

I

Infection et antibiothérapie chez l'insuffisant rénal chronique

Docteur M. MACARIO, Médecin anesthésiste - Institut Arnault TZANCK - ST LAURENT DU VAR

INTRODUCTION

Les infections bactériennes sont la deuxième cause de **mortalité** et source importante de **morbidité**.

Le rôle de l'insuffisance rénale chronique dans la prédisposition aux infections est difficile à établir.

La déficience immunitaire a été souvent évoquée, mais l'infection est habituellement induite par des **germes ordinaires** et non par des microbes opportunistes.

De plus, elles sont souvent en rapport avec la procédure de dialyse.

Les carences nutritionnelles et l'administration de transfusions sanguines interviennent aussi dans les perturbations immunitaires.

ÉPIDEMIOLOGIE

Fréquence :

1972 = Incidence de 6,5 épisodes/100 mois-patient

1989 = Incidence de 4,5 épisodes/100 mois-patient

1990 = Incidence de 4,4 épisodes/100 mois-patient

Gravité

Mortalité : Populations différentes d'une étude à l'autre

11,7 % - 37,7 %

en 1990 = 3,2 %

Morbidité : nombre et durée d'hospitalisation.

Les hospitalisations sont plus longues.

Prédisposition de certains patients aux infections récidivantes.

Incidence des septicémies

0,8 à 1,6 épisodes/100 mois-patient, variable avec la pratique systématique ou non des hémocultures.

Au cours des épisodes fébriles et au cours d'infections locales de l'abord vasculaire.

Germes :

* Staphylocoque aureus 47,5 % à 72 %

* Escherichia coli = 40 %

Mortalité au cours des septicémies, faible = 6,3 %

Localisations métastatiques (= 7,9 %) =

- Endocardite
- Spondylodiscite
- Artriculaire

Les infections de l'abord vasculaire :

* > 1/3 des infections localisées

* Staphylocoque dans la majorité

* 50 % de complications septicémiques

Les infections pulmonaires :

* 1/3 des infections localisées

* Chez des patients relativement âgés, souvent sous corticothérapie.

* Morbidité et mortalité importantes

Les infections urinaires :

* 0,6 épisode/100 mois-patient

* Morbidité non négligeable = septicémie dans 25 % des cas

* Complication redoutable chez le polykystique (pyonéphrose ou collection péri rénale).

DÉFENSES ANTIBACTÉRIENNES

* **MODIFICATION DE L'IMMUNITÉ NON SPÉCIFIQUE**

1) **Les polynucléaires neutrophiles (PNN)**

Ce sont les cellules phagocytaires les plus nombreuses et les plus importantes dans la défense de l'hôte contre l'agression.

Chez l'insuffisant rénal chronique, anomalies fonctionnelles nombreuses.

1) **Anomalies quantitatives**

En dehors de toute infection, augmentation du nombre des PNN avec augmentation de la leucopoièse due à l'élévation du taux des corticostéroïdes.

Chez le dialysé, diminution des PNN due à la margination et l'adhésion accrue aux cellules endothéliales.

Conséquence : Le diagnostic d'infection chez l'insuffisant rénal chronique et la numération des PNN ne sont pas toujours reliés.

2) **Anomalies morphologiques**

Hypersegmentation et vacuolisation du fait du traumatisme de la C.E.C.

3) **Anomalies qualitatives**

- **Chimiotactisme**

Altérations des récepteurs chimiotactiques responsables notamment d'un défaut de liaison du C5a.

- Adhérence

Résultats des études variables.

L'accroissement transitoire en début d'hémodialyse est lié à la biocompatibilité des membranes.

- Phagocytose

Résultats discutés. La malnutrition et la surcharge en fer dépriment beaucoup cette étape de la défense.

- Bactéricidie

Pour que l'infection bactérienne soit contrôlée, il faut que les micro-organismes soient activement détruits après leur ingestion.

Là encore, résultats variables et contradictoires mais risque septicémique élevé chez les polytransfusés.

