



HAL
open science

Impact de l'augmentation de la clairance rénale de la créatinine sur la guérison des infections bactériennes en réanimation

Jean Bardon

► To cite this version:

Jean Bardon. Impact de l'augmentation de la clairance rénale de la créatinine sur la guérison des infections bactériennes en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-02475940

HAL Id: dumas-02475940

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02475940>

Submitted on 12 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 170

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de l'augmentation de la clairance rénale de la créatinine
sur la guérison des infections bactériennes en réanimation

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2017

Par

Jean BARDON

Né le 19 juin 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Hervé Mentec, PH

Jury :

M. Le Professeur Gilles Dhonneur, PU-PHPrésident

M. Le Professeur Julien Amour, PU-PH

M. Le Professeur Fabrice Chrétien, PU-PH

M. Le Docteur Matthieu Legrand, MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur Gilles Dhonneur,

Merci d'avoir accepté de présider le jury et de m'accorder votre confiance pour la suite de mon parcours.

Au Professeur Julien Amour,

Merci pour votre implication sans faille dans la formation des internes et merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Fabrice Chrétien,

Merci de m'avoir si bien accueilli dans ton laboratoire à l'Institut Pasteur, de m'avoir fait progresser sur le plan scientifique en me donnant l'opportunité de développer un projet en tant que « simple » M2. Merci également d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Matthieu Legrand,

Merci pour ton enseignement au lit du malade, pour ta rigueur et pour m'avoir, tôt dans mon internat, donné le goût de la recherche clinique. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Hervé Mentec,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans cette thèse, pour vos conseils et pour le temps consacré à ce travail dans une vie médicale bien occupée par ailleurs.

Au Docteur David Lobo pour son temps et ses précieux conseils méthodologiques.

A mes Maîtres,

A celles et ceux qui m'ont accompagné durant mes études, au lit du malade, en garde, en réanimation, au bloc ou en SMUR, avec patience et bienveillance donnant au terme compagnonnage toute sa dimension. J'ai eu la chance de rencontrer des médecins exemplaires dans leur attitude envers les patients, leurs familles et les équipes. Des cliniciens d'une grande qualité scientifique et humaine, qui m'ont poussé à ne pas me contenter du simple nécessaire mais à aller plus loin dans la compréhension. Je garde précieusement vos conseils, et espère me rapprocher de votre exemple.

A mes collègues depuis les bancs de la fac, jusqu'au dernier semestre, Clément, Romain, Adrien, les daddys, Pierrot, Arthur, Léa, Nadia, Lucille, Franck, tout l'AJAR et tant d'autres. J'ai grandi grâce à vous tous !

A ma famille et mes amis qui m'ont encouragé et soutenu à chaque étape de ces 12 années.

A ma femme Hélène, que j'aime au-delà de tout, et qui m'apporte l'équilibre nécessaire à l'hôpital.

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières.....	4
Table des illustrations.....	5
Liste des abréviations.....	6
INTRODUCTION.....	7
Les défis de l'antibiothérapie en réanimation.....	8
La clairance rénale augmentée en réanimation.....	13
Contexte.....	13
Evaluation de la fonction rénale en réanimation	15
Définition de la clairance rénale augmentée.....	16
Prévalence, caractéristiques et physiopathologie.....	18
Clairance rénale augmentée et concentration en antibiotiques.....	24
Clairance rénale augmentée et évolution clinique.....	28
ETUDE CLEAAR.....	34
Objectif et hypothèse.....	34
Patients et méthodes.....	35
Critère principal de jugement.....	35
Critères d'inclusion.....	35
Critères d'exclusion.....	35
Déroulement de l'étude.....	35
Définitions.....	36
Mesure de la clairance de la créatinine.....	37
Données analysées.....	38
Considérations statistiques.....	39
Considérations éthiques et réglementaires.....	40
RESULTATS.....	42
DISCUSSION.....	49
CONCLUSION.....	56
Bibliographie.....	57
Annexes.....	63
Résumé.....	78

Table des illustrations

Figure 1 : Modifications physiopathologiques des patients de réanimation affectant la concentration en antibiotique.....	12
Figure 2 : Mesure du volume de distribution de 6 β -lactamines chez des patients de réanimation.....	8
Figure 3 : Concentration de ceftobiprole dans le plasma (rouge) et le liquide recouvrant l'épithélium respiratoire (bleu).....	11
Figure 4 : Mécanismes de l'hyperfiltration glomérulaire.....	13
Figure 5 : Nombre de publications sur PubMed dans le temps, en utilisant les termes « augmented renal clearance » et « intensive care ».....	14
Figure 6 : Représentation de Bland-Altman de la différence entre la clairance de la créatinine mesurée et calculée selon Cockcroft-Gault et MDRD.....	15
Figure 7 : Mécanismes de la clairance rénale augmentée.....	20
Figure 8 : Diagramme de flux.....	42
Figure 9 : Répartition des clairances de créatinine.....	45
Figure 10 : Clairance de la créatinine et échec de traitement antibiotique.....	47
Figure 11 : Clairance de l'amikacine et clairance rénale.....	54
Figure 12 : Probabilité de succès microbiologique selon la CMI à l'amikacine.....	55
Tableau 1 : Liaison des antibiotiques à l'albumine.....	10
Tableau 2 : Définition de la maladie rénale chronique.....	17
Tableau 3 : Définition de l'insuffisance rénale aiguë.....	17
Tableau 4 : Etudes évaluant la prévalence de la clairance rénale augmentée en réanimation.....	21
Tableau 5 : Clairance rénale augmentée et concentration en antibiotique.....	26
Tableau 6 : Etudes évaluant l'évolution des patients ayant une clairance rénale augmentée.....	31
Tableau 7 : Caractéristiques de la population.....	44
Tableau 8 : Caractéristiques des infections et traitements.....	46
Tableau 9 : Critères de jugements principal et secondaires.....	48

Liste des abréviations

APACHE II : Acute physiology and chronic health evaluation II

AUC : Aire sous la courbe

CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration

Cmax : Concentration maximale

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CPP : Comité de protection des personnes

CRA : Clairance rénale augmentée

CRP : C reactive protein

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECLS : Extracorporeal life support

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

IGS II : Indice de gravité simplifié II

IMC: Indice de masse corporelle

KDIGO: Kidney disease improving global outcome

MDRD: Modification of diet in renal disease

Min : Minute

OR : Odds ratio

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PCT : procalcitonine

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SOFA : Sequential organ failure assessment

INTRODUCTION

Selon l'étude SEPSIS 3, le sepsis est défini par une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital due à une réponse inadaptée de l'hôte à l'infection¹¹. C'est une des principales causes d'admission en réanimation avec une prévalence de 37%, et de 15% en ce qui concerne les chocs septiques¹². C'est un problème de santé publique majeur touchant environ 300 pour 100 000 habitants par an avec un taux de mortalité élevé, entre 30 et 50% en cas de choc septique^{13,14}.

Le traitement du sepsis bactérien repose notamment sur le contrôle de la source de l'infection et l'administration d'antibiotique. Les recommandations internationales sont claires : les antibiotiques doivent être administrés le plus précocement possible, à dose adaptée au tissu infecté afin d'obtenir rapidement des concentrations efficaces, et réévalués quotidiennement en terme de spectre et de dose à la lumière des prélèvements bactériologiques et des dosages afin de limiter le risque d'échec, de sélection de germes résistants et de toxicité^{1,15}. De nombreuses études ont montré l'impact d'une antibiothérapie inadaptée en terme de mortalité, que ce soit pour les pneumopathies¹⁶, les péritonites¹⁷, les bactériémies¹⁸ ou les infections graves d'une manière plus générale¹⁹. En effet, l'inadéquation microbiologique de l'antibiothérapie empirique, c'est-à-dire la résistance des bactéries isolées à cette dernière, chez les patients présentant des infections sévères, est associée à une augmentation significative de la mortalité, indépendamment de la gravité des patients, du site infecté ou du pathogène en cause. Dans le sepsis et le choc septique, les études portant sur l'optimisation de l'antibiothérapie étaient celles montrant les meilleurs résultats sur le devenir des patients, aucune autre thérapie spécifique ne permettait de réduire plus la mortalité²⁰⁻²⁴.

Les défis de l'antibiothérapie en réanimation

Au-delà de l'épidémiologie microbiologique, la population de réanimation pose de nombreux défis relatifs à l'administration des antibiotiques. Nous allons détailler les modifications physiopathologiques ayant des conséquences sur un des objectifs de l'administration des antibiotiques : obtenir des concentrations adaptées de l'anti-infectieux au site infecté.

En effet, la pharmacocinétique, c'est-à-dire l'évolution de la concentration de l'antibiotique dans l'organisme au cours du temps, est modifiée par de nombreux facteurs spécifiques à la population de réanimation (Figure 1 à la fin de ce chapitre).

Modification du volume de distribution

Le volume de distribution apparent est un volume théorique dans lequel un médicament se serait dissout pour donner la concentration mesurée dans le plasma, en supposant que sa concentration dans l'ensemble du corps soit égale à celle mesurée dans le plasma. Il est très variable selon le caractère hydrophile ou lipophile des médicaments. Les antibiotiques hydrophiles, tels que les β -lactamines ou les aminosides se répartissent dans tous les secteurs contenant de l'eau dès lors qu'ils peuvent diffuser dans ces compartiments, ils ont habituellement un volume de distribution faible mais sont très sensibles aux variations du contenu hydro-sodé de l'organisme du patient de réanimation⁹. A l'inverse, les antibiotiques lipophiles tels que les macrolides ou les quinolones sont moins affectés par l'inflation hydrosodée²⁵.

L'inflammation, la dysfonction endothéliale et du glycocalyx²⁶ entraînent une fuite capillaire qui génère un troisième secteur, entretenu et potentiellement aggravé par la perfusion de solutés²⁷, entraînant une

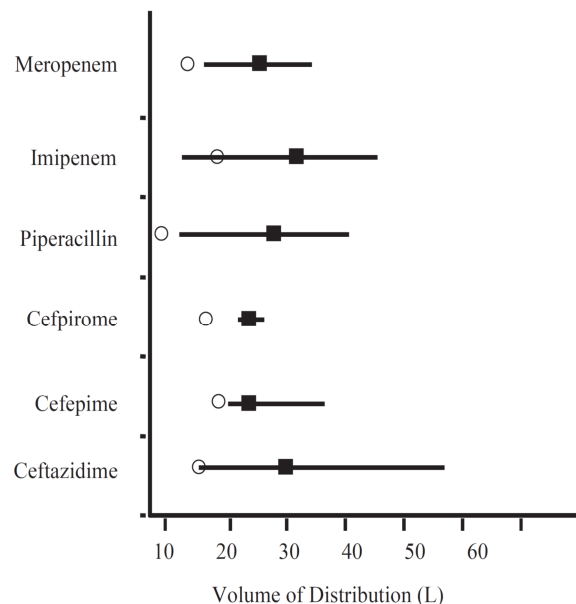


Figure 2 : Mesure du volume de distribution de 6 β -lactamines chez des patients de réanimation. D'après Goncalves et coll.⁹ Volontaires sains : ronds vides, patients : carrés

inflation hydrosodée parfois majeure²⁸ dont on sait qu'elle est en soit un facteur prédictif de mortalité²⁹.

Goncalves et coll. ont rapporté les résultats de la mesure du volume de distribution de 6 β -lactamines chez des patients de réanimation. Ils ont observé une augmentation importante du volume de distribution chez les patients de réanimation (carrés) par rapport aux volontaires sains (ronds vides) (Figure 2)⁹.

Le volume de distribution d'autres antibiotiques hydrophiles tels que les aminosides³⁰, les glycopeptides³¹ et le linézolide³² peut être plus de deux fois plus élevé chez les patients de réanimation comparé aux autres patients. De plus, l'utilisation de techniques de suppléance d'organe telles que la dialyse ou l'assistance circulatoire (ECLS/ECMO) se rajoutent à la complexité de l'évaluation du volume de distribution. La dialyse associant un circuit de circulation externe du sang et une épuration des molécules hydrophiles, et l'assistance circulatoire ajoutant un volume de sang extracorporel. Par ailleurs, il existe une adsorption sur les membranes pour certains anti-infectieux, diminuant ainsi la concentration circulante. Roberts et coll. ont observé une grande variabilité interindividuelle dans les concentrations d'antibiotiques administrés chez des patients sous épuration extra-rénale. Mehta et coll. ont rapporté une diminution de 71% des concentrations de voriconazole circulant dans un modèle expérimental de circulation extracorporelle responsables de sous-dosages et de surdosages fréquents³³. Bien que les données soient rares en ce qui concerne la pharmacocinétique des antibiotiques sous ECMO, Sherwin et coll. ont rapporté une augmentation du volume de distribution chez l'enfant et pas chez l'adulte³⁴, Donadello et coll. n'ont pas observé de différence de concentration de vancomycine ni de β -lactamines chez les patients sous ECMO^{35,36}.

Liaison aux protéines

L'hypoalbuminémie est fréquente chez les patients de réanimation, observée chez 40% des patients (albuminémie < 25g/l) dans l'étude SAFE³⁷. Les causes d'hypoalbuminémie sont nombreuses avec notamment un défaut de production lié à une insuffisance hépatique, au stress métabolique, à une carence d'apports en protéines, une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une fuite de protéines vers l'interstitium ou à des pertes majorées par exemple, dans le cadre de brûlures étendues ou de syndrome néphrotique. Le complexe albumine-médicament est un équilibre réversible qui dépend de la concentration

du médicament, de l'albumine, ainsi que d'une constante de liaison déterminée par les propriétés physico-chimiques du médicament. La liaison albumine-antibiotique peut être diminuée par une affinité pour d'autres molécules telles que la bilirubine, l'urée, certains acides gras ou des hormones ainsi que des médicaments ayant une très forte affinité pour l'albumine entrant en compétition avec les antibiotiques³⁸. Le tableau 1 présente une liste des anti-infectieux classés selon leur affinité pour l'albumine.

Fleck et coll. ont démontré une fuite transcapillaire de plus de 200% de l'albumine vers l'interstitium chez les patients en état de choc au cours des deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation³⁹. La dysfonction endothéliale et l'atteinte du glycocalyx entraînent une fuite d'albumine du vaisseau vers l'interstitium, augmentant d'autant plus le volume de distribution.

D'un point de vue pharmacologique, la liaison à l'albumine a trois implications importantes : seule la fraction libre du médicament a un effet pharmacologique ; elle peut diffuser librement dans les tissus ; seule la fraction libre peut être éliminée du compartiment vasculaire. Ainsi l'albuminémie est un déterminant important du volume apparent de distribution et de la clairance des médicaments fortement liés aux protéines.

Fortement lié (>70%)	Moyennement lié 30-70%	Faiblement lié <30%
Cefazoline 85-90%	Cefotaxime 20-40%	Amikacine <10%
Cefoxitine 65-85%	Ciprofloxacine 20-30%	Amoxicilline 17%
Ceftriaxone 80-85%	Colimycine 50%	Ampicilline 28%
Clindamycine 90%	Clarithromycine 67-72%	Azithromycine 20%
Cloxacilline 90%	Levofloxacine 30-40%	Cefepime 19%
Daptomycine 90%	Linezolid 31%	Ceftazidime <10%
Doxycycline 82-93%	Sulfamethoxazole 66%	Gentamicine 3%
Ertapénem 92-95%	Ticarcilline 45%	Piperacilline 21%
Erythromycine 65% (α -glycoprotéine)	Triméthoprime 45%	Imipénem 20%
Rifampicine 80%	Vancomycine 55%	Méropénem 2%
Tigecycline 71-89%		Metronidazole <10%

Tableau 1: Liaison des antibiotiques à l'albumine. D'après le Vidal®

Dysfonction microcirculatoire et concentration tissulaire

L'hétérogénéité de la perfusion de certains territoires, en lien avec la dysfonction microcirculatoire observée au cours du sepsis et du choc septique, entraîne un défaut de perfusion de certains organes ce qui diminue d'autant la concentration d'antibiotique dans ces territoires, participant potentiellement à une efficacité moindre de l'antibiotique⁴⁰.

Par ailleurs, les propriétés de certains antibiotiques limitent leur diffusion dans le tissu d'intérêt, même lorsque les concentrations plasmatiques sont élevées. C'est le cas notamment pour les pneumopathies : le ceftobiprole est inférieur au ceftazidime associé au linézolide qui pénètrent bien mieux dans le liquide alvéolaire (Figure 3)⁴¹. Roberts et coll. ont dosé en microdialyse les concentrations de pipéracilline-tazobactam dans l'interstitium de patients hospitalisés en réanimation et ont observé une concentration 5 à 10 fois inférieure dans l'interstitium que dans le plasma⁴². Joukhadar et coll. ont rapporté des résultats similaires concernant la pipéracilline⁴³.

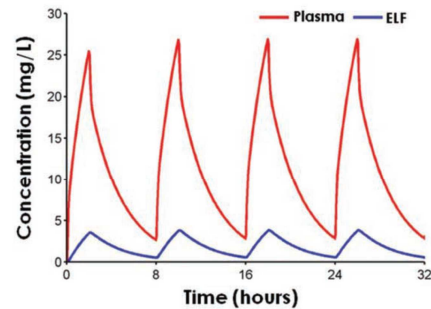


Figure 3 : Concentration de ceftobiprole dans le plasma (rouge) et le liquide recouvrant l'épithélium respiratoire (bleu). D'après Rodvold et coll. ⁴⁵

Défaut de clairance rénale ou hépatique

Parmi les mécanismes de métabolisation des antibiotiques, les reins et le foie jouent un rôle essentiel selon la molécule utilisée. Dès lors que la fonction de clairance est altérée, l'antibiotique risque de s'accumuler et d'entraîner une toxicité, potentiellement grave. Les situations d'insuffisances rénale et hépatique sont fréquentes en réanimation et compliquent l'administration des antibiotiques. L'agression rénale aiguë a une prévalence de 36% dans l'étude SOAP menée dans des réanimations européennes, avec pour 12% des patients hospitalisés en réanimation nécessité de recours à une technique d'épuration extra-rénale¹². Il est nécessaire d'adapter les doses d'antibiotiques en fonction de l'atteinte rénale et hépatique des patients de réanimation. Ces modifications thérapeutiques sont souvent guidées par le dosage de la molécule administrée étant donnée la grande variabilité de concentration interindividuelle.

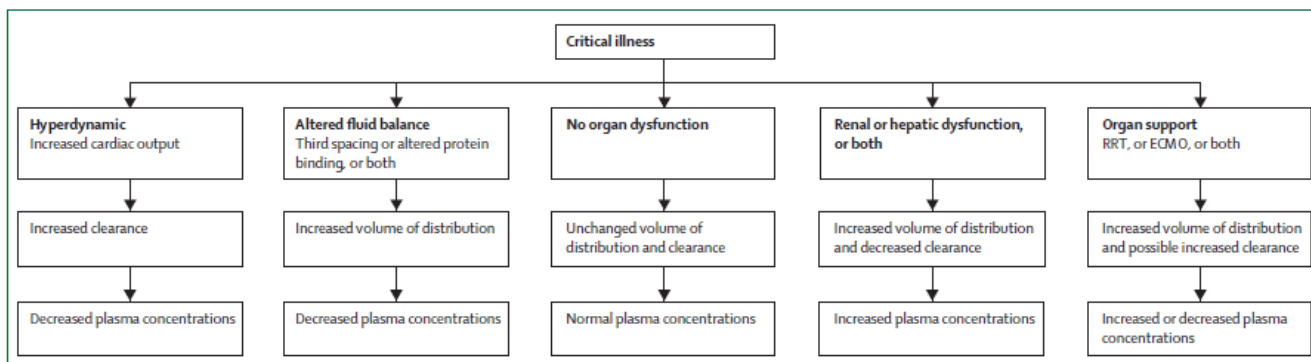


Figure: The range of altered pathophysiology in patients with critical illness, and its effects on drug concentrations
 RRT=renal replacement therapy. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation.

