement élevée. Le sepsis augmentant le volume de distribution dans l'eau du corps, il faut utiliser des posologies de **25 à 30 milligrammes par kilogramme de poids réel pour l'amikacine**, et de **7 à 8 milligrammes par kilogramme pour la gentamicine**.

Pour un patient de 80 kilogrammes en choc septique, la dose d'amikacine sera donc de 2400 milligrammes en une seule injection. Cette dose ne doit jamais être réduite en raison de l'insuffisance rénale aiguë. Réduire cette dose initiale conduirait à un pic insuffisant, à un échec total du traitement et à la mort du patient par choc incontrôlé. L'objectif est d'atteindre un pic

dans le sang (mesuré exactement 30 minutes après la fin de la perfusion) compris entre **60 et 80 milligrammes par litre pour l'amikacine**, et entre **30 et 40 milligrammes par litre pour la gentamicine**.

2. Une adaptation exclusive par l'allongement de l'intervalle de temps

C'est ici que réside toute la spécificité des aminosides. L'adaptation à l'insuffisance rénale aiguë ne se fait jamais en diminuant la quantité de la dose (ce qui détruirait le pic d'efficacité), mais en **augmentant le temps qui sépare deux injections**.

Chez un patient dont les reins fonctionnent normalement, l'intervalle est de 24 heures. En cas d'insuffisance rénale aiguë (stades KDIGO 1, 2 ou 3), cet intervalle va être étendu à 36 heures, 48 heures, voire 72 heures. Le clinicien va laisser le temps à l'organisme d'éliminer lentement la molécule.

3. Le conditionnement absolu par la concentration résiduelle

Avant d'envisager la moindre réinjection d'aminoside chez un patient aux reins défaillants, il est obligatoire de réaliser une prise de sang pour mesurer la **concentration résiduelle** (le taux de médicament qui reste dans le sang juste avant l'heure prévue de l'injection suivante).

Pour autoriser une nouvelle injection, cette concentration résiduelle doit être descendue sous des seuils de sécurité stricts : elle doit être **inférieure à 2,5 milligrammes par litre pour l'amikacine** et **inférieure à 0,5 milligramme par litre pour la gentamicine**. Si le taux est supérieur, cela signifie que les tissus du rein sont encore saturés de produit. On décale alors l'injection de 24 heures supplémentaires et on recontrôle le lendemain.

Les experts de la SRLF insistent sur le fait qu'en réanimation, dans la grande majorité des cas, les aminosides ne doivent être utilisés que pour une **dose unique** (au maximum 48 heures de traitement) afin de donner un coup de fouet bactéricide initial, avant d'être arrêtés au profit de molécules moins toxiques pour le rein.

<u>Cibles des aminosides en réanimation</u>

Molécule	Dose de charge	Objectif du pic (30 min après perfusion)	Seuil résiduel avant réinjection	Ajustement en IRA
Amikacine	25 – 30 mg/kg	60 – 80 mg/L	< 2,5 mg/L	Allongement de l'intervalle (24, 48 ou 72 h)
Gentamicine	7 – 8 mg/kg	30 – 40 mg/L	< 0,5 mg/L	Allongement de l'intervalle (24, 48 ou 72 h)

5.1.3. Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine)

La vancomycine est l'antibiotique de référence utilisé en réanimation pour traiter les infections graves dues aux bactéries à Gram positif résistantes, au premier rang desquelles se trouve le Staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) ainsi que les entérocoques. C'est une molécule hydrophile de structure très complexe et dotée d'un haut poids moléculaire. Elle ne franchit pas facilement les membranes biologiques et sa liaison aux protéines plasmatiques est modérée, de l'ordre de 50 pour cent. Son élimination de l'organisme s'effectue de façon prédominante par le mécanisme de la filtration glomérulaire rénale sous forme inchangée.

Sur le plan pharmacodynamique, l'efficacité de la vancomycine dépend d'un index composite qui associe à la fois la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et le temps. Cet index est représenté par le rapport entre la Zone Sous la Courbe des concentrations plasmatiques sur 24 heures et la CMI de la bactérie. Ce paramètre est noté AUC divisé par la CMI. Les recommandations internationales s'accordent sur un objectif d'**AUC divisé par CMI compris entre 400 et 600**. Si le rapport descend sous 400, le traitement échoue. S'il monte au-delà de 600, la toxicité rénale devient majeure.

Optimisation par l'administration en perfusion continue

Pour stabiliser cet index complexe chez le patient de réanimation dont l'état de l'eau corporelle et la fonction des reins sont instables, la SRLF et les conférences de consensus valident de manière unanime l'utilisation de la vancomycine sous la forme d'une **perfusion continue sur 24 heures**,

abandonnant le schéma historique par injections intermittentes. La stratégie se déroule comme suit :

1. La réalisation systématique d'une dose de charge robuste

Pour saturer immédiatement le volume de distribution augmenté par le sepsis et éviter d'attendre plusieurs jours avant d'atteindre l'efficacité, le clinicien doit administrer une dose de charge initiale de **20 à 25 milligrammes par kilogramme de poids réel**.

Cette dose doit être perfusée lentement, sur une durée de 1 à 2 heures. Une administration trop rapide de cette dose de charge déclencherait une libération massive d'histamine par les cellules du patient, entraînant une rougeur intense du visage et du haut du corps associée à une chute de la tension artérielle, un syndrome connu sous le nom de Red Man Syndrome. Cette dose de charge ne doit jamais être diminuée, même en présence d'une insuffisance rénale aiguë sévère ou d'une anurie.

2. La mise en place immédiate de la perfusion continue d'entretien

Dès la fin de la dose de charge, la vancomycine est branchée sur un pousse-seringue électrique pour être délivrée en continu sur 24 heures. Chez un patient aux reins normaux, la dose de départ est de 30 à 40 milligrammes par kilogramme par jour.

En présence d'une insuffisance rénale aiguë, cette dose d'entretien initiale va être **immédiatement réduite** en fonction de la sévérité de l'atteinte (par exemple, réduite à 10 ou 15 milligrammes par kilogramme par jour) pour anticiper le défaut d'élimination de la molécule. La perfusion continue offre l'immense avantage de lisser parfaitement le taux de médicament dans le sang, facilitant son suivi et réduisant de moitié le risque de toxicité rénale par rapport aux pics induits par les injections intermittentes.

<u>Suivi biologique et prévention de la néphrotoxicité dose-dépendante</u>

La vancomycine possède une marge thérapeutique extrêmement étroite. L'accumulation plasmatique de la molécule, provoquée par la baisse du débit de filtration glomérulaire, expose le patient à un risque de toxicité rénale directe très élevé. Les recommandations imposent un suivi biologique quotidien par une prise de sang qui mesure la concentration de plateau de la vancomycine dans le sang.

- La concentration cible stable de plateau doit être maintenue rigoureusement entre **20 et 25 milligrammes par litre**.
- Si la concentration du plateau dépasse la valeur critique de **30 milligrammes par litre**, le risque de toxicité propre de la molécule sur les cellules du rein augmente de façon exponentielle. L'antibiotique devient alors lui-même le moteur de l'aggravation de l'insuffisance rénale, bloquant sa propre élimination et installant un cercle vicieux d'accumulation toxique. La dose quotidienne doit être ajustée chaque jour en fonction du résultat du laboratoire.

5.1.4. Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine)

Les fluoroquinolones (comprenant principalement la ciprofloxacine et la lévofloxacine en milieu critique) sont des antibiotiques dotés de propriétés pharmacocinétiques totalement différentes des classes précédentes. Ce sont des molécules hautement lipophiles (qui aiment les graisses). Cette propriété leur confère une capacité exceptionnelle à traverser toutes les membranes biologiques de l'organisme, leur permettant de diffuser massivement à l'intérieur des tissus, des organes et des cellules humaines. Leur volume de distribution est naturellement extrêmement grand, bien au-delà de l'eau corporelle visible. Leur élimination est mixte : elle combine une destruction et une transformation par le foie, associée à une élimination par le rein sous forme inchangée par filtration et sécrétion active.

Sur le plan de l'efficacité, les fluoroquinolones possèdent une action **concentration-dépendante** et temps-dépendante mixte. Le paramètre prédictif de leur succès thérapeutique est le ratio entre la Zone Sous la Courbe sur 24 heures et la CMI du germe (AUC divisé par CMI), avec un objectif idéalement supérieur à 125 pour les bactéries Gram négatif au cours des infections sévères.

Gestion et règles d'adaptation en réanimation

L'avantage de la haute lipophilie des fluoroquinolones est que leur volume de distribution initial est très peu modifié par les œdèmes du troisième secteur ou par les perfusions massives de cristalloïdes au début du choc septique. La dose de charge initiale reste standard (par exemple, 400 milligrammes de ciprofloxacine injectés trois fois par jour au départ, ou 500 à 1000 milligrammes de lévofloxacine).

Cependant, la part de l'excrétion rénale reste prédominante pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine. Les consensus de la SRLF et de la SFAR rappellent qu'en présence d'une insuffisance rénale aiguë installée, lorsque la clairance de la créatinine descend sous la barre des 30 millilitres par minute, la vitesse d'élimination de ces molécules s'effondre.

Il est alors impératif d'appliquer une **réduction de la dose d'entretien de 50 pour cent à 75 pour cent** dès la deuxième administration. Par exemple, la lévofloxacine sera administrée au rythme d'une seule dose toutes les 48 heures au lieu d'une dose toutes les 24 heures.

Une exception pharmacologique notable doit être mémorisée par le clinicien : la moxifloxacine. Cette molécule bénéficie d'une élimination presque exclusivement hépatique et biliaire. Elle ne nécessite donc aucune réduction de posologie, quelle que soit la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë, mais elle est moins performante pour traiter les infections urinaires puisque sa concentration dans les urines est faible.

Risques systémiques graves liés au surdosage

Si les doses d'entretien des fluoroquinolones ne sont pas adaptées de façon dynamique à la baisse de la fonction rénale, l'accumulation systémique expose le patient de réanimation à deux types de complications cliniques majeures et potentiellement mortelles :

1. Les complications neurologiques centrales majeures

En s'accumulant dans le sang, les fluoroquinolones franchissent massivement la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans le cerveau. Elles y déclenchent un syndrome confusionnel aigu sévère, des hallucinations visuelles ou auditives terrifiantes pour le patient, une agitation psychomotrice extrême, des secousses musculaires involontaires (myoclonies) et un abaissement critique du seuil de déclenchement des crises d'épilepsie. En réanimation, ces signes cliniques sont fréquemment confondus à tort avec le délire lié au sepsis ou à l'encéphalopathie infectieuse, conduisant le médecin à maintenir le traitement par erreur alors qu'il s'agit d'une toxicité médicamenteuse directe.

2. Les complications cardiaques par allongement de l'intervalle QT

Les fluoroquinolones possèdent la propriété de bloquer de manière dépendante de la concentration les canaux potassiques cardiaques (canaux hERG), responsables de la

repolarisation électrique du cœur. Ce blocage se traduit de façon visible sur l'Électrocardiogramme (ECG) par un **allongement de l'intervalle QT**.

En contexte d'insuffisance rénale aiguë, ce risque est démultiplié par la présence fréquente de troubles des minéraux dans le sang du patient (manque de potassium ou hypokaliémie, manque de magnésium ou hypomagnésémie). L'association d'un taux élevé de fluoroquinolone et d'une hypokaliémie expose le patient à un accident cardiaque rythmique mortel : la survenue de **torsades de pointes**, qui peuvent basculer vers un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. Une surveillance quotidienne de l'ECG est obligatoire.

5.1.5. Colistine (polymyxines)

La colistine (également appelée Polymyxine E) représente un agent anti-infectieux de recours ultime au sein des unités de réanimation. Face à l'augmentation mondiale des infections nosocomiales dues à des bactéries à Gram négatif hautement résistantes aux antibiotiques ou multidrogues résistantes (comme Pseudomonas aeruginosa résistant aux carbapénèmes, Acinetobacter baumannii ou les entérobactéries productrices de carbapénémases), la colistine s'est repositionnée au centre de la stratégie thérapeutique des chocs septiques complexes.

Sur le plan pharmacologique, la colistine est administrée par voie intraveineuse sous la forme d'une molécule précurseur inactive et totalement hydrophile : le **colistiméthate de sodium (CMS)**. Une fois dans le sang du patient, ce précurseur doit subir une transformation chimique spontanée (une hydrolyse non enzymatique) pour se convertir progressivement en sa forme active, la **colistine**.

La complexité pharmacocinétique extrême en insuffisance rénale aiguë

La gestion du couple CMS-Colistine en présence d'une insuffisance rénale aiguë fait partie des mécanismes les plus complexes de la pharmacologie clinique. Le comportement du précurseur et de la forme active obéit à deux voies d'élimination totalement distinctes :

- Le colistiméthate de sodium (CMS, la prodrogue) est éliminé de façon majoritaire et rapide par les reins par filtration glomérulaire. Chez un sujet sain, la majeure partie du CMS est éliminée dans les urines avant même d'avoir eu le temps de se transformer en colistine active.

- La colistine active, en revanche, n'est pratiquement pas éliminée par les reins de façon directe. Elle subit une réabsorption tubulaire intense au niveau du rein via des récepteurs d'endocytose, puis elle est détruite localement ou retourne dans la circulation sanguine pour être éliminée par des voies non rénales encore mal connues.

Lorsqu'un patient développe une insuffisance rénale aiguë sévère, l'élimination rénale du CMS s'effondre. Le précurseur stagne alors de façon prolongée dans le sang du patient. Cette stagnation offre un temps considérable pour la réaction d'hydrolyse spontanée.

Par conséquent, la quantité de CMS qui se transforme en colistine active augmente de façon paradoxale et massive. Plus l'insuffisance rénale du patient est sévère, plus le taux de conversion en colistine active est élevé. Si le clinicien ne réduit pas drastiquement la dose d'entretien, le patient subit une accumulation toxique fulgurante de colistine active dans son sang.

La règle absolue du maintien de la dose de charge initiale

Malgré ce risque d'accumulation majeur, les experts de la SRLF et les consensus internationaux insistent sur une règle d'or thérapeutique absolue : **la dose de charge initiale de CMS ne doit jamais être réduite**, même si le patient présente une insuffisance rénale aiguë totale, une anurie complète ou s'il est déjà branché sur une machine de dialyse continue.

En raison de la transformation lente du CMS en colistine active, il existe un délai naturel de plusieurs heures avant d'obtenir des concentrations efficaces dans le sang. Réduire la première dose sous prétexte de protéger le rein condamne le patient à n'atteindre un niveau thérapeutique qu'après 48 ou 72 heures, un délai totalement fatal en situation de choc septique. La dose de charge initiale doit être fixée d'emblée à **9 millions d'Unités Internationales (MUI) de CMS**, administrée en perfusion intraveineuse sur une heure.

L'adaptation rigoureuse des doses d'entretien

C'est uniquement à partir de la deuxième administration (généralement 12 ou 24 heures après la dose de charge) que l'insuffisance rénale aiguë impose sa loi. Le clinicien doit réduire la dose quotidienne d'entretien de façon proportionnelle à la baisse de la fonction rénale :

- Chez un sujet sain, la dose d'entretien est de 9 MUI par jour divisée en deux ou trois injections.

- En cas d'insuffisance rénale aiguë sévère avec une clairance inférieure à 30 millilitres par minute, la dose d'entretien est abaissée à environ **4,5 à 5,5 MUI par jour**.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique est hautement recommandé pour maintenir la concentration plasmatique sérique de colistine active autour d'une cible de **2 milligrammes par litre**, qui représente le compromis exact entre l'efficacité bactéricide et le déclenchement de la toxicité cellulaire.

5.2. Risques spécifiques

L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient hospitalisé en réanimation rompt instantanément l'équilibre fragile de la balance bénéfice-risque des anti-infectieux. L'accumulation systémique des molécules qui découle de la baisse de filtration du rein ne se résume pas à une simple élévation des chiffres sur les analyses de laboratoire. Elle modifie en profondeur la structure et le comportement des médicaments au sein même de l'organisme.