II) Le système du complément

Activation de la voie alterne chez le dialysé avec libération des fractions C3a et C5a.

*** MODIFICATION DE L'IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE**

La lymphopénie souvent associée à une hyperleucocytose représente une manifestation classique chez l'insuffisant rénal chronique.

Le déficit de l'immunité spécifique conserve à la fois l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

1 - L'immunité cellulaire :

Le déficit suspecte du fait de l'anergie cutanée, du retard au rejet de greffe et la fréquence accrue des néoplasies.

Déficit fonctionnel intrinsèque des cellules NK mais également activité inhibitrice du sérum urémique sur l'action cytotoxique directe des cellules NK.

Les lymphocytes T sont diminués avec diminution de leur capacité de prolifération et diminution de la capacité à synthétiser des cytokines.

2 - L'immunité humorale :

Les lymphocytes B et les plasmocytes sécréteurs d'anticorps présentent également des anomalies quantitatives mais surtout qualitatives.

Traduction :

- Diminution de la réponse humorale à différents vaccins.
- Apparition de complexes immuns circulants et d'auto-anticorps.

ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE

I) - Modifications des effets pharmacologiques

1) Augmentation des effets

Contemporaine d'une accumulation par défaut d'élimination.

Contemporaine d'une augmentation de la fraction libre efficace.

2) Prolongation des effets

= Retard à l'élimination du médicament.

3) Complications rénales

= Aggravation d'une insuffisance rénale pré-existante.

* Augmentation du catabolisme azoté (cyclines) qui, par le biais de troubles digestifs, peut favoriser l'aggravation de l'insuffisance rénale.

* Tous les principes actifs néphrotoxiques peuvent aggraver l'insuffisance rénale pré-existante (Aminosides).

4) Complications extra-rénales

= Les effets indésirables d'un médicament peuvent être aggravés :

--> Rétention sodée (Péni-Ampi)

--> Troubles neurologiques :

- Encéphalopathies (Péni G.)
- Convulsions (péni-colimycine)
- Traumatismes audio-vestibulaires (Aminoglycosides - érythro - vanco)
- Effets curarisants (Péni - coli - cyclines - aminoglycosides)

II) - Modifications pharmacocinétiques et dynamiques

- Absorption digestive

* L'insuffisance rénale chronique a peu d'effet en soi mais l'augmentation du PH gastrique peut limiter l'absorption des médicaments.

* Les troubles digestifs (nausées - vomissements - diarrhées) et les médicaments anti-acides peuvent intervenir (cyclines-ampi - isoniazide).

- Fixation protéique

Seule la fraction libre plasmatique est active.

La fixation des médicaments acides faibles se fait sur l'albumine or hypoalbuminémie ou capacité de fixation diminuée chez l'insuffisant rénal chronique (Péni G. - Moxalactam).

- Volume de distribution

* Dépend de la fixation du principe actif aux protéines, aux globules rouges et aux tissus.

* En général diminué.

- Métabolisme du médicament

* Biotransformation principalement au niveau du foie.

* Participation du rein à la glycuo et sulfoconjugaison.

- Élimination

* Si l'élimination rénale est de 40 % ou plus, la réduction néphronique entraîne un allongement important de la demi-vie d'élimination du médicament.

- Pharmacocinétique des métabolites

* Leur étude est souvent non faite ou incomplète.

* Ils sont souvent éliminés par voie rénale et leur accumulation favorise l'apparition de manifestations d'intolérance.

III) Dialyse et devenir des médicaments

* Modification de la fixation protéique

- Par épuration de solutés se fixant de manière compétitive (péni).

- Par modification de l'élimination du médicament (poids moléculaire < 500 Daltons - hydrosolubilité - fixation protéique et tissulaire - volume de distribution).

