Université Paris Cité

Université Paris Cité

École doctorale 563 - Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries

UMR-S 1343 – GEME

Pharmacologie et évaluations des thérapeutiques

chez l'enfant et la femme enceinte

Intérêt de la pharmacocinétique de population dans les pathologies rénales de l'enfant

Par **Romain BERTHAUD**

Thèse de doctorat en Pharmacologie

Dirigée par **Jean-Marc TRÉLUYER**

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2025

Devant un jury composé de :

Madame la Professeure Ariane ZALOSZYC PU-PH, Université de Strasbourg	Rapporteuse
Monsieur le Professeur Nicolas SIMON PU-PH, Aix Marseille Université	Rapporteur
Madame la Professeure Olivia BOYER PU-PH, Université Paris Cité	Examinatrice
Monsieur le Professeur Jean-Marc TRÉLUYER PU-PH, Université Paris Cité	Directeur de thèse

Titre : Intérêt de la pharmacocinétique de population dans les pathologies rénales de l'enfant.

Résumé :
Cette thèse explore l'apport de la pharmacocinétique de population pour optimiser l'utilisation de deux antibiotiques chez l'enfant atteint de pathologie rénale, où la variabilité pharmacocinétique est majorée par l'immaturité physiologique, la maladie rénale et l'épuration extra-rénale. Les schémas posologiques pédiatriques demeurent souvent extrapolés de l'adulte, alors que les déterminants de l'exposition (clairances, volumes, dialysance) varient fortement. La modélisation pharmacocinétique de population constitue un outil pour quantifier cette variabilité, identifier ses sources et simuler des posologies individualisés afin d'optimiser l'efficacité et de limiter la toxicité.

La démarche repose sur l'approche de « modélisation non linéaire à effets mixtes » utilisant l'algorithme SAEM (approximation stochastique par espérance-maximisation) du logiciel Monolix pour estimer simultanément les paramètres structuraux et les variabilités inter- et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques. Les covariables candidates (démographiques, anthropométriques, fonction rénale, paramètres de dialyse…) sont testées selon une stratégie ascendante/descendante. L'évaluation et la validation du modèle reposent sur un faisceau de méthodes : critères statistiques, diagnostics graphiques, *shrinkage*, *visual predictive check*, *bootstrap*, erreur de distribution normalisée des prédictions. L'adéquation du modèle est jugée sur sa capacité prédictive et la pertinence physiopathologique des effets des covariables.

Le premier volet concerne la céfazoline chez l'enfant en hémodialyse intermittente pour insuffisance rénale terminale. Eliminée par voie rénale, elle est sujette à une accumulation inter-dialytique et à une clairance extracorporelle notable. Les concentrations plasmatiques sériées autour des séances ont permis de développer un modèle monocompartimental intégrant la clairance résiduelle et la clairance de dialyse. Le poids (allométrie) et la surface de la membrane de dialyse expliquaient une part substantielle de la variabilité interindividuelle. Le modèle a servi de base à des simulations de doses qui ont mis en évidence la persistance d'une variabilité importante et inexpliquée de la clairance, rendant difficile la proposition de schémas posologiques précis a priori, amenant à conclure que la détermination du schéma optimal devrait reposer sur le suivi thérapeutique pharmacologique (TDM).

Le second volet, encore en cours, porte sur la pipéracilline chez l'enfant non dialysé en insuffisance rénale. Un modèle préliminaire a été établi sur une partie vérifiée des données. Ce modèle monocompartimental met en évidence l'influence du poids (allométrie) et du débit de filtration glomérulaire estimé, qui expliquent une part significative de la variabilité interindividuelle, et dont la prise en compte améliore la précision des prédictions. L'extension du jeu de données et la validation externe sont en cours afin d'affiner le modèle puis ces données seront combinées avec des données générées par notre équipe chez l'enfant sans insuffisance rénale, afin de développer un modèle global plus robuste, et de proposer des posologies adaptées à un spectre étendu de fonctions rénales.