L'insuffisance rénale aiguë induit des modifications qualitatives majeures : l'accumulation de déchets toxiques de l'urée dans le sang vient occuper les sites de fixation des protéines plasmatiques (comme l'albumine). Cela décroche les antibiotiques de leurs transporteurs protéiques habituels, provoquant une augmentation massive et sélective de la **fraction libre active** des molécules. Or, c'est cette fraction libre qui possède la capacité de franchir les barrières anatomiques pour s'infiltrer au cœur des organes cibles et y déclencher des mécanismes de toxicité cellulaire destructeurs.

Les experts de la SRLF et de la SFAR soulignent que la prévention et la détection précoce de ces risques imposent une connaissance parfaite des mécanismes pathologiques qui se déroulent à l'échelle microscopique au niveau du tissu de soutien du rein, des structures neuronales du cerveau et des récepteurs sensoriels de l'oreille interne.

5.2.1. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité d'origine médicamenteuse constitue l'un des principaux facteurs de morbi-mortalité au sein des unités de réanimation. Elle est capable à elle seule d'aggraver de façon critique une agression rénale initiale légère d'origine infectieuse, ou de transformer une

insuffisance rénale réversible en une destruction définitive totale de l'organe, condamnant le patient au recours à vie à la dialyse chronique.

Le rein est intrinsèquement l'organe le plus vulnérable de tout le corps humain face aux toxiques médicamenteux, en raison de propriétés physiologiques uniques qui le transforment en une véritable cible :

- **L'exposition sanguine maximale :** bien que les deux reins ne représentent ensemble que moins de 1 pour cent du poids total du corps humain, ils reçoivent à chaque minute environ **20 pour cent du débit cardiaque total**. Cette hyper-perfusion expose en permanence le tissu rénal à une charge de molécules médicamenteuses plus élevée que n'importe quel autre organe de l'économie humaine.
- **Le mécanisme de concentration intratubulaire :** la fonction principale du rein est de filtrer le sang puis de réabsorber l'eau pour concentrer les déchets sous forme d'urine. Au fur et à mesure que l'eau quitte les tubules rénaux pour retourner dans le sang, les molécules antibiotiques présentes dans l'urine primitive se retrouvent concentrées de façon phénoménale. Les concentrations de médicaments au contact direct des parois cellulaires du rein peuvent ainsi être **100 fois à 1000 fois supérieures** à celles mesurées dans le sang circulant.

On distingue trois grands mécanismes de toxicité rénale induite par les antibiotiques en réanimation :

A. La nécrose tubulaire aiguë (NTA) d'origine cytotoxique directe

Ce mécanisme correspond à une agression physique et biochimique directe de la cellule rénale par la molécule antibiotique. La NTA cytotoxique possède deux caractéristiques fondamentales : elle est **prédictible** (elle survient chez tous les patients si les concentrations dépassent un certain seuil) et elle est strictement **dépendante de la dose accumulée ou de la durée du traitement**. En réanimation, deux classes d'antibiotiques partagent la responsabilité de ce mécanisme : les aminosides et la colistine.

1. Les aminosides (amikacine, gentamicine)

La cascade pathologique qui mène à la destruction cellulaire par les aminosides se déroule au niveau des cellules du tube contourné proximal du rein. Après avoir été filtrées par le glomérule, les molécules d'aminosides voyagent dans l'urine primitive au sein des tubes. En raison de leur structure chimique polycationique (chargée positivement), elles sont attirées de façon électrostatique par les phospholipides de la membrane des cellules rénales, qui sont chargés négativement.

Cette liaison active un système de transport d'endocytose très puissant, médié par deux récepteurs spécifiques de la membrane à bordure en brosse du rein : la **mégaline** et la **cubiline**. La cellule rénale fait entrer activement l'antibiotique à l'intérieur de son propre cytoplasme. Une fois dans la cellule, les molécules d'aminosides sont transportées vers les lysosomes (les capsules de nettoyage de la cellule). Les aminosides s'accumulent au sein de ces lysosomes où ils bloquent le fonctionnement des enzymes de dégradation des graisses (les phospholipases).

Au fur et à mesure de la poursuite du traitement ou du défaut d'élimination, les lysosomes se gonflent de graisses non dégradées et d'antibiotiques jusqu'à atteindre un point de rupture physique. La membrane du lysosome se déchire, libérant instantanément dans le cœur de la cellule des enzymes destructrices, du fer libre hautement réactif et des concentrations massives d'aminosides.

L'antibiotique cible alors immédiatement l'organe vital de la cellule : la **mitochondrie** (l'usine qui produit l'énergie cellulaire). Les aminosides bloquent la chaîne respiratoire de la mitochondrie, ce qui déclenche une production massive, instantanée et incontrôlée de radicaux libres dérivant de l'oxygène. C'est le phénomène de **stress oxydatif majeur**.

Ce stress oxydatif dépasse totalement les défenses antioxydantes de la cellule rénale. Les radicaux libres détruisent les graisses des membranes cellulaires, coupent les brins d'ADN et activent les signaux de mort cellulaire programmée (l'apoptose). La cellule se détache de sa paroi, meurt et s'effondre dans le canal du rein. La destruction diffuse de ces milliers de cellules tubulaires réalise le tableau de la nécrose tubulaire aiguë. Les débris cellulaires s'accumulent, forment des bouchons microscopiques qui obstruent les tubes et stoppent la filtration du rein, installant l'insuffisance rénale aiguë.

Les recommandations de la SFAR et de la SRLF rappellent que ce système d'entrée par les récepteurs mégaline est un mécanisme saturable. Lorsqu'on injecte une forte dose unique (stratégie de la Dose Unique Journalière), le taux d'antibiotique dans le sang monte très haut et sature immédiatement tous les récepteurs mégaline du rein. Le rein ne peut plus faire entrer de produit. Le reste de l'antibiotique passe dans les urines sans pénétrer dans les cellules, protégeant ainsi l'organe.

À l'inverse, si l'on réalise des injections répétées ou si l'on ne laisse pas le taux de médicament redescendre à zéro dans le sang (concentration résiduelle d'amikacine supérieure à 2,5 milligrammes par litre), les récepteurs mégaline restent ouverts et activés 24 heures sur 24. La cellule rénale aspire l'antibiotique en continu, ce qui accélère la rupture des lysosomes et la mort du rein en seulement 48 à 72 heures.

2. La colistine (Polymyxine E)

Le mécanisme de la destruction rénale par la colistine découle directement de sa structure moléculaire, qui s'apparente à celle d'un **agent détergent ou d'un tensioactif**. La colistine active possède une queue lipophile et une tête hydrophile chargée positivement. Après avoir été réabsorbée par les cellules des tubes du rein (également via le récepteur mégaline), elle s'accumule dans le tissu rénal.

La colistine se lie de manière hautement affine aux composants lipidiques essentiels des membranes des cellules rénales. En s'insérant physiquement au milieu de la membrane cellulaire, elle déplace les ions calcium et magnésium qui assurent normalement la solidité et l'étanchéité de la cellule. Cette désorganisation physique crée de véritables trous microscopiques dans la paroi de la cellule rénale, modifiant totalement sa perméabilité.

L'eau, le sodium et surtout le **calcium extracellulaire** s'engouffrent de manière massive et incontrôlée à l'intérieur du cytoplasme de la cellule. Cet afflux de calcium active des enzymes de destruction internes, provoque un gonflement de la cellule par entrée d'eau, entraînant sa rupture physique immédiate.

L'incidence de cette toxicité est extrêmement fréquente en réanimation. Les études de la SRLF montrent qu'elle touche **40 pour cent à 50 pour cent** des patients traités par colistine

intraveineuse dès que les concentrations dans le sang dépassent durablement 2,5 milligrammes par litre.

B. La néphrite interstitielle aiguë (NIA) d'origine immuno-allergique

Ce deuxième mécanisme est radicalement différent du précédent. La Néphrite Interstitielle Aiguë (NIA) est une réaction de nature **immuno-allergique**. Ses caractéristiques fondamentales sont qu'elle est **totalement imprédictible** (elle survient de manière indépendante chez un patient prédisposé), elle est **indépendante de la dose administrée** (une quantité infime d'antibiotique suffit à la déclencher) et elle est indépendante de la durée du traitement. En réanimation, les molécules les plus fréquemment responsables de NIA sont les bêta-lactamines (au premier rang desquelles la pipéracilline-tazobactam) et les fluoroquinolones.

Physiopathologie de la réaction allergique rénale

La NIA correspond à une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, classée comme une allergie de type IV dans la nomenclature médicale. En raison de sa petite taille, la molécule antibiotique est un **haptène** : elle est invisible pour le système immunitaire de façon isolée. Cependant, la molécule possède la capacité de se lier de façon définitive à des protéines normales situées sur la membrane de base des tubes rénaux ou au sein du tissu de soutien du rein (l'interstitium). Cette union forme un nouveau complexe protéique qui est, cette fois, détecté comme un corps étranger par l'organisme.

Les cellules sentinelles du rein capturent ce nouveau complexe allergisant, le découpent et vont le présenter aux cellules de l'immunité, les **lymphocytes T**, au sein des ganglions lymphatiques. Cette présentation déclenche l'activation et la multiplication de populations de lymphocytes T tueurs spécifiquement programmés pour détruire cette cible.

Ces lymphocytes T activés migrent vers le rein et infiltrent massivement le tissu de soutien. Ils sécrètent des molécules inflammatoires (cytokines, chimiokines) qui vont recruter d'autres globules blancs sur place, et de manière très caractéristique des **éosinophiles** (les cellules spécialisées dans les réactions allergiques).

Ces vagues de globules blancs activés déclenchent une attaque d'une violence extrême contre le tissu rénal, provoquant une inflammation aiguë, un œdème géant du tissu de soutien et une destruction des cellules des tubes par contact direct.

Évolution clinique et piège diagnostique

Sur le plan clinique, la NIA se manifeste par un effondrement brutal et rapide du débit de filtration glomérulaire, survenant classiquement entre 3 et 15 jours après l'introduction de l'antibiotique. Le piège majeur en réanimation réside dans le fait que les signes classiques de l'allergie ne sont presque jamais présents en même temps :

- La triade historique associant une fièvre élevée, des plaques rouges sur la peau (exanthème cutané) et une augmentation des éosinophiles dans le sang n'est retrouvée que chez **moins de 30 pour cent des patients** de réanimation.
- L'insuffisance rénale est souvent isolée, ce qui pousse le clinicien à suspecter à tort une aggravation du sepsis plutôt qu'une allergie au médicament.

Si le médecin ne pose pas le diagnostic en urgence et ne procède pas à l'**arrêt immédiat et définitif** de l'antibiotique responsable, l'inflammation aiguë bascule de façon irréversible en moins de quelques semaines vers une destruction définitive du tissu rénal. L'œdème fait place à une fibrose cicatricielle dense et à une atrophie totale des tubes, installant une insuffisance rénale chronique définitive.

C. La potentialisation de la toxicité par association médicamenteuse

La réanimation impose fréquemment l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments dotés d'un potentiel toxique pour le rein. L'analyse des grandes cohortes de patients par la SRLF a mis en évidence des phénomènes de potentialisation, où l'effet toxique de deux molécules administrées ensemble est très supérieur à la simple somme de leurs toxicités individuelles. Le modèle absolu de cette synergie dangereuse est l'association de la **pipéracilline-tazobactam avec la vancomycine**.

Le mécanisme moléculaire intime de cette potentialisation associe deux phénomènes distincts :

1. **L'inhibition du transport d'évacuation :** la pipéracilline et le tazobactam possèdent une affinité majeure pour les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3 situés sur la

membrane des cellules rénales. En occupant ces transporteurs pour être éliminés, ils bloquent l'accès à la vancomycine. La vancomycine ne peut plus être évacuée de la cellule vers les urines. Elle s'accumule ainsi à des taux toxiques à l'intérieur du cytoplasme cellulaire, accélérant le stress oxydatif mitochondrial.

2. **Le phénomène d'obstruction cristalline mécanique :** la pipéracilline modifie les équilibres chimiques au sein du liquide tubulaire, modifiant le pH de l'urine. Cette modification effondre la solubilité de la vancomycine. La vancomycine précipite sous forme de micro-cristaux solides au sein des tubes collecteurs du rein. Ces cristaux forment des bouchons mécaniques qui bloquent l'écoulement des urines, augmentant la pression en amont et écrasant les vaisseaux sanguins microscopiques qui nourrissent le rein. Le rein subit alors un manque d'oxygène (ischémie locale) qui aggrave l'insuffisance rénale aiguë.

Cette association multiplie de façon majeure le risque de devoir recourir à la dialyse en réanimation, incitant les experts de la SFAR à recommander le remplacement systématique de la pipéracilline-tazobactam par du céfépime ou de la ceftazidime lorsqu'un traitement par vancomycine doit être instauré chez un patient dont la fonction rénale est menacée.

5.2.2. Neurotoxicité

En médecine de réanimation, l'atteinte du système nerveux central induite par l'accumulation d'anti-infectieux représente une complication redoutable et fréquemment sous-diagnostiquée. L'insuffisance rénale aiguë constitue le principal facteur de risque de survenue de cette toxicité pour deux raisons pharmacocinétiques majeures :

- **L'élévation de la fraction libre cérébrale :** lors de l'insuffisance rénale aiguë, l'accumulation de déchets toxiques de l'urée et de molécules acides vient saturer les sites de fixation de l'albumine dans le sang. Les antibiotiques sont chassés des protéines plasmatiques, augmentant de façon massive leur concentration sous forme libre. Or, seule la forme libre possède la capacité physique de franchir les barrières pour pénétrer dans le cerveau.
- **L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) :** chez le sujet sain, le cerveau est protégé par la BHE, une barrière cellulaire hyper-étanche doublée de pompes d'efflux actif (comme la P-glycoprotéine) qui rejettent les antibiotiques en dehors du système

nerveux central. Au cours du sepsis, la tempête de cytokines inflammatoires détruit l'étanchéité de cette barrière, ouvrant de véritables brèches qui permettent aux antibiotiques accumulés de s'infiltrer massivement au cœur des neurones.

On distingue deux grands profils de toxicité neurologique en réanimation :

A. L'encéphalopathie aux bêta-lactamines

Parmi les bêta-lactamines, trois molécules fréquemment utilisées possèdent un potentiel neurotoxique extrêmement élevé dès que leurs concentrations sanguines dépassent les seuils de sécurité : le **céfépime** (céphalosporine de 4ème génération), la **pipéracilline** et l'**imipénème** (carbapénème).

Le mécanisme d'action moléculaire cérébral

Une fois qu'elles ont pénétré au sein du tissu cérébral, les molécules de bêta-lactamines exercent leur toxicité par un mécanisme de **mimétisme de forme ou d'analogie de structure chimique**. La configuration spatiale du noyau bêta-lactame ressemble de façon frappante à celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central humain : il agit comme le "frein" de l'activité électrique du cerveau, empêchant les neurones de s'exciter de façon anarchique.

Les molécules de bêta-lactamines viennent se fixer de manière compétitive directement sur les sites de liaison du GABA situés sur les récepteurs cérébraux appelés **récepteurs GABA-A**. En occupant le récepteur à la place du GABA, l'antibiotique bloque le fonctionnement de ce récepteur.

Le frein physiologique du cerveau est totalement coupé. Cette absence d'inhibition déclenche une hyperexcitabilité neuronale généralisée. Les réseaux de neurones se mettent à décharger de l'électricité de façon synchrone, répétitive et anarchique.

Manifestations cliniques et le piège du Statut Epilepticus Non Convulsif (SENC)

Le spectre des manifestations cliniques de l'encéphalopathie aux bêta-lactamines est extrêmement large et trompeur :

- **Dans les formes modérées :** le patient présente une confusion mentale fluctuante, une désorientation, des phases d'agitation alternant avec des phases de somnolence profonde, et l'apparition de secousses musculaires involontaires (myoclonies) touchant principalement les muscles du visage, des paupières et le bout des membres. On observe également un tremblement caractéristique des mains lors du maintien de la posture (l'astérixis ou flapping tremor).
- **Dans les formes graves :** le tableau évolue vers des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques. Cependant, le piège absolu en réanimation est la survenue d'un **Statut Epilepticus Non Convulsif (SENC)**. Dans ce cas, le patient ne présente aucune secousse musculaire, aucun mouvement visible. Il se trouve simplement dans un état de coma persistant, profond et totalement inexpliqué, ou présente un retard prolongé de réveil plusieurs jours après l'arrêt complet de tous les médicaments sédatifs.