Figure 1 : Modifications physiopathologiques des patients de réanimation affectant la concentration en antibiotique. Extrait de Roberts et coll.⁷

La clairance rénale augmentée en réanimation

Contexte

La clairance rénale est la capacité du rein à éliminer une substance donnée du sang. La clairance est mesurée comme le volume de sang épuré de cette substance par unité de temps. La clairance de la créatinine est souvent employée pour approximer le débit de filtration glomérulaire, utilisé pour classer les stades d'insuffisance rénale. Le débit de filtration glomérulaire est déterminé par le débit sanguin rénal, le gradient de pression hydrostatique au travers du glomérule et le coefficient d'ultrafiltration⁶. D'un point de vue physiologique, l'hyperfiltration glomérulaire, bien que sans définition officielle, est liée à une vasodilatation de l'artériole afférente due à la libération de NO ou de kinines vasoactives, et peut également être due à une vasoconstriction de l'artériole efférente notamment par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Un débit de filtration glomérulaire élevé peut survenir chez le sujet sain, notamment en cas de charge protéique importante. Expérimentalement il a été démontré que l'hypertension

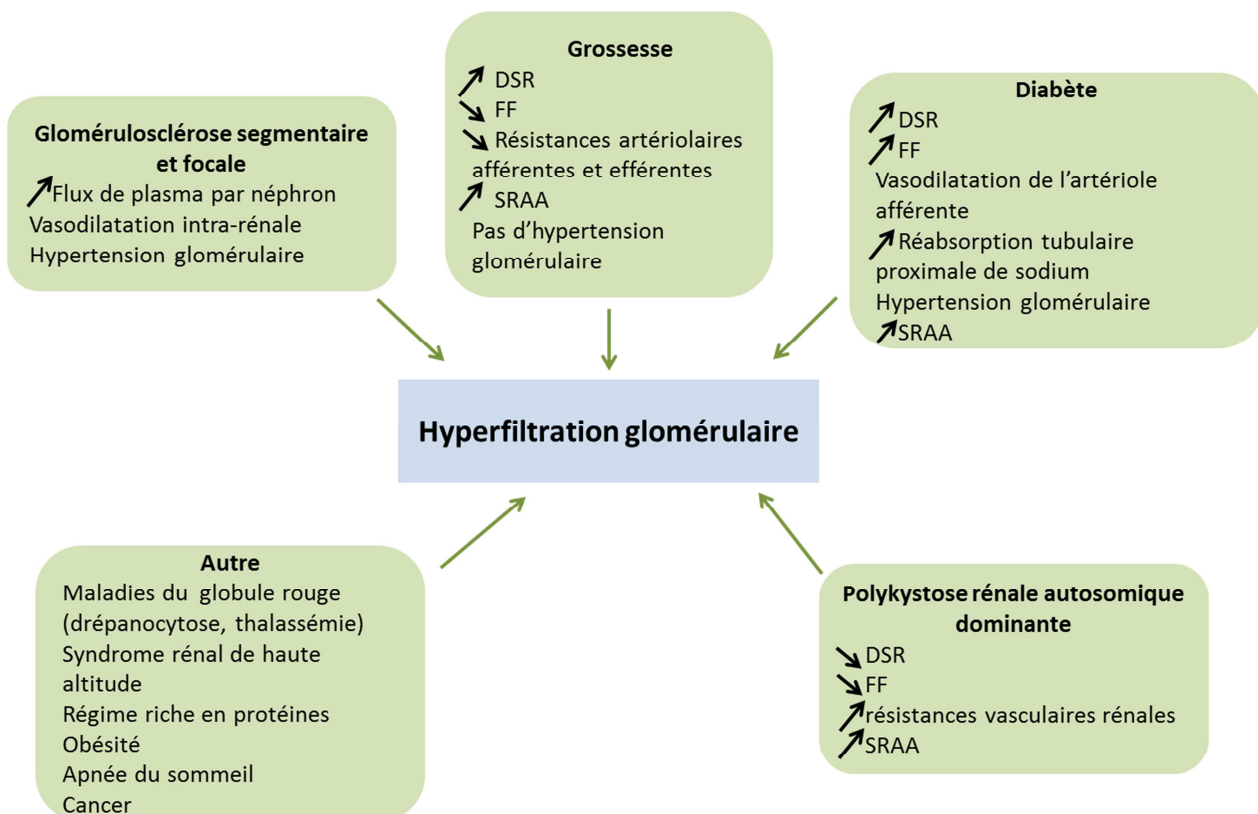


Figure 4 : Mécanismes de l'hyperfiltration glomérulaire. D'après Helal et coll. Nature Reviews Nephrology⁶. (DSR : débit sanguin rénal ; FF : fraction de filtration ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone)

intraglomérulaire générée par ces mécanismes peut altérer la fonction rénale à terme, hyperfiltration glomérulaire ne signifie donc pas systématiquement que la fonction rénale est normale. Parmi les situations fréquentes où l'on observe une hyperfiltration glomérulaire, on retrouve le diabète⁴⁴, l'obésité⁴⁵, l'hypertension artérielle⁴⁶ ou la grossesse⁴⁷ (Figure 4). Une étude récente publiée par Denic et coll. évaluant le DFG au niveau global et au niveau du néphron a rapporté qu'il était plus élevé chez les hommes que chez les femmes et chez les sujets jeunes, au niveau rénal global⁴⁸. Cette différence n'était plus observée lorsque le DFG était rapporté par néphron. Un IMC élevé et une taille plus grande étaient associés à un DFG élevé au niveau rénal global et au niveau du néphron. Depuis peu s'ajoute une entité jusqu'ici peu évaluée dans la population de réanimation : l'augmentation de la clairance rénale. Bien que cette entité ait été décrite dès 1978 dans une population de 20 patients brûlés⁴⁹, ce n'est que récemment qu'elle a été mieux caractérisée. Le nombre de publications sur le sujet a beaucoup augmenté depuis 2011 montrant une prise de conscience récente de cette problématique (Figure 5). Plusieurs problèmes se posent : l'évaluation de la fonction rénale chez le patient de réanimation et la définition de la clairance rénale augmentée (CRA).

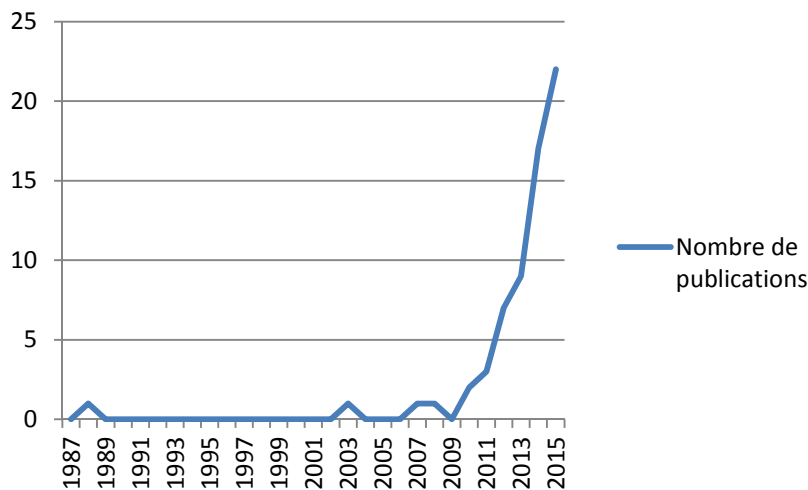


Figure 5 : Nombre de publications sur PubMed dans le temps, en utilisant les termes « augmented renal clearance » et « intensive care »

Evaluation de la fonction rénale en réanimation

La fonction rénale est habituellement évaluée par le débit de filtration glomérulaire. En pratique clinique et en particulier en réanimation, le débit de filtration glomérulaire est approximé par la mesure de la clairance rénale de la créatinine, cependant la clairance de la créatinine n'est pas le reflet exact du débit de filtration glomérulaire. En effet, la sécrétion tubulaire de la créatinine entraîne une surestimation de la fonction rénale en particulier en cas d'insuffisance rénale et aucun marqueur endogène ne permet d'obtenir une mesure parfaite de la clairance rénale⁵⁰.

L'utilisation de marqueurs exogènes tels que la mesure de la clairance de l'inuline⁵¹, de l'iohexol⁵², ou de la sinistrine⁵³ sont plus fiables car intégralement excrétés par le glomérule et non réabsorbés. Cependant ces méthodes restent réservées à la recherche car peu applicables en pratique quotidienne.

A l'inverse, les méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire basées sur la mesure de la créatininémie et des données morphologiques, facilement calculables en pratique quotidienne telles que l'équation de Cockcroft-Gault, la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ou le Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) pour les plus communément employés, ne sont pas adaptés à la population de réanimation. Bien que les équations de ces différentes méthodes de calcul de clairance de la créatinine prennent en compte différents facteurs démographiques, elles ne sont pas adaptées aux caractéristiques uniques des patients de réanimation et à des variations aiguës du métabolisme : modifications du régime et des apports protéiques, catabolisme accru, dénutrition, immobilité, diminution de la masse musculaire, hémodilution sont autant de

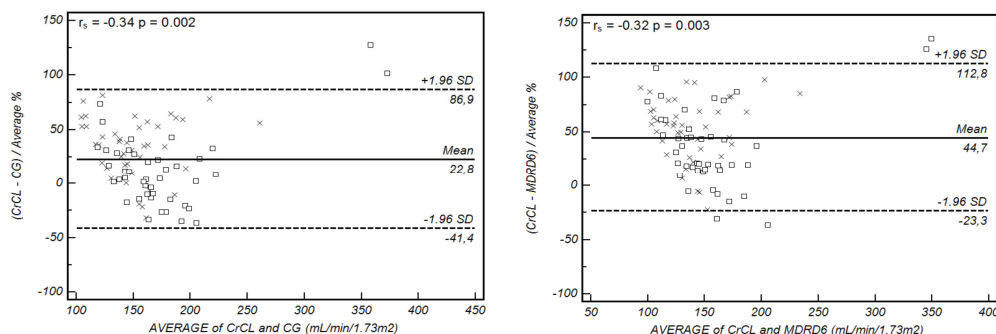


Figure 6 : Représentation de Bland-Altman de la différence entre la clairance de la créatinine mesurée et calculée selon Cockcroft-Gault et MDRD, d'après Baptista et coll.⁵

facteurs influençant la concentration plasmatique de créatinine. Baptista et coll. ont comparé la mesure de la clairance de la créatinine avec les calculs selon Cockcroft-Gault et le MDRD dans une population de réanimation présentant une CRA, et observaient de grandes variations de clairance ne permettant pas d'utiliser les méthodes de calcul de façon fiable (Figure 6)⁵.

Par conséquent, la méthode de choix reste une clairance de la créatinine mesurée en dosant la créatininémie urinaire pendant une période de recueil précise, utilisant la formule suivante :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{\text{Volume d'urine collecté sur 24h(ml)} * \text{créatininurie } (\mu\text{M})}{\text{créatininémie moyennée sur 24h } (\mu\text{M}) * 1440} * \frac{1,73}{\text{Surface corporelle (m}^2\text{)}}$$

Udy et coll. se sont intéressés à la mesure de plusieurs marqueurs exogènes du débit de filtration glomérulaire dans une population de réanimation à risque de clairance rénale augmentée et ont rapporté une bonne corrélation entre la clairance de sinistrine (un polysaccharide de la même famille que l'inuline) et de la créatinine mesurée établissant que la mesure de la clairance de la créatinine pouvait être utilisée de façon fiable dans les études pharmacocinétiques chez les patients de réanimation⁵³. En ce qui concerne la clairance des antibiotiques, Kees et coll. et Lipman et coll. ont montré que la clairance de la créatinine reflétait bien la clairance des antibiotiques éliminés par les reins, permettant d'utiliser cette méthode de dosage dans les études de pharmacocinétique des antibiotiques^{54,55}.

Enfin, la sécrétion et la réabsorption tubulaires modifient les concentrations des antibiotiques. Par conséquent, le terme d'hyperfiltration glomérulaire ne permet pas à lui seul de décrire ces mécanismes de façon complète et on a utilisé le terme clairance rénale augmentée (CRA).

Définition de la clairance rénale augmentée

L'insuffisance rénale chronique est bien définie. La haute autorité de santé (HAS) a publié en 2002 des recommandations pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique définie comme un débit de filtration glomérulaire <60ml/min/1,73m², vérifié à deux reprises, en

utilisant la formule de Cockcroft-Gault, actualisé en 2012 avec l'équation CKD-EPI. La société française de néphrologie a revu ces recommandations en 2009 en utilisant la formule de MDRD, plus précise chez le sujet âgé et obèse, et intégrant la mesure de créatininémie avec la technique de spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) devenue méthode de référence. Elle classe la maladie rénale en 5 catégories présentées dans le tableau 2¹⁰.

Le terme anglais d'acute kidney injury (AKI), traduit dans les recommandations formalisées d'experts SFAR-SRLF de 2015 par insuffisance rénale aiguë, est défini selon la classification KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), reprenant les items des deux classifications de l'AKIN (Acute Kidney Injury Network) et de RIFLE (Tableau 3)⁸.

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique ^a avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique ^a avec DFG légèrement diminué
3	entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau 2 : Définition de la maladie rénale chronique d'après la société française de néphrologie¹⁰. ^a : avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥26,5 µmol/l ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	0,5 ml/kg/h pendant ≥12h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique ≥354µmol/l ou mise en route de l'épuration extra-rénale	< 0,3ml/kg/h pendant ≥24h ou anurie pendant ≥12h

Tableau 3 : Définition de l'insuffisance rénale aiguë d'après la classification de KDIGO⁸.

La CRA n'a pas de définition consensuelle. Elle est définie par la majorité des auteurs comme une clairance supérieure ou égale à $130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Une revue de la littérature est présentée dans le tableau 4, rassemblant les études prospectives et rétrospectives s'intéressant à la CRA en réanimation, en utilisant les termes « augmented renal clearance » et « intensive care ». On observe que dans 16 études sur les 22 présentées (72%), le seuil de clairance de la créatinine retenu était $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, c'était le seuil habituellement retrouvé dans les études portant sur les dosages d'antibiotiques^{56,57} et le devenir des patients⁵⁸⁻⁶⁰. Dans les autres cas le seuil retenu était $\geq 120\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ et une fois il était ≥ 140 et $150\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Un système de classification a été proposé par Sunder-Plassmann et coll. mais nécessite une validation⁶¹.

Prévalence, caractéristiques et physiopathologie

En effectuant une revue de la littérature avec les critères « augmented renal clearance », « intensive care », « critical care », « glomerular hyperfiltration », 17 études ont évalué la prévalence de la CRA en réanimation (Tableau 4). Ces études ne sont pas comparables pour la plupart car elles étudient des populations très différentes et les définitions et méthodes de mesure de clairance rénale ne sont pas identiques. Les deux études portant sur une population de patients neurolésés (traumatisme crânien, hémorragie méningée) avaient une prévalence de 100% de CRA alors que les patients hospitalisés dans des réanimations au recrutement médical avaient une incidence de l'ordre de 25-30% à l'admission. En médiane, la prévalence à l'admission était de 40% pour l'ensemble des populations étudiées et monte à 54% durant la première semaine d'hospitalisation en réanimation. Dans une étude observationnelle multicentrique réalisée chez 281 patients, qui avait pour objectif de décrire la fréquence et le moment de survenue d'une clairance augmentée en réanimation (clairance mesurée sur 8h et CRA définie comme $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), au cours des 7 premiers jours suivant l'admission, 65,1% avaient une CRA au moins une fois, et 48% avaient une CRA au moins 50% du temps⁶². De façon intéressante, la CRA au premier jour prédisait fortement une clairance de créatinine élevée pendant la première semaine ($p = 0,019$)⁶². Les études comparant les patients ayant une CRA à ceux sans CRA ont observé qu'elle était associée à un certain nombre de facteurs. Ces facteurs étaient un âge inférieur à 50-55 ans (médiane 43 vs 61 ans, $p = 0,023$)⁶³, le sexe masculin

(75,6% contre 46,7%, $p = 0,012$)⁶⁴, une pression artérielle diastolique plus élevée (moyenne 71 vs 65 mm Hg, $p = 0,014$)⁶³, moins de comorbidités (quatre contre sept)⁶⁵, et un score APACHE II plus bas (score moyen 9,1 vs 15,5, $p = 0,001$)⁶³ ou un SOFA modifié à l'admission plus faible (score ≤ 4 vs > 4 , $p = 0,013$). Cependant, la plupart de ces études réalisait seulement une analyse univariée. En analyse multivariée, seul l'âge inférieur à 50 ans ressortait sur les 5 études disponibles. Ce point sera développé dans la discussion.

La physiopathologie de la CRA en réanimation n'est pas parfaitement expliquée, et s'appuie sur les mécanismes de l'hyperfiltration glomérulaire décrits plus haut. Le choc distributif, caractérisé par une baisse des résistances systémiques et une augmentation, parfois majeure, du débit cardiaque entraînant alors une augmentation de la perfusion rénale, du moins à la phase initiale du choc septique (Figure 7)^{7,66}. La pression glomérulaire augmente suite à la vasodilatation de l'artériole afférente due à la libération de NO ou de kinine vasoactive, et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone vasoconstricte l'artériole efférente, ce qui entraîne une augmentation de la filtration glomérulaire. Dans un modèle expérimental chez la brebis, l'administration de noradrénaline augmentait le débit sanguin rénal, la diurèse et la clairance de la créatinine⁶⁷. Par ailleurs, les situations de stimulation adrénergique telles que les polytraumatismes ou les lésions cérébrales pourraient augmenter le débit sanguin rénal et entraîner une clairance rénale élevée. Un groupe d'auteurs a émis l'hypothèse que la clairance augmentée pourrait être due à une réponse physiologique en cas d'agression par les patients ayant une « réserve physiologique »⁶⁵. Enfin, une part de la clairance élevée d'antibiotiques pourrait être secondaire à une sécrétion tubulaire, notamment pour la vancomycine et les céphalosporines⁶⁸.

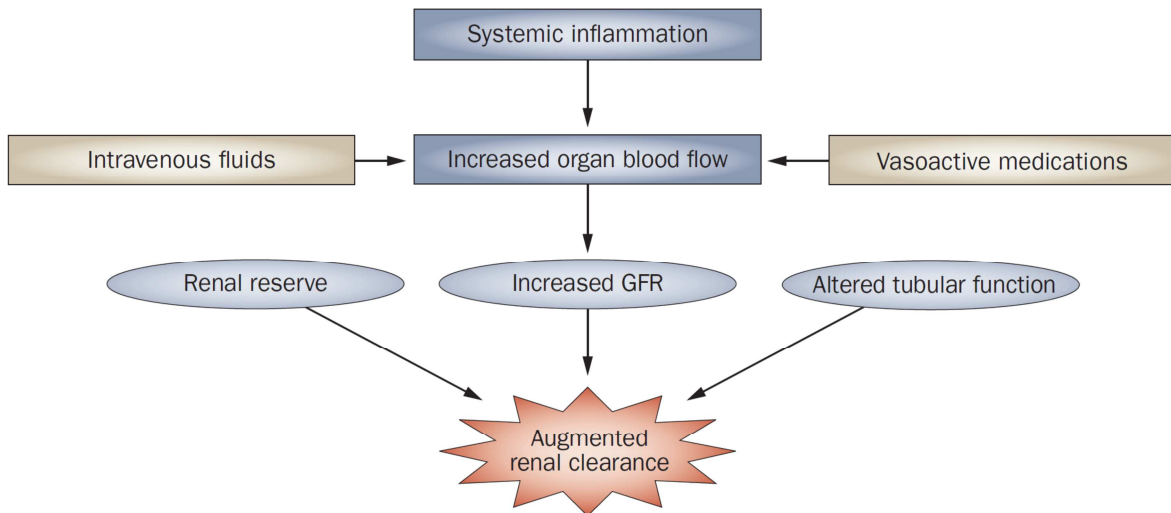


Figure 7 : Mécanismes de la clairance rénale augmentée, d'après Udy et coll. ²

Premier auteur et année de publication	Titre	Journal	Type d'étude	Objectif principal	Méthode de mesure	Population	Nombre de patients	Prévalence CRA	Facteurs associés à CRA	Autres résultats	Limites
Conil et coll. ⁶⁹ 2006	Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patient	British Journal of Clinical Pharmacology	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer si les méthodes de calcul de clairance de créatinine reflètent correctement la clairance réelle chez les patients brûlés	Clairance mesurée et calculée selon Cockcroft-Gault, Robert, Kirkpatrick et MDRD \geq 120ml/min/1,73m ²	Patients brûlés	36	62,50%	Age jeune	Mauvaise corrélation entre clairance calculée et clairance mesurée	Pas d'analyse multivariée, validité externe limitée
Fuster-Lluch et coll. ⁶³ 2008	Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients	Anesthesia and Intensive Care	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la CRA et l'albuminurie	Clairance mesurée sur 4h \geq 120ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation, sonde urinaire, non dialysés	89	17,9% à admission, 30% la première semaine	Age jeune, moins de diabète, APACHE II plus faible, pas de différence sur le genre, diurèse plus élevée	75% d'albuminurie à l'admission	Pas d'analyse multivariée
Minville et coll. ⁷⁰ 2011	Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study	Critical care	Rétrospective monocentrique	Comparer la clairance de la créatinine de patients polytraumatisés à celles de patients non polytraumatisés	Clairance mesurée \geq 120ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation, polytraumatisés et non polytraumatisés, sans insuffisance rénale	284	55% dans le groupe polytraumatisé, 19% dans le groupe non polytraumatisé	Age jeune, sexe masculin, IGS II plus faible, diurèse plus élevée, polytraumatisé. Analyse multivariée: âge jeune, polytraumatisme	Mauvaise corrélation entre clairance calculée et clairance mesurée	Patients avec une créatininémie $>125\mu\text{M}$ exclus
Baptista et coll. ⁷¹ 2012	Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation	International Journal of Antimicrobial Agents	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer les conséquences de la CRA sur les concentrations en vancomycine chez des patients de réanimation	Clairance mesurée sur 24h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients recevant de la vancomycine, ventilés, en sepsis sévère ou choc septique	93	40%	Age jeune, APACHE II et IGS II plus faible, diurèse plus élevée, polytraumatisé et sepsis	La concentration en vancomycine était significativement plus basse en cas de CRA	Pas d'évaluation de la guérison clinique, pas d'analyse multivariée
Lautrette et coll. ⁷² 2012	High creatinine clearance in critically ill patients with community-acquired acute infectious meningitis	BMC Nephrology	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la CRA chez des patients présentant une méningite infectieuse, comparer deux méthodes de mesure de la clairance de la créatinine	Clairance mesurée sur 24h \geq 140ml/min/1,73m ²	Patients de réanimation admis pour méningite infectieuse	32	25% à l'admission, 47% dans les 7 premiers jours	Non recherché		Méningite définie par compte leucocytaire >7 élément/ml exclusivement, 12% de méningite non documentée
Grootaert et coll. ⁷³ 2012	Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function	Annals of Pharmacotherapy	Rétrospective monocentrique	Comparer différentes méthodes de calcul de clairance de la créatinine chez des patients de réanimation avec une clairance augmentée	Clairance mesurée sur 24h \geq 120ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation chirurgicale	1317	29,6% durant le séjour en réanimation	Non recherché	Mauvaise corrélation entre clairance calculée et clairance mesurée	Pas d'analyse multivariée, pas d'évaluation des facteurs de risque de clairance augmentée, pas d'évaluation de la guérison