Ces travaux illustrent la valeur ajoutée d'une approche populationnelle pour rendre l'antibiothérapie pédiatrique plus sûre et efficace : quantifier la variabilité, en identifier les déterminants, et simuler des posologies sous contraintes réelles (dialyse, résistances bactériennes, tolérance). Ils soulignent aussi des limites (effectifs restreints, pratiques hétérogènes, mesures et estimations imparfaites de la fonction rénale, importance de la précision des données) et l'intérêt d'une intégration ultérieure dans des outils de TDM bayésien et des collaborations multicentriques. La perspective est celle d'une médecine de précision où la modélisation éclaire la décision thérapeutique, de la séance d'hémodialyse au lit du patient à la prescription quotidienne en service.

Mots clés : Pharmacocinétique de population, modélisation, enfant, pédiatrie, céfazoline, pipéracilline, hémodialyse, insuffisance rénale, personnalisation, variabilité.

Title : Interest of population pharmacokinetics in children with kidney diseases.

Abstract :
This thesis investigates the contribution of population pharmacokinetics to optimizing the use of two antibiotics in children with kidney disease, a setting where pharmacokinetic variability is amplified by physiological immaturity, kidney dysfunction, and kidney replacement therapy. Pediatric dosing regimens are often extrapolated from adult data, despite major differences in determinants of exposure (clearances, volumes of distribution, dialysance). Population pharmacokinetic modeling is a powerful tool to quantify this variability, identify its sources, and simulate individualized dosing regimens to maximize efficacy while minimizing toxicity.

The approach relies on nonlinear mixed-effects modeling using the SAEM (Stochastic Approximation Expectation–Maximization) algorithm implemented in Monolix, allowing simultaneous estimation of structural parameters and inter- and intraindividual variability. Candidate covariates (demographic, anthropometric, kidney function, dialysis parameters…) are tested using stepwise forward and backward selection. Model evaluation and validation combine multiple methods: statistical criteria, graphical diagnostics, shrinkage assessment, visual predictive checks, bootstrap resampling, and normalized prediction distribution errors. Model adequacy is judged based on predictive performance and the physiological plausibility of covariate effects.

The first part focuses on cefazolin in children undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure. Cefazolin, a renally eliminated antibiotic, is prone to interdialytic accumulation and significant extracorporeal clearance. Serial plasma concentrations collected around dialysis sessions were used to develop a one-compartment model integrating both residual and dialysis clearances. Body weight (through allometric scaling) and dialysis membrane surface area explained a substantial proportion of interindividual variability. The model was used for dosing simulations, which highlighted a persistent unexplained variability in clearance, making precise a priori dosing recommendations difficult. These findings emphasize that optimal dosing should rely on therapeutic drug monitoring (TDM).

The second part, currently ongoing, focuses on piperacillin in non-dialyzed children with decreased glomerular filtration rate (GFR). A preliminary one-compartment model was developed from a subset of verified data, showing significant effects of body weight (allometry) and estimated GFR, which explained part of the interindividual variability and whose consideration improved predictive accuracy. Data expansion and external validation are underway to refine the model. These results will be combined with previously generated data in children with normal kidney function to build a unified, robust model and propose dosing regimens adapted to a broad spectrum of kidney functions.

Overall, these studies demonstrate the added value of a population-based approach in making pediatric antibiotic therapy safer and more effective: quantifying variability, identifying its determinants, and simulating dosing regimens under real-life constraints (dialysis, bacterial resistance, tolerance). They also underline current limitations (small sample sizes, heterogeneous clinical practices, imperfect estimation of kidney function, and high dependence on data quality) and highlight the potential of integrating such models into Bayesian TDM tools and multicenter collaborations. The long-term perspective is one of precision medicine, where modeling supports therapeutic decisions, from bedside hemodialysis management to daily clinical prescriptions.

Keywords : Population pharmacokinetics, modeling, children, cefazolin, piperacillin, maintenance hemodialysis, kidney failure, decreased glomerular filtration rate, individualized therapy, variability.