Le SENC est une urgence diagnostique extrême : l'activité de crise électrique continue à l'intérieur du cerveau détruit les neurones par épuisement énergétique. Son diagnostic impose la réalisation en urgence d'un **Électroencéphalogramme (EEG)** au lit du malade, qui met en évidence des anomalies électriques typiques (des pointes-ondes continues à haute fréquence).

Pour guider le clinicien, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique a permis de valider des seuils de concentration plasmatique totale au-delà desquels le risque de basculer dans cette encéphalopathie devient critique :

- Pour le **céfépime**, une concentration dans le sang **supérieure à 22 milligrammes par litre** multiplie par dix le risque de toxicité cérébrale.
- Pour la **pipéracilline**, le seuil d'alerte neurologique est fixé entre **60 et 80 milligrammes par litre**.

B. Neurotoxicité des fluoroquinolones et de la colistine

1. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones partagent avec les bêta-lactamines la capacité de se lier aux récepteurs GABA-A pour couper le frein du cerveau. Cependant, elles y ajoutent un second mécanisme pathologique délétère : elles viennent se fixer et activer de façon directe les récepteurs du **glutamate** (les récepteurs NMDA).

Le glutamate étant le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux (l'accélérateur), les fluoroquinolones réalisent un double effet dévastateur : elles coupent le frein GABA et appuient sur l'accélérateur glutamate.

Cela explique l'incidence très élevée d'effets indésirables psychiatriques majeurs chez les patients de réanimation surdosés : délires de persécution, hallucinations visuelles terrifiantes, insomnie totale, anxiété panique aiguë et déclenchement de crises convulsives.

2. Colistine (Polymyxine E)

La neurotoxicité de la colistine s'exerce de façon prédominante sur le système nerveux périphérique et sur la jonction entre le nerf et le muscle. Par ses propriétés d'altération des membranes, la colistine bloque l'entrée des ions calcium au niveau de la terminaison du nerf.

Ce blocage empêche le nerf de libérer ses bulles de messager chimique (l'acétylcholine) dans l'espace qui le sépare du muscle. La transmission de l'ordre de contraction est totalement interrompue.

Sur le plan clinique, cette toxicité se manifeste d'abord par des troubles de la sensibilité : des fourmillements intenses (paresthésies) autour de la bouche, sur la langue et au bout des doigts, associés à des sensations de vertiges.

Dans les formes sévères, elle évolue vers une **paralysie musculaire flasque généralisée**. Cette paralysie simule parfaitement la neuromyopathie de réanimation et peut bloquer totalement le fonctionnement des muscles du diaphragme, rendant le patient incapable de respirer seul et empêchant son sevrage du respirateur artificiel.

Le traitement consiste en l'arrêt immédiat de l'antibiotique, la toxicité étant entièrement réversible après élimination du produit.

5.2.3. Ototoxicité

La toxicité pour l'oreille interne (ototoxicité) induite par les antibiotiques représente une complication particulièrement grave en milieu critique. Sa spécificité biologique majeure réside dans le fait que les lésions se situent au niveau de structures cellulaires hautement spécialisées de l'oreille interne : les **cellules ciliées de l'organe de Corti** (responsables de la capture des sons) et

les **cellules ciliées du vestibule** (responsables de la capture des mouvements et de la gestion de l'équilibre).

Ces cellules sensorielles appartiennent au tissu nerveux noble et possèdent une capacité de régénération rigoureusement **nulle**. Toute destruction cellulaire à ce niveau se traduit par une perte fonctionnelle définitive et **irréversible** pour le patient.

Le deuxième piège majeur de l'ototoxicité est son caractère **totalement invisible au lit du malade en réanimation**. Un patient en défaillance rénale, endormi sous sédation ou intubé sous ventilation artificielle, est incapable de signaler au médecin qu'il souffre de sifflements d'oreille ou qu'il n'entend plus. L'examen physique standard ne montre aucune anomalie.

La toxicité se déroule en silence et ne sera découverte que des semaines ou des mois plus tard, lors de la phase de réhabilitation, face à une surdité installée ou à des troubles de la marche majeurs.

A. Les aminosides (amikacine, gentamicine)

Les aminosides constituent la première cause d'ototoxicité médicamenteuse en réanimation. Bien que toutes les molécules de cette classe puissent agresser les deux structures de l'oreille, on observe une spécificité préférentielle : l'**amikacine** possède une toxicité principalement dirigée contre l'audition (toxicité cochléaire), tandis que la **gentamicine** agresse de façon préférentielle les structures de l'équilibre (toxicité vestibulaire).

Le mécanisme moléculaire de la destruction de l'oreille interne

Les aminosides présents dans la circulation sanguine traversent les barrières et pénètrent au sein des liquides de l'oreille interne (la périlymphe et l'endolymphe). Une fois dans ces liquides, les aminosides se retrouvent piégés. Les mécanismes d'évacuation hors de l'oreille sont extrêmement lents : alors que la demi-vie d'élimination des aminosides dans le sang est de quelques heures, leur demi-vie locale au sein de l'oreille interne dépasse **30 jours**. L'oreille reste ainsi baignée dans l'antibiotique pendant un mois complet après l'arrêt du traitement.

Les molécules d'aminosides pénètrent à l'intérieur des cellules ciliées sensorielles en empruntant de petits canaux mécaniques situés au sommet de leurs cils. Une fois introduites dans le cytoplasme de la cellule ciliée, elles se lient de façon définitive avec les atomes de **fer libre**

présents dans la cellule. Ce complexe aminoside-fer se comporte comme une véritable bombe chimique : il catalyse des réactions biochimiques qui génèrent une production continue, massive et intarissable de radicaux libres de l'oxygène.

Ce stress oxydatif local détruit les membranes des mitochondries de l'oreille, coupe les brins d'ADN de la cellule et déclenche l'activation des enzymes de l'autodestruction cellulaire (les caspases). La cellule ciliée subit une mort par apoptose. Elle se détache et disparaît définitivement.

Manifestations cliniques et progression des lésions

- **L'atteinte de l'audition (cochléaire) :** la destruction des cellules ciliées commence de façon systématique à la base de la cochlée, la zone géographiquement spécialisée dans la capture des fréquences de sons les plus aiguës (comprises entre 8 000 et 20 000 Hertz). Initialement, la perte auditive est donc totalement invisible dans la conversation courante. Puis, si l'exposition se poursuit, la destruction progresse vers le sommet de la cochlée, atteignant les fréquences moyennes indispensables à la perception de la parole humaine (entre 500 et 4 000 Hertz). Le patient se plaint alors de sifflements ou de bourdonnements continus (acouphènes), suivis d'une **surdité bilatérale et symétrique définitive**.
- **L'atteinte de l'équilibre (vestibulaire) :** la destruction des capteurs du vestibule supprime les informations de positionnement de la tête. Au réveil, le patient se plaint de vertiges intenses lors des mouvements. Lors de la mise au fauteuil ou du premier lever, le patient présente une impossibilité totale de maintenir sa trajectoire droite (ataxie vestibulaire), une instabilité majeure qui s'aggrave de façon spectaculaire dès qu'il ferme les yeux (le signe de Romberg positif) et des mouvements involontaires des yeux (nystagmus).

Les recommandations de la SRLF rappellent de façon stricte que ce risque ototoxique est directement proportionnel à la **durée cumulée de l'exposition** (le risque devient critique au-delà de 5 à 7 jours de traitement) et au maintien de concentrations résiduelles élevées dans le sang, confirmant l'obligation d'utiliser des schémas de traitement ultra-courts.

B. Les glycopeptides (vancomycine)

Utilisée de façon isolée aux concentrations recommandées (entre 20 et 25 milligrammes par litre), la vancomycine ne présente qu'un potentiel ototoxique extrêmement faible et anecdotique.

Cependant, les consensus de la SFAR et de la SRLF mettent en garde contre un phénomène de **potentialisation pharmacodynamique catastrophique** lorsque la vancomycine est administrée de façon simultanée ou successive avec un aminoside. Cette association de deux molécules est pourtant fréquente en réanimation lors de la phase initiale de prise en charge d'un choc septique d'origine inconnue.

La vancomycine possède la propriété d'altérer la perméabilité des membranes des cellules de l'oreille interne, sans pour autant les détruire d'emblée. Cette altération supprime la barrière de protection locale. Elle ouvre littéralement la porte et accélère de façon massive l'entrée des molécules d'aminosides à l'intérieur des cellules ciliées, tout en bloquant les rares voies de sortie de l'aminoside.

Cette association détruit l'audition de façon foudroyante. Pour sécuriser cette association nécessaire en urgence, le clinicien doit impérativement veiller à ce que la concentration de vancomycine reste strictement maintenue sous la barre des 25 milligrammes par litre et arrêter l'aminoside dès la première injection réalisée.

Tableau synoptique de synthèse des toxicités spécifiques des antibiotiques

Classe	Molécules	Organe cible	Mécanisme	Signes cliniques	Facteur déclenchant
Bêta-lactamines	Céfépime, Pipéracilline, Méropénème	Cerveau	Blocage GABA-A	Confusion, épilepsie	Céfépime > 22 mg/L
Aminosides	Amikacine, Gentamicine	Rein / Oreille	Stress oxydatif	Insuffisance rénale, surdité	Résiduel élevé / durée > 3 jours
Glycopeptides	Vancomycine	Rein	Stress oxydatif	Insuffisance rénale	Taux > 30 mg/L
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, Lévofloxacine	Cerveau / Cœur	Inhibition GABA /	Hallucinations, QT allongé	Clairance < 30 mL/min

Classe	Molécules	Organe cible	Mécanisme	Signes cliniques	Facteur déclenchant
			activation glutamate		
Colistine	Colistine	Rein / Jonction neuromusculaire	Effet détergent	Néphrose, paralysie	Conversion excessive CMS → colistine

Tableau 6 — Synthèse des toxicités spécifiques des antibiotiques par classe (reconstitué d'après le tableau synoptique original)

5.3. Adaptations posologiques

L'adaptation des posologies d'antibiotiques chez le patient de réanimation présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) est un processus éminemment critique et mouvant. Les recommandations formalisées d'experts de la SRLF, de la SFAR et de la SFPT insistent sur le concept de **pharmacocinétique dynamique** : la dose d'un anti-infectieux ne doit jamais être figée à partir d'un tableau statique ou d'un dictionnaire médical fixe au moment de l'admission du patient.

Elle doit être réévaluée plusieurs fois par jour en fonction de l'évolution de la fonction rénale propre du patient, de son état d'hydratation globale, et de l'introduction ou des modifications de réglages des machines d'épuration extrarénale (dialyse). L'objectif permanent du clinicien est d'atteindre un équilibre parfait, souvent qualifié de corde raide thérapeutique : administrer une quantité suffisante de produit pour tuer les bactéries (éviter le sous-dosage qui génère des résistances et des échecs de traitement) tout en évitant d'accumuler les molécules jusqu'à des seuils toxiques pour les organes cibles.

5.3.1. Selon la clairance de la créatininémie

L'évaluation de la fonction rénale chez le patient hospitalisé en unité de soins critiques est sujette à des erreurs majeures d'interprétation. L'utilisation aveugle des outils de calcul mathématique

classiques au lit du malade expose à un risque de surdosage ou de sous-dosage dans plus de deux tiers des cas.

A. Le danger des formules mathématiques de prédiction classiques

Les formules de calcul historiques comme l'équation de Cockcroft-Gault, ainsi que les équations de développement plus moderne comme le score **MDRD** (Modification of Diet in Renal Disease) ou le score **CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), reposent toutes sur un postulat physiologique de base : le patient se trouve dans un état d'équilibre stable. Cet état implique que la production quotidienne de créatinine par les muscles est constante et égale exactement la quantité de créatinine éliminée par les reins chaque jour.

En réanimation, lors de la phase aiguë d'une infection grave, d'un sepsis ou d'un choc, cet équilibre homéostatique est totalement rompu. Plusieurs facteurs majeurs viennent fausser de façon artificielle la valeur de la créatinine mesurée dans le sang, la décorrélant complètement du débit de filtration glomérulaire réel :

1. Le délai d'inertie cinétique de la créatinine (le décalage de temps)

Lors d'une agression rénale aiguë (qu'elle soit d'origine ischémique ou toxique), l'arrêt du filtrage glomérulaire est immédiat. Cependant, la créatinine étant une molécule qui met du temps à s'accumuler dans le sang, son élévation biologique prend **24 à 48 heures** pour apparaître de manière significative sur les analyses de laboratoire.

Se baser sur une créatinine normale ou discrètement élevée au cours des premières heures d'un choc septique pour adapter la dose d'un antibiotique conduit à appliquer une formule qui va largement surestimer la fonction réelle des reins. Le clinicien applique alors une dose d'entretien normale chez un patient dont les reins sont en réalité déjà arrêtés, provoquant un surdosage massif dès la deuxième administration.

2. L'effet de dilution plasmatique par expansion liquidienne (fluid overload)

Le traitement de première ligne du choc septique impose l'administration de grands volumes de liquides (remplissage vasculaire par des solutés cristalloïdes). Ces liquides passent rapidement du sang vers les tissus, augmentant de façon majeure le volume total d'eau du corps du patient.

Cette augmentation rapide du volume d'eau dilue mécaniquement la créatinine présente dans le sang. Un patient peut ainsi présenter un taux de créatinine stable, voire en baisse, par simple **phénomène de dilution**, alors même que ses reins ont subi une destruction cellulaire majeure et ne filtrent plus.

3. L'effondrement de la production de créatinine par les muscles

Le patient de réanimation subit une fonte musculaire accélérée (hypercatabolisme lié à l'infection) et reçoit fréquemment des médicaments qui bloquent la fonction ou la production musculaire (comme les agents curares pour le respirateur ou les fortes doses de corticoïdes).

La fabrication de créatinine par les muscles s'effondre de manière drastique. Le taux de créatinine dans le sang baisse artificiellement, donnant l'illusion d'un rein parfait alors que la capacité de filtration est profondément altérée.

Consensus impératif SRLF / SFAR

Formules classiques (Cockcroft, CKD-EPI) = état stable uniquement, contrairement au patient de réanimation, soumis à des fluctuations de l'eau corporelle, à la fonte musculaire et à une inertie biologique de la créatinine.

L'application des formules de Cockcroft-Gault, MDRD ou CKD-EPI est formellement contre-indiquée en phase aiguë de réanimation pour adapter les doses d'antibiotiques. Leur utilisation conduit à surestimer la fonction rénale réelle dans 60 pour cent à 80 pour cent des cas, devenant le premier vecteur des encéphalopathies et des néphrotoxicités iatrogènes.

B. La solution validée : la clairance de la créatinine mesurée sur un recueil court de 2 à 4 heures

Pour contourner définitivement les pièges de la créatinine sanguine isolée, les sociétés savantes (SRLF et SFPT) [25] recommandent de réaliser une **mesure directe et instantanée de la clairance de la créatinine sur un recueil d'urine de courte durée**, généralement calibré sur une période de 2 heures ou de 4 heures.

Cette technique nécessite la présence d'une sonde urinaire pour mesurer de façon millimétrique le volume d'urine produit. Elle permet de calculer la fonction exacte du rein à un instant précis de la journée en appliquant l'équation de base suivante :

Clairance de la créatinine mesurée (en mL/min) = (concentration urinaire de créatinine × volume d'urine recueilli) ÷ (concentration plasmatique de créatinine × durée exacte du recueil en minutes).

Exemple pratique : si le recueil dure 2 heures, la durée en minutes au dénominateur sera de 120 minutes. Si le recueil dure 4 heures, la durée sera de 240 minutes.