Minkute et coll.⁷⁴ 2013	Augmented renal clearance – an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	Rétrospective cas témoin monocentrique	Caractériser la CRA chez des patients traités par vancomycine	Clairance calculée selon Cockcroft–Gault $\geq 130\text{ml}/\text{min}$	Patients de réa et de médecine, traités par Vancomycine, Cl créatinine $>90\text{ml}/\text{min}$	109	39,40%	Age jeune, plus de ventilation mécanique, plus d'instabilité hémodynamique	Concentration en vancomycine systématiquement plus basse en cas de CRA quelle que soit la dose journalière, plus de concentrations sous optimale	cClairance calculée, analyse rétrospective, facteurs confondants non pris en compte, pas d'appariement
Udy et coll.⁶⁴ 2013	Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients	Critical care	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la CRA	Clairance mesurée sur 2h $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Polytraumatisés ou en sepsis, créatininémie $<110\ \mu\text{M}$	71	57,70%	Age jeune, sexe masculin, APACHE II et SOFA modifié (extra neuro) plus bas, débit cardiaque plus élevé. Analyse multivariée: âge $<50\text{ans}$, polytraumatisme, SOFA modifié ≤ 4	Faible corrélation CRA et débit cardiaque	Pas de dosage antibiotique, effectif, méthode mesure de la clairance non fiable, SOFA prenant en compte le critère rénal, méthode de mesure du débit cardiaque discutable (Vigileo), exclusion des créat $>110\ \mu\text{M}$
Campassi et coll.⁶⁵ 2014	Augmented renal clearance in critically ill patients: prevalence, associated factors and effects on vancomycin treatment	Revista Brasileira de Terapia Intensiva	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la CRA	Clairance calculée selon Cockcroft–Gault $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Patients hospitalisés en réanimation, créatininémie $<114\ \mu\text{M}$	363	28%	Age jeune, obstétrique, polytraumatisés, moins de comorbidité. Analyse multivariée: âge jeune, moins de diabète	Concentration en vancomycine significativement plus basse	Exclusion des patients ayant une créatininémie $>115\ \mu\text{M}$, clairance calculée
Udy et coll.⁶² 2014	Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations	Critical Care Medicine	Prospective observationnelle multicentrique	Caractériser la CRA	Clairance mesurée sur 8h $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Patients hospitalisés en réanimation, créatininémie $<120\ \mu\text{M}$	281	38,4% à l'admission, 65,1% dans les 7 premiers jours	Age plus jeune, sexe masculin, pas de différence de SOFA ou APACHE II, plus de polytraumatisés, plus de ventilation mécanique, pas de différence de mortalité	Une CRA à J1 est fortement associée à une CRA durant la première semaine	Pas d'analyse multivariée, exclusion des patients ayant une créatininémie $>120\ \mu\text{M}$
Baptista et coll.⁷⁵ 2014	Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients	Journal of Nephrology	Prospective observationnelle monocentrique	Comparer différentes méthodes de calcul de clairance de la créatinine chez des patients de réanimation	Clairance mesurée sur 8h $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Patients hospitalisés en réanimation	54	55,60%	Age jeune, sexe masculin, pas l'APACHE II, pas le SOFA, pas la durée de séjour en réanimation	Mauvaise corrélation entre clairance mesurée et calculée	Faible effectif, pas d'analyse multivariée, pas d'évaluation de la guérison
Adnan et coll.⁷⁶ 2014	Select critically ill patients at risk of augmented renal clearance: experience in a Malaysian intensive care unit	Anesthesia and Intensive Care	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la CRA dans une réanimation en Malaisie	Clairance mesurée sur 24h $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Patients hospitalisés en réanimation, créatininémie $<120\ \mu\text{M}$	49	39% à l'admission	Aucun retrouvé	Imprécision du calcul de la clairance de créatininémie par Cockcroft–Gault	Faible effectif, pas d'analyse multivariée

Udy et coll.⁷⁷ 2015	Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance?	Critical care	Prospective observationnelle monocentrique	Conséquence de la CRA sur PK/PD de pipéracilline	Clairance mesurée sur 6h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation, traités par pipéracilline, créatininémie <170 μ M	48	79%	Non recherché	La CRA est significativement associée à des concentrations en pipéracilline plus faibles et un objectif de concentration plasmatique non atteint	Faible effectif, CMI modales et non testées donc risque théorique, construction mathématique
De Waele et coll.⁷⁸ 2015	Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients	Minerva Anesthesiologica	Rétrospective monocentrique	Caractériser la CRA dans une réanimation polyvalente	Clairance mesurée de façon variable, sinon calculée \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation	1081	36,6% à l'admission et 55,8% ont une CRA au cours de l'hospitalisation en réanimation	Age jeune, moins de vasopresseur, pas de différence sur le genre ou la ventilation mécanique	Un patient avec une CRA restera avec une CRA durant son hospitalisation le plus souvent	Rétrospectif, méthode de mesure de la clairance pas standardisée, pas d'analyse multivariée de facteurs associés à une CRA, pas d'évaluation de la guérison, 45% de données complètes
May et coll.⁷⁹ 2015	Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage	Neurocritical care	Prospective observationnelle multicentrique	Caractériser la CI rénale des patients ayant une hémorragie méningée	Clairance mesurée sur 24h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en neuro-réanimation, ayant une hémorragie méningée	20	100%	Non recherché	Valeur de clairance de créatinine très élevée: 325ml/min/m ² en moyenne et 558ml/min/m ² en moyenne en cas de vasospasme. La clairance de créatinine mesurée était très différente de la valeur de clairance de créatinine calculée selon Cockcroft-Gault	Mauvaise validité externe, pas d'évaluation des facteurs associés à une CRA, effet des amines vasoactives non évaluable (3 patients sous noradrénaline), faible effectif
Kawano et coll.⁸⁰ 2016	Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study	Journal of Intensive Care	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la CRA au Japon	Clairance mesurée sur 8h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation	111	38,7% à l'admission	Age jeune, IMC plus élevé, APACHE II plus faible, polytraumatisé, albuminémie plus élevée. Analyse multivariée: âge jeune		Pas d'évaluation de la guérison, exclusion des patients ayant une créatininémie à l'admission >97 μ M
Udy et coll.⁸¹ 2017	Augmented Renal Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance	Journal of Neurotrauma	Prospective observationnelle monocentrique	Caractériser la clairance rénale et le taux d'ANP en fonction du débit cardiaque chez les traumatisés crâniens	Clairance mesurée sur 8h \geq 150ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en neuro-réanimation, GCS \leq 12, créatininémie à l'admission <120 μ M	11	100%	Non recherché	Sécrétion d'ANP très élevée, débit cardiaque et clairance rénale élevée mais pas de corrélation entre débit cardiaque et clairance rénale	Faible effectif, méthode de mesure du débit cardiaque discutable (Vigileo)

Tableau 4 : Etudes évaluant la prévalence de la clairance rénale augmentée en réanimation
CRA : clairance rénale augmentée ; PK : pharmacocinétique ; PD : pharmacodynamie

Clairance rénale augmentée et concentration en antibiotiques

Le risque clinique potentiel de la CRA est principalement le risque d'obtenir des concentrations sous-optimales des médicaments majoritairement éliminés par les reins, en réduisant leur demi-vie. C'est notamment vis-à-vis des anti-infectieux que cette problématique pourrait avoir le plus de conséquences en réanimation. En effet, parmi les déterminants majeurs de l'efficacité d'une antibiothérapie, la concentration au site de l'infection à une place centrale.

Les anti-infectieux sont des thérapeutiques très fréquemment employées en réanimation comme le rappelle cette étude épidémiologique internationale menée par Vincent et coll. qui observait que 71% des patients hospitalisés en réanimation recevaient des antibiotiques⁸². De plus, Roberts et coll. ont réalisé une étude prospective internationale étudiant la pharmacocinétique de 8 β -lactamines chez 384 patients⁸³. Ils observaient que les concentrations d'antibiotiques étaient très variables, pouvant varier dans un rapport de 1 à 500 ; 48,9% des patients traités par β -lactamines n'obtenaient pas une concentration supérieure à 4 fois la CMI pendant 50% du temps. Ceci était associé à une moins bonne évolution clinique que lorsqu'une concentration sérique en β -lactamines au-dessus de la CMI était obtenue de façon plus prolongée,. Cette même équipe a rapporté que des concentrations sous-optimales d'antibiotiques exposaient à plus de résistances bactériennes, laissant émerger les populations bactériennes ayant les CMI les plus élevées pour un antibiotique⁸⁴. Falcone et coll. ont observé que la mortalité hospitalière était significativement plus élevée (30,7% versus 10,8%) en cas de clairance de daptomycine élevée⁸⁵. De nombreuses études ont insisté sur le lien entre des concentrations adaptées en antibiotiques (aminosides⁸⁶, céphalosporines⁸⁷, carbapénèmes⁸⁸, quinolones⁸⁹, vancomycine⁹⁰, linézolide⁹¹ ou tigécycline⁹²) et l'évolution favorable. Le dosage des aminosides⁹³, des β -lactamines^{94,95}, des quinolones⁹⁶, des glycopeptides⁹⁷ et du linézolide⁹¹ a montré un bénéfice en terme de guérison clinique, de durée d'hospitalisation ou de mortalité. De plus, certains auteurs tels que Martinez et coll. et Bertino et coll. ont recommandé de doser les antibiotiques dès la première administration afin de limiter le risque de développement de résistances et d'optimiser les chances de guérison^{98,99}.

Que l'antibiotique soit concentration dépendant, temps dépendant ou avec les deux caractéristiques, la concentration et/ou la vitesse de clairance sont déterminantes pour son efficacité. Concernant les antibiotiques concentration dépendants, c'est le rapport concentration maximale/CMI qui est pertinent, alors que c'est le temps passé au-dessus de la CMI est déterminant pour l'efficacité des antibiotiques temps dépendant¹⁰⁰.

Lorsque la clairance rénale est élevée, la concentration plasmatique d'antibiotiques majoritairement éliminés par les reins est plus basse (Tableau 5). C'est le cas notamment pour la vancomycine dans une étude par Ocampos-Martinez et coll. portant sur des patients septiques ; ils observaient qu'un tiers des patients traités par vancomycine avaient des concentrations sériques inférieures à 20µg/ml¹⁰¹. Dans l'analyse multivariée la variable la plus fortement associée à un taux plasmatique insuffisant était une clairance rénale $\geq 120\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ¹⁰¹, confirmant les résultats de Baptista et coll.⁷¹. La même observation est faite concernant le méropénème et la tazocilline dans une étude de Carlier et coll., la CRA était un facteur de risque indépendant de ne pas obtenir les objectifs de concentration sérique¹⁰². Chez les patients n'ayant pas de CRA, le temps passé au-dessus de la CMI était de 94% alors qu'il était de 64% chez les patients ayant une CRA¹⁰².

Udy et coll. ont étudié les concentrations en β -lactamines chez des patients de réanimation et ont observé que les concentrations étaient significativement plus basses chez les patients présentant une augmentation de la clairance rénale⁵⁶.

Premier auteur et année de publication	Titre	Journal	Type d'étude	Objectif principal	Antibiotique(s) dosé(s)	Méthode de mesure et définition CRA	Population	Nombre de patients	Résultats	Limites
Conil et coll. ⁶⁹ 2006	Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients	Intensive Care Medicine	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer l'effet de la clairance rénale sur la concentration en piperacilline	Piperacilline	Clairance mesurée sur 24h, CRA non définie	Patients recevant de la tazocilline	70	37% des patients tout confondu avaient des concentrations <CMI des entérobactéries et 67% pour le <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pas de mesure de la CMI des germes documentés, Pas d'évaluation de la guérison
George et coll. ¹⁰³ 2009	Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Prospective randomisée monocentrique	Etablir un modèle pharmacocinétique de la ceftazidime chez des patients de réanimation	Ceftazidime	Clairance calculée par le MDRD \geq 150ml/min/1,73m ²	Patients recevant de la ceftazidime	72	Pour une clairance rénale \geq 150ml/min/1,73m ² , une dose de 6g de ceftazidime est insuffisante pour obtenir des concentrations plasmatique > 5X CMI EUCAST du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Clairance calculée, modèle pharmacocinétique
Udy et coll. ⁵⁶ 2012	Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients: Association Between Augmented Renal Clearance and Low Trough Drug Concentrations	Chest	Prospective observationnelle monocentrique	Identifier les facteurs de risque liés à des concentrations suboptimales d'antibiotiques	Pénicilline (3,8%) Cloxacillin (21%) Cefazoline (1,9%) Ceftriaxone (7,7%) Pipéracilline (48,1%) Méropénème (17,3%)	Clairance mesurée sur 8h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients hospitalisés en réanimation recevant des β -lactamines	48	Parmi les patients ayant une concentration en β -lactamines inférieurs à la CMI modale ($p < 0,001$), 82% avaient une CRA, la CRA est un facteur de risque indépendant de concentration sous-optimales	Pas d'évaluation de la guérison
Baptista et coll. ⁷¹ 2012	Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation	International Journal of Antimicrobial Agents	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer les conséquences de la CRA sur les concentrations en vancomycine chez des patients de réanimation	Vancomycine	Clairance mesurée sur 24h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients recevant de la Vancomycine, ventilés, en sepsis sévère ou choc septique	93	La concentration en vancomycine était significativement plus basse en cas de CRA. Prévalence CRA: 40%	Pas d'évaluation de la guérison
Ocampos-Martinez et coll. ¹⁰¹ 2012	Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients	International Journal of Antimicrobial Agents	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer la concentration en vancomycine lors d'une administration continue	Vancomycine	Clairance mesurée sur 24h \geq 120ml/min/1,73m ²	Patients recevant de la Vancomycine	261	53% des patients avaient des concentrations <20 μ g/ml à J1 et 33% à J2 de traitement. Les FDR indépendants d'avoir une concentrations insuffisante étaient la CRA et le sexe masculin	Objectif de concentration théorique, Pas d'évaluation de la guérison

Falcone et coll.⁸⁵ 2013	Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia	Clinical Infectious Disease	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer la probabilité d'obtenir des concentrations de daptomycine dans les objectifs chez des patients de réanimation	Daptomycine	Clairance de créatinine calculée, CRA non définie	Infection à Gram positif traitée par daptomycine	50	Mortalité hospitalière plus élevée chez les patients ayant une clairance de daptomycine augmentée (30,7% versus 10,8% respectivement)	Clairance calculée, analyse univariée de la mortalité
Carlier et coll.¹⁰² 2013	Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?	Critical Care	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer la conséquence d'une CRA sur la pharmacocinétique de Méropénème et de tazocilline en perfusion prolongée	Méropénème Tazocilline	Clairance mesurée sur 24h \geq 130ml/min/1,73m ²	Patients recevant du méropénème ou de la tazocilline à la fonction rénale normale	61	La CRA est un FDR indépendant de ne pas obtenir les objectifs de concentration d'antibiotique (défini comme un temps passé > CMI de 100%)	Objectif de concentration théorique, Pas d'évaluation de la guérison
Roberts et coll.¹⁰⁴ 2013	Optimal Doripenem Dosing Simulations in Critically Ill Nosocomial Pneumonia Patients With Obesity, Augmented Renal Clearance, and Decreased Bacterial Susceptibility	Critical Care Medicine	Prospective observationnelle monocentrique	Etablir un modèle pharmacocinétique du doripénème chez des patients de réanimation ayant une pneumonie nosocomiale	Doripénème	Clairance calculée selon Cockcroft-Gault, CRA non définie	Pneumopathie nosocomiale	31	La probabilité d'atteindre la cible de concentration diminue au fur et à mesure que la clairance rénale augmente pour une administration discontinue de doripénème	Clairance calculée, modèle pharmacocinétique
Huttner et coll.⁵⁹ 2015	Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill An observational prospective cohort study	International Journal of Antimicrobial Agents	Prospective observationnelle monocentrique	Evolution clinique à J28, prévalence CRA	Imipénème Méropénème, Tazocilline, Céfépime	Clairance calculée selon Cockcroft-Gault \geq 130ml/min	Sepsis sévère, clairance >60ml/min, traité par imipénème, méropénème, tazocilline, céfépime	100	CRA associée à concentrations d'antibiotique suboptimales (OR=3,3)(selon les seuils de l'EUCAST). Incidence CRA: 64% à l'admission	Clairance calculée, évaluation de la guérison à J28, 50% de documentation microbiologique

Tableau 5 : Clairance rénale augmentée et concentration en antibiotique.
CRA : Clairance rénale augmentée

Clairance rénale augmentée et évolution clinique

Les études présentées ci-dessus observent que les patients ayant des concentrations sériques d'antibiotique insuffisantes ont une évolution clinique défavorable comparée à ceux ayant des concentrations dans les objectifs. Par ailleurs, les patients avec une CRA ont des concentrations sériques d'antibiotique inférieures à ceux n'ayant pas de CRA. Cependant, peu d'études ont évalué les conséquences cliniques de la CRA. A notre connaissance, 5 études avaient comme critère principal ou secondaire de jugement l'évolution clinique chez les patients présentant une CRA, avec des définitions et résultats très hétérogènes (Tableau 6). La première, publiée en 2013 par Claus et coll. a évalué la prévalence de l'augmentation de la clairance rénale chez des patients de réanimation non dialysés et le risque d'échec de traitement. Ce dernier était significativement plus élevé en cas de CRA (27,3% versus 12,9%, $p=0,04$)⁵⁸. Cependant l'évolution clinique n'était pas le critère de jugement principal (qui était la prévalence de l'augmentation de la clairance rénale), la définition de l'échec clinique était faite de façon rétrospective et définie comme la présence d'un ou plusieurs des critères suivants : fièvre persistante, sécrétions bronchiques purulentes, dysfonction d'organe persistante avec leucocytose élevée, CRP élevée, images radiologiques, associé à la nécessité d'une modification de l'antibiothérapie. Enfin, l'analyse ne prenait pas en compte le fait qu'un patient avec une CRA a potentiellement moins de comorbidités, un âge moins élevé qu'un patient sans CRA, comme observé dans les études descriptives de cette population. La deuxième étude publiée en 2015 par Huttner et coll. a évalué l'évolution clinique à J28 des patients en sepsis sévère sans insuffisance rénale traités par imipénème, méropénème, pipéracilline-tazobactam ou céfépime⁵⁹. Les patients étaient classés en guéri, en amélioration ou en échec thérapeutique à J28 après l'inclusion par un investigateur qui évaluait des critères cliniques et biologiques (température, CRP, PCT) et le dossier médical et paramédical. Ils observaient que bien que la CRA soit associée à des concentrations sériques d'antibiotiques plus basses, l'analyse multivariée ne retrouvait pas d'association entre CRA et échec clinique (OR=1,13 IC_{95%} [0,38-3,35]). Bien que l'analyse multivariée soit un point fort de cette étude, les limites résident dans le délai choisi pour l'évaluation clinique. En effet, à J28, bon nombre des antibiothérapies administrées sont terminées, sachant qu'il s'agit de patients de

réanimation, de nombreuses autres causes peuvent expliquer une fièvre, une hyperleucocytose ou une CRP élevée. A l'inverse une antibiothérapie prolongée par rapport à la durée initialement prévue, par exemple 14 ou 21 jours au lieu de 7 jours, serait considérée comme une guérison lorsqu'évaluée à J28. Enfin, la clairance de la créatinine était calculée selon Cockcroft–Gault, avec toutes les limites exposées ci-dessus de cette méthode de calcul de clairance. Trois études ont été publiées en 2017. Udy et coll. ont publié en mai 2017 une étude rétrospective nichée dans l'étude BLING-II, prospective avec allocation aléatoire qui évaluait l'administration continue ou discontinuée de certaines β -lactamines. L'objectif était d'évaluer l'évolution clinique des patients ayant une CRA avec comme critère de jugement principal le nombre de jours en dehors de la réanimation à J28 et comme critères secondaires la mortalité à J90 et la guérison clinique. Cette dernière était évaluée 14 jours après la fin d'antibiothérapie, et définie comme la disparition de tout symptôme en lien avec l'infection ou l'absence de tout critère de SIRS en lien avec l'infection. Sur les 254 patients inclus, dans l'analyse univariée ils n'observaient pas de différence sur le critère de jugement principal (CRA, 21 [12–24] jours; pas de CRA, 21 [11–25] jours; $p = 0,89$). Dans l'analyse multivariée (ajustée sur l'âge, le SOFA modifié et l'administration continue ou discontinuée des antibiotiques), ils n'observaient pas de différence sur la mortalité à J90 (OR=1,03 IC_{95%} (0,38–2,81) $p=0,95$) ni la guérison (OR=1,77 IC_{95%} (0,83–3,81) $p=0,14$). Concernant le critère de jugement principal, l'analyse univariée s'expose à un risque de biais majeur car la population ayant une CRA était significativement plus jeune, avec des scores APACHE II et SOFA modifié plus faibles. Là encore, l'évaluation des critères de SIRS 14 jours après la fin de l'antibiothérapie peut être impactée par nombre d'autres facteurs que le traitement antibiotique. Burnham et coll. ont publié en juillet 2017 une étude rétrospective de cohorte évaluant si la CRA est un facteur de risque de mortalité des infections à entérobactéries bactériémiantes¹⁰⁵. Ils observaient une faible prévalence de CRA à 5,1%, les facteurs de risque indépendants de mortalité retrouvés étaient la sévérité du sepsis, l'origine afro-américaine, la cirrhose, un antécédent de tumeur solide et un score APACHE II élevé, mais pas la CRA. Cette étude est grevée de nombreuses limites : le calcul de la clairance de créatinine selon CKD-EPI et MDRD et non pas mesurée, parmi les critères d'inclusion, l'antibiothérapie devait être de 24h au minimum sans information sur la suite de l'antibiothérapie (adaptée ou non, élimination rénale ou non) et la population n'était pas exclusivement hospitalisée en réanimation. De plus, la mortalité était évaluée à J30 sans

regarder le lien avec l'infection traitée. La dernière étude a été publiée fin juillet 2017 par Carrie et coll. qui ont rapporté un travail rétrospectif monocentrique s'intéressant aux facteurs associés à l'échec d'une antibiothérapie pour un premier épisode de PAVM chez des traumatisés crâniens¹⁰⁶. Ils observaient 26% d'échec clinique de l'antibiothérapie, la CRA était associée à la récurrence de l'infection avec un OR à 4,4 [1,2 – 16] (p = 0,03). Dans ce travail, la clairance était mesurée et l'échec clinique était défini comme une mauvaise évolution nécessitant l'incrémentatation de l'antibiothérapie ou la reprise d'une antibiothérapie dans les 15 jours suivant la fin du traitement initial pour une infection au même germe que la PAVM initialement traitée. L'étude était rétrospective, les doses d'antibiotiques élevées (le double des doses utilisées dans CLEAAR), les patients décédés dans les 15 jours précédant la fin de l'antibiothérapie étaient exclus et les critères choisis pour définir l'échec clinique sont discutables notamment le délai de 15 jours pour des patients de réanimation.