Remerciements

Liste des abréviations

ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
AUC	Aire sous la courbe de concentration (Area Under the Curve)
BIC	Critère d'information bayésien (Bayesian Information Criterion)
CL	Clairance
Cmax	Concentration plasmatique maximale
CVC	Cathéter veineux central
EVCI	Espérance de vie corrigée de l'incapacité (Disability-Adjusted Life Year)
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECOFF	Valeur seuil épidémiologique (Epidemiological Cut-Off Value)
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAV	Fistule artério-veineuse
FDA	Food and Drug Administration
GAV	Greffon artério-veineux
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance (High-Performance Liquid Chromatography)
HR	Rapport de risque (Hazard Ratio)
IC	Intervalle de confiance (Confidence Interval)
IIQ	Intervalle interquartile
IL	Interleukine
IRC	Insuffisance rénale chronique
MRC	Maladie rénale chronique
mmHg	Millimètres de mercure (unité de pression)
n	Taille de l'échantillon (nombre de sujets ou d'observations)
NPDE	Erreur de déviation de prédiction normalisée (Normalized Prediction Distribution Error)
PTM	Pression transmembranaire
RR	Risque relatif (Relative Risk)
SAEM	Stochastic Approximation Expectation Maximization (algorithme de modélisation)
T1/2	Demi-vie d'élimination (Half-life)
TDM	Suivi thérapeutique pharmacologique (Therapeutic Drug Monitoring)
Tmax	Temps pour atteindre la concentration maximale
TNF	Facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor)
Vd	Volume de distribution (Volume of distribution)

Table des illustrations

Figure 1. Représentation schématique d'un hémodialyseur. 20
Figure 2. Principe du transport conductif des solutés (diffusion par différence de concentration)..... 21
Figure 3. Principe du transport convectif des solutés (ultrafiltration par différence de pression)..... 23
Figure 4. Coefficients de tamisage comparés des membranes de dialyse de faible perméabilité (MFP) et de haute perméabilité (MHP) et de la membrane basale glomérulaire (MBG) 24
Figure 5. Mécanismes concourant au transfert et à l'extraction de l'eau et des solutés en hémodialyse 26
Figure 6. Interrelations entre le débit d'ultrafiltration et le pression transmembranaire, et influence du débit sanguin. 27
Figure 7. Clairance des solutés en fonction de leur poids moléculaire (a) et du débit sanguin (b), illustrant notamment la faible influence du débit sanguin sur la clairance des molécules de poids moléculaire moyen et élevé..... 29
Figure 8. Dialyseur à fibres creuses 31
Figure 9. Passage au travers de la membrane de l'eau, de l'urée, de la créatinine, de la bêta-2-microglobuline, des phosphates, du glucose et des électrolytes du sang vers le dialysat et du dialysat vers le sang..... 33
Figure 10. Schéma d'une fistule artério-veineuse..... 34
Figure 11. Schéma d'un cathéter veineux central jugulaire interne droit tunnelisé avec manchon 36
Figure 12. Type d'abord vasculaire selon l'âge pour les 870 abords posés 38
Figure 13. Parcours du médicament : de la dose à l'efficacité..... 44
Figure 14. Processus ADME..... 45
Figure 15. Profil type de concentration plasmatique en fonction du temps pour une dose unique administrée par voie orale. 46
Figure 16. La clairance rénale totale dépend des contributions de la filtration glomérulaire, de la sécrétion dans le tubule proximal et de la réabsorption dans le tubule distal.. 51
Figure 17. Maturation du débit de filtration glomérulaire..... 56
Figure 18. Diminution de la clairance par métabolisme en insuffisance rénale..... 59
Figure 19. Effet des variations de clairance et de volume de distribution sur le profil de concentration plasmatique en fonction du temps..... 62
Figure 20. Concentration plasmatique de médicament en fonction du temps. Illustration schématique des différentes possibilités d'adaptation de dose en insuffisance rénale..... 63
Figure 21. Illustration de la stratégie thérapeutique pour les molécules dont la dialysabilité est significative et nécessitant une seule injection entre deux séances de dialyse 69