Cette technique de mesure en temps réel permet au réanimateur d'identifier deux profils cliniques extrêmes et hautement dangereux :

- **L'insuffisance rénale aiguë sévère masquée :** le patient présente une clairance mesurée s'effondrant sous la barre des 30 millilitres par minute, alors que sa créatinine dans le sang semblait rassurante en raison de la dilution par les perfusions.
- **Le phénomène d'hyperclairance rénale augmentée (ARC : Augmented Renal Clearance) :** il est défini de manière consensuelle par une clairance de la créatinine mesurée **supérieure à 130 millilitres par minute pour 1,73 mètre carré**. L'ARC est particulièrement fréquente chez les patients jeunes (traumatismes crâniens graves, grands brûlés, chocs septiques hyperdynamiques au début). Le rein hyper-perfusé élimine les antibiotiques hydrophiles (comme les bêta-lactamines) à une vitesse extraordinaire. Ce phénomène vide le sang de toute protection antimicrobienne et impose d'augmenter les doses d'entretien bien au-delà des doses maximales habituelles du dictionnaire médical pour éviter l'échec thérapeutique.

C. La règle d'or chronologique : la distinction absolue entre dose de charge et dose d'entretien

Pour sécuriser l'antibiothérapie chez le patient critique atteint d'insuffisance rénale aiguë, le clinicien doit impérativement séparer la prescription en deux étapes chronologiques totalement indépendantes :

1. La dose de charge initiale (à l'heure zéro du diagnostic)

Elle est destinée à saturer immédiatement le volume de distribution du patient pour atteindre le seuil d'efficacité contre la bactérie. Ce volume de distribution étant massivement augmenté par l'œdème inflammatoire du sepsis et les perfusions initiales, la dose de charge dépend de la taille et du poids de l'eau du patient, et **ne dépend absolument pas du fonctionnement de ses reins**.

Cette première dose **ne doit JAMAIS être diminuée ou réduite**, même si le patient présente un arrêt total des urines (anurie), une insuffisance rénale majeure ou s'il est déjà pris en charge par une machine de dialyse. Réduire la dose de charge initiale expose le patient à un sous-dosage immédiat et augmente le risque de décès au cours des 24 premières heures du choc.

2. La dose d'entretien (à partir de la deuxième administration)

Elle est destinée à remplacer uniquement la quantité de médicament qui a été éliminée de l'organisme au fil des heures. Elle dépend exclusivement des capacités d'épuration du corps (la clairance des reins du patient ou la capacité de nettoyage de la machine de dialyse).

C'est **uniquement sur cette dose d'entretien** que s'appliquent les réductions de posologie ou l'allongement du temps entre les injections, une fois que l'efficacité initiale a été sécurisée par la dose de charge pleine.

5.3.2. Selon la méthode d'épuration intermittente ou continue

L'introduction d'une méthode de suppléance ou d'épuration extrarénale (EER, communément appelée dialyse) modifie instantanément et profondément l'élimination des antibiotiques. À partir du moment où la machine est branchée, la clairance totale du médicament devient la somme mathématique de la clairance des reins natifs du patient (souvent proche de zéro) et de la **clairance propre induite par la machine de dialyse**.

Cette capacité d'élimination par la machine dépend de trois facteurs indissociables : les propriétés physiques de l'antibiotique (sa taille moléculaire, son degré d'hydrophilie, sa capacité à se lier ou non aux protéines du sang), les propriétés de la membrane plastique du filtre (la taille de ses pores et sa surface de contact), et enfin les réglages techniques choisis par le médecin (débits de sang et de liquides de dialyse).

On distingue deux grandes techniques d'épuration extrarénale en réanimation, obéissant à des logiques de prescription radicalement différentes :

A. Hémodialyse intermittente (HDI)

L'Hémodialyse Intermittente (HDI) est une technique séquentielle et intensive. Elle est généralement appliquée au lit du malade sur des périodes de temps courtes, d'une durée classique de **3 à 4 heures, répétée un jour sur deux** (trois fois par semaine).

Mécanismes physiques et rythme d'élimination

Pendant une séance d'HDI, la machine applique des débits de sang très rapides (souvent compris entre 250 et 350 millilitres par minute). Le transfert des molécules à travers le filtre se fait selon le principe physique de la **diffusion** : les molécules se déplacent passivement à travers la membrane le long d'un gradient de concentration, passant du milieu le plus concentré (le sang du patient rempli de déchets et de médicaments) vers le milieu le moins concentré (le liquide de dialyse propre).

Les antibiotiques qui sont massivement éliminés par cette méthode sont les molécules de petite taille, hautement hydrophiles, qui possèdent un faible volume de distribution et qui ne se collent pas aux protéines du sang (puisque seules les molécules sous forme libre peuvent traverser les pores du filtre). Cette description correspond exactement à la majorité des bêta-lactamines, des aminosides et à la vancomycine.

Durant les 4 heures de la séance de dialyse, la machine nettoie le sang du patient de façon intensive, provoquant un effondrement brutal de la concentration de l'antibiotique dans le sang, avec une baisse qui oscille entre **40 pour cent et 80 pour cent** de la quantité totale présente dans l'organisme.

Stratégie de planification et de prescription (recommandations SFAR)

Le risque majeur associé à l'HDI est le phénomène de sous-dosage thérapeutique post-dialyse. Si l'antibiotique est administré juste avant le branchement de la machine, celle-ci va extraire et jeter le médicament à la poubelle, laissant le patient sans aucune protection contre l'infection pendant les 20 heures qui séparent deux séances. Pour sécuriser le traitement, la règle absolue édictée par la SFAR est de caler l'administration des antibiotiques de manière chronologique par rapport aux séances : **les antibiotiques doivent être administrés immédiatement après la fin de la séance d'hémodialyse**, au moment où la machine est débranchée.

- **Pour la vancomycine :** après la dose de charge initiale, la vancomycine est éliminée à hauteur de 40 pour cent par une séance d'HDI. Le clinicien doit réinjecter une dose d'entretien complémentaire (généralement calibrée entre 500 et 1000 milligrammes) soit au cours des 30 dernières minutes de la séance de dialyse sur la ligne de retour de la machine, soit immédiatement après l'arrêt de celle-ci, pour reconstituer instantanément le stock thérapeutique effacé par le filtre.
- **Pour les aminosides (amikacine, gentamicine) :** l'administration de la dose (destinée à réaliser le pic d'efficacité concentration-dépendant) doit être réalisée obligatoirement juste après la fin de la séance de dialyse. Le médicament va agir efficacement dans l'organisme pendant les 24 à 48 heures suivantes. Une prise de sang est réalisée juste avant la séance de dialyse suivante pour vérifier le taux résiduel de sécurité, puis la nouvelle séance de dialyse vient nettoyer l'excédent de produit accumulé dans les tissus.

B. Épuration extrarénale continue (EERc : dialyse continue)

Les techniques d'Épuration Extrarénale Continue (EERc) regroupent des modalités telles que l'Hémofiltration Continue, l'Hémodialyse Continue, ou l'Hémodiafiltration Continue (CVVH, CVVHD ou CVVHDF). Contrairement à l'HDI, ces machines fonctionnent de manière ininterrompue, **24 heures sur 24 au lit du patient**, avec des débits de sang plus lents et plus doux, limitant le risque de baisse de tension chez les patients dont le cœur est instable.

Les mécanismes physiques de transport de la machine continue

Les machines d'EERc utilisent deux principes physiques distincts, souvent combinés, pour épurer le sang et éliminer les antibiotiques :

1. Le mode convection (hémofiltration continue)

Le transfert des molécules à travers le filtre se fait par un effet d'entraînement mécanique. La machine applique une forte pression hydrostatique qui pousse l'eau du sang à travers les pores d'une membrane hautement perméable. Cette eau qui traverse le filtre (l'ultrafiltrat) emporte avec elle toutes les molécules dissoutes qui sont suffisamment petites pour passer à travers les trous, de manière totalement indépendante de leur gradient de concentration. C'est le phénomène d'**entraînement par le solvant**.

L'efficacité d'élimination d'un antibiotique dans ce mode dépend de son coefficient de tamisage (Sieving Coefficient, noté S), qui indique le pourcentage de médicament libre capable de franchir la membrane. Ce mode de transport par convection est particulièrement performant pour éliminer les molécules de taille moyenne ou plus lourdes, comme la vancomycine.

2. Le mode diffusion (hémodialyse continue)

Les molécules traversent la membrane plastique de façon passive le long de leur gradient de concentration, le sang du patient et le liquide de dialyse (le dialysat) circulant en sens inverse de part et d'autre du filtre. Ce mode de transport par diffusion est hautement efficace pour éliminer les petites molécules hydrophiles, au premier rang desquelles se trouvent les bêta-lactamines.

Le grand piège du sous-dosage sous dialyse continue en réanimation

Il existe une idée reçue fréquente en médecine générale qui consiste à penser que la dialyse continue, parce qu'elle est plus lente, élimine moins les médicaments qu'une dialyse de choc intermittente. C'est une erreur d'interprétation pharmacologique majeure. En fonctionnant sans aucune interruption 24 heures sur 24, et avec l'utilisation de filtres modernes à haute perméabilité, la dialyse continue génère une élimination constante et très performante des antibiotiques.

Le nettoyage du sang réalisé par une machine d'EERc réglée aux débits standards de réanimation (débit d'effluent de 25 à 35 millilitres par kilogramme par heure) équivaut en réalité à la présence de reins natifs qui fonctionnaient de manière stable et continue à un niveau de clairance compris entre **30 et 50 millilitres par minute**. De plus, les membranes plastiques des filtres de dialyse continue possèdent des propriétés chimiques d'adsorption : elles se comportent comme des aimants qui aspirent et collent à leur surface une fraction des antibiotiques circulants, augmentant encore leur élimination hors du corps.

Règles d'ajustement pratique et de maintien des doses (consensus SRLF)

Appliquer les grilles de réduction de doses d'un patient en insuffisance rénale aiguë totale sans urines à un patient bénéficiant d'une dialyse continue est une erreur grave. Cela conduit à un sous-dosage thérapeutique majeur dans plus de 80 pour cent des cas au cours des deux premiers jours de traitement, entraînant un échec de l'éradication bactérienne et une surmortalité.

Pour les antibiotiques essentiels comme les bêta-lactamines administrées en perfusion continue sous dialyse continue (comme le céfépime, la pipéracilline ou le méropénème), les doses d'entretien doivent être **maintenues à des niveaux élevés**, très proches des posologies appliquées chez un patient dont les reins fonctionnent normalement.

Posologies d'entretien recommandées en dialyse continue (EERc)

Antibiotique	Type de perfusion	Dose de charge	Dose d'entretien
Céfépime	Perfusion continue	2 g (obligatoire)	4-6 g / 24 heures
Pipéracilline	Perfusion continue	4 g (obligatoire)	12-16 g / 24 heures
Méropénème	Perfusion prolongée	–	1-2 g toutes les 8h (sur 3 heures)
Vancomycine	Perfusion continue	20-25 mg/kg	20-25 mg/kg / 24h (à ajuster quotidiennement)

Le recours au Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) dès la 24ème heure est le seul et unique moyen de sécuriser l'antibiothérapie sous dialyse continue, permettant d'adapter la vitesse de perfusion au débit d'effluent réel de la machine.

Synthèse comparative de l'adaptation aux techniques de dialyse

Technique	Rythme	Effet sur l'antibiotique	Règle de prescription
Hémodialyse intermittente (HDI)	Séances courtes de 3-4 heures, un jour sur deux	Chute brutale et massive (40-80 %) des concentrations de bêta-lactamines, aminosides et vancomycine pendant la séance	Décaler impérativement les administrations : injecter les doses immédiatement après la fin de la séance. Réinjecter la dose d'entretien de vancomycine post-dialyse.
Épuration extrarénale continue (EERc :	Fonctionnement ininterrompu 24h/24	Élimination constante, stable et performante	Ne pas sur-réduire les doses d'entretien.

Technique	Rythme	Effet sur l'antibiotique	Règle de prescription
CVVH, CVVHD)	au lit du patient	(équivalente à une clairance rénale de 30-50 mL/min). Phénomène d'adsorption sur le filtre	Maintenir des posologies fortes, proches de la normale (ex : 4-6 g/jour de céfépime en perfusion continue). Éviter le sous-dosage fatal. Réaliser un STP précoce.

Partie pratique

Sommaire :

1. Introduction 1
2. Objectifs 3
3. Matériels et méthodes 4
4. Etudes épidémiologiques 6
    1.1. Répartition selon l'Âge 7
    1.2. Répartition selon le Sexe 8
    1.3. Répartition selon le Service d'origine 9
    1.4. Répartition selon le Motif d'admission 10
    1.5. Répartition selon le Score qSOFA 11
    1.6. Répartition selon le Taux de créatinémie à l'admission 12
    1.7. Répartition selon le Score KDIGO 13
    1.8. Répartition selon le Débit urinaire moyen 14
    1.9. Répartition selon le Site infectieux 15
    1.10. Mesures thérapeutiques à l'admission 16
    1.11. Nombre de Patients par classes d'antibiotiques 17
    1.12. Adaptation selon la classe d'antibiotiques 18
    1.13. Type d'adaptation posologique 19
    1.14. Recours à l'épuration extrarénale (EER) 20
    1.15. Adaptation posologique aux EER 21
    1.16. Évolution de la fonction rénale 22
    1.17. Évolution de la fonction rénale en fonction de l'adaptation posologique 23
    1.18. Fréquence des effets indésirables (EI) aux antibiotiques 24
    1.19. Durée de séjour 25
    1.20. Devenir du patient 26
5. Discussion 27
6. Conclusion 30
7. Annexe : fiche technique. 32
8. Bibliographie 33

1. Introduction :

En unité de réanimation, la prise en charge des patients critiques est une course contre la montre où le pronostic vital est constamment engagé. Parmi les motifs d'admission et les complications acquises les plus sévères, les infections graves et le choc septique occupent une place prépondérante. Face à ces agressions infectieuses, l'instauration immédiate d'une antibiothérapie efficace et adaptée constitue la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique. Il est cliniquement établi que chaque heure de retard dans l'administration des anti-infectieux majore de façon linéaire la morbi-mortalité de ces patients.

Cependant, l'optimisation de cette arme thérapeutique se heurte fréquemment à une défaillance viscérale majeure : l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Ce syndrome touche près de la moitié des patients hospitalisés en soins intensifs. En réanimation, l'IRA est le plus souvent multifactorielle, résultant de l'hypoperfusion tissulaire liée au choc, de la cascade inflammatoire systémique induite par le sepsis, ou encore de l'administration indispensable mais délétère de molécules néphrotoxiques.

Le rein étant la principale voie d'élimination de la majorité des molécules antimicrobiennes, toute altération de la fonction de filtration glomérulaire bouleverse profondément les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des médicaments. L'association d'une IRA et d'une antibiothérapie chez le patient critique crée alors un paradoxe médical d'une extrême complexité, exposant le clinicien à un double écueil :

- **Le risque de surdosage et de toxicité :** L'accumulation des molécules ou de leurs métabolites actifs majore le risque de toxicité systémique (neurologique, hématologique) et de néphrotoxicité secondaire. Ce phénomène est particulièrement redoutable pour les antibiotiques à index thérapeutique étroit, tels que les aminosides ou les glycopeptides.
- **Le risque de sous-dosage thérapeutique :** Par crainte légitime d'aggraver la fonction rénale, le clinicien peut être tenté de réduire drastiquement les posologies. Ce sous-dosage est tout aussi dramatique, car il conduit à l'échec clinique, à la persistance du sepsis et à l'émergence de bactéries hautement résistantes.

Cette équation est encore complexifiée par les modifications physiologiques propres au patient de réanimation, telles que l'augmentation du volume de distribution des molécules hydrosolubles liée à la fuite capillaire, ou le recours aux techniques d'épuration extrarénale continue (CRRT) qui filtrent les antibiotiques de manière très variable selon leur liaison protéique et leur liposolubilité.

Dès lors, la question centrale qui se pose en pratique quotidienne est la suivante : **comment adapter l'antibiothérapie en présence d'une insuffisance rénale aiguë afin d'offrir une prise en charge optimale au patient ?**

C’est précisément à cette interrogation majeure que tente de répondre notre travail. Nous nous proposons d'analyser l'impact de l'IRA sur le maniement des antibiotiques en réanimation, afin de définir les stratégies optimales d'ajustement posologique permettant de garantir l'efficacité clinique tout en minimisant le risque de toxicité.