Premier auteur et année de publication	Titre	Journal	Type d'étude	Objectif principal	Méthode de mesure et définition CRA	Population	Nombre de patients	Prévalence CRA	Facteurs associés à la CRA	Définition de l'échec thérapeutique	Autre résultats	Limites
Claus et coll. ⁵⁸ 2013	Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy	Journal of Critical care	Prospective observationnelle bicentrique	Caractériser la CRA	Clairance mesurée sur 24h \geq 130ml/min/1,73 m ²	Patients de réanimation, traités par antibiotiques, fluconazole ou aciclovir, non dialysés	128	51,6% durant l'hospitalisation en réanimation	Age plus jeune, durée de séjour en réa plus courte. En analyse multivariée: âge plus jeune, sexe masculin, pas l'APACHE II	Evaluation par 2 investigateurs indépendants, mauvaise évolution clinique (persistance fièvre, sécrétions purulentes, dysfonction d'organe, associés à une évolution défavorable des leucocytes plasmatiques, CRP, images radiologiques) et nécessité de modifier le traitement anti-infectieux	Echec clinique plus fréquent en cas de CRA: 27,3% vs 12,9% (analyse univariée)	L'évolution clinique n'est pas l'objectif principal de l'étude, pas de dosage des anti-infectieux, pas d'information sur les défaillances d'organe (catécholamine, ventilation mécanique notamment)
Huttner et coll. ⁵⁹ 2015	Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill. An observational prospective cohort study	International Journal of Antimicrobial Agents	Prospective observationnelle monocentrique	Evaluer l'évolution clinique à J28, prévalence de la CRA	Clairance calculée selon Cockcroft-Gault \geq 130ml/min	Sepsis sévère, clairance $>$ 60ml/min, traité par imipénème, méropénème, tazocilline ou céfépime	100	64% à l'admission	Age jeune, APACHE II plus faible, pas de différence de genre, plus de polytraumatisés, plus de cause neurologique, moins de comorbidités	Evaluation par un investigateur selon critères objectifs: température, CRP, PCT, mots d'évolution des médecins et infirmiers	Pas d'association entre CRA et échec thérapeutique dans le modèle de régression logistique, CRA associée à concentration d'antibiotique suboptimale (OR=3,3)(selon les seuils de l'EUCAST)	Clairance calculée, évaluation de la guérison à J28, 50% de documentation microbiologique
Udy et coll. ⁶⁰ 2017	Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial	International Journal of Antimicrobial Agents	Rétrospective niché dans une cohorte d'une étude prospective (BLING II)	Evaluer le devenir des patients ayant une CRA. Critère de jugement principal: nombre de jours hors réanimation à J28	Clairance mesurée sur 8h \geq 130ml/min/1,73 m ²	Sepsis sévère recevant tazocilline, ticarcilline + acide clavulanique ou méropénème, perfusion intermittente ou continue, non dialysés	254	17,70%	Age jeune, sexe masculin, moins de dysfonction d'organe (score APACHE II et SOFA modifié (extra neurologique) plus faible en cas de CRA).	Guérison évaluée 14 jours après l'arrêt des antibiotiques: résolution des symptômes liés à l'infection, si patients non examinables: disparition de tous les signes de SIRS	Pas de différence de guérison à J28 en cas de CRA, pas de différence de jours hors réanimation entre CRA et pas augmentée (analyse multivariée)	Evaluation de la clairance à J1 uniquement, critère de guérison évalué très tardivement : 14 jours après l'arrêt des antibiotiques, pas d'analyse multivariée, pas d'information sur les CMI, pas de dosage de anti-infectieux, beaucoup d'infections non documentées

Carrie et coll. 106 2017	Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: a preliminary study	Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine	Rétrospective, observationnelle, monocentrique	Evaluer les facteurs associés à l'échec de traitement antibiotique	Clairance mesurée \geq 130ml/min/1,73 m ²	Traumatisés crâniens présentant un premier épisode de PAVM	223	Inconnu	Inconnu	Mauvaise évolution clinique définie par la nécessité d'incrémenter l'antibiothérapie, ou reprise d'une antibiothérapie dans les 15 jours suivant la fin de traitement pour le même germe que la PAVM initiale	26% d'échec clinique, les facteurs associés à l'échec clinique étaient le GCS \leq 7, une PAVM précoce, une bactériémie et une antibiothérapie dans les 7 jours précédents, la CRA était associée à une récurrence de l'infection OR 4.4 [1.2 – 16], p = 0.03	Rétrospective, définition échec clinique: 15 jours après fin de l'antibiothérapie est long si patients toujours hospitalisé en réa, exclusion des patients décédés dans les 15 jours, doses d'antibiotique élevées. Dialyse?
Burnham et coll. 105 2017	Augmented renal clearance is not a risk factor for mortality in Enterobacteriaceae bloodstream infections treated with appropriate empiric antimicrobials	PloS One	Rétrospective, 2ème analyse d'une cohorte, observationnelle, monocentrique	Evaluer si la CRA est un facteur de risque de mortalité chez les patients traités de façon appropriée pour une infection à entérobactérie bactériémiante	Clairance calculée selon CKD-EPI et MDRD \geq 130ml/min/1,73 m ²	Patients traités par antibiotique pour une bactériémie à entérobactérie (sepsis, sepsis sévère et choc septique) durant au moins 24h après l'hémoculture positive	510	5,10%	Age jeune, APACHE II bas, score Charlson bas, pas d'insuffisance cardiaque, origine afro-américaine. En analyse multivariée: âge jeune, origine afro-américaine, faible gravité du sepsis	Echec clinique défini sur la mortalité à J30	La CRA n'était pas un facteur de risque indépendant de mortalité, les facteurs de risque de mortalité étaient la gravité du sepsis, l'origine afro-américaine, la cirrhose, l'antécédent de tumeur solide et un score APACHE II élevé	Clairance calculée, antibiothérapie administrée pendant au moins 24h donc potentiellement antibiothérapie courte après l'hémoculture, pas d'évaluation de l'antibiothérapie après 24h

Tableau 6 : Etudes évaluant l'évolution des patients ayant une clairance rénale augmentée.
CRA : Clairance rénale augmentée ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

On constate que les études s'intéressant à l'évolution clinique se confrontent à la difficulté de définir la guérison et d'avoir des populations comparables.

Forts de ces observations, nous avons conçu une étude prospective centrée sur l'évolution clinique des patients de réanimation recevant des antibiotiques éliminés principalement par les reins : l'étude CLEAAR (Clairance Augmentée des Antibiotiques en Réanimation).

ETUDE CLEAAR

Objectif et hypothèse

L'**objectif** de l'étude Clairance Augmentée des Antibiotiques en Réanimation (CLEAAR) était de déterminer s'il existe une relation entre l'augmentation de la clairance rénale de la créatinine chez les patients hospitalisés en réanimation et traités par antibiotique et l'évolution clinique de l'infection.

L'**hypothèse** de notre étude était que les patients de réanimation, traités par antibiotique pour un sepsis ou choc septique, présentant une augmentation de la clairance rénale, auraient un taux d'échec du traitement antibiotique supérieur à celui observé chez les patients sans CRA.

Les **objectifs secondaires** étaient :

Caractériser la clairance rénale augmentée :

- Décrire la prévalence de la CRA en réanimation
- Déterminer les facteurs prédisposant à une CRA
- Comparer l'évolution du score SOFA extra rénal (ne prenant pas en compte la créatininémie) de J0 à J8 entre les patients ayant une CRA et ceux n'en ayant pas.
- Comparer le nombre de jours sans ventilation à J28 entre les patients ayant une CRA et ceux n'en ayant pas.
- Comparer le nombre de jours sans catécholamine à J28 entre les patients ayant une CRA et ceux n'en ayant pas.
- Décrire l'association entre CRA et mortalité en réanimation et à J28

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective observationnelle, bicentrique.

Nous avons inclus des patients dans deux centres : le service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Victor Dupouy à Argenteuil et le service de réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie du CHU Henri Mondor à Créteil. Ces deux centres permettent un recrutement de patients très variés, avec une prédominance de patients médicaux pour le service d'Argenteuil et des polytraumatisés et neuro-lésés pour le service de Créteil.

Critère principal de jugement :

Echec clinique du traitement antibiotique défini ci-dessous.

Critères d'inclusion :

- Patient âgé de plus de 18 ans hospitalisé en réanimation chez lequel on débute une antibiothérapie éliminée majoritairement par le rein (liste en annexe 4) pour une infection cliniquement ou microbiologiquement confirmée.
- Patient pour lequel une mesure de la clairance de créatinine a été effectuée dans les 24h suivant le début de l'administration des antibiotiques.

Critères de non inclusion :

- Insuffisance rénale dialysée au long cours ou de façon aiguë
- Antibiothérapie administrée non éliminée principalement par les reins
- Refus de participation par le patient ou ses proches si le patient n'est pas en mesure d'exprimer son opposition
- Grossesse
- Décès attendu dans les 72h suivant l'inclusion
- Patient sous curatelle ou tutelle

Déroulement de l'étude :

Dans les services de réanimation polyvalente du CH d'Argenteuil et de réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie du CHU Henri Mondor de Créteil, la prise en charge des patients traités par antibiotique prévoit une mesure de la clairance de la créatinine afin de dépister une clairance rénale diminuée et d'adapter les doses de médicaments, en particulier les antibiotiques. Les patients présentant un sepsis ou un choc septique pour lesquels une mesure de la clairance de créatinine est réalisée dans les 24 heures suivant le début de l'administration des antibiotiques ont été inclus dans l'étude. Une demande de non-opposition a été faite au patient ou à ses proches si le patient n'était pas en mesure de donner sa non-opposition. Puis des données cliniques et paracliniques ont été collectées afin d'évaluer l'échec ou le succès du traitement jusqu'à 48h après la fin de l'antibiothérapie.

La décision de débuter ou non une antibiothérapie était laissée au libre choix des cliniciens en charge des patients. Les patients inclus dans cette étude ont été pris en charge conformément aux procédures des services participants.

L'échec ou le succès du traitement a été évalué par les cliniciens en charge du patient.

L'échec de traitement antibiotique est défini ci-dessous.

Définitions

Définition de l'augmentation de la clairance rénale :

Une clairance supérieure ou égale à $130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ est fréquemment retenue dans les publications s'intéressant à l'augmentation de la clairance rénale en réanimation et sera utilisée dans cette étude^{59,64,107}.

Définition de l'échec clinique du traitement antibiotique :

L'échec du traitement antibiotique a été défini selon les critères établis par Roberts et coll.⁸³

- Patient **décédé en lien avec l'infection**
- OU antibiothérapie **prolongée plus de 48h après la durée de traitement prévue initialement**
- OU **ajout** ou **modification** du traitement antibiotique, à l'exception de la **désescalade** à un spectre plus étroit ou de l'adaptation de l'antibiothérapie une fois récupération de l'antibiogramme.
- OU **reprise d'une antibiothérapie dans les 72h** suivant la fin du traitement antibiotique initial

Définition du choc septique :

Le choc septique a été défini selon les dernières recommandations comme un sepsis associé à une hypotension artérielle nécessitant l'administration de catécholamine pour obtenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65mmHg après expansion volémique adaptée selon l'appréciation du clinicien en charge, avec un taux de lactate sanguin supérieur à 2mM¹¹.

Définition des indices de temps :

J1 est le premier jour de traitement antibiotique, défini comme l'intervalle H0-H24.

Mesure de la clairance de créatinine

Dans la population de réanimation, il est démontré que la clairance calculée ne reflète pas la clairance effective et la sous-estime souvent^{108,109}. Dans les services où l'étude a été conduite, la clairance de la créatinine est mesurée en collectant les urines des 24h, et en réalisant un ionogramme urinaire sur les urines collectées. De plus un ionogramme plasmatique avant et après la collecte d'urine est réalisé. Afin d'obtenir une clairance rapportée à la surface corporelle, la formule suivante a été utilisée :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{\text{Volume d'urine collecté sur 24h(ml)} * \text{créatininurie } (\mu\text{M})}{\text{créatininémie moyennée sur 24h } (\mu\text{M}) * 1440} * \frac{1,73}{\text{Surface corporelle } (m^2)}$$

La surface corporelle a été calculée selon la formule de Boyd :

$$SC = 0,0001 \times (3,207) \times (P \text{ (gramme)}^{0,7285-0,0188 \log P}) \times (T \text{ (cm)}^{0,3})$$

La mesure de la créatinine dans les laboratoires de biochimie a été réalisée par spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS).

Donnés analysées

Les données épidémiologiques suivantes ont été recueillies :

Age, sexe, taille, poids, date d'admission en réanimation et à l'hôpital, motif d'admission, score IGS II et SOFA à l'admission, date de sortie de réanimation, devenir du patient au sortir de la réanimation et de l'hôpital (sortie vivant ou décès).

Les données cliniques recueillies à J0, J3, J7 et fin du traitement antibiotique ont été les suivantes :

Température, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, catécholamine et dose, diurèse durant la collecte des urines pour le ionogramme urinaire, FiO₂, échelle de coma de Glasgow, heure et modalités d'administration des antibiotiques, modification de l'antibiothérapie probabiliste, autre traitement pouvant interférer avec la concentration de l'antibiotique (inducteur enzymatique : éfavirenz, phénitoïne, phénobarbital, rifampicine ou inhibiteur enzymatique : antifongiques azolés, macrolide à l'exception de la spiramycine, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antirétroviraux) ou la sécrétion tubulaire de créatinine (triméthoprime, cimétidine : inhibiteurs), administration de diurétiques ou de substances entraînant une diurèse osmotique, volume de remplissage vasculaire sur les dernières 24h à l'inclusion, débit cardiaque mesuré à l'échographie cardiaque à l'inclusion lorsque réalisable, délai entre l'hypotension et l'administration des antibiotiques pour les patients en choc septique, type, dose, fréquence et mode d'administration des antibiotiques, durée de ventilation mécanique, durée d'administration des catécholamines, contrôle de la source de l'infection, antibiothérapie reprise dans les 48h suivant la fin du traitement initial, résolution des signes cliniques à la fin de l'antibiothérapie, durée prévue de l'antibiothérapie, durée effective de l'antibiothérapie, décès à J28 de l'admission en réanimation.

Les données biologiques et microbiologiques suivantes ont été recueillies :

Mesure de la clairance de la créatinine dans les 24 heures suivant le début de l'administration de l'antibiotique, pH, lactatémie, PaO₂, HCO₃⁻, Na⁺, K⁺, protidémie, albuminémie, urée, TP, bilirubine, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, germe(s) du prélèvement bactériologique concernant le site de l'infection, antibiogramme, CMI lorsque disponible, dosage des antibiotiques (aminosides, glycopeptides ou β-lactamines) lorsqu'ils étaient dosés par les cliniciens, clairance de la créatinine de base.

Considérations statistiques

Justification du nombre de sujets à inclure dans la recherche

Selon les données disponibles de la littérature, nous avons faits l'hypothèse d'une réduction relative de l'efficacité du traitement antibiotique de 43%⁵⁸ en cas d'augmentation de la clairance (passant de 12,9 à 27,3% d'échec de traitement entre le groupe sans clairance augmentée et le groupe avec clairance augmentée), avec une puissance de 80% et un risque α de 5%.

En considérant une proportion attendue de patients inclus présentant une clairance augmentée de 20%, le nombre de patients à inclure était de 78 patients dans le groupe avec clairance élevée, et 312 dans le groupe avec clairance non élevée, soit un total de 390 patients.

Tests statistiques utilisés

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane et quartiles, tandis que les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney pour la comparaison des données quantitatives, et le test du Chi-2 ou de Fisher pour les données qualitatives, selon les effectifs théoriques.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Dans l'étude finale, afin de contrôler les biais évidents de l'estimation de l'effet causal entre la clairance rénale et l'échec du traitement antibiotique, les patients seront appariés selon un score de propension d'avoir une CRA estimé à partir d'un modèle de régression logistique incluant les variables recueillies pouvant représenter un biais. La qualité de l'appariement sera vérifiée par la comparaison des distributions des scores dans les 2 groupes.

Facteurs confondants de l'échec de l'antibiothérapie pris en compte pour établir le score de propension:

Age, sexe, SOFA extra-rénal, IGSII, délai administration de l'antibiotique après l'hypotension pour les patients en choc septique, dose d'antibiotique administrée rapportée au poids, antibiothérapie probabiliste non active sur les germes retrouvés, absence de contrôle de la source de l'infection, choc septique.

Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS® et Graphpad Prism®.

Considérations éthiques et réglementaires

Evaluation éthique des modalités particulières de surveillance prévues par le protocole

Les personnes ayant un accès direct au dossier du patient conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives, aux personnes qui se prêtent à la recherche et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes ont été rendues non identifiables.

Conformément à la loi Jardé du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dont le décret d'application est entré en vigueur le 16 novembre 2016, l'étude CLEAAR a été déclarée à l'ANSM avec le numéro de d'enregistrement **2017-A00603-50**, puis soumise à un CPP tiré au sort via le site internet vrb.sante.gouv.fr. Le projet de recherche soumis au CPP est en Annexe 1.

✓ Obligations légales (CPP, CNIL)

Le projet de recherche a été soumis au **CPP OUEST 4**, ayant donné un avis favorable le 5 avril 2017 (Annexe 2). L'avis du comité mentionné ci-dessus est notifié dans la note d'information donnée aux personnes concernées (Annexe 3). Cette étude est strictement observationnelle et les mesures faites sont non interventionnelles.

✓ Déclaration CNIL

Cette recherche est soumise à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée. Le projet de recherche satisfait à l'ensemble des conditions définies par la méthodologie de référence MR-003. Un engagement de conformité à la méthodologie de référence a été envoyé à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et enregistré sous le numéro **2039379**.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche ont été intégrées dans la note d'information.

✓ Information et non-opposition du patient ou de ses proches

Une information orale et écrite de l'étude clinique était faite au patient ou à sa famille afin de s'assurer de la non-opposition (Annexe 3).

Résultats

Nous présentons ici les résultats préliminaires de l'étude CLEAAR concernant des inclusions entre avril 2017 et juillet 2017.

Population de l'étude

Soixante-six patients ont été hospitalisés en réanimation, avec un sepsis, non dialysés et traités par un antibiotique (Figure 8). Parmi eux, 3 patients ont été exclus suite à la nécessité de les dialyser durant la période d'administration des antibiotiques. Soixante-trois patients ont été inclus dans l'analyse descriptive de la population. Dans l'analyse des critères de jugement principal et secondaires, 4 patients ont été exclus car ayant reçu des antibiotiques éliminés majoritairement par le foie. Au final, 59 patients ont été inclus dans l'analyse de l'échec de traitement antibiotique.

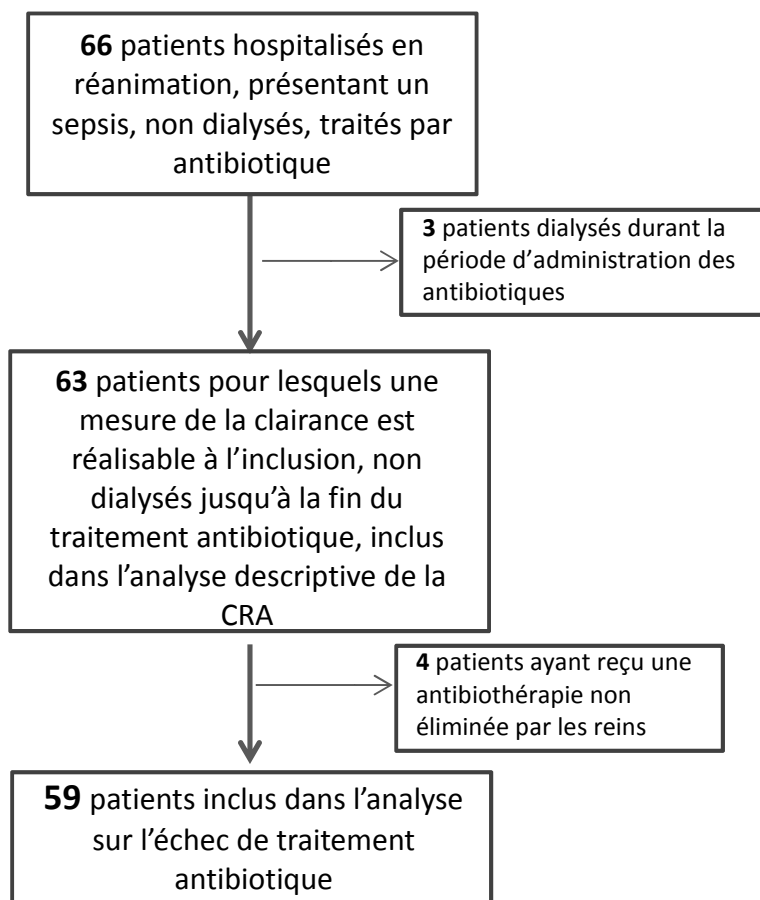


Figure 8 : Diagramme de flux.
CRA : Clairance rénale augmentée

La description des caractéristiques générales de la population est présentée dans le tableau 7. La population étudiée correspondait à une population de patients de réanimation, avec un IGSII médian à 46 et une mortalité en réanimation (28%) correspondant à la mortalité prédite (33%). Le SOFA extra-rénal à l'inclusion n'était pas significativement différent entre le groupe CRA (6 [4,5-10]) et pas de CRA (5,5 [4-9]) ($p=0,9$). Le motif d'admission principal était une insuffisance respiratoire aiguë (38%) dont l'origine était majoritairement infectieuse (58%), puis venaient les patients en post-opératoire d'une chirurgie abdominale (19%). Il n'y avait pas de différence entre les groupes CRA et pas de CRA de motif d'admission médical ou chirurgical (85% contre 64% d'admission pour motif médical respectivement, $p=0,2$). Les patients étaient majoritairement inclus dès leur admission en réanimation, avec un délai médian entre l'admission et l'inclusion de 0 jour. Ils avaient une clairance rénale de la créatinine indexée mesurée à 62ml/min/1,73m² en médiane, étaient majoritairement KDIGO 0 (44%) avec 21% de KDIGO 3.