IV) Prescription des antibiotiques

1 Choix des médicaments

- Dicté par le germe et sa sensibilité
- Les plus utilisés :
 - céphalosporines 3
 - quinolones
 - aminosides
 - glycopeptides
 - métronidazole
 - antifongiques rarement

2 Évaluation de la fonction rénale

$$\text{Clairance ML/MN} = \frac{(140 - \text{âge en années}) (\text{poids en kg})}{0,814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{Mol/l})}$$

x 0,85 chez la femme.

Modification des habitudes thérapeutiques si < 30 ML/MN.

3 Dose de charge

- Taux en plateau après 4 demi-vies d'élimination
- Dose de charge nécessaire pour avoir une activité rapide.

4 Adaptation des posologies

* Méthode de l'intervalle = dose habituelle et administration espacée

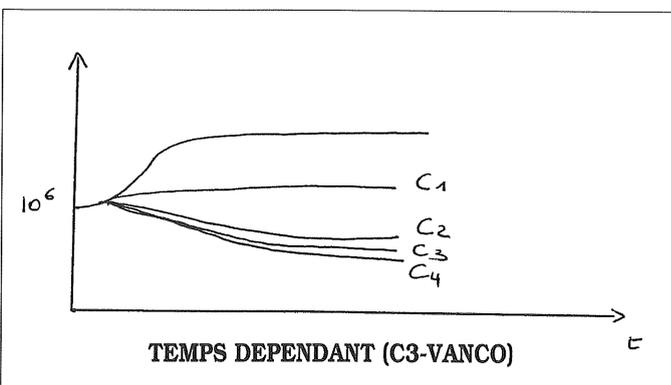
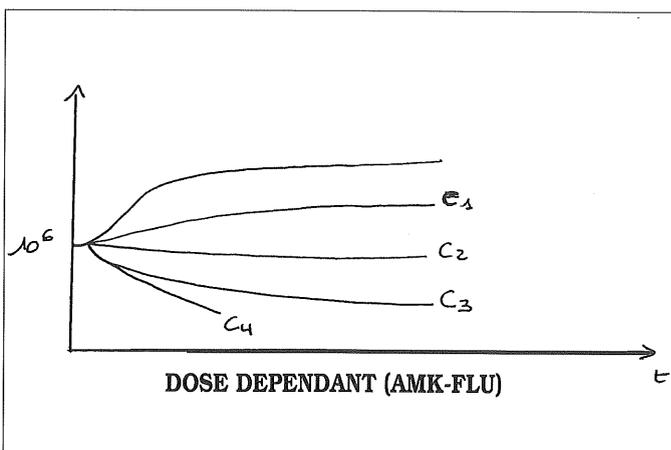
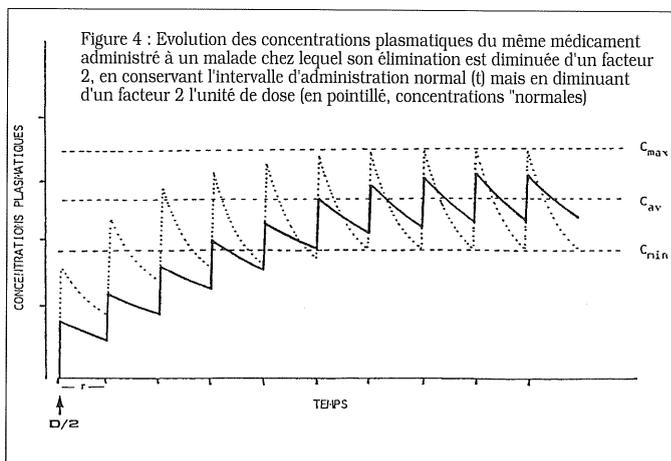
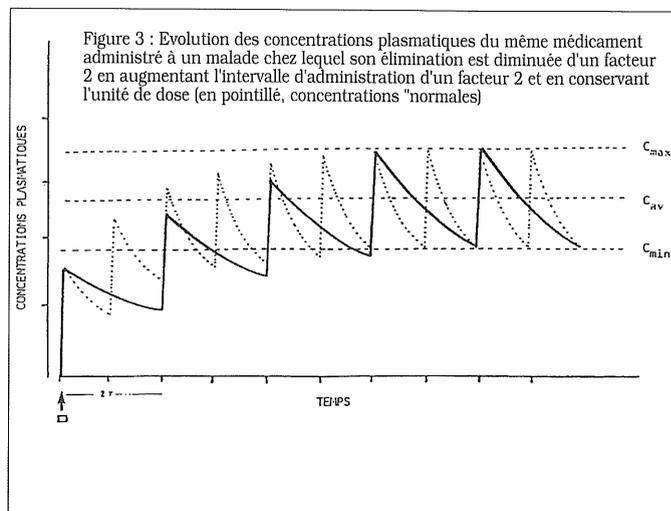
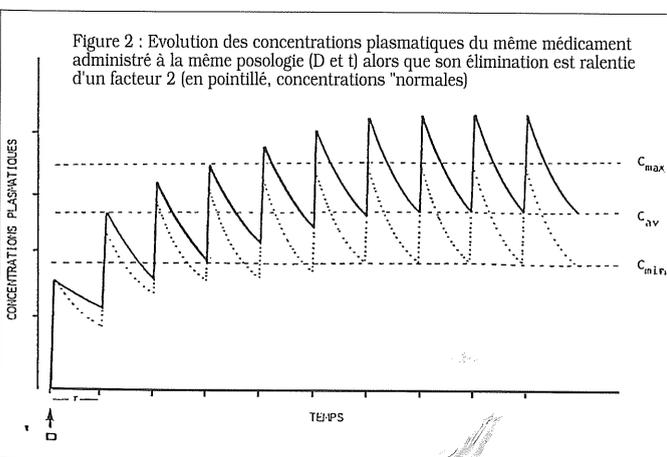
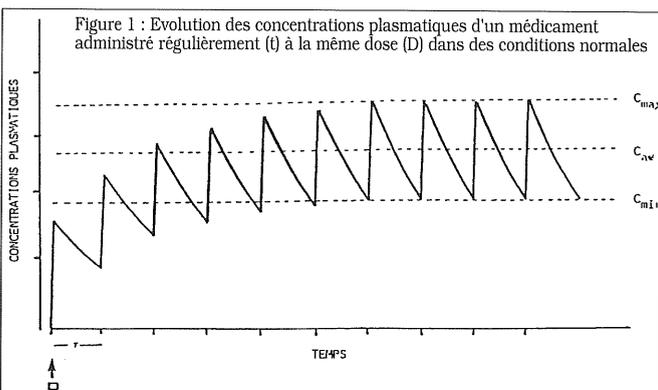
--> Fluctuation des taux sériques

* Méthode de la dose = dose diminuée à intervalle de temps idem

--> Fractionnement posologique peu pratique.

En fait plus complexe car existence d'antibiotiques à bactéricide.

- Temps-dépendante (β lactamines - vanco)
- Concentration - dépendante (aminoglycosides).



5 Surveillance des taux sériques

Dosage de la forme totale et non de la forme libre active.

Bien codifier que pour certains :

- aminosides
- vancomycine
- péflacine

Nécessité d'être en plateau de concentration sérique = 4 à 5 demi-vies.

Importance pour les médicaments à taux d'efficacité et de toxicité voisins.

6 Prescription chez l'hémodialysé

Conseillé de faire la dose unitaire en fin de séance.

Limites de concentrations sériques "toxiques" des antibiotiques (pic sérique et vallée).

Antibiotique	Pic sérique (mg/l)	Vallée (mg/l)
Pénicilline G	> 100	-
Céphaloridine	> 50	-
Streptomycine	> 40-50	> 5
Tobramycine	> 10-15	> 2
Amikacine	> 30	>10
Gentamicine	> 10-15	> 2
Sisomicine	> 10-15	> 2
Nétilmicine	> 10-15	> 2
Chloramphénicol	> 25	-
Vancomycine	> 50	-