2. Objectifs de l’étude :

Ce modeste travail consiste en une étude clinique, épidémiologique et pharmacologique de la gestion des antibiotiques chez les malades hospitalisés en réanimation atteints d'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui paraît intéressante dans la mesure où elle pourra contribuer à une meilleure optimisation des choix thérapeutiques dans notre service et ce par :

- **L'information et la sensibilisation** de l'équipe médicale sur les critères de classification internationaux (KDIGO) de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation, ainsi que sur l'importance cruciale d'une antibiothérapie probabiliste initiale rapide en situation d'urgence thérapeutique.
- **Mettre en relief les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** propres au patient critique (altérations de l'absorption, de la distribution avec le rôle de l'œdème et de l'hypoalbuminémie, du métabolisme et de l'élimination rénale), tout en intégrant les concepts de molécules temps-dépendantes ou concentration-dendantes pour un meilleur monitorage des doses.
- **Attirer l'attention sur les risques spécifiques** de toxicité cumulative (néphrotoxicité, neurotoxicité et ototoxicité) liés à l'utilisation des classes d'antibiotiques les plus fréquemment concernées en réanimation, notamment les bêta-lactamines, les aminosides, les glycopeptides, les fluoroquinolones et la colistine.
- **Préciser les modalités des adaptations posologiques** requises au quotidien, qu'elles soient basées sur l'estimation de la clairance de la créatininémie ou adaptées aux contraintes des méthodes d'épuration extrarénale intermittente ou continue, afin de guider au mieux l'ajustement thérapeutique secondaire selon la documentation microbiologique

3. Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur les patients hospitalisés pour insuffisance rénale aiguë et ayant reçu une antibiothérapie au service de réanimation médicale du CHU d'Annaba, sur une période de l'année 2025.

Cette étude porte sur l'exploitation des dossiers médicaux et du registre du service. Nous avons inclus tous les patients admis en réanimation présentant une insuffisance rénale aiguë, quelle qu'en soit l'étiologie, et ayant bénéficié d'une antibiothérapie au cours de leur séjour. Ont été exclus de cette étude les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique terminale déjà dialysés de façon chronique avant l'admission, ainsi que les dossiers incomplets ne permettant pas le recueil de l'ensemble des paramètres étudiés.

Au total, trente (30) patients ont été colligés et exploités dans le cadre de cette étude.

A partir de ces données, nous avons étudié cette population selon une fiche d'exploitation standardisée comportant les items suivants :

- Âge
- Sexe
- Service d'origine
- Motif d'admission en réanimation
- Score de gravité qSOFA à l'admission
- Taux de créatininémie à l'admission
- Stade de l'insuffisance rénale aiguë selon la classification KDIGO
- Débit urinaire moyen
- Site infectieux documenté ou suspecté

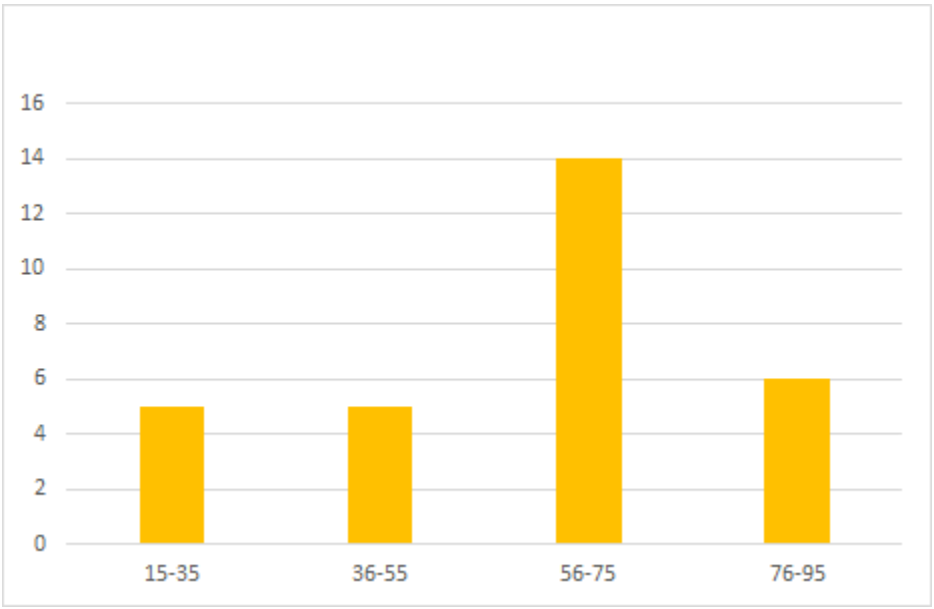
- Mesures thérapeutiques instaurées à l'admission (ventilation mécanique, drogues vasoactives, oxygénothérapie)
- Classe(s) d'antibiotique(s) prescrite(s)
- Adaptation ou non de la posologie des antibiotiques à la fonction rénale
- Type d'adaptation posologique réalisée (diminution de la dose, espacement des prises, dose de charge, arrêt, changement de molécule)
- Recours ou non à l'épuration extra-rénale
- Adaptation posologique spécifique aux techniques d'épuration extra-rénale
- Évolution de la fonction rénale au cours du séjour
- Évolution de la fonction rénale en fonction de l'adaptation posologique
- Survenue d'effets indésirables imputables aux antibiotiques
- Durée d'hospitalisation
- Devenir du patient (guérison/sortie, transfert, décès)

L'ensemble des données recueillies a été saisi et analysé à l'aide d'un tableur (Microsoft Excel), et exprimé en effectifs et en pourcentages pour les variables qualitatives étudiées.

4. Etudes épidémiologiques

1. Répartition selon l’Âge

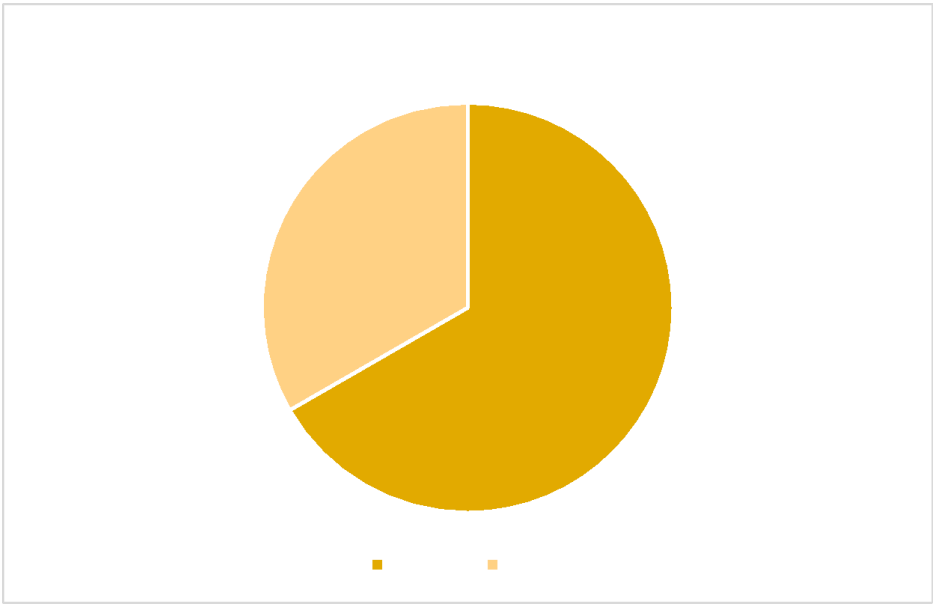
Âge	15-35	36-55	56-75	76-95
Effectif	5	5	14	6



Commentaire : Cette analyse met en évidence une prédominance des patients âgés de 56 à 75 ans (14 observations), suggérant que cette tranche d'âge constitue la population majoritaire prise en charge. Les classes d'âges extrêmes (15-35 et 36-55) sont représentées de manière équivalente, soulignant la diversité des profils cliniques rencontrés.

2. Répartition selon le Sexe

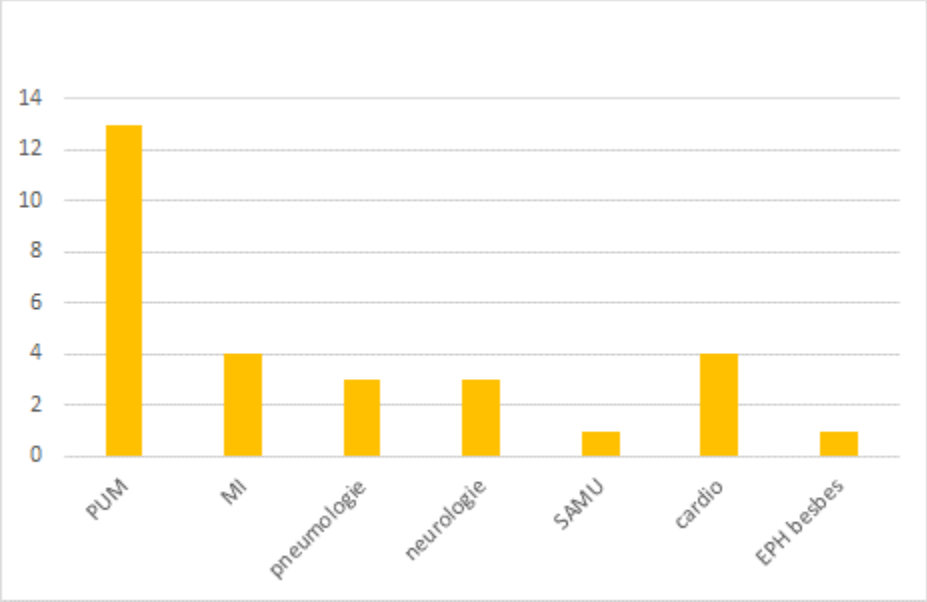
Sexe	Homme	Femme
Effectif	20	10



Commentaire : La cohorte étudiée présente une nette prédominance masculine, avec 20 patients de sexe masculin contre 10 de sexe féminin. Ce ratio de 2:1 pourrait refléter une incidence plus élevée des comorbidités rénales ou des facteurs de risque infectieux chez les hommes au sein de la population source.

3. Répartition selon le Service d'origine

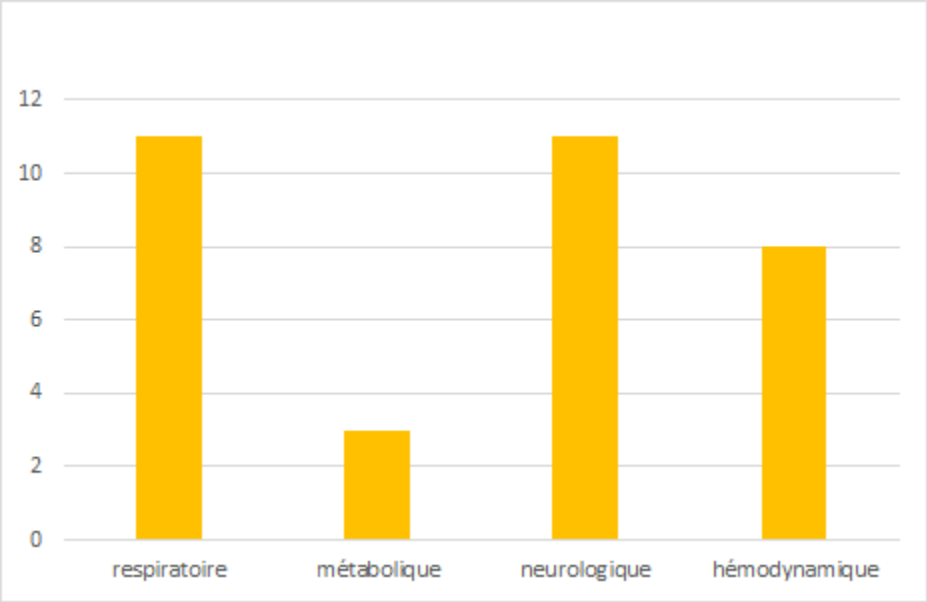
Service	PUM	MI	Pneumologie	Neurologie	SAMU	Cardio	EPH Besbes
Effectif	13	4	3	3	1	4	1



Commentaire : Le service PUM constitue la provenance principale des patients admis en réanimation (13 cas), suivi par les services de médecine interne et de cardiologie. Cette concentration indique une orientation privilégiée depuis les services d'urgence ou de médecine aiguë.

4. Répartition selon le Motif d'admission

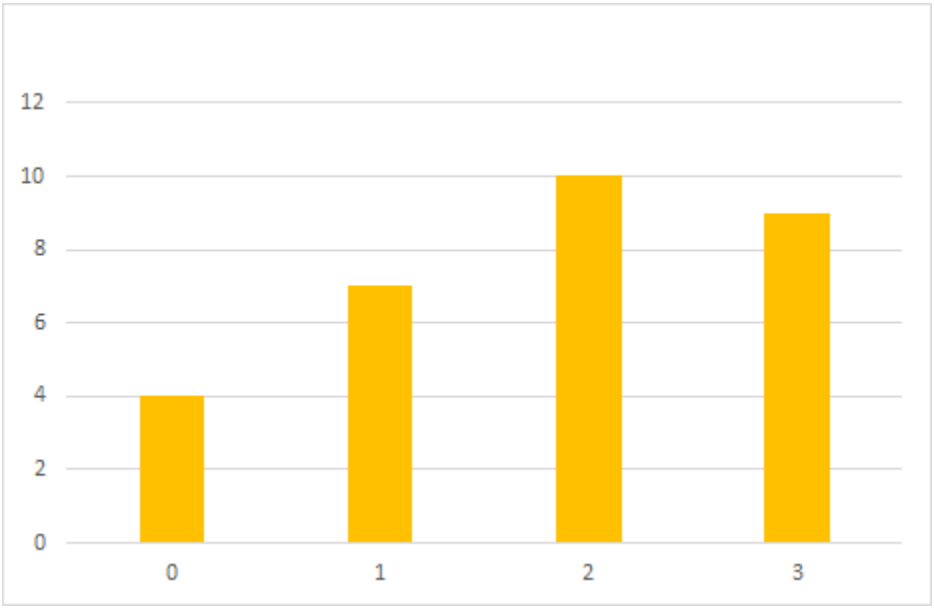
Motif	Respiratoire	Métabolique	Neurologique	Hémodynamique
Effectif	11	3	11	8



Commentaire : Les motifs d'admission sont dominés par les atteintes respiratoires et neurologiques, comptabilisant chacune 11 cas. Ces deux causes représentent les principales indications d'admission en soins intensifs pour cette population, nécessitant une surveillance accrue des fonctions vitales.

5. Répartition selon le Score qSOFA

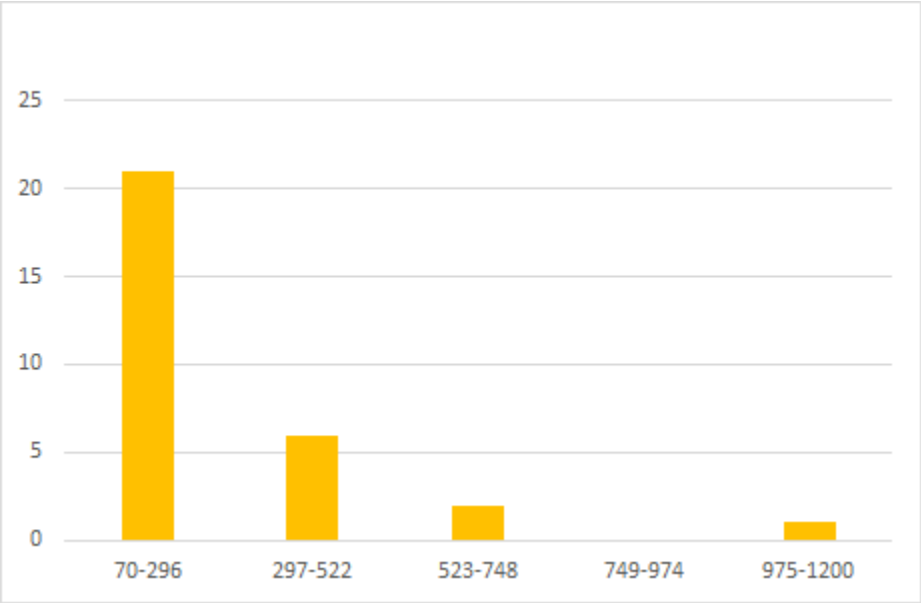
Score qSOFA	0	1	2	3
Effectif	4	7	10	9



Commentaire : La répartition des scores qSOFA montre une concentration importante des patients avec des scores de 2 (10 cas) et 3 (9 cas). Ces données témoignent de la gravité de l'état septique des patients admis, nécessitant une prise en charge thérapeutique rapide.