Caractéristiques de la population	Population	Clairance rénale augmentée	Clairance rénale non augmentée	p	OR [IC95%]
	générale (100%)	(21%) (n=13)	(79%) (n=50)		
Age (année)	66 (57-73)	53 (48-61,5)	67 (62,5-78)	<0,0001	-
Sexe masculin	49 (31)	69 (9)	44 (22)	0,1	2,86 [0,86-9,15]
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27 (22-31)	28,6 (22,2-31,2)	27,3 (21,9-31,5)	0,89	-
SOFA à l'inclusion	6 (5-11)	6 (4,5-10)	6,5 (5-11)	0,46	-
IGS2 admission	46 (34-60)	46 (29,5-53,5)	45 (36-61)	0,35	-
Motif d'admission					
Insuffisance respiratoire	38 (24)	46,2 (6)	34 (17)	0,52	1,66 [0,47-5,7]
Insuffisance rénale	1,5 (1)	0 (0)	2 (1)	1	-
Arrêt circulatoire	9,5 (6)	23,1 (3)	6 (3)	0,1	4,5 [0,79-25,66]
Coma/cause neurologique	7,9 (5)	15,4 (2)	8 (4)	0,59	2,09 [0,36-10,1]
Post-opératoire chirurgie abdominale	19 (12)	0 (0)	24 (12)	0,054	-
Post-opératoire neurochirurgie	6,3 (4)	15,4 (2)	4 (2)	0,2	4,18 [0,53-33,1]
Autre	17 (11)	0 (0)	22 (11)	0,1	-
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	7 (3-12)	11 (5,5-20)	6,5 (3-11)	0,09	-
Délai entre admission en réanimation et inclusion (jours)	0 (0-1)	1 (0-4)	0 (0-1)	0,12	-
Mortalité en réanimation	33 (21)	31 (4)	34 (17)	0,99	0,86 [0,26-2,95]
Mortalité hospitalière	44 (28)	38 (5)	46 (23)	0,76	0,73 [0,23-2,38]
Clairance rénale de la créatinine à l'inclusion (ml/min/1,73m ²)	62 (31-114)	153 (149-165)	41 (23-86)	<0,0001	-
Classification KDIGO à l'inclusion	1 (0-2)	0 (0-0)	2 (0-3)	0,0003	-
0	44 (27)	85 (11)	34 (17)		
1	11 (7)	15 (2)	10 (5)		
2	23 (14)	0 (0)	30 (15)		
3	21 (13)	0 (0)	26 (13)		
Diurèse à l'inclusion durant 24h (ml)	1100 (800-1500)	1400 (1000-2450)	1000 (700-1400)	0,02	-
Index cardiaque mesuré à l'inclusion (L/min/m ²)	2,9 (2,4-3,6)	3,4 (2,4-5,3)	2,7 (2,3-3,5)	0,28	-
Remplissage vasculaire durant les premières 24h de l'inclusion (L)	1,5 (0,5-3,5)	0,5 (0,09-1)	2 (1-4)	0,0003	-

Tableau 7 : Caractéristiques de la population.

Résultats exprimés en médiane et (25^{ième}-75^{ième} percentiles), ou en pourcentage et (fréquence)

OR : Odds Ratio ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment; IGS2: score de gravité simplifié 2; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Prévalence de la CRA

La prévalence de la CRA était de 20,6% (13/63, IC95% 11,5% - 32,7%) dans la population étudiée (Figure 9). Parmi les caractéristiques qui différaient entre les patients présentant une CRA et ceux n'en présentant pas, on observait un âge plus jeune de 14 ans en médiane dans la population CRA (53 ans (48-61,5) contre 67 ans (62,5-78) respectivement, p<0,0001), la diurèse était plus élevée en cas de CRA (1400ml contre 1000ml, p=0,002) et le stade KDIGO plus bas en cas de CRA (0 versus 2, p=0,0003). Enfin, les patients présentant une CRA recevaient moins de remplissage vasculaire durant les 24 premières heures suivant l'inclusion 0,5 litre versus 2 litres dans le groupe pas de CRA (p=0,0003). Les autres caractéristiques étudiées dans la description de la population n'étaient pas significativement différentes entre les deux populations. Cependant on observe dans le groupe CRA : plus de sexe masculin (69% versus 44%, p=0,1), une durée d'hospitalisation en réanimation plus

longue (11 jours versus 6,5 jours, $p=0,09$), une mortalité hospitalière plus basse (38% versus 46%, $p=0,76$) et un index cardiaque plus élevé (3,4 versus 2,7, $p=0,28$), mais de façon non significative.

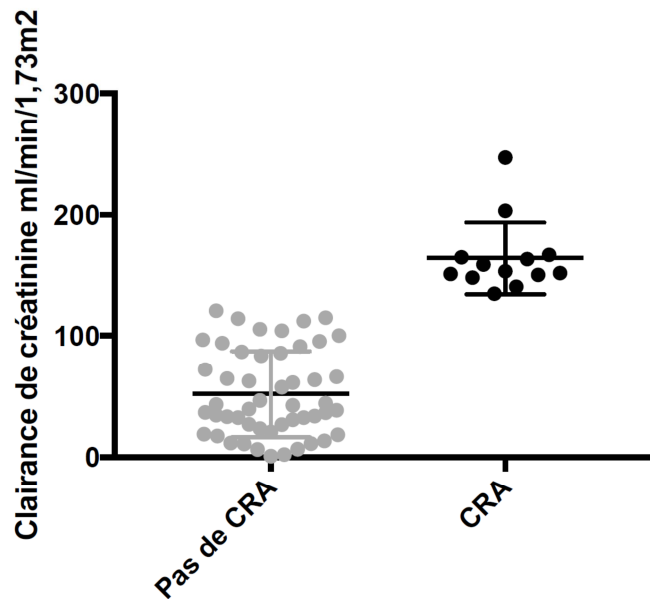


Figure 9 : Répartition des clairances de créatinine

Infections et antibiothérapies

Les caractéristiques des infections et des traitements sont présentées dans le tableau 8. Le sepsis était majoritairement d'origine pulmonaire (54%). Dans un cas, le sepsis était à la fois d'origine pulmonaire et cutanée. Les antibiotiques administrés étaient majoritairement des pénicillines et des céphalosporines, seuls 5% recevaient des carbapénèmes. En effet, les germes documentés étaient en majorité des germes communautaires avec peu de bactéries multi-résistantes (9%). On observait 41% de choc septique dans la population étudiée. Tous les patients présentant une CRA étaient traités pour un sepsis à point de départ pulmonaire, significativement plus que les patients n'ayant pas de CRA (100% contre 42% respectivement, $p<0,001$) et dans 6% des cas un streptocoque était identifié contre 22% en l'absence de CRA (OR 7,1 [1,7-24], $p=0,01$). Les patients n'ayant pas de CRA avaient significativement plus de chocs septiques (48% contre 15%, OR 0,2 [0,04-0,86], $p=0,03$), recevaient plus d'aminoside (42% contre 8%, OR 0,11 [0,01-0,8], $p=0,02$) et plus de bithérapie (78% contre 23%, OR 0,08 [0,02-0,34], $p<0,001$). Enfin, la durée de l'antibiothérapie était significativement plus courte en cas de CRA (5 jours [3-8] contre 7,5 jours [6-14], $p=0,02$). Cependant la différence entre la durée d'antibiothérapie prévue et la

durée effective ne différait pas dans les deux groupes (1 jours de moins dans le groupe CRA et 0 jours dans le groupe pas de CRA, $p=0,2$). Les autres données étudiées n'étaient pas significativement différentes.

Caractéristiques des infections	Population générale (100%) (n=63)	Clairance rénale augmentée (21%) (n=13)	Clairance rénale non augmentée (79%) (n=50)	p	OR [IC95%]
Origine du sepsis					-
Pulmonaire	54 (34)	100 (13)	42 (21)	<0,001	-
Urinaire	19 (12)	0 (0)	24 (12)	0,06	-
Abdominal	17 (11)	0 (0)	22 (11)	0,1	-
Tissu mou	5 (3)	7,7 (1)	4 (2)	0,5	-
Cérébral	5 (3)	0 (0)	6 (3)	0,9	-
Autre	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0,9	-
Germes documentés					
Cocci à Gram positif					
Streptocoque	32 (17)	66 (8)	22 (9)	0,01	7,1 [1,7-24]
Staphylocoque	13 (7)	17 (2)	12 (5)	0,6	1,4 [0,25-9,1]
Entérocoque	11 (6)	0 (0)	15 (6)	0,32	-
Bacilles à Gram négatif					
Entérobactérie groupe 1	32 (17)	8 (1)	39 (16)	0,08	0,14 [0,12-1,06]
Entérobactérie groupe 2	19 (10)	8 (1)	22 (9)	0,4	0,32 [0,03-2,1]
Entérobactérie groupe 3	4 (2)	0 (0)	5 (2)	0,9	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (8)	8 (1)	17 (7)	0,7	0,44 [0,04-3,2]
Autre	21 (11)	33 (4)	17 (7)	0,2	2,4 [0,66-9,1]
Aucun	16 (10)	8 (1)	18 (9)	0,7	0,37 [0,03-2,42]
Bactérie multi-résistante	9 (5)	8 (1)	9,8 (4)	0,9	0,84 [0,06-6,3]
Antibiotiques administrés					
Pénicilline	54 (34)	62 (8)	52 (26)	0,5	1,5 [0,46-4,7]
Céphalosporine	44 (28)	38 (5)	46 (23)	0,6	0,7 [0,23-2,4]
Glycopeptide	6 (4)	8 (1)	6 (3)	0,9	1,3 [0,09-9,4]
Carbapénème	5 (3)	0 (0)	6 (3)	0,9	-
Aminoside	35 (22)	8 (1)	42 (21)	0,02	0,11 [0,01-0,8]
Macrolide	16 (10)	0 (0)	20 (10)	0,1	-
Quinolone	5 (3)	8 (1)	4 (2)	0,5	2 [0,13-18]
Cotrimoxazole	11 (7)	0 (0)	14 (7)	0,33	-
Bithérapie anti-infectieuse	66 (42)	23 (3)	78 (39)	<0,001	0,08 [0,02-0,34]
Choc septique	41 (26)	15 (2)	48 (24)	0,03	0,2 [0,04-0,86]
Délai entre l'hypotension et l'initiation de l'antibiothérapie (h)	0 [0-2]	0 [0-0]	1 [0-2]	0,38	-
Lactate à l'inclusion (mM)	2,2 (1,4-3,8)	1,7 (1,4-2,6)	2,3 (1,4-3,9)	0,18	-
Antibiothérapie empirique adaptée	85 (45)	92 (11)	83 (34)	0,66	2,3 [0,3-27]
Température à l'inclusion (°C)	38 (37-38,8)	38,3 (37,8-38,5)	38 (37-38,9)	0,5	-
PNN à l'inclusion (/mm ³)	14050 (9550-17725)	13950 (10475-23150)	14050 (9100-17250)	0,5	-
Procalcitonine à l'inclusion (µg/l)	6,75 (0,57-38)	2,7 (0,34-6,9)	10,9 (0,66-46)	0,07	-
Diminution de la PCT entre J0 et J7 de l'antibiothérapie (%)	61 (-18 ; 88)	69 (4-89)	61 (-26 ; 88)	0,8	-
Durée effective de l'antibiothérapie	6 (1-7)	5 (3-8)	7,5 (6-14)	0,02	-
Différence de durée d'antibiothérapie entre la durée prévue et effective (j)	-0,5 (-1 ; 0,75)	-1 (-2,25 ; -1)	0 (-1 ; 0,25)	0,2	-
Traitement(s) interférant avec le métabolisme des antibiotiques administrés	11 (7)	0 (0)	14 (7)	0,3	-

Tableau 8 : Caractéristiques des infections et traitements.

Résultats exprimés en médiane et (25^{ième}-75^{ième} percentiles), ou en pourcentage et (fréquence)

OR: Odds Ratio; PNN: polymorphonucléaires

Evolution

En ce qui concerne le critère de jugement principal, l'échec de l'antibiothérapie n'était pas différent entre la population présentant une CRA et celle n'en ayant pas (31% contre 30%, OR 1 [0,3-3,6], $p=0,9$) (Figure 9 Clairance de la créatinine et échec de traitement et Tableau 9). Les éléments

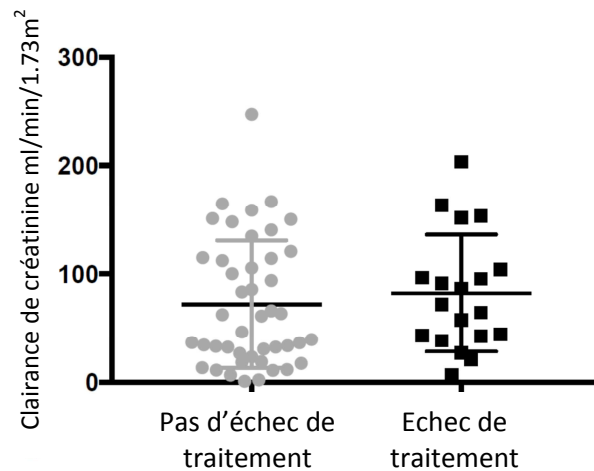


Figure 10 : Clairance de la créatinine et échec de traitement antibiotique

définissant un échec d'antibiothérapie étaient également identiques dans les groupes CRA et pas de CRA : décès en lien avec l'infection (23% et 20% respectivement, OR 1 [0,3-5,5], $p=0,7$), prolongation de l'antibiothérapie plus de 48h de la durée prévue (8% et 17% respectivement, OR 0,4 [0,03-2,6], $p=0,7$), incrémentation de l'antibiothérapie (0% dans les deux groupes), reprise d'une antibiothérapie dans les 72h suivant la fin de l'antibiothérapie initiale (0% et 7% respectivement, $p=0,6$). Pour les critères de jugement secondaires, le delta de SOFA extra-rénal entre l'inclusion et la fin de l'antibiothérapie n'était pas différent (moins 3 points dans les deux groupes, $p=0,9$). Le nombre de jours sans ventilation à J28 (16 jours [0,5-23] dans le groupe CRA et 26 jours [4-28] dans le groupe sans CRA, $p=0,06$) ne différait pas significativement entre les groupes. Le nombre de jours sans catécholamine était significativement plus élevé dans le groupe CRA (28 jours [28-28] dans le groupe CRA et 27 jours [23-28] dans le groupe sans CRA, $p=0,01$).

En comparant le groupe de patients ayant une clairance de la créatinine normale (entre 90 et 130ml/min/1,73m², soit 11 patients) avec le groupe CRA, on observait les mêmes résultats concernant le critère de jugement principal (36% et 31% d'échec respectivement, $p=0,9$). On n'observait plus de différence de nombre de jours sans catécholamine à J28 (28 jours dans les deux groupes, $p=0,5$), pas de différence non plus de choc septique entre les deux groupes (18% et 15% respectivement, $p=0,9$) ni sur l'administration d'aminoside malgré une

tendance pour plus d'aminoside dans le groupe clairance de la créatinine normale (36% et 8% respectivement, p=0,1).

Les données manquantes étaient rares et concernaient surtout la mesure de PCT qui manquait dans 83% des cas à J7 de traitement (52 patients n'ayant pas les 2 mesures). Le débit cardiaque manquait à l'inclusion dans 53% des cas, de façon identique entre les groupes CRA et pas CRA. Dans 10 cas, il n'y avait pas de documentation bactériologique pour les sepsis traités. Les autres données recueillies étaient complètes.

Evolution de l'infection analyse (univariée)	Population générale (100%) (n=59)	Clairance rénale augmentée (22%) (n=13)	Clairance rénale non augmentée (78%) (n=46)	p	OR [IC95%]
Echec de l'antibiothérapie	30 (18)	31 (4)	30 (14)	0,9	1 [0,3-3,6]
Décès en lien avec l'infection	20 (12)	23 (3)	20 (9)	0,7	1 [0,3-5,5]
Prolongation de l'antibiothérapie > 48h de la durée prévue	15 (9)	8 (1)	17 (8)	0,7	0,4 [0,03-2,6]
Incrémentation de l'antibiothérapie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Reprise d'une antibiothérapie dans les 72h suivant la fin de l'antibiothérapie initiale	7 (4)	0 (0)	9 (4)	0,6	-
Evolution du SOFA extra-rénal entre inclusion et fin de l'antibiothérapie	3 (1-5)	3 (1,5-4,5)	3 (0-5,3)	0,9	-
Nombre de jours sans ventilation mécanique à J28	23 (2-28)	16 (0,5-23)	26 (4-28)	0,06	-
Nombre de jours sans catécholamine à J28	27 (24-28)	28 (28-28)	27 (23-28)	0,01	-

Tableau 9 : Critères de jugements principal et secondaires

Résultats exprimés en médiane et (25^{ième}-75^{ième} percentiles), ou en pourcentage et (fréquence)

OR: Odds Ratio ; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Discussion

Dans cette étude prospective menée d'avril à juillet 2017 dans un service de réanimation polyvalente et un service de réanimation chirurgicale franciliens, nous avons observé une prévalence de clairance rénale de la créatinine supérieure à 130ml/min/1,72m² de 21%. Sur le faible effectif de cette étude pilote, le fait d'avoir une CRA n'était pas associé à plus d'échec de traitement antibiotique ou à une moindre amélioration du score SOFA extra-rénal entre le début et la fin du traitement antibiotique. Cependant, une CRA était associée à moins de choc septique, moins de jours sous catécholamine à J28, moins de remplissage vasculaire durant les 24 premières heures, moins d'administration d'aminoside et moins de bithérapie antibiotique.

Bien qu'avec le nombre de patients inclus jusqu'alors il soit impossible de réaliser une analyse multivariée qui sera effectuée une fois le nombre de sujets prévus inclus, cette analyse préliminaire apporte des éléments de réflexion intéressants.

La prévalence de la CRA dans les cinq études ayant évalué l'évolution clinique des patients présentant une CRA est très variable, allant de 5,1% dans l'étude de Burnham et coll. qui incluaient des patients présentant une infection bactériémique à entérobactérie sans se restreindre à la population de réanimation, à 64% dans l'étude de Huttner et coll. qui n'incluaient que les patients ayant une clairance calculée supérieure à 60ml/min (Tableau 6)^{59,105}. Les populations ne sont donc pas comparables avec CLEAAR qui traite de patients hospitalisés en réanimation, non dialysés, sans restriction sur la clairance à l'admission. Les patients analysés dans les études de Fuster-Lluch et coll., Grootaert et coll. et Lautrette et coll. se rapprochaient de la population de CLEAAR. Ils observaient des prévalences respectives de 17,9%, 29,6% et 25% à l'admission (Tableau 4)^{63,72,73}. Cependant il est une nouvelle fois difficile de comparer ces différentes études car aucune ne réunit une clairance mesurée, un seuil de CRA à 130ml/min/1.73m² et une population de réanimation polyvalente sans limitation sur la créatininémie à l'admission.

En ce qui concerne les caractéristiques des patients ayant une CRA, toutes les études évaluant les facteurs associés à la CRA observaient, comme dans CLEAAR, que les patients avec CRA étaient plus jeunes. Le sexe masculin ainsi que les scores de gravité (SOFA, APACHE

II) étaient inconstamment retrouvés comme associés à une CRA dans les analyses multivariées.

Concernant l'évolution clinique, là encore les critères retenus étaient très variables et rendent les comparaisons délicates (Tableau 6). En effet, dans la première étude rapportant une différence sur l'évolution liée à la CRA, Claus et coll. ne définissaient pas clairement l'échec de traitement qui était évalué par deux investigateurs indépendants⁵⁸. Ils observaient une différence considérable avec 27,3% d'échec de traitement en cas de CRA et 12,9% sans CRA. Cependant, l'évolution clinique n'était pas l'objectif principal et ces résultats sont issus de l'analyse univariée. Dans une étude prospective publiée en 2015, Huttner et coll. ne rapportaient pas plus d'échec de traitement antibiotique en cas de CRA, alors que les concentrations en antibiotiques étaient significativement plus basses⁵⁹. En effet, 71% des patients présentant une CRA avaient des concentrations d'antibiotique infra-seuil ou indétectables contre 20% dans le groupe sans CRA. Cependant les limites exposées dans l'introduction nécessitent d'être prises en compte : l'échec de traitement était évalué à J28, la clairance était calculée et non mesurée, seules 50% des infections étaient documentées et plus de 50% de la population étudiée était traitée par imipénème ce qui ne correspond pas à la majorité des patients de réanimation en France. Dans leur étude publiée en mai 2017, Udy et coll. n'observaient pas de différence de nombre de jours en dehors de la réanimation à J28, de guérison clinique à J14 après la fin de l'antibiothérapie ni de mortalité à J90 entre les patients ayant une CRA et ceux n'en ayant pas⁶⁰. Bien que le nombre de jours passés en dehors de la réanimation n'ait pas été évalué dans CLEAAR, les résultats concernant la guérison et la mortalité, mesurés dans des délais différents, sont similaires. Cependant les biais de cette étude ont été présentés plus haut : notamment des critères de guérison clinique définis selon les critères de SIRS à 14 jours de la fin de l'antibiothérapie pouvant être impactés par nombre d'autres facteurs que le traitement antibiotique, 81% des infections non documentées sur le plan microbiologique entraînant le risque d'inclure des patients non-infectés. Ces auteurs trouvaient une prévalence de CRA de 17,7% à l'inclusion, proche des 21% observés dans CLEAAR, l'âge jeune et le sexe masculin étaient significativement associés à la CRA. Par ailleurs, ils observaient des scores de gravité (SOFA extra-neurologique et APACHE II) inférieurs dans le groupe CRA, ce que nous n'observons pas dans CLEAAR. Cette différence est potentiellement due à un manque de puissance de notre étude, en effet, ces scores prennent en compte des éléments de la fonction rénale

(créatinine pour l'APACHE II et le SOFA, diurèse pour le SOFA et urée pour l'IGS II) qui devraient naturellement être plus bas en cas de CRA, sauf si les autres éléments du score sont plus élevés.