6. Répartition selon le Taux de créatinémie à l'admission

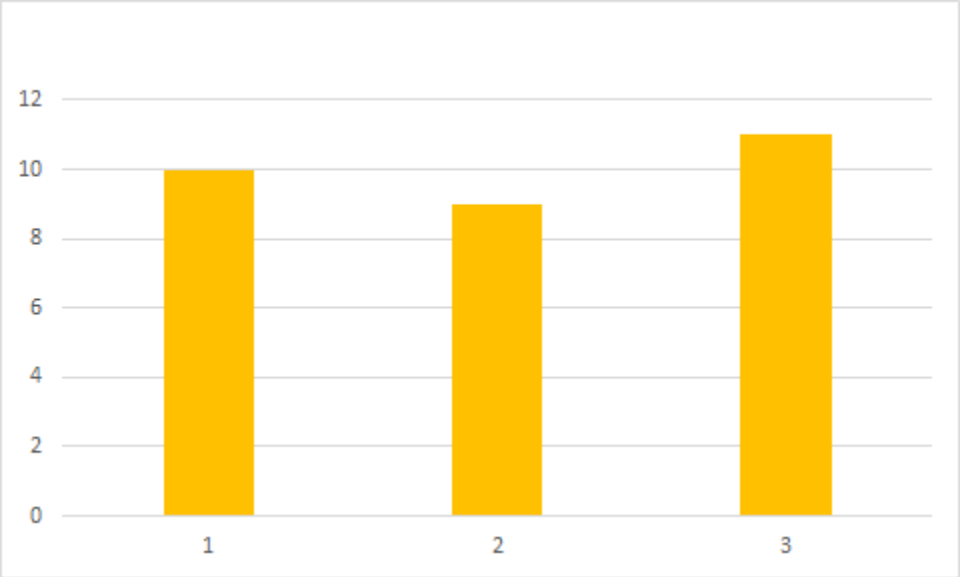
Taux (µmol/L)	70-296	297-522	523-748	749-974	975-1200
Effectif	21	6	2	0	1



Commentaire : Une majorité de patients (21 cas) présente une créatinémie initiale modérée (70-296 µmol/L). Toutefois, la présence de cas avec des taux supérieurs témoigne de la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë chez certains patients admis.

7. Répartition selon le Score KDIGO

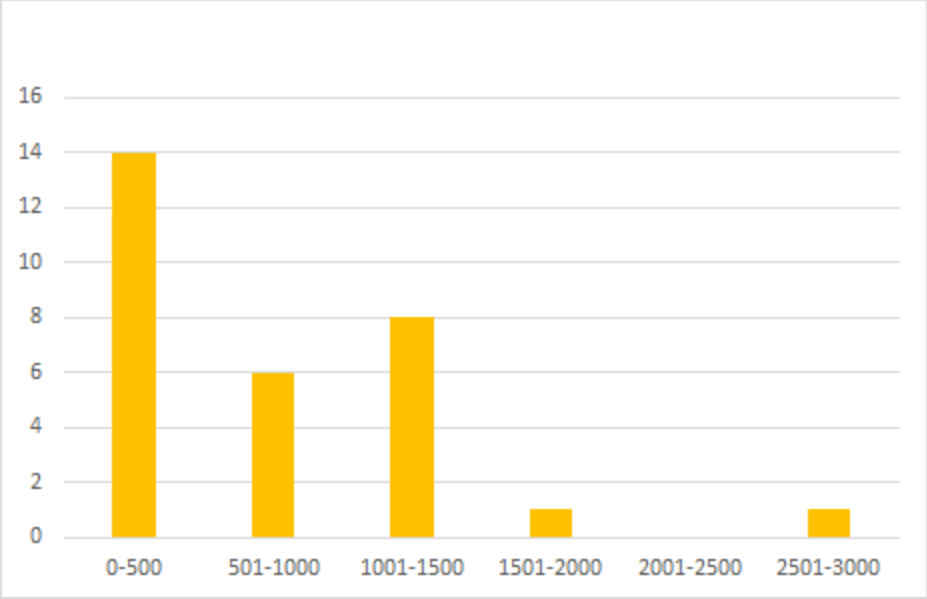
Score KDIGO	1	2	3
Effectif	10	9	11



Commentaire : Les scores KDIGO sont relativement bien répartis sur les trois stades, avec une légère prédominance du stade 3 (11 cas). Cela indique une hétérogénéité dans la gravité de l'atteinte rénale au sein de la cohorte.

8. Répartition selon le Débit urinaire moyen

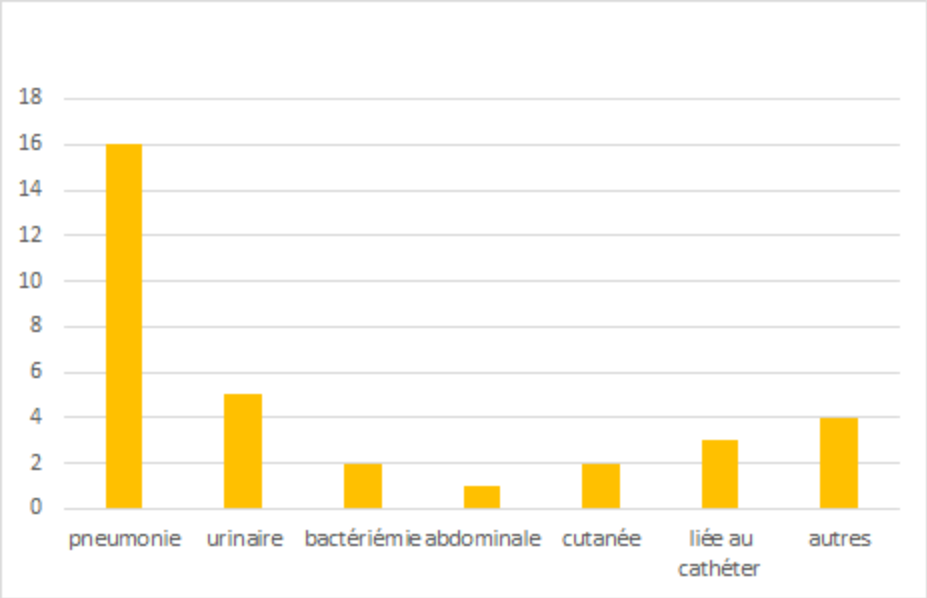
Débit (mL/24h)	0-500	501-1000	1001-1500	1501-2000	2001-2500	2501-3000
Effectif	14	6	8	1	0	1



Commentaire : Le débit urinaire est majoritairement faible, avec 14 patients présentant une diurèse comprise entre 0 et 500 mL, reflétant une atteinte de la fonction excrétrice rénale souvent associée à l'état de choc ou à l'insuffisance rénale aiguë.

9. Répartition selon le Site infectieux

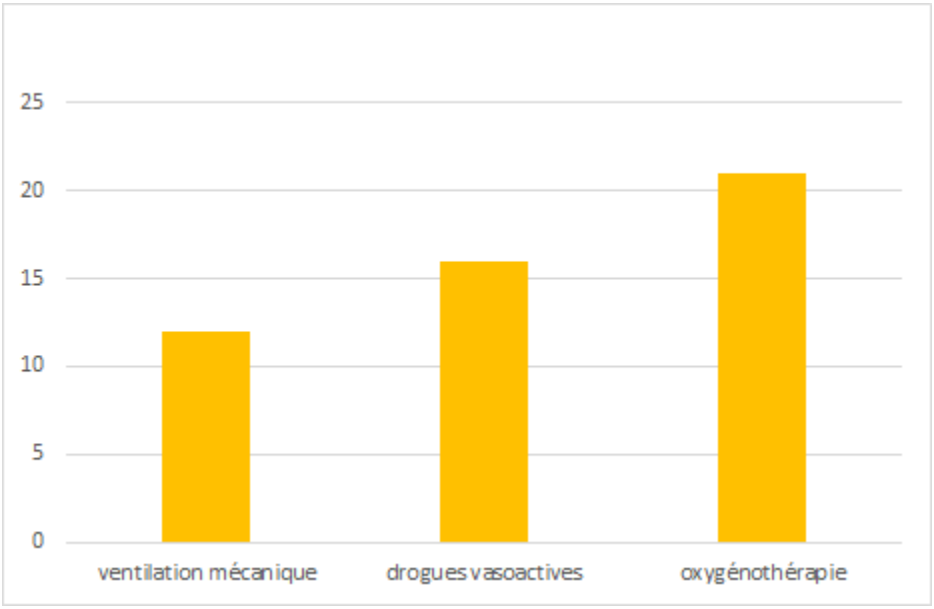
Site	Pneumonie	Urinaire	Bactériémie	Abdominale	Cutanée	Cathéter	Autres
Effectif	16	5	2	1	2	3	4



Commentaire : La pneumonie constitue le premier foyer infectieux (16 cas), confirmant le rôle majeur des infections respiratoires dans la décompensation des patients insuffisants rénaux en réanimation.

10. Mesures thérapeutiques à l'admission

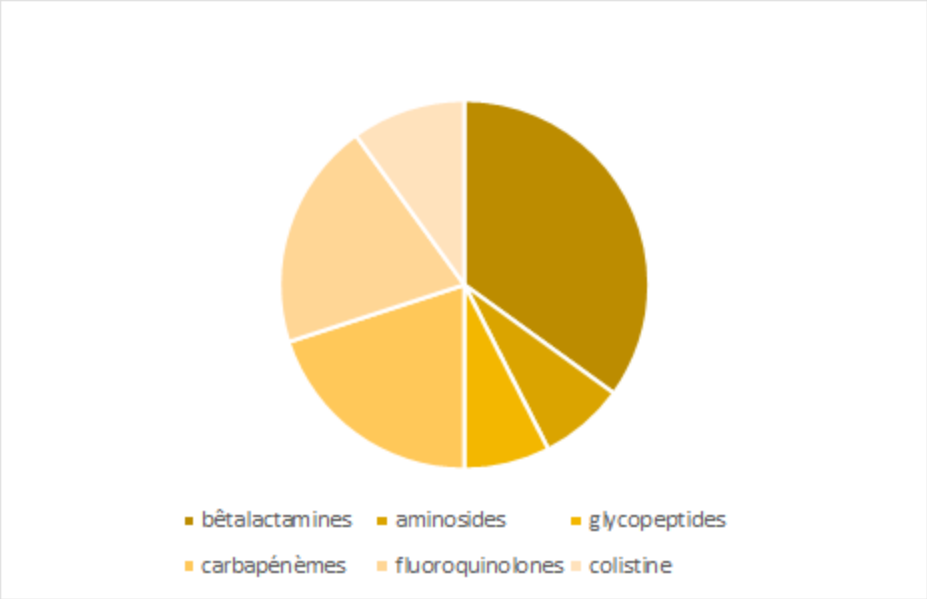
Mesure	Ventilation mécanique	Drogues vasoactives	Oxygénothérapie
Effectif	12	16	21



Commentaire : La prise en charge thérapeutique initiale est marquée par une fréquence élevée d'oxygénothérapie (21 cas) et de recours aux drogues vasoactives (16 cas), illustrant la nécessité de stabiliser les défaillances hémodynamiques et respiratoires dès l'admission.

11. Nombre de Patients par classes d'antibiotiques

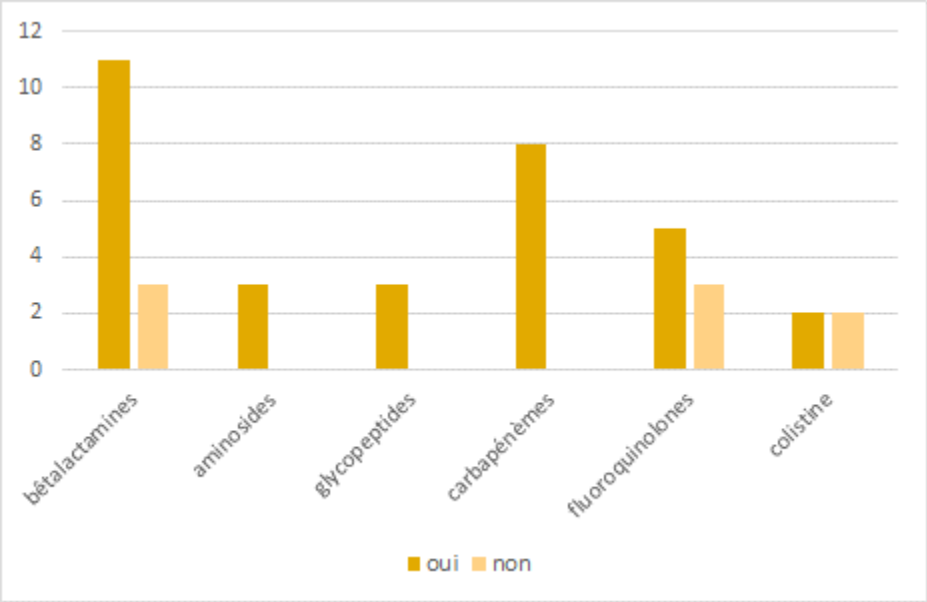
Classe	Bêtalactamines	Aminosides	Glycopeptides	Carbapénèmes	Fluoroquinolones	Colistine
Effectif	14	3	3	8	8	4



Commentaire : Les bêtalactamines restent la classe d'antibiotiques la plus largement prescrite (14 cas), suivies par les carbapénèmes et les fluoroquinolones (8 cas chacun), reflétant les choix empiriques classiques en réanimation.

12. Adaptation selon la classe d’antibiotiques

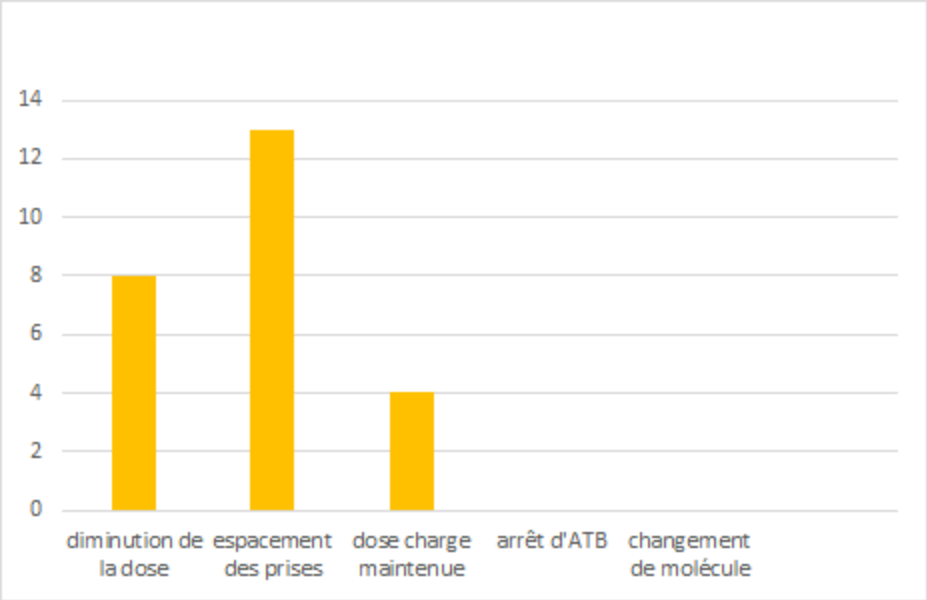
Adaptation	Bêtalactamines	Aminosides	Glycopeptides	Carbapénèmes	Fluoroquinolones	Colistine
Oui	11	3	3	8	5	2
Non	3	0	0	0	3	2



Commentaire : Le taux d'adaptation posologique est particulièrement élevé pour les bêtalactamines et les carbapénèmes, soulignant la vigilance nécessaire concernant l'ajustement thérapeutique en fonction de la fonction rénale chez ces patients.