Dans CLEAAR, nous n'observons pas de différence de mortalité entre les patients ayant une CRA et les autres. C'est également le cas de l'étude rétrospective de Burnham et coll. publiée en 2017 ne retrouvant pas que la CRA soit un facteur de risque de mortalité, mais cette étude était grevée de nombreux biais¹⁰⁵. La clairance de la créatinine était calculée et non mesurée, la mortalité était évaluée à J30, sans regarder le lien avec l'infection, la population n'était pas exclusivement hospitalisée en réanimation et l'antibiothérapie devait être de 24h au minimum, sans information sur la suite de l'antibiothérapie (adaptée ou non, élimination rénale ou non). Enfin l'étude rétrospective publiée fin juillet 2017 par Carrie et coll. observaient 26% d'échec clinique, proche des 30% observés dans CLEAAR sans différence entre les patients ayant une CRA et ceux n'en ayant pas¹⁰⁶. Dans cette étude la CRA était associée à une récurrence plus élevée de l'infection (OR 4,4 [1,2–16], p=0,03), malheureusement la récurrence d'une infection survenant au-delà de 72h après la fin de l'antibiothérapie n'a pas été évaluée dans CLEAAR.

Il convient de souligner certaines forces de l'étude CLEAAR. Tout d'abord son caractère prospectif, ayant permis d'avoir des données précises concernant la durée des traitements prévus et l'évolution clinique des patients et très peu de données manquantes. Cela a permis également de mesurer le débit cardiaque à l'inclusion par échographie transthoracique, assurant une mesure plus fiable que les dispositifs utilisés dans les études s'y intéressant (Vigileo®). La clairance de la créatinine était mesurée en moyennant la créatininémie avant et après le recueil des urines. Le caractère bicentrique de l'étude, à la fois dans une réanimation polyvalente avec un recrutement majoritairement médical (80%) et dans une réanimation chirurgicale de polytraumatologie et de neuroréanimation, offre une bonne validité externe. Des 5 études portant sur l'évolution des patients présentant une CRA, deux seulement étaient prospectives, l'une d'elles calculait la clairance de créatinine et l'autre n'avait pas pour objectif l'évaluation de l'évolution des patients ayant une CRA. Notre travail apporte donc une méthodologie nouvelle pour décrire cette population.

La clairance de la créatinine mesurée pourrait surestimer le débit de filtration glomérulaire réel par sécrétion tubulaire de créatinine et être très variable selon les échantillons prélevés^{50,110}. Pour cette raison à aucun moment le terme de débit de filtration glomérulaire n'a été utilisé. De plus, les études s'intéressant à la concentration plasmatique en antibiotique et à la CRA utilisaient la mesure de clairance de la créatinine afin de définir la population de CRA.

Il a été préféré une mesure de clairance sur 24h et non sur environ 2h ou sur des périodes plus courtes pour plusieurs raisons. Plusieurs auteurs dont Herrera-Gutiérrez et coll. ont validé la possibilité d'utiliser une mesure de clairance sur 2h en réanimation, avec pour avantage moins de perte d'urines qu'une collecte sur 24h, un reflet des variations aiguës et pas lissées sur 24h, en particulier chez les patients recevant des diurétiques. Cependant pour cette étude, dont l'hypothèse était que la CRA entraînerait une baisse des concentrations plasmatiques des antibiotiques éliminés par les reins et un taux d'échec clinique plus élevé, une mesure de clairance lissée sur 24h était plus adaptée à une clairance mesurée sur environ 2h pour des antibiotiques dont la majorité était temps dépendante.

Bien que les consignes soient de réaliser le ionogramme urinaire sur les urines des 24 heures, ce dernier était parfois réalisé sur un échantillon des urines des 24h, ne reflétant potentiellement pas la clairance des 24h mais une période de temps plus restreinte entraînant un risque d'approximation erronée de la clairance des 24h. Ce biais est inhérent à la pratique clinique quotidienne et a été minimisé par un rappel fréquent aux équipes réalisant le prélèvement et par une prescription notifiant les modalités de dosage du ionogramme urinaire. Par ailleurs, la créatininémie était moyennée entre le début et la fin de la période de recueil.

Le choix des critères définissant l'échec clinique est crucial. Les critères choisis dans les 5 études évaluant l'évolution des patients ayant une CRA ne convenaient pas selon nous parce qu'ils évaluaient l'échec ou la guérison 14, 15, 28 et 30 jours après l'inclusion, ce qui nous semble trop tardif pour des patients de réanimation. Nous avons choisi d'utiliser la définition employée par Roberts et coll. et publiée dans *Clinical Infectious Disease* en 2014 dans une étude évaluant le lien entre la concentration des β -lactamines et la guérison clinique⁸³. Cette définition a l'avantage d'avoir des critères objectifs, peu influencés par les spécificités de la réanimation (pas de dosage de CRP notamment) et correspondant à la pratique clinique.

Cette définition n'est cependant pas parfaite, aussi des critères de jugement secondaires basés sur le score SOFA extra-rénal, la durée de ventilation et d'administration de catécholamine ont été ajoutés.

En ce qui concerne les causes du décès, seuls les décès qui n'avaient manifestement aucun lien avec l'infection selon les cliniciens en charge des patients, étaient exclus du critère « décès en lien avec l'infection ».

L'étude CLEAAR a des limites. Tout d'abord, pour les 63 patients inclus, la population ayant une CRA et celle n'en ayant pas n'est pas comparable. En effet, la population ayant une CRA, donc ne présentant pas d'insuffisance rénale, est très probablement moins grave. De façon étonnante, le score SOFA à l'inclusion et l'IGS II ne sont pas différents entre les deux groupes. De même, alors qu'on observe moins de choc septique en cas de CRA, la mortalité en réanimation n'est pas différente. Soit cette absence de différence est due à un manque de puissance ce qui est le plus probable, soit la population ayant une CRA présente des éléments de gravité extra-rénaux plus importants que la population n'ayant pas de CRA. La poursuite des inclusions permettra de répondre à cette question.

Les différences observées dans les fréquences de choc septique, de remplissage vasculaire, de catécholamine, d'administration d'aminoside et de bithérapie étaient probablement liées. Le groupe n'ayant pas de CRA comprend 21% de patients classés KDIGO 3, et le choc septique est fréquemment responsable d'insuffisance rénale aiguë. C'est pourquoi nous avons également comparé la population présentant une CRA avec la population de CLEAAR sans insuffisance rénale. On n'observait pas de différence de fréquence de choc septique (15% et 18% respectivement, OR 0,8 [0,1-6], p=0,9). On n'observait toujours pas de différence sur échec de l'antibiothérapie, de 31% dans le groupe CRA et 36% dans le groupe clairance comprise entre 90 et 129ml/min/1.73m² (OR 0,77 [0,16-3,68], p=0,9), ni sur l'évolution du SOFA extra-rénal, à moins 3 points dans les deux groupes (p=0,3).

De même, la durée plus courte d'antibiothérapie dans le groupe CRA est potentiellement en lien avec une gravité moindre permettant de raccourcir la durée de traitement. En témoigne la différence entre la durée prévue et la durée effective d'antibiothérapie de -1 jour dans le groupe CRA et 0 jour dans le groupe sans CRA. La poursuite des inclusions permettra

d'effectuer une analyse multivariée et de rendre ces deux populations comparables sur certains éléments.

Il aurait été pertinent d'avoir une information sur la concentration sanguine des antibiotiques administrés afin de faire un lien entre clairance rénale, concentration d'antibiotique et devenir clinique des patients. La méthodologie de recherche et les autorisations du CPP ne permettaient pas une approche interventionnelle sans faire appel à une assurance spécifique ce qui n'était, au moment du dossier de CPP, pas possible dans l'établissement investigateur. En 2015, Pajot et coll. ont publié une étude prospective multicentrique dont l'objectif était d'évaluer les conséquences de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'imipénème et de l'amikacine sur l'évolution microbiologique de PAVM à bacille à Gram négatif à 48h de traitement^{3,111}. Ce travail permet d'apporter quelques éléments de réponse ce d'autant que les inclusions ont eu partiellement lieu dans le même service que la grande majorité des patients inclus jusqu'alors dans CLEAR.

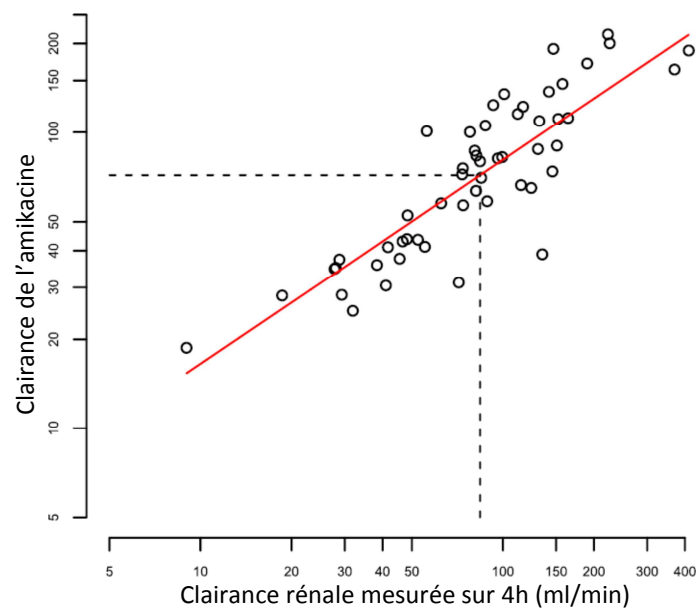


Figure 11 : Clairance de l'amikacine et clairance rénale. D'après Burdet et coll.³

Les auteurs observaient d'une part que les CMI pour l'imipénème étaient très basses : 0,25mg/l (0,094-16) (10 fois inférieures aux seuils de sensibilité définis par l'EUCAST en 2017) ce qui permettait d'obtenir un temps passé au-dessus de la CMI de 100% et au-dessus de 5 fois la CMI de 74%. Ils observaient que la clairance de l'amikacine était directement

corrélée à la clairance rénale (Figure 11). Dans cette même étude, une concentration maximale/CMI et une aire sous la courbe/CMI de l'amikacine élevées étaient significativement associées au succès microbiologique (C max/CMI= 26 (1–76) contre 11 (3–26) (p=0,004) et AUC/CMI=178 (7–1388) contre 73 (19–344) (P=0,006)). De même que des CMI plus basses pour l'amikacine étaient associées à plus de succès microbiologique (CMI=2 (1–32) contre 4 (1,5–12), p=0,01).

Comme le soulèvent Baptista et coll., les études sont peu nombreuses et contradictoires concernant les conséquences cliniques de la CRA en réanimation. Cela reflète vraisemblablement les caractéristiques favorables des patients présentant une CRA (plus jeunes, une plus grande réserve physiologique dans le contexte du stress aigu, des scores de gravité plus faibles), et la faible prévalence de micro-organismes ayant des CMI élevées aux antibiotiques utilisés dans ces études. Cela explique au moins en partie les résultats cliniques équivalents observés, malgré des concentrations d'antibiotiques sous-optimales¹¹².

Pour des CMI basses, le fait d'avoir une clairance rénale élevée, donc des concentrations plasmatiques d'antibiotiques éliminés par les reins plus basses, n'a probablement pas ou a moins de conséquence (Figure 12). Le problème peut se poser pour des germes résistants, quand les objectifs de temps passé au-dessus de la CMI seront plus difficilement atteignables, en particulier en cas de CRA.

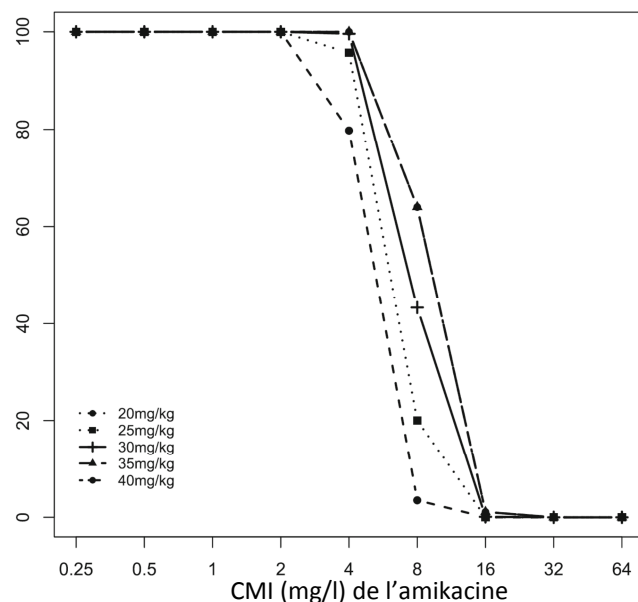


Figure 12 : Probabilité de succès microbiologique selon la CMI à l'amikacine. D'après Budet et coll.³

Conclusion

La clairance rénale supérieure à 130ml/min/1,73m² est fréquente en réanimation : elle concerne 21% des patients traités pour une infection. Elle n'est pas associée à plus d'échec de traitement antibiotique dans une analyse univariée menée sur une faible population pilote dans une réanimation polyvalente et une réanimation chirurgicale en 2017.

Néanmoins, les CMI observées dans certaines études laissent supposer que les concentrations plasmatiques d'antibiotiques sont suffisantes pour obtenir les objectifs de temps passé au-dessus de la CMI dans la grande majorité des cas dans les tissus où les antibiotiques diffusent bien. La problématique de la clairance rénale élevée a potentiellement des conséquences sur l'évolution clinique dans le cas de bactéries résistantes avec des CMI élevées aux antibiotiques utilisés ou dans le cas de foyers infectieux dans lesquels les antibiotiques diffusent mal.

Ces résultats seront à confirmer en poursuivant les inclusions de CLEAAR, par une analyse multivariée prenant en compte des facteurs confondants potentiels et une mesure de la concentration d'antibiotique et des CMI des germes impliqués.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 2017; 43(3):304-377
2. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nature Reviews Nephrology* 2011;7:539-43.
3. Burdet C, Pajot O, Couffignal C, et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *European Journal of Clinical pharmacology* 2015;71:75-83.
4. Rodvold KA, Nicolau DP, Lodise TP, et al. Identifying exposure targets for treatment of staphylococcal pneumonia with ceftobiprole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:3294-301.
5. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Critical Care* 2011;15:R139.
6. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature reviews Nephrology* 2012;8:293-300.
7. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infectious Diseases* 2014;14:498-509.
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice* 2012;120:c179-84.
9. Goncalves-Pereira J, Pova P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Critical Care* 2011;15:R206.
10. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique* 2009;5:302-5.
11. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association* 2016;315:775-87.
12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical Care Medicine* 2006;34:344-53.
13. Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Annals of Translational Medicine* 2016;4:325.
14. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine* 2006;34:1589-96.
16. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine* 2003;29:2170-3.
17. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases* 1996;23:486-94.
18. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
19. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
20. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *New England Journal of Medicine* 2012;366:2055-64.

21. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2009;360:1283-97.
22. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *New England Journal of Medicine* 2008;358:111-24.
23. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1627-38.
24. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:284-8.
25. Gous A, Lipman J, Scribante J, et al. Fluid shifts have no influence on ciprofloxacin pharmacokinetics in intensive care patients with intra-abdominal sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005;26:50-5.
26. Wiesinger A, Peters W, Chappell D, et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PloS One* 2013;8:e80905.
27. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia* 2012;108:384-94.
28. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *New England Journal of Medicine* 2010;363:689-91.
29. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care* 2008;12:R74.
30. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesthesia and Intensive Care* 1993;21:172-3.
31. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55:2704-9.
32. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50:2455-63.
33. Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, Thompson JE, Arnold JH. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment. *Intensive Care Medicine* 2007;33:1018-24.
34. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clinical Therapeutics* 2016;38:1976-94.
35. Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Critical Care* 2014;18:632.
36. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, et al. beta-Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015;45:278-82.
37. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *British Medical Journal* 2006;333:1044.
38. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clinical Pharmacokinetics* 2011;50:99-110.
39. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985;1:781-4.
40. Verdant C, De Backer D. How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Current Opinion in Critical Care* 2005;11:240-4.
41. Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clinical Infectious Diseases* 2010;51 Suppl 1:S103-10.

42. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Critical Care Medicine* 2009;37:926-33.
43. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 2001;29:385-91.
44. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early [corrected] type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:530-7.
45. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:1480-6.
46. Schmieder RE, Veelken R, Schobel H, Dominiak P, Mann JF, Luft FC. Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997;8:893-900.
47. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:648-52.
48. Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *New England Journal of Medicine* 2017;376:2349-57.
49. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beaufils F, David R, Chapman A. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. *New England Journal of Medicine* 1978;299:915-9.
50. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *British Medical Journal* 1969;4:11-4.
51. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2015;41:427-35.
52. Dixon JJ, Lane K, Dalton RN, et al. Validation of a continuous infusion of low dose iohexol to measure glomerular filtration rate: randomised clinical trial. *Journal of Translational Medicine* 2015;13:58.
53. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Critical Care* 2014;18:657.
54. Kees MG, Hilpert JW, Gnewuch C, Kees F, Voegeler S. Clearance of vancomycin during continuous infusion in Intensive Care Unit patients: correlation with measured and estimated creatinine clearance and serum cystatin C. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010;36:545-8.
55. Lipman J, Wallis SC, Boots RJ. Cefepime versus cefpirome: the importance of creatinine clearance. *Anesthesia and Analgesia* 2003;97:1149-54
56. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142:30-9.
57. Udy AA, Putt MT, Boots RJ, Lipman J. ARC--augmented renal clearance. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2011;12:2020-9.
58. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *Journal of Critical Care* 2013;28:695-700.
59. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015;45:385-92.
60. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving beta-lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017;49:624-30.

61. Sunder-Plassmann G, Horl WH. A critical appraisal for definition of hyperfiltration. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:396; author reply -7.
62. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Critical Care Medicine* 2014;42:520-7.
63. Fuster-Lluch O, Geronimo-Pardo M, Peyro-Garcia R, Lizan-Garcia M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care* 2008;36:674-80.
64. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Critical Care* 2013;17:R35.
65. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, et al. [Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment]. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2014;26:13-20.
66. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 2014;40:1795-815.
67. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Medicine* 2002;28:1804-9.
68. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *Journal of Chemotherapy* 2001;13:461-72.
69. Conil JM, Georges B, Mimos O, et al. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive care medicine* 2006;32:2063-6.
70. Minville V, Asehounne K, Ruiz S, et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study. *Critical Care* 2011;15:R49.
71. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;39:420-3.
72. Lautrette A, Phan TN, Ouchchane L, et al. High creatinine clearance in critically ill patients with community-acquired acute infectious meningitis. *BMC Nephrology* 2012;13:124.
73. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, Meyfroidt G, Spriet I. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Annals of Pharmacotherapy* 2012;46:952-9.
74. Minkute R, Briedis V, Steponaviciute R, Vitkauskiene A, Maciulaitis R. Augmented renal clearance--an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013;38:462-7.
75. Baptista JP, Neves M, Rodrigues L, Teixeira L, Pinho J, Pimentel J. Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients. *Journal of Nephrology* 2014;27:403-10.
76. Adnan S, Ratnam S, Kumar S, et al. Select critically ill patients at risk of augmented renal clearance: experience in a Malaysian intensive care unit. *Anaesthesia and Intensive Care* 2014;42:715-22.
77. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Critical Care* 2015;19:28.
78. De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, Hoste EA. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anestesiologica* 2015;81:1079-85.
79. May CC, Arora S, Parli SE, Fraser JF, Bastin MT, Cook AM. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2015;23:374-9.
80. Kawano Y, Morimoto S, Izutani Y, et al. Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study. *Journal of Intensive Care* 2016;4:62.
81. Udy AA, Jarrett P, Lassig-Smith M, et al. Augmented Renal Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance. *Journal of Neurotrauma* 2017;34:137-44.

82. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Journal of the American Medical Association* 2009;302:2323-9.
83. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases* 2014;58:1072-83.
84. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Critical Care Medicine* 2008;36:2433-40.
85. Falcone M, Russo A, Venditti M, Novelli A, Pai MP. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57:1568-76.
86. Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52:668-74.
87. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31:345-51.
88. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51:1725-30.
89. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37:1073-81.
90. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013;41:255-60.
91. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:1411-23.
92. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56:130-6.
93. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999;21:63-73.
94. Scaglione F, Esposito S, Leone S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *European Respiratory Journal* 2009;34:394-400.
95. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013;68:900-6.
96. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001;45:2793-7.
97. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clinical Pharmacokinetics* 2004;43:925-42.
98. Martinez MN, Papich MG, Drusano GL. Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56:2795-805.
99. Bertino JS, Jr. Therapeutic drug monitoring of antibiotics. *Lancet Infectious Diseases* 2014;14:1180-1.

100. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine* 2009;37:840-51; quiz 59.
101. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;39:332-7.
102. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Critical Care* 2013;17:R84.
103. Georges B, Conil JM, Seguin T, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:4483-9.
104. Roberts JA, Lipman J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Critical Care Medicine* 2013;41:489-95.
105. Burnham JP, Micek ST, Kollef MH. Augmented renal clearance is not a risk factor for mortality in Enterobacteriaceae bloodstream infections treated with appropriate empiric antimicrobials. *PLoS One* 2017;12:e0180247.
106. Carrie C, Bentejac M, Cottenceau V, et al. Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: a preliminary study. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine* 2017.
107. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care* 2013;17:204.
108. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Current Opinion in Pharmacology* 2015;24:1-6.
109. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: Are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2016;81:1115-21.
110. Pickering JW, Frampton CM, Walker RJ, Shaw GM, Endre ZH. Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. *Critical Care* 2012;16:R107.
111. Prowle JR. Does augmented creatinine clearance accurately reflect glomerular hyperfiltration in critical illness? *Critical Care Medicine* 2014;42:e674-5.
112. Pajot O, Burdet C, Couffignal C, et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015;70:1487-94.
113. Baptista JP, Udy AA. Augmented renal clearance in critical illness: "The Elephant in the ICU"? *Minerva Anestesiologica* 2015;81:1050-2.
114. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2013;369:2063.
115. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013;39:165-228.
116. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;180:861-6.
117. Lipman J, Udy AA, Roberts JA. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesthesia and Intensive Care* 2011;39:999-1000.
118. R. C. Diagnostic microbiologique des infections bronchopulmonaires. In: *Société française de microbiologie*; 2010:97.