13. Type d'adaptation posologique

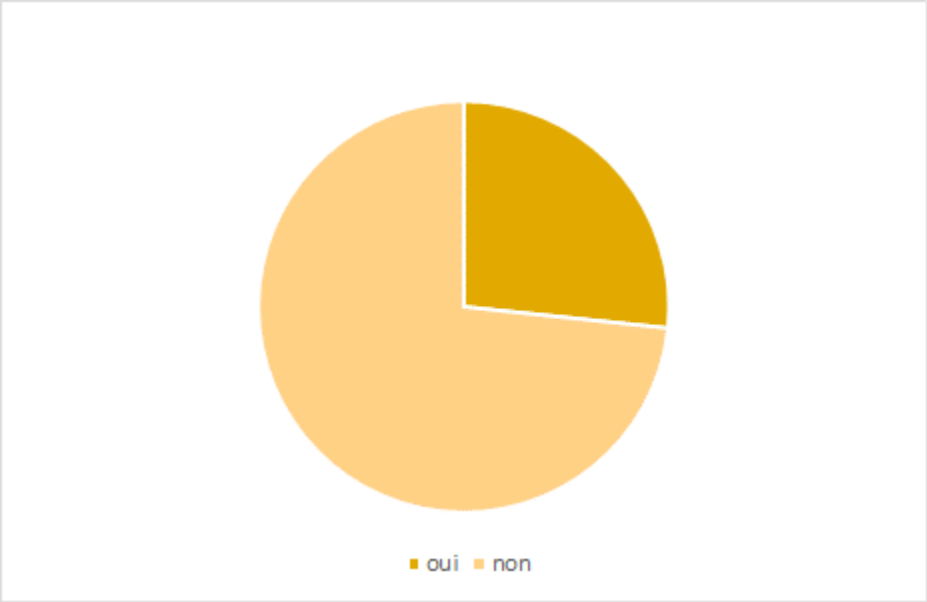
Type	Diminution dose	Espacement prises	Dose charge	Arrêt	Changement
Effectif	8	13	4	0	0



Commentaire : L'espacement des prises (13 cas) et la diminution de la dose (8 cas) sont les deux modalités privilégiées d'adaptation thérapeutique. Ces approches permettent d'optimiser la pharmacocinétique des antibiotiques tout en limitant les risques de toxicité.

14. Recours à l'épuration extrarénale (EER)

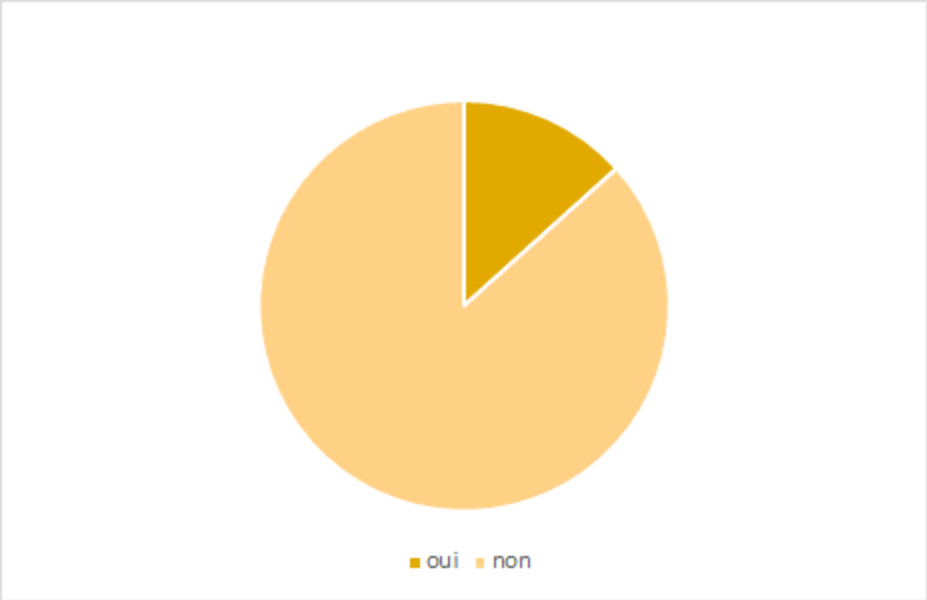
EER	Oui	Non
Effectif	8	22



Commentaire : Le recours à l'épuration extrarénale a été nécessaire pour 8 patients sur 30, indiquant que la majorité des patients a pu être gérée par un traitement conservateur ou un ajustement posologique.

15. Adaptation posologique aux EER

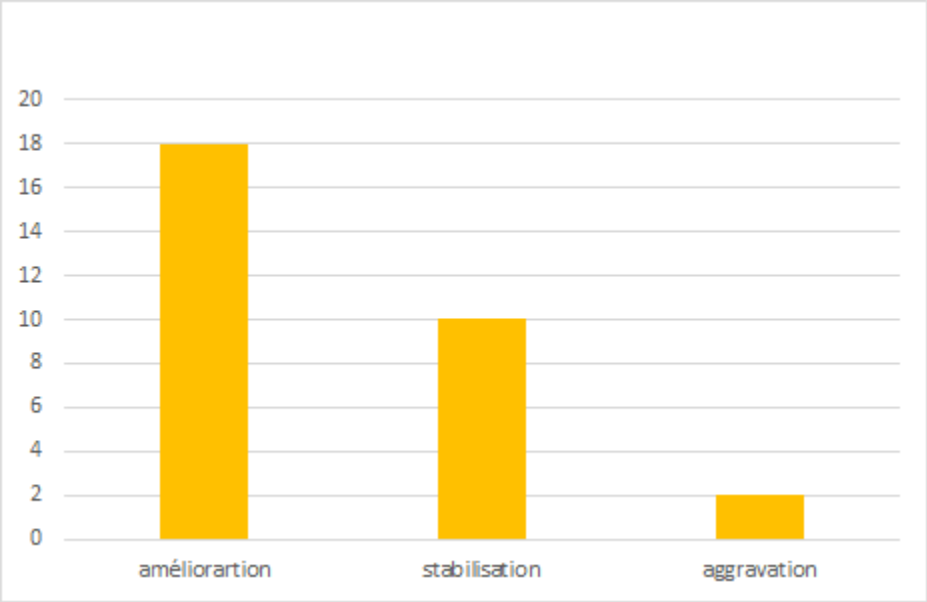
Adaptation	Oui	Non
Effectif	4	26



Commentaire : Seulement 4 patients ont bénéficié d'une adaptation posologique spécifique liée à l'épuration extrarénale, ce qui peut soulever la question de la sous-adaptation chez les patients sous EER.

16. Évolution de la fonction rénale

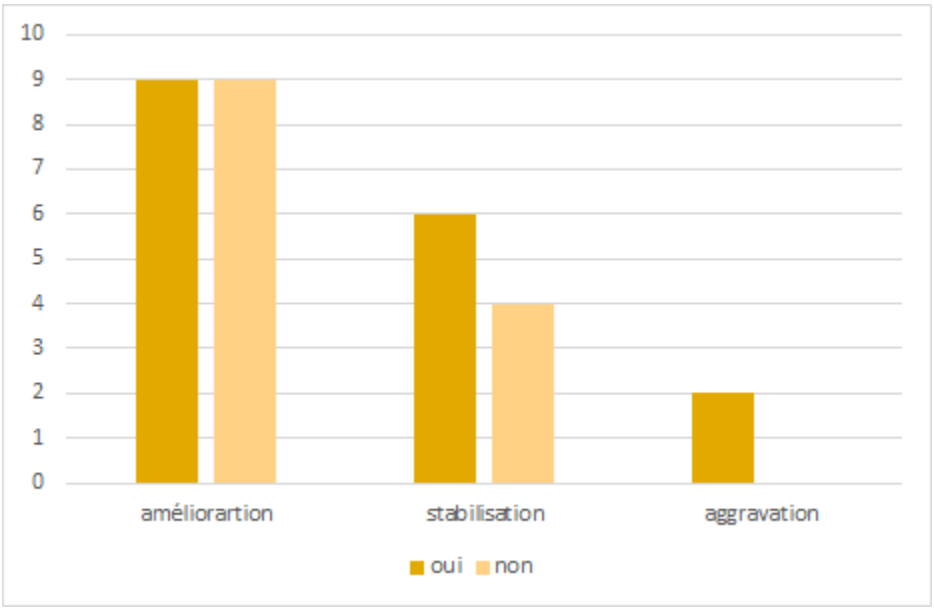
Évolution	Amélioration	Stabilisation	Aggravation
Effectif	18	10	2



Commentaire : L'évolution de la fonction rénale est globalement positive, avec 18 cas d'amélioration et 10 de stabilisation, traduisant une efficacité globale de la prise en charge initiale.

17. Évolution de la fonction rénale en fonction de l’adaptation posologique

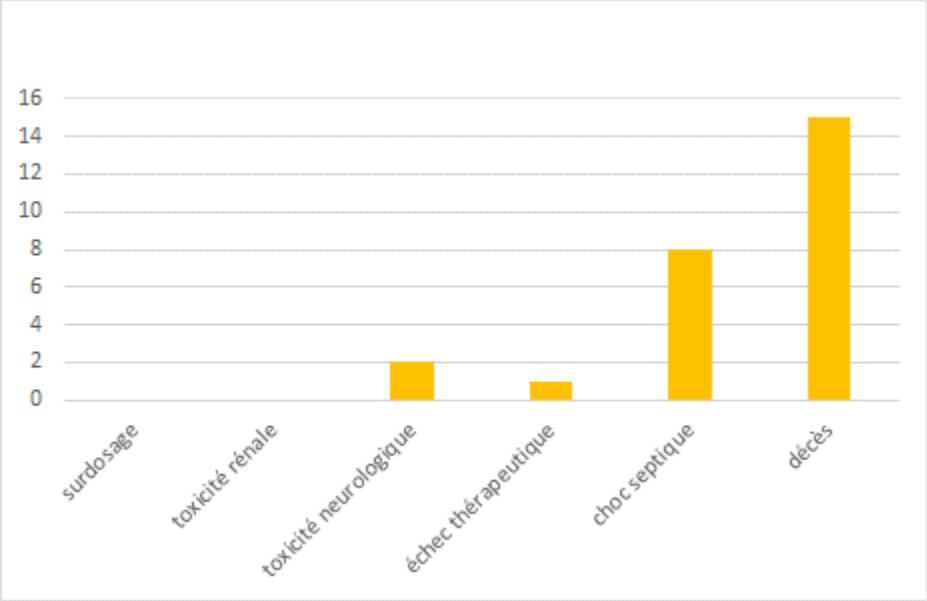
Évolution	Amélioration	Stabilisation	Aggravation
Adaptation Oui	9	6	2
Adaptation Non	9	4	0



Commentaire : Une analyse comparative montre que les patients bénéficiant d'une adaptation posologique présentent des taux d'amélioration de la fonction rénale similaires à ceux sans adaptation, suggérant que d'autres facteurs cliniques influencent également le pronostic rénal.

18. Fréquence des effets indésirables (EI) aux antibiotiques

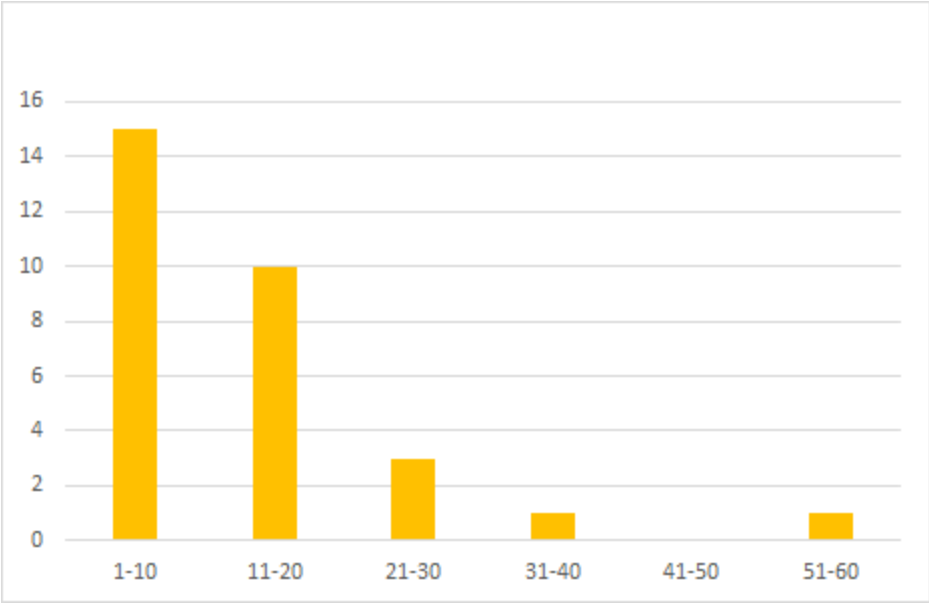
EI	Surdosage	Toxicité rénale	Toxicité neuro	Échec théo	Choc septique	Décès
Effectif	0	0	2	1	8	15



Commentaire : Les données concernant les effets indésirables sont marquées par une prévalence élevée de mortalité (15 cas) et de choc septique (8 cas). Ces chiffres soulignent la fragilité extrême de la population incluse.

19. Durée de séjour

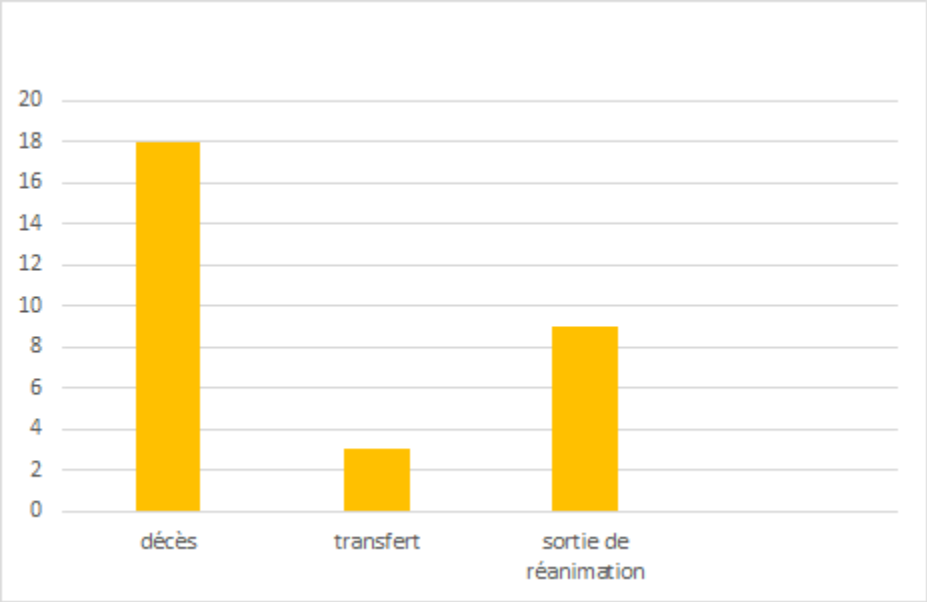
Durée (jours)	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60
Effectif	15	10	3	1	0	1



Commentaire : La durée de séjour est majoritairement courte (1-10 jours pour 15 patients), témoignant d'une évolution rapide des pathologies, qu'elle soit favorable ou fatale.

20. Devenir du patient

Devenir	Décès	Transfert	Sortie
Effectif	18	3	9



Commentaire : Le devenir des patients est marqué par un taux de mortalité significatif de 18 cas, reflétant la gravité des comorbidités associées à l'insuffisance rénale en contexte de réanimation.