Annexes

Annexe 1 : dossier CPP

<p style="text-align: center;">«Etude observationnelle»</p> <p>Impact de l'augmentation de la clairance rénale sur la guérison des infections bactériennes chez les patients de réanimation Augmented renal clearance consequences on bacterial infections' evolution among patients admitted in ICU</p> <p>Etude CLEAAR: CLearance Augmentée des Antibiotiques en Réanimation</p>
--

PROTOCOLE DE
RECHERCHE OBSERVATIONNELLE

Version N°03 du 15/03/2017

No ID-RCB 2017-A00603-50

Promoteur : centre hospitalier d'Argenteuil

Investigateur coordonnateur : Dr Hervé Mentec, Réanimation polyvalente, Centre hospitalier d'Argenteuil

Co-investigateurs :

Jean Bardon, Réanimation polyvalente, Centre hospitalier d'Argenteuil

Dr Olivier Pajot, Réanimation polyvalente, Centre hospitalier d'Argenteuil

Dr Fabrice Cook, Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Dr David Lobo, Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Pr Gilles Dhonneur, Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Adresse : Service de Réanimation polyvalente
Centre hospitalier Victor Dupouy d'Argenteuil
69, rue du Lt-Col Prudhon
95107 Argenteuil Cedex
Tel : 01 34 23 25 50
Fax : 01 34 23 27 91
reanimation@ch-argenteuil.fr

Service de Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie
GHU Albert Chenevier – Henri Mondor
51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex, France
Tél : 01 49 81 21 11
Fax : 01 49 81 29 88

RESUME SYNOPTIQUE DU PROTOCOLE

Version N°03 du 15/03/2017

Titre complet	Impact de l'augmentation de la clairance rénale sur la guérison des infections bactériennes chez les patients de réanimation
Titre court / acronyme le cas échéant	Etude CLEAAR: CLearance Augmentée des Antibiotiques en Réanimation
Type d'étude	Prospective observationnelle non interventionnelle bicentrique
Investigateur principal	Dr Hervé Mentec
Rationnel de l'étude	Un des traitements clé du sepsis bactérien est l'administration d'antibiotiques. Les patients de réanimations sont à haut risque de concentration tissulaire d'antibiotique insuffisantes, notamment à cause d'une augmentation de la clairance rénale. L'objectif est d'évaluer si les patients ayant une clairance rénale augmentée ont plus d'échec de traitement des infections bactériennes que ceux qui n'ont pas de clairance augmentée.
Objectif Principal	Déterminer s'il existe une relation entre l'augmentation de la clairance rénale chez les patients hospitalisés en réanimation et traités par antibiotique, et l'évolution clinique de l'infection.
Objectifs secondaires	Caractériser la population de patients de réanimation ayant une clairance rénale augmentée (incidence, durée de ventilation, d'administration de catécholamine, évolution de score de gravité, décès)
Critère d'évaluation principal	Echec du traitement antibiotique
Matériel	Etude prospective observationnelle non interventionnelle : évaluation de l'échec clinique du traitement antibiotique
Méthode	Détecter les patients ayant une clairance rénale augmentée et ceux qui n'ont pas de clairance rénale augmentée, évaluer l'échec clinique du traitement antibiotique
Sujets	Hospitalisés en réanimation, en sepsis ou choc septique
Nombre de sujets	78 patients dans le groupe à clairance élevée, 312 dans le groupe à clairance non élevée, soit un total de 390 patients
Critères d'inclusion	Patient hospitalisé en réanimation, présentant un sepsis ou choc septique, traité par antibiotiques, pour lequel une mesure de la clairance de créatinine est réalisée dans les 48 heures suivant l'administration des antibiotiques
Critère de non-inclusion	Patient dialysé, grossesse, mineur, tutelle/curatelle, refus de participer, décès attendu dans les 72 heures suivant l'inclusion
Calendrier de l'étude	Date prévisionnelle de début des inclusions : avril 2017 Durée prévisionnelle des inclusions : 1 an Durée de participation du patient : recueil de non opposition à l'inclusion puis suivi à J8 et durant l'hospitalisation en réanimation Durée prévisionnelle de l'étude : 18 mois
Nombre de centres	Centre hospitalier d'Argenteuil, centre hospitalo-universitaire Henri Mondor
Résultats attendus et implications possibles	Nous nous attendons à observer plus d'échec de traitement chez les patients présentant une clairance rénale augmentée. Cette étude permettrait de détecter les patients à risque d'échec de traitement afin d'augmenter la dose d'antibiotiques lorsqu'ils ont les facteurs de risque de clairance augmentée au moment de l'initiation de l'antibiothérapie

Liste des participants et lieu du déroulement de l'étude

Centres investigateurs :

- Service de **Réanimation polyvalente**, Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil
- Service de **Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie**, CHU Henri Mondor, Créteil

Participants :

Jean Bardon, Interne DES Anesthésie-Réanimation	bardon@gmail.com
Dr Hervé Mentec, CH Argenteuil	herve.mentec@ch-argenteuil.fr
Dr Olivier Pajot, CH Argenteuil	olivier.pajot@ch-argenteuil.fr
Dr Fabrice Cook, CHU Henri Mondor, Créteil	fabrice.cook@aphp.fr
Dr David Lobo, CHU Henri Mondor, Créteil	david.lobo@aphp.fr
Pr Gilles Dhonneur, CHU Henri Mondor, Créteil	gilles.dhonneur@aphp.fr

Protocole de recherche

Introduction :

Le sepsis est une réponse incontrôlée de l'organisme secondaire à une infection, affectant les organes. C'est la principale cause d'admission en réanimation et un problème de santé publique majeur, affectant 300 pour 100 000 habitants par an avec un taux de mortalité élevé, jusqu'à 30% en cas de choc septique^{14,113}.

Les recommandations internationales sont claires : les antibiotiques doivent être administrés le plus précocement possible, à dose adaptée au tissu infecté afin d'obtenir rapidement des concentrations efficaces, et réévalués quotidiennement en terme de spectre et de dose à la lumière des prélèvements bactériologiques et des dosages afin de limiter le risque d'échec, de sélection de germes résistant et de toxicité (cf Figure 1)^{15,18,19,114,115}.

La population de réanimation est unique vis-à-vis des doses d'antibiotiques à administrer, en effet, le volume de distribution des anti-infectieux est difficilement évaluable⁹, à cela s'ajoute fréquemment des problèmes de défaut de clairance rénale ou hépatique¹¹⁶ (cf Figure 2). Dans les études portant sur des patients en sepsis et choc septique, les interventions ayant montré le plus de bénéfice en termes de devenir des patients portent sur l'optimisation des traitements anti-infectieux^{20,21,23,24}. Les dosages des aminosides⁹³, des β -lactamines^{94,95}, des quinolones⁹⁶, des glycopeptides⁹⁷ et du linezolid⁹¹ ont montré un bénéfice en terme de guérison clinique, de durée d'hospitalisation ou de mortalité. De plus, certains auteurs tels que Martinez et coll. et Bertino et coll. recommandent de doser les antibiotiques dès la première administration afin de limiter le risque de développement de résistance et d'optimiser les chances de guérison^{98,99}.

drug binding due to reduced serum albumin (159). In addition, augmented renal clearance is a recently described phenomenon that may lead to decreased serum antimicrobial levels in the early phase of sepsis (160–162). These factors make individual assessment of optimal drug dosing difficult in critically ill patients. Based on studies with therapeutic drug monitoring, under-dosing (particularly in the early phase of treatment) is common in critically ill, septic patients, but drug toxicity such as central nervous system irritation with β -lactams and renal injury with colistin is also seen (163–166). **These problems mandate efforts to expand access to therapeutic drug monitoring for multiple antimicrobials for critically ill patients with sepsis.**

Figure 1. Extrait de la version 2016 de la Surviving Sepsis Campaign¹

Depuis peu s'ajoute une nouvelle entité jusqu'ici peu évaluée dans la population de réanimation : l'augmentation de la clairance rénale. Le nombre de publications sur le sujet a beaucoup augmenté depuis 2011 montrant une prise de conscience récente de cette problématique (cf Figure 3). Une proportion importante de patients présente une augmentation de la clairance rénale à l'admission en réanimation, c'est-à-dire une clairance de créatinine mesurée à plus de $130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ^{2,7,59}. Selon Udy et coll., l'incidence de l'hyperfiltration glomérulaire serait de 65,1% chez les patients admis en réanimation au cours des sept premiers jours du séjour⁶². L'explication de cette incidence élevée est liée probablement en partie à la physiopathologie du choc distributif, caractérisé par une baisse des résistances systémiques et une augmentation, parfois majeure, du débit cardiaque entraînant alors une augmentation de la perfusion rénale, du moins à la phase initiale du choc septique^{7,66}. Udy et coll. ont étudié les concentrations en β -lactamines chez des patients de réanimation et ont observé que les concentrations étaient significativement plus basses chez les patients

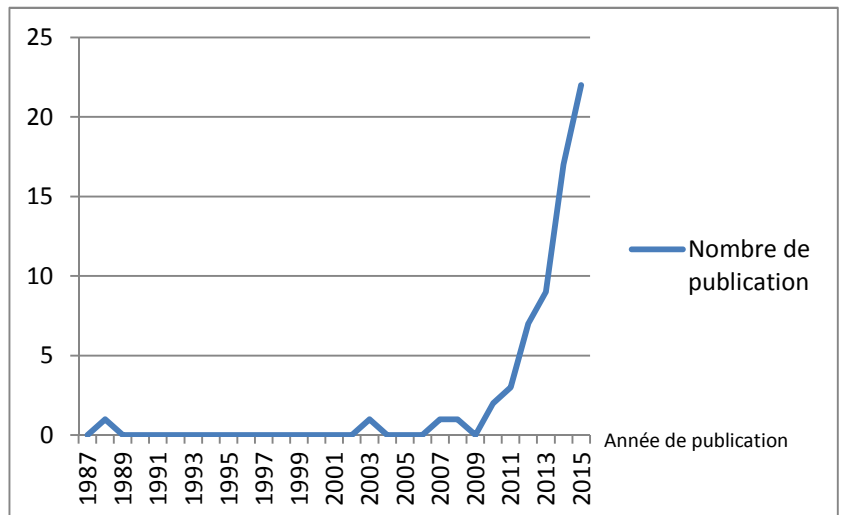


Figure 3. Nombre de publications sur PubMed avec les termes « augmented renal clearance » et « intensive care »

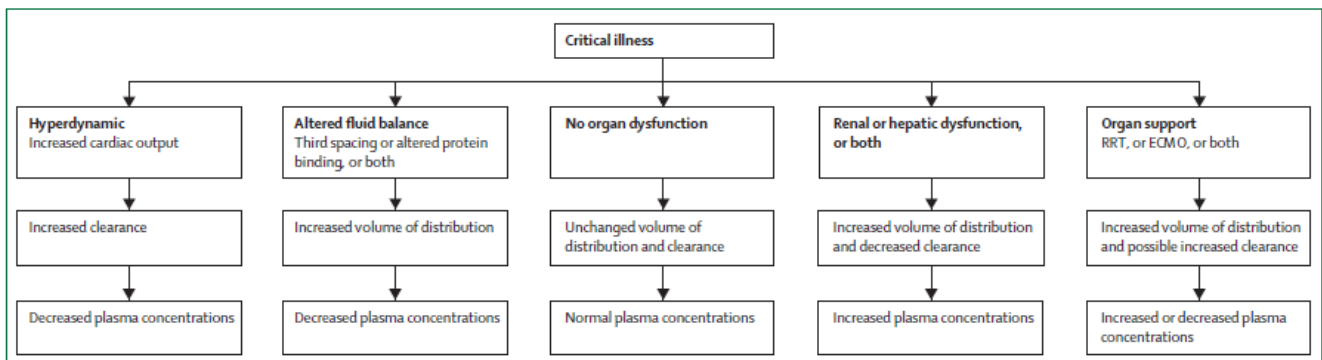


Figure: The range of altered pathophysiology in patients with critical illness, and its effects on drug concentrations
RRT=renal replacement therapy. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation.

Figure 2. Modifications physiopathologiques des patients de réanimation affectant la concentration en antibiotique. Extrait de Roberts et coll.⁷

présentant une augmentation de la clairance rénale (clairance de créatinine supérieure à $130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ mesurée sur 8h)⁵⁶. Cependant ils n'ont pas étudié l'échec thérapeutique, le devenir des patients ni la population des chocs septiques. Fuster-Lluch et coll. ont observé une incidence d'hyperfiltration glomérulaire de 17,9% (clairance de créatinine supérieure à $120\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ mesurée sur 4h) chez les patients à l'admission en réanimation⁶³. Enfin, Claus et coll. ont évalué l'incidence de l'augmentation de la clairance rénale chez des patients de réanimation, évaluée à 51,6% (clairance de créatinine supérieure à $130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ mesurée sur 24h) et le risque d'échec de traitement, significativement plus élevé en cas de clairance rénale augmentée qu'en son absence (27,3% versus 12,9%, $p=0,04$)⁵⁸. Cependant le critère de jugement principal était l'évaluation de l'incidence de

l'augmentation de la clairance rénale et non l'échec de traitement et la population n'était pas restreinte aux sepsis ou choc septique mais à tout patient en réanimation traité par antibiotique.

L'hypothèse de notre étude est que les patients de réanimation, traités par antibiotique pour un sepsis ou choc septique tel que défini par les nouvelles recommandations, présentant une augmentation de la clairance rénale auront un taux d'échec du traitement antibiotique supérieur qu'en l'absence de clairance augmentée.

Type d'étude :

Etude prospective observationnelle bicentrique

Objectif principal:

Déterminer s'il existe une relation entre l'augmentation de la clairance rénale chez les patients hospitalisés en réanimation et traités par antibiotique, et l'évolution clinique de l'infection.

Objectifs secondaires :

Caractériser la clairance rénale augmentée :

Décrire l'incidence de la clairance rénale augmentée en réanimation

Comparer l'évolution du score SOFA extra rénal (ne prenant pas en compte la créatininémie) de J0 à J8 entre les patients ayant une clairance rénale augmentée et ceux n'en ayant pas.

Comparer le nombre de jours sans ventilation à J28 entre les patients ayant une clairance rénale augmentée et ceux n'en ayant pas.

Comparer le nombre de jours sans catécholamine à J28 entre les patients ayant une clairance rénale augmentée et ceux n'en ayant pas.

Décrire l'association entre clairance rénale augmentée et mortalité en réanimation ou à J28

Déterminer les facteurs prédisposant à une clairance rénale augmentée

Déterminer a posteriori un seuil de clairance différenciant un succès clinique /échec clinique

Critère principal de jugement :

Echec clinique du traitement antibiotique

Critères d'inclusion :

Patient âgé de plus de 18 ans hospitalisé en réanimation pour lequel on débute une antibiothérapie pour une infection cliniquement ou microbiologiquement confirmée

Patient pour lequel une mesure de la clairance de créatinine a été effectuée dans les 48h suivant le début de l'administration des antibiotiques

Critères d'exclusion :

Grossesse

Insuffisance rénale dialysée

Refus de participation par le patient ou ses proches si le patient n'est pas en mesure d'exprimer son opposition

Décès attendu dans les 72h suivant l'inclusion

Patient sous curatelle ou tutelle

Déroulement de l'étude :

Dans les services de réanimation polyvalente du CH d'Argenteuil et de Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie du CHU Henri Mondor de Créteil, la prise en

charge des patients traités par antibiotique prévoit une mesure de la clairance de la créatinine afin de dépister une clairance rénale diminuée et d'adapter les doses de médicaments, en particulier les antibiotiques. Les modalités d'administration des antibiotiques font l'objet de procédures écrites. Les patients présentant un sepsis ou un choc septique pour lesquels une mesure de la clairance de créatinine est réalisée dans les 48 heures suivant le début de l'administration des antibiotiques, seront inclus dans l'étude. Une fois que l'infection sera confirmée cliniquement ou microbiologiquement, une demande de non-opposition sera faite au patient ou à ses proches si le patient n'est pas en mesure de donner sa non-opposition. Puis des données cliniques et paracliniques seront collectées afin d'évaluer l'échec ou le succès du traitement jusqu'à 48h après la fin de l'antibiothérapie. L'échec ou le succès du traitement sera évalué en aveugle du résultat de la clairance de la créatinine par un couple d'investigateurs du service dans lequel le patient n'a pas été pris en charge (Mondor pour Argenteuil et inversement, par une visite du couple d'investigateur dans le centre d'inclusion et analyse du fichier localement). L'échec de traitement antibiotique est défini ci-dessous. Les patients inclus dans cette étude seront pris en charge conformément aux procédures des services participants.

Définitions :

Définition du choc septique :

Patient présentant un sepsis associé à une hypotension artérielle nécessitant l'administration de catécholamine pour obtenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65mmHg après expansion volémique adaptée selon l'appréciation du clinicien en charge, avec un taux de lactate sanguin supérieur à 2mM¹¹.

Définition de l'augmentation de la clairance rénale :

Alors que l'insuffisance rénale est clairement définie¹¹⁷, la définition d'une clairance rénale augmentée ne fait pas consensus⁶. Une clairance supérieure ou égale à 130ml/min/1,73m² est fréquemment retenue dans les publications s'intéressant à l'augmentation de la clairance rénale en réanimation et sera utilisée dans cette étude^{59,64,107}.

Définition de l'échec clinique du traitement antibiotique⁸³ :

- Patient **décédé en lien avec l'infection**
- OU antibiothérapie **poursuivie au-delà de la durée de traitement prévue initialement**
- OU **ajout** ou **modification** du traitement antibiotique, à l'exception de la **désescalade** à un spectre plus étroit.
- OU **reprise d'une antibiothérapie dans les 72h** suivant la fin du traitement antibiotique initial

Définition d'une pneumopathie bactérienne :

Pour retenir le diagnostic de pneumopathie bactérienne (ou pneumonie) acquise sous ventilation il faut l'association :

- d'une image radiologique alvéolaire nouvelle ou persistante
- d'au moins 2 parmi les signes cliniques suivants :
 - fièvre supérieure à 38,3 °C ou inférieure à 36,4°C
 - hyperleucocytose (>11000/mm³) ou leucopénie (<4000/mm³)
 - sécrétions bronchiques purulentes

- ET d'un prélèvement bactériologique d'origine trachéo-bronchique dont la culture isole une bactérie en concentration supérieure au seuil suivant ¹¹⁸ :
 - ≥10⁷ UFC/mL pour un examen cyto bactériologique des expectorations
 - ≥10⁵ UFC/mL pour une aspiration trachéale
 - ≥10⁴ UFC/mL pour un liquide de lavage bronchoalvéolaire
 - ≥10³ UFC/mL pour un prélèvement distal protégé bronchique par cathéter télescopique.

Pour retenir le diagnostic de pneumopathie bactérienne (ou pneumonie) aiguë communautaire il faut l'association de :

- une image radiologique alvéolaire nouvelle ou persistante
- au moins 2 parmi les signes cliniques suivants :
 - température supérieure à 38,3 °C ou inférieure à 36,4°C
 - hyperleucocytose (>11000/mm³) ou leucopénie (<4000/mm³)
 - sécrétions bronchiques purulentes
- ET :
 - soit un prélèvement bactériologique d'origine trachéo-bronchique dont la culture isole une bactérie en concentration supérieure au seuil suivant ¹¹⁸
 - ≥10⁷ UFC/mL pour un examen cyto bactériologique des expectorations
 - ≥10⁵ UFC/mL pour une aspiration trachéale
 - ≥10⁴ UFC/mL pour un liquide de lavage bronchoalvéolaire
 - ≥10³ UFC/mL pour un prélèvement distal protégé bronchique par cathéter télescopique
 - soit une antigénurie positive
 - soit une séroconversion

Définition des indices de temps :

J1 est le premier jour de traitement antibiotique, défini comme l'intervalle H0-H24.

Mesure de la clairance de créatinine :

Dans la population de réanimation, il est démontré que la clairance calculée ne reflète pas la clairance effective et la sous-estime souvent ^{108,109}. La clairance de créatinine sera donc mesurée, La mesure de la clairance de créatinine présente cependant des limites quant à l'approximation du débit de filtration glomérulaire, en effet, la créatinine peut être excrétée au niveau tubulaire, parmi les méthodes de mesure les plus fiables il y a la mesure de la clairance de l'inuline mais elle est difficile à mettre en place en pratique clinique en réanimation⁵⁰. Nous utiliserons donc le terme « augmentation de la clairance rénale » et non « hyperfiltration glomérulaire ».

Pour ce faire la clairance de la créatinine sera mesurée dans les 48 heures du début du traitement antibiotique, conformément aux habitudes des services.

Données analysées :

Les données épidémiologiques recueillies seront les suivantes :

Age, sexe, taille, poids, date d'admission en réanimation et à l'hôpital, motif d'admission, score IGS II et SOFA à l'admission, devenir du patient au sortir de la réanimation (sortie vivant ou décès)

Les données cliniques recueillies seront les suivantes : J0, J7 et fin du traitement antibiotique

Température, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, catécholamine et dose, diurèse durant la collecte des urines pour le ionogramme urinaire, FiO₂, score de coma de Glasgow, heure et modalités d'administration des antibiotiques, autre traitement pouvant interférer avec la concentration de l'antibiotique (inducteur ou

inhibiteur enzymatique), volume de remplissage vasculaire sur les dernières 24h à l'inclusion, débit cardiaque à l'inclusion lorsque réalisable, score CPIS, durée de ventilation mécanique, durée d'administration des catécholamines, antibiothérapie reprise dans les 48h suivant la fin du traitement initial

Les données biologiques et microbiologiques recueillies seront les suivantes :

Mesure de la clairance de créatinine dans les 48 heures suivant le début de l'administration de l'antibiotique, ainsi que les paramètres permettant d'évaluer la gravité et la guérison lorsqu'ils seront disponibles (éléments du score IGS2, leucocyte plasmatique) et le ou les germe(s) du prélèvement bactériologique concernant le site de l'infection, créatininémie antérieure lorsque disponible

Calendrier général de l'étude :

Date prévue de début de la recherche : avril 2017

Date prévue de la fin de la recherche : avril 2018

Durée prévue de la période d'inclusion : 1 an

Durée d'analyse des échantillons et des données : 18 mois

Durée d'exploitation des données : 18 mois

Durée de participation du patient : recueil de non opposition à l'inclusion puis suivi jusqu'à 48h après la fin de l'antibiothérapie initiale (durée de ventilation mécanique, catécholamine, devenir en sorti de réanimation)

Lieu où se déroulera l'étude :

Service de **Réanimation polyvalente** du Centre Hospitalier Victor Dupouy à Argenteuil et Service de **Réanimation chirurgicale polyvalente et de traumatologie** du Centre Hospitalo-Universitaire Henri Mondor à Créteil.