5. Discussion :

Il est hasardeux de tirer des conclusions définitives à partir d'une série d'observation aussi restreinte. Une étude prospective, multicentrique, avec un suivi pharmacocinétique standardisé, permettrait de mieux préciser l'impact réel de l'adaptation posologique des antibiotiques sur le pronostic rénal des patients de réanimation. Notre travail appelle cependant les commentaires suivants :

- **La tranche d'âge de 56 à 75 ans est la plus représentée** (14 cas sur 30), traduisant la vulnérabilité rénale accrue liée au vieillissement physiologique et à l'accumulation des comorbidités. Les âges extrêmes (15-35 ans et 76-95 ans) restent plus marginalement représentés.
- **Une nette prédominance masculine est observée** avec un sex-ratio de 2 pour 1 (20 hommes pour 10 femmes).
- **Le service de provenance principal est le PUM** (13 cas sur 30), confirmant l'origine essentiellement polyvalente et urgente des patients admis en réanimation pour IRA, loin devant la médecine interne et la cardiologie.
- **Les motifs d'admission sont dominés à parts égales par les atteintes respiratoires et neurologiques** (11 cas chacune), suivies par les défaillances hémodynamiques (8 cas) et, plus rarement, métaboliques (3 cas).
- **La sévérité initiale est importante** avec un score qSOFA supérieur ou égal à 2 chez 19 patients sur 30 (soit environ 63 %), traduisant un tableau septique grave dès l'admission.
- **La créatininémie initiale est modérée chez la majorité des patients** (21 cas entre 70 et 296 µmol/L), mais des formes plus sévères, avec des taux dépassant 975 µmol/L, ont également été observées, illustrant l'hétérogénéité de gravité de l'atteinte rénale à l'admission.
- **Le stade KDIGO 3 est le plus fréquent** (11 cas), suivi de près par les stades 1 et 2 (10 et 9 cas respectivement), les trois stades étant en définitive assez également répartis au sein de la cohorte.

- **L'oligurie est fréquente** puisque 14 patients présentent une diurèse inférieure à 500 mL sur 24 heures, reflétant l'atteinte fonctionnelle rénale souvent associée à l'état de choc.
- **La pneumonie constitue le premier foyer infectieux** (16 cas sur 30), confirmant le rôle prépondérant des infections respiratoires dans la genèse du sepsis et de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation, loin devant les foyers urinaires (5 cas) et sur cathéter (3 cas).
- **Les bêta-lactamines demeurent la classe d'antibiotiques la plus largement prescrite** (14 cas), suivies des carbapénèmes et des fluoroquinolones (8 cas chacun), ce qui reflète les habitudes de prescription probabiliste classiquement admises en réanimation.
- **Le taux d'adaptation posologique est particulièrement élevé pour les bêta-lactamines et les carbapénèmes** (adaptation réalisée dans la totalité des cas traités par ces molécules), traduisant une sensibilisation satisfaisante de l'équipe à l'ajustement thérapeutique en fonction de la fonction rénale.
- **L'espacement des prises est la modalité d'adaptation la plus utilisée** (13 cas), devant la diminution de la dose unitaire (8 cas) ; les doses de charge ont été maintenues chez 4 patients, conformément aux recommandations visant à préserver l'efficacité thérapeutique initiale malgré l'IRA.
- **Le recours à l'épuration extra-rénale a concerné 8 patients sur 30** (soit 27 %) ; parmi eux, seuls 4 ont bénéficié d'une adaptation posologique spécifiquement liée à la technique d'épuration, ce qui pose la question d'une possible sous-adaptation thérapeutique chez les patients sous EER.
- **L'évolution de la fonction rénale est globalement favorable** (18 améliorations et 10 stabilisations pour seulement 2 aggravations), sans différence notable entre les patients ayant bénéficié d'une adaptation posologique et les autres, ce qui suggère que le pronostic rénal dépend également d'autres facteurs cliniques tels que l'état hémodynamique initial, la précocité de la prise en charge ou les comorbidités associées.
- **Les effets indésirables directement imputables aux antibiotiques restent rares** (2 cas de toxicité neurologique, aucun cas de toxicité rénale ni de surdosage rapporté), alors que la mortalité (15 cas) et le choc septique (8 cas) dominent largement le tableau des

complications, traduisant davantage la sévérité du terrain septique que l'iatrogénie médicamenteuse.

- **La durée de séjour est courte pour la majorité des patients** (15 cas entre 1 et 10 jours), reflet d'une évolution rapide, qu'elle soit favorable ou fatale.
- **Le devenir des patients est marqué par une mortalité élevée** (18 cas sur 30, soit 60 %), confirmant la gravité du pronostic lorsque l'insuffisance rénale aiguë survient dans un contexte septique en réanimation.

6. Conclusion :

Il est nécessaire de mettre en œuvre des moyens d'optimisation thérapeutique efficaces en réanimation, où les antibiotiques représentent la meilleure arme actuellement, mais ceux-ci deviennent dangereux entre les mains de praticiens confrontés à des modifications pharmacocinétiques complexes et inédites.

Malgré les recommandations relativement claires sur les adaptations posologiques classiques, ces produits chimiques sont manipulés, prescrits et ajustés sans protocoles formels et standardisés face aux défaillances d'organes.

Ces constatations montrent que les services de soins intensifs sont actuellement confrontés à une problématique clinique majeure. On peut parler sans risque de dramatiser, de péril « d'instabilité pharmacocinétique » qui vient s'ajouter aux autres fléaux traditionnels de la réanimation : le choc septique, les défaillances multiviscérales et l'insuffisance rénale aiguë précoce.

Il n'est cependant pas question, du moins pour le moment, de se passer de l'emploi de ces anti-infectieux dont les bienfaits sont incontestables dans le domaine du contrôle des foyers infectieux graves. Il faut néanmoins que les autorités sanitaires et hospitalières prennent conscience qu'il s'agit là de produits hautement toxiques par définition puisqu'ils peuvent par la même occasion induire des néphrotoxicités sévères ou des sous-dosages critiques chez l'homme. L'effort doit porter non seulement sur l'instauration d'une réglementation rigoureuse visant à encadrer l'ajustement des doses selon la fonction rénale résiduelle, mais également sur la formation des prescripteurs aux subtilités de l'épuration extrarénale (EER) afin de limiter sinon d'enrayer complètement les échecs thérapeutiques provoqués par ces décalages posologiques.

Aussi, un effort dans la formation continue du personnel médical doit être entrepris pour prévenir et traiter ces anomalies cinétiques dans des unités de réanimation qu'il faut doter de techniques de suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ou dans les autres établissements de soins qui doivent pouvoir disposer de dosages plasmatiques en temps réel afin de mieux prendre en charge ces malades.

En plus, faudra-t-il intégrer des protocoles spécifiques de dosage dans les services hospitaliers qui doivent disposer d'une documentation actualisée et constamment tenue à jour de ces molécules, et de leurs propriétés d'épuration.

Ces services doivent en outre assurer en permanence des évaluations cliniques sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance rénale induite ou compliquée, de pratiquer des enquêtes épidémiologiques et promouvoir des recherches de pharmacovigilance pratiques et aussi de fournir les renseignements rapides à toutes autorités compétentes sur l'efficacité ou la toxicité de tel ou tel protocole.

Enfin, notons la nécessité de la collaboration, auprès du médecin réanimateur, d'un pharmacologue clinicien et d'un biologiste, qui doivent être à proximité de l'unité de soins intensifs et prendre ultérieurement le suivi cinétique de ces patients dont la trajectoire évolutive est nettement prédominante.

Ces mesures ainsi prises, nous pourrions alors contrôler, voir, éradiquer ce « péril iatrogène et d'échec thérapeutique » et promouvoir notre pratique de soins critiques vers de nouveaux horizons, tout en préservant l'intégrité et la fonction rénale de l'homme

7. Annexe :

1. Identification du patient	Numéro du dossier												
	- Initiales du patient												
	- Âge												
	- Sexe												
	☐ Homme												
	☐ Femme												
	Date d'admission en réanimation												
	- Date de sortie												
	- Durée de séjour en réanimation												
	- Service d'origine												
	- Motif d'admission en réanimation détresse :												
	- Diagnostic retenu												
2. Antécédents et comorbidités	Hypertension artérielle												
	Diabète												
	Insuffisance cardiaque												
	Insuffisance rénale chronique												
	Hépatopathie chronique												
	Cancer												
	Immunodépression												
	Autres : ……												
	Antécédents chirurgicaux Si oui préciser												
3. Données cliniques à l'admission	Para mètres hémo dynamiques	PAS /PAD											
		- PAM :											
		- FC :											
		- Température :											
		- Saturation en oxygène :											
	Support théra	Ventilation mécanique											

	peut ique	Drogues vasoactives										
		Oxygénothérapie										
		Épuration extrarénale										
	Scores de gravité	SOFA										
4. Données biologiques	Fonction rénale	Créatinine à l'admission :										
		Créatinine maximale :										
		Urée :										
		Débit urinaire/24 h :										
		Clairance estimée :										
		Stade KDIGO :										
		Stade 1										
		Stade 2										
		Stade 3										
	Ionogramme sanguin	Sodium										
		Potassium										
		Chlorures										
		Bicarbonates										
	Gaz du sang	pH										
		Lactates										
	Paramètres inflammatoires	CRP										
		Procalcitonine										
		Leucocytes										
5. Données infectieuses	Type d'infection	Pneumonie										
		Infection urinaire										
		Bactériémie										
		Infection abdominale										
		Infection cutanée										
		Infection liée au cathéter										

		Autres : ……										
	Documentation microbiologique	Hémocultures :										
		- ECBU :										
		- Prélèvements respiratoires :										
		-LCR										
		- Germe identifié :										
		- Bactérie multirésistante : Oui Non										
6. Antibiothérapie prescrite	Bêtalactamines	molécule										
		Antibiotique mg/kg ou dose										
		Fréquence|									
		Voie d'administration										
		Durée										
		Adaptation posologique										
	Aminosides	molécule										
		Antibiotique mg/kg ou dose										
		Fréquence|									
		Voie d'administration										
		Durée										
		Adaptation posologique										
	Glycopeptides	molécule										
		Antibiotique mg/kg ou dose										
		Fréquence|									

		Voie d'administration										
		Durée										
		Adaptation posologique										
	Carbapénèmes	molécule										
		Antibiotique mg/kg ou dose										
		Fréquence|									
		Voie d'administration										
		Durée										
		Adaptation posologique										
	Fluoroquinolones	molécule										
		Antibiotique mg/kg ou dose										
		Fréquence|									
		Voie d'administration										
		Durée										
		Adaptation posologique										
	Colistine	molécule										
		Antibiotique mg/kg ou dose										
		Fréquence|									
		Voie d'administration										
		Durée										
		Adaptation posologique										
7. Type de prescription	Probabiliste											
	Documentée											
8. Adaptation	Adaptation réalisée	Clairance rénale										

posologique	selon :	Stade KDIGO										
		Épuration extrarénale										
		Monitorage pharmacologique										
		Recommandations SFAR/SRLF										
		Aucune adaptation										
	Type d'adaptation	Diminution de dose										
		Espacement des prises										
		Dose de charge maintenue										
		Arrêt d'un antibiotique										
		Changement de molécule										
9. Épuration extrarénale	Non											
	Hémodialyse intermittente											
	Hémofiltration continue											
	Adaptation antibiotique liée à l'épuration	oui										
		Non										
10. Évolution clinique	Évolution de la fonction rénale	Amélioration										
		Stabilisation										
		Aggravation										
	Complications	Surdosage antibiotique										
		Toxicité rénale										
		Toxicité neurologique										
		Échec thérapeutique										
		Choc septique										
		Décès										

11. Devenir du Patient	Sortie de réanimation										
	Transfert										
	Décès										
12. Critère de jugement principal	Conformité de l'adaptation posologique des antibiotiques chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë en réanimation										
13. Critère de jugements secondaires	Fréquence des adaptations posologiques Incidence des surdosages antibiotiques Évolution de la fonction rénale Durée de séjour en réanimation Mortalité en réanimation Nécessité d'épuration extrarénale Fréquence des effets indésirables liés aux antibiotiques										

8. Bibliographie :

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e1143.

2. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) workgroup. Nat Rev Nephrol. 2023;19:401-417.

3. World Health Organization. Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps and Future Directions. Genève : OMS; 2020. ISBN 9789240010789.

4. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review. Intensive Care Med. 2021;47:835-850.

5. Chaïbi K, et al. Devenir rénal à long terme après insuffisance rénale aiguë sévère en réanimation : la cohorte SALTO. Ann Intensive Care. 2023.

6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8:R204-212.

7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11:R31.

8. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138.

9. Revue systématique des recommandations de pratique clinique (CPG) sur l'insuffisance rénale aiguë. BMC Nephrology. 2025.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2026 AKI and AKD Clinical Practice Guideline (projet en consultation publique). kdigo.org; 2025.

11. Machado MN, et al. Insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque : facteurs de risque

et pronostic selon la classification KDIGO. PLoS ONE. 2014.

12. Mécanismes de mort cellulaire tubulaire au cours de l'insuffisance rénale aiguë. Cell Death Discovery. 2024 ; American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2023.

13. StatPearls [Internet]. Acute Tubular Necrosis. Treasure Island : StatPearls Publishing; 2025 ; Mechanisms and Models of Kidney Tubular Necrosis. J Am Soc Nephrol. 2022.

14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.

15. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395:200-211.

16. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2021 : estimations de la mortalité liée au sepsis. Seattle : IHME; 2024.

17. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. Kidney Int. 2017;91:45-60.

18. Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Drug-induced nephrotoxicity in critically ill patients. Kidney Int Rep. 2023;8(11):2211-2225.

19. Bhavnani SM, et al. Analyse de disproportionnalité des signaux de néphrotoxicité des antibiotiques parentéraux à partir de la base FAERS, 2010-2023. Open Forum Infect Dis. 2025.

20. Laukkanen O, et al. Pression artérielle moyenne et progression de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient de réanimation en sepsis sévère : l'étude FINNAKI. Crit Care. 2014.

21. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(5):509-518.

22. Roberts JA, et al. Hypoalbuminémie et pharmacocinétique des antibiotiques chez le patient critique : implications cliniques. J Intensive Med. 2024.

23. Pellegrino D, et al. Impact of hypoalbuminemia on antibiotic dosing in critically ill patients: a narrative review. Antibiotics (Basel). 2023;12(3):475.

24. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, et al. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation. Recommandations formalisées d'experts communes SFAR-SRLF, en

collaboration avec le GFRUP et la SFN. Anesth Reanim. 2016;2:184-205.

25. Klouche K, Sandapa D, Barrau H, Jonquet O. Insuffisance rénale aiguë en réanimation — Prévention et traitement. Réanimation. 2011;20(Suppl 2):S552-S559.

26. Conférence d'experts commune SFAR-SRLF. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Ann Fr Anesth Reanim. 2004;23:1020-1026.

27. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(11):835-864.

28. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by l'ACCP, l'ESCMID, l'IDSA, l'ISAP, la SCCM et la SIDP. Pharmacotherapy. 2019;39(1):10-39.

29. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clin Infect Dis. 2014;58(8):1072-1083.

30. Li L, Li X, Xia Y, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy. Front Pharmacol. 2020;11:786.

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et grave chez le patient de réanimation, dont l'incidence est estimée entre 30 et 60 % selon les séries. Elle bouleverse profondément la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antibiotiques, exposant le patient à un double risque thérapeutique.
Notre travail comporte une revue de la littérature consacrée à l'épidémiologie et à la physiopathologie de l'IRA en réanimation, ainsi qu'aux modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qu'elle induit sur les antibiotiques utilisés en réanimation. Elle est complétée par une étude rétrospective portant sur 30 patients hospitalisés.
L'âge moyen des patients se situe dans la tranche de 56 à 75 ans, avec une prédominance masculine. Le tableau clinique est marqué par une gravité initiale importante, un score qSOFA supérieur ou égal à 2 étant retrouvé chez près des deux tiers des patients, et un stade KDIGO 3 prédominant. La pneumonie constitue le premier foyer infectieux, et les bêta-lactamines représentent la classe d'antibiotiques la plus largement prescrite. Une adaptation posologique a été réalisée chez la quasi-totalité des patients traités par bêta-lactamines et carbapénèmes, principalement par espacement des prises. Le recours à l'épuration extra-rénale a concerné 27 % des patients, mais seule une minorité d'entre eux a bénéficié d'une adaptation posologique spécifique à cette technique, exposant à un risque de sous-dosage thérapeutique. La mortalité reste élevée, avoisinant 60 %, reflet de la lourdeur du terrain septique associé à l'IRA.
Ce travail souligne l'intérêt d'une adaptation posologique rigoureuse, fondée sur la fonction rénale résiduelle et sur la technique d'épuration extra-rénale éventuellement utilisée, ainsi que l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique pour sécuriser l'antibiothérapie et améliorer le pronostic des patients.