Suivi des patients :

Le suivi des patients ne concernera que les données démographiques initiales, ainsi que les données cliniques et biologiques recueillies de manière habituelle au cours de leur séjour hospitalier, sans recours à une consultation ultérieure.

Risque lié à l'étude :

Aucun

Il n'y a pas de prélèvement supplémentaire au besoin clinique induit par l'étude.

Résultats attendus :

Selon notre hypothèse initiale, l'incidence de l'augmentation de clairance rénale sera de l'ordre de 30%. Nous nous attendons à observer un échec de traitement chez deux fois plus de patients présentant une clairance rénale augmentée comparée à ceux ayant une clairance normale ou basse, de 15% à 30%.

Ces résultats justifieraient d'identifier la population présentant une clairance rénale augmentée afin d'optimiser rapidement la dose d'antibiotique à administrer et éviter un sous dosage et un échec de traitement

Financement

Cette étude ne nécessite pas de financement supplémentaire autre que celui pour le fonctionnement du service.

Considérations statistiques

Justification du nombre de sujets à inclure dans la recherche

Selon les données disponibles de la littérature, nous faisons l'hypothèse d'une **réduction relative** de l'efficacité du traitement antibiotique de **43%**⁵⁸ en cas d'augmentation de clairance (passant de 12,9 à 27,3% d'échec de traitement entre le groupe sans clairance augmentée et le groupe avec clairance augmentée), avec une **puissance de 80%** et un **risque α de 5%**.

En considérant une proportion attendue de patients inclus présentant une clairance augmentée de 20%, le nombre de patients à inclure est de 78 patients dans le groupe à clairance élevée, et 312 dans le groupe à clairance non élevée, soit un total de 390 patients.

Plan d'analyse des données

Tests statistiques utilisés pour chaque analyse et leur justification

Mann-Whitney pour les données non paramétriques, test des rangs signés Wilcoxon concernant les données appariées non-paramétriques et test t de Student pour les données paramétriques.

Les variables quantitatives seront exprimées sous forme de médiane et interquartile, tandis que les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentage.

Score de propension

Afin de contrôler les biais évidents de l'estimation de l'effet causal entre la clairance rénale et l'échec du traitement antibiotique, les patients seront appariés selon leurs scores de propension estimés à partir d'un modèle de régression logistique incluant les variables recueillies et pouvant représenter un biais. La qualité de l'appariement sera vérifiée par la comparaison des distributions des PS dans les 2 groupes.

Facteurs confondants de l'échec de l'antibiothérapie à recueillir pour établir le score de propension:

- âge
- sexe
- SOFA extra-rénal
- IGS2
- Délai administration antibiotique et hypotension pour les patients en choc septique
- Dose d'antibiotique administrée rapportée au poids
- Antibiothérapie probabiliste non active sur les germes retrouvés
- Absence de contrôle de la source de l'infection
- Choc septique

Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés

Centre hospitalier d'Argenteuil

Les données seront analysées à l'aide du logiciel « R » pour Windows.

Circulation des données

Remplissage d'une feuille d'information clinique non identifiante, par le soignant incluant le patient dans l'étude.

Pas de transfert d'information.

Les données seront saisies par Jean Bardon dans un fichier unique.

Considérations éthiques et réglementaires :

Evaluation éthique des modalités particulières de surveillance prévues par le protocole

Les personnes ayant un accès direct au dossier du patient conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les assistants de recherche clinique, et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives, aux personnes qui se prêtent à la recherche et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes sont rendues non identifiables.

Obligations légales (CPP, CCTIRS, CNIL)

Soumission au CPP OUEST 4

L'avis du comité mentionné ci-dessus est notifié dans la note d'information donnée aux personnes concernées.

Cette étude est strictement observationnelle.

Les mesures faites sont non interventionnelles. Le dessin du protocole prend soin de faire recueillir ces mesures par un observateur qui n'est pas impliqué dans le soin du patient concerné.

Déclaration CCTIRS et CNIL

Cette recherche est soumise à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée. Le responsable scientifique de la recherche biomédicale s'engage à ce que les traitements informatiques de ces données satisfassent à l'ensemble des conditions définies par la méthodologie de référence MR-003. Pour ce faire, un engagement de conformité à la méthodologie de référence a été envoyé à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et enregistré sous le numéro 2039379.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche sont intégrées dans la note d'information.

Rapport final

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le biostatisticien en charge de cette étude. Il fera l'objet de présentation à des congrès de réanimation, nationaux et internationaux et d'une publication en langue anglaise. Le premier auteur sera Jean Bardon, le dernier auteur Hervé Mentec. Les autres auteurs seront listés par ordre d'implication décroissant dans la recherche.

Publications et propriétés des données :

Le Centre Hospitalier d'Argenteuil, promoteur, est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Annexe 2 : avis favorable du CPP



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST IV – NANTES

Tél. 02 53 48 28 80 – Fax 02 53 48 28 82
cpp-ouest-IV@wanadoo.fr / <http://www.ccprrb-nantes.org>

TLT/BB CPP N°208/2017
Page 1/2

Monsieur Hervé MENTEC
Service de Réanimation polyvalente
Centre hospitalier Victor Dupouy
69, rue du Ltd-Col Prudhon
95107 ARGENTEUIL Cedex

Nantes, le 5 avril 2017

Obljet : AVIS
Étude référence 12/17_3, séance Initiale du 04/04/2017
> référence à rappeler dans toutes correspondances

Monsieur,

Le Comité de Protection des Personnes OUEST IV a été saisi par le Centre Hospitalier d'Argenteuil promoteur d'une recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine intitulée :

« IMPACT DE L'AUGMENTATION DE LA CLAIRANCE RÉNALE SUR LA GUÉRISON DES INFECTIONS BACTÉRIENNES CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION – Essai CLEAAR – IdRCB n°2017-A00603-50 »

pour laquelle vous êtes l'investigateur coordonnateur.

Après vérification de sa conformité réglementaire, le dossier soumis a été déclaré recevable le 09/03/2017 et enregistré sous la référence 12/17_3.

Le Comité de Protection des Personnes OUEST IV a examiné ce dossier lors de la séance du comité restreint du 4 avril 2017, au cours de laquelle l'analyse du rapporteur a été présentée à l'ensemble du comité. Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré par les membres délibérants et le quorum pour cette séance a été validé.

Après délibération, le comité restreint a voté un **AVIS FAVORABLE** protocole version n°1 du 25/02/2017, au résumé version n°1 du 25/02/2017, au formulaire d'information pour le patient version de février 2017, au formulaire d'information pour le proche version de février 2017, au cahier d'observation version de février 2017, à la liste des centres investigateurs version de février 2017 et aux CV associés. Le dossier administratif est complet.

Le comité souligne cependant qu'il conviendrait au promoteur de revoir comment le score de propension pourra être pris en compte pour l'analyse comparative des deux groupes.

Ont participé au comité restreint :

1^{er} collège :

1 – Recherche biomédicale et biostatistique*

Titulaires : Pr Thierry le Tourneau, *Président du CPP*
M. Jean-Benoît Hardouin*

Suppléant : Dr Jean-Marie Brisseau

2 – Médecin Généraliste

Titulaire : Dr Jacques Saada

CPP OUEST IV - Immeuble Cap Ouest - Maison de la recherche en santé - 53, chaussée de la Madeleine - 44000 NANTES

Pour les courriers format lettre expédiés par La Poste avec AR (uniquement), merci de les adresser à l'adresse suivante :
CPP Ouest IV / CHU de Nantes/Immeuble Deurbroucq / 5, allée de l'île Gloriette / 44093 Nantes cedex 1



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST IV – NANTES

Tél. 02 53 48 28 80 – Fax 02 53 48 28 82

cpp-ouest-IV@wanadoo.fr / <http://www.ccprb-nantes.org>

TLT/BB CPP N°206/2017

Page 2/2

4 – Infirmier

Titulaire : Mme Ellane Hivernaud

Suppléant : Mme Isabelle Broyard

2^{ème} collège :

5 – Personne qualifiée « éthique »

Titulaire : Mme Béatrice Maechler-Durand

9 – Représentant d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : M. Jean-Yves Le Magueresse

Conformément à l'article R1123-26 du CSP, si dans le délai de deux ans suivant l'avis du CPP la recherche n'a pas débuté, cet avis devient caduc. Il convient ainsi au promoteur d'informer sans délai le CPP de la date effective de commencement de la recherche (art. R1123-40 du CSP), ainsi que de la date effective de fin de la recherche (art. R1123-66 du CSP).

Je vous prie de recevoir, Monsieur, mes sincères salutations.

Le Président du comité,

M. le Pr Thierry le TOURNEAU

P/S LF

CPP OUEST IV - Immeuble Cap Ouest - Maison de la recherche en santé - 53, chaussée de la Madeleine - 44000 NANTES

Pour les courriers format lettre expédiés par La Poste avec AR (uniquement), merci de les adresser à l'adresse suivante :
CPP Ouest IV / CHU de Nantes/immeuble Deurbroucq / 5, allée de l'île Gloriette / 44093 Nantes cedex 1

Annexe 3 : lettre info patient et proches

Formulaire d'information pour un patient participant à un projet de Recherche avec collection de données

Étude : «Impact de l'augmentation de la clairance rénale sur la guérison des infections bactériennes chez les patients de réanimation»

Le docteur....., n° de téléphone 01 34 23 __ __, médecin investigateur vous a informé(e) de la recherche intitulée : «Impact de l'augmentation de la clairance rénale sur la guérison des infections bactériennes chez les patients de réanimation»

Vous avez été admis en Réanimation polyvalente (Dr Mentec) et afin de vous soigner il a été nécessaire de vous administrer des **antibiotiques**. Au cours des infections graves, on observe parfois une augmentation du fonctionnement des reins qui éliminent plus rapidement les médicaments, dont les antibiotiques.

Le personnel soignant du service dans lequel vous avez été pris en charge souhaite analyser si la présence une **augmentation du fonctionnement des reins** à des conséquences sur **l'efficacité** des antibiotiques. Dans le cadre du traitement des infections, une analyse va être réalisée sur le sang et les urines afin d'évaluer la fonction des reins.

Pour comprendre et interpréter les résultats de cette étude, des informations **médicales et biologiques** recueillies dans votre dossier d'hospitalisation seront utilisées. Ces données seront **non identifiables**.

Votre prise en charge thérapeutique n'a été et ne sera en rien modifiée par votre participation à la recherche.

Cette recherche a reçu l'avis favorable **du comité de protection des personnes** OUEST 4 le 4 avril 2017. Le fichier informatique utilisé pour la recherche a fait l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Liberté " enregistré sous le numéro 2039379. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi " Informatique et Liberté " s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, vous exercerez ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978). Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles seront identifiées par un numéro de code et vos initiales assurant la non identification. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale en charge de la recherche.

N'hésitez pas à interroger votre médecin pour obtenir des réponses aux questions que vous vous posez. Vous avez le droit de refuser de participer à cette recherche. Signalez dans ce cas votre opposition à votre médecin. Dans ce cas, les données recueillies vous concernant ne seront pas utilisées.

Votre participation n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire.

Vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait à cette recherche.

Vous pouvez, si vous le souhaitez, avoir communication des résultats globaux de l'étude.

Formulaire d'information pour un proche d'un patient participant à un projet de Recherche avec collection de données

Étude : «Impact de l'augmentation de la clairance rénale sur la guérison des infections bactériennes chez les patients de réanimation»

Le docteur....., n° de téléphone 01 34 23 __ __, médecin investigateur vous a informé(e) de la recherche intitulée : «Impact de l'augmentation de la clairance rénale sur la guérison des infections bactériennes chez les patients de réanimation»

Votre proche a été admis en Réanimation polyvalente (Dr Mentec) et afin de le soigner il a été nécessaire de lui administrer des antibiotiques.

Le personnel soignant du service dans lequel votre proche a été pris en charge souhaite analyser si la présence une **augmentation du fonctionnement des reins** à des conséquences sur **l'efficacité** des antibiotiques. Dans le cadre du traitement des infections, une analyse va être réalisée sur le sang et les urines afin d'évaluer la fonction des reins.

Pour comprendre et interpréter les résultats de cette étude, des informations **médicales et biologiques** recueillies dans le dossier d'hospitalisation de votre proche seront utilisées. Ces données seront **non identifiables**.

La prise en charge thérapeutique de votre proche n'a été et ne sera en rien modifiée par sa participation à la recherche.

Cette recherche a reçu l'avis favorable **du comité de protection des personnes** OUEST 4 le 4 avril 2017. Le fichier informatique utilisé pour la recherche a fait l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Liberté " enregistré sous le numéro 2039379. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi " Informatique et Liberté " s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, vous exercerez ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978). Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles seront identifiées par un numéro de code et les initiales de votre proche assurant la non identification. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale en charge de la recherche.

N'hésitez pas à interroger le médecin pour obtenir des réponses aux questions que vous vous posez. Vous avez le droit de refuser la participation de votre proche à cette recherche. Signalez dans ce cas votre opposition au médecin. Dans ce cas, les données recueillies concernant votre proche ne seront pas utilisées. Sa participation n'engendrera pour vous ou votre proche aucun frais supplémentaire. Vous pouvez exercer à tout moment un droit de retrait à cette recherche, sans justification, et sans conséquence sur la prise en charge.

Vous pouvez, si vous le souhaitez, avoir communication des résultats globaux de l'étude.

Annexe 4 : liste des antibiotiques administrés et doses

Antibiotique	Dose et méthode d'administration			Dilution	Durée d'injection
DCI	Standard	Clairance créatinine entre 50 et 30 ml/min	Clairance créatinine < 30ml/min		
Cefotaxime	1gx3/j ou 2gx3/j (infection sévère)	2g/8h	1g/8h	NaCl 0,9%	30 min
	Ddc 2g puis 1gx4/j IVSE				
Céfépime	2g/12h ou 2g/8h (<i>P. aeruginosa</i>)	2g/24h ou 1g/8h (<i>P. aeruginosa</i>)	1g/24h ou 1g/12h (<i>P. aeruginosa</i>)	NaCl 0,9%	4h
	Ddc 2g en 5' puis 2gx2/j IVSE				
Ceftazidime	Ddc 2g en 5' puis 2gx2/j IVSE ou 2gx3/j si infection grave	Dose de charge de 2g puis 1 à 3g/24h IVSE	Dose de charge de 2g puis 1g/24h IVSE	NaCl 0,9%	Ddc en 1h puis IVSE continu sur 24h
Pipéracilline ± Tazobactam	4gx3/j ou 4gx4/j (<i>P. aeruginosa</i>)	4g ± 0,5g/8h sur 4h	4g ± 0,5g/12h sur 4h	NaCl 0,9%	3h
	Ddc 4g en 5' puis 4gx3/j IVSE ou 8gx2/j (<i>P. aeruginosa</i>)				
Cloxacilline Oxacilline	2gx4/j à 2gx6/j	8 à 12g/jour en 4 à 6 injections	4 à 6 g/jour en 4 à 6 injections	NaCl 0,9%	60 min
	Ddc 2g en 5' puis 2gx4/j IVSE				
Gentamicine	Dose unique journalière, 7 mg/kg/jour			NaCl 0,9%	30 min
Amikacine	Dose unique journalière, 25 mg/kg/jour			NaCl 0,9%	
Imipénème-cilastatine	1g/6h	500mg/6h	250mg/6h	NaCl 0,9%	30 min
Méropénème	1gx3/j IVL 5' ou 2gx3/j (infection sévère ou obèse)	1g/12h	500mg/12h	NaCl 0,9%	30 min
	Ddc 1g puis 1gx3/j IVSE ou 3gx2/j				
Vancomycine	Dose de charge de 15-20 mg/kg sur 1h puis 30-45 mg/kg/j IVSE (12h)	Dose de charge de 15-20 mg/kg sur 1h puis 15-20 mg/kg/jour	Dose de charge de 15-20 mg/kg sur 1h puis 15-20 mg/kg/jour	NaCl 0,9%	Ddc en 1h puis IVSE continu sur 24h Objectif : 20-40mg/ml
Amoxicilline ± Ac. clavulanique	1g/8h	1g/8h	Dose de charge 1g puis 500 mg/8h	NaCl 0,9%	5 min
Amoxicilline	1gx3/j ou 2gx3/j (infection sévère)	1g/8h	Dose de charge 1g puis 500 mg/8h	NaCl 0,9%	5 min
	Ddc 2g puis 1gx4/j IVSE				
Fosfomycine	4g/6h sur 4h	4g/12h sur 4h	4g/24h	NaCl 0,9%	4h
Colistine	160 mg/8h	160 mg/12h	160 mg/24h	NaCl 0,9%	60 min
Ciprofloxacine	Dose de charge de 800 mg puis 400 mg/8h	Dose de charge de 800 mg puis 400 mg/12h	Dose de charge de 800 mg puis 400 mg/12h	Prêt à l'emploi	60 min
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	5 mg/kg /6h	5 mg/kg/8h	5 mg/kg/12h	NaCl 0,9%	60 min
Daptomycine	10 mg/kg/24h	5 mg/kg/24h	5 mg/kg/48h	NaCl 0,9%	30 min
Rifampicine	600 mg/24h			G5%	90 min

Ddc : dose de charge

Impact de l'augmentation de la clairance rénale de la créatinine sur la guérison des infections bactériennes en réanimation.

La clairance rénale augmentée (CRA) est associée à des concentrations plasmatiques d'antibiotiques plus basses. L'objectif de l'étude CLEAAR était d'évaluer l'évolution clinique de patients présentant une infection et une CRA, définie comme une clairance de créatinine mesurée $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Dans cette étude prospective bicentrique, les patients hospitalisés en réanimation présentant un sepsis nécessitant l'introduction d'une antibiothérapie, non dialysés, étaient inclus.

Le critère de jugement principal était l'échec de l'antibiothérapie défini comme le décès en lien avec l'infection, la poursuite d'une antibiothérapie $>48\text{h}$ au-delà de la durée prévue, la modification de l'antibiothérapie hors désescalade thérapeutique ou la reprise d'une antibiothérapie dans les 72h suivant la fin du traitement.

Parmi les 63 patients inclus, 21% présentaient une CRA. Les patients ayant une CRA étaient significativement plus jeunes (53ans (48-61,5) contre 67ans (62,5-78) respectivement, $p<0,0001$), présentaient moins souvent un choc septique (15% contre 48%, OR 0,2 [0,04-0,86], $p=0,03$), recevaient moins de remplissage vasculaire dans les premières 24h (0,5L(0,09-1) contre 2L(1-4), $p<0,001$), avaient plus de jours sans catécholamines à J28 (28 jours (28-28) contre 27 jours (23-28)), et moins d'aminoside (8% contre 42%, OR 0,11 [0,01-0,8], $p=0,002$). Le groupe CRA ne présentait pas plus d'échec de traitement antibiotique (31% contre 30%, OR 1 [0,3-3,6], $p=0,9$) et avaient un delta de SOFA extra-rénal identique au groupe sans CRA (3 (1,5-4,5) contre 3 (0-5,3), $p=0,9$).

La CRA est fréquente en réanimation, affecte des patients plus jeunes, et présentant moins souvent un choc septique sans entraîner de différence d'échec de traitement antibiotique. Ces résultats sont à compléter avec une analyse multivariée une fois l'ensemble des patients inclus.

Mots clés : réanimation ; clairance rénale augmentée ; antibiotique

Consequences of augmented renal creatinine clearance on clinical outcome of bacterial infections in ICU

Augmented renal clearance (ARC) is associated with lower plasma concentrations of antibiotics. The aim of CLEAAR study was to assess the clinical course of patients with antimicrobial treatment for infection and ARC, defined as measured creatinine clearance $\geq 130\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

In this prospective bicentric study, patients hospitalized in intensive care unit (ICU) with sepsis requiring an antimicrobial therapy, not dialyzed, were included.

Primary endpoint was failure of antimicrobial therapy defined as death related to sepsis, continuation of antimicrobial treatment >48 hours beyond the expected duration, modification of antimicrobial therapy other than de-escalation or reintroduction of antimicrobials within 72 hours after end of treatment.

Sixty three patients were included, 21% had ARC. Patients with ARC were significantly younger (53years (48-61.5) vs 67years (62.5-78), respectively, $p<0.0001$), had less often septic shock (15% vs 48%, OR 0,2 [0,04-0,86], $p=0,03$), received less intravenous fluids in the first 24h (0.5L (0.09-1) versus 2L (1-4), $p<0,001$), had more days without vasopressors on D28 (28days (28-28) vs 27days (23-28)), and less aminoglycoside (8% vs. 42%, OR 0.11 [-0.8], $p=0.002$). The ARC group did not encountered more antimicrobial treatment failure (31% vs 30%, OR 1[0.3-3.6], $p=0.9$) and had the same delta in extra-renal SOFA compared to the group without ARC (3(1.5-4.5) vs 3(0-5.3), $p=0.9$).

ARC is common in ICU, affects younger patients who present less often septic shock with no difference in antimicrobial treatment failure. These results are to be completed with a multivariate analysis once all the patients are included.

Keywords: ICU ; augmented renal clearance ; antimicrobials

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**