Figure 22. Illustration de la stratégie thérapeutique pour les molécules dont la dialysabilité est significative et nécessitant plusieurs administrations entre deux séances de dialyse 70
Figure 23. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions de population. 132
Figure 24. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions individuelles. 133
Figure 25. NPDE observées en fonction des concentrations prédites. 133
Figure 26. *Prediction-corrected visual predictive check* (pc-VPC) 134
Figure 27. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions de population.. 135
Figure 28. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions individuelles.. 135
Figure 29. NPDE observées en fonction des concentrations prédites.. 136

Liste des tableaux

Tableau 1. Etudes pharmacocinétiques de la céfazoline chez l'adulte et l'enfant, avec et sans insuffisance rénale, avec et sans hémodialyse..... 91
Tableau 2. Etudes pharmacocinétiques de la pipéracilline chez l'adulte et l'enfant avec ou sans insuffisance rénale..... 123
Tableau 3. Caractéristiques initiales des patients. 130
Tableau 4. Estimations des paramètres pharmacocinétiques de population finaux de la pipéracilline, standardisées pour un poids corporel de 70 kg et un DFG de 90 mL/min/1,73m²..... 131

Table des matières

I. Introduction 14
I.A. Les maladies rénales 14
I. A. 1. Définitions 14
I. A. 2. Epidémiologie 14
I. A. 3. Conséquences de la maladie rénale chronique 15
I. A. 3. a. Conséquences multi-systémiques et psychosociales 15
I. A. 3. b. Evolution vers l'insuffisance rénale terminale 16
I. A. 3. c. Impact économique et sociétal 16
I.B. La maladie rénale chronique chez l'enfant 17
I. B. 1. Epidémiologie 17
I. B. 2. Spécificités de la maladie rénale chronique chez l'enfant 17
I. B. 2. a. Étiologies spécifiques 17
I. B. 2. b. Conséquences sur la croissance et la puberté 18
I. B. 2. c. Anomalies minérales, osseuses et risque cardiovasculaire 18
I. B. 2. d. Anémie 18
I. B. 2. e. Conséquences neurocognitives et sur les apprentissages 19
I.C. L'hémodialyse 19
I. C. 1. Définitions 19
I. C. 2. Mécanismes de transfert et principes physico-chimiques 20
I. C. 2. a. Diffusion (ou conduction) 21
I. C. 2. b. Convection (ou ultrafiltration) 22
I. C. 2. c. Osmose 25
I. C. 2. d. Adsorption 25
I. C. 2. e. Modalités de transfert des solutés 26
I. C. 2. e. i. Hémodialyse conventionnelle 26
I. C. 2. e. ii. Hémofiltration 27
I. C. 2. e. iii. Hémodiafiltration 27
I. C. 2. f. Evaluation des performances des dialyseurs 28
I. C. 2. f. i. Clairance 28
I. C. 2. f. ii. Dialysance 28
I. C. 3. Le matériel d'hémodialyse 29
I. C. 3. a. Le circuit extracorporel 30
I. C. 3. b. Le dialyseur 30

I. C. 3. c. Le circuit du dialysat 33
I. C. 3. d. La machine d'hémodialyse 33
I. C. 4. Abords vasculaires 34
I. C. 4. a. Fistule artério-veineuse 34
I. C. 4. b. Pontages avec greffons veineux ou prothétiques 35
I. C. 4. c. Cathétérisme veineux central 35
I. C. 4. d. Abords vasculaires en pédiatrie 36
I. C. 5. Infections en hémodialyse 38
I. C. 5. a. Morbidité et mortalité 38
I. C. 5. b. Chez l'enfant 40
I. C. 5. c. Microbiologie et implication de l'abord vasculaire 40
I. C. 6. Schéma d'hémodialyse intermittente chronique 43
I.D. Pharmacocinétique 43
I. D. 1. Définitions et principes généraux 43
I. D. 1. a. Processus fondamentaux ADME 44
I. D. 1. b. Concept d'analyse compartimentale 45
I. D. 1. c. Paramètres pharmacocinétiques 46
I. D. 1. c. i. Paramètre de l'absorption 46
I. D. 1. c. ii. Paramètres de la distribution 47
I. D. 1. c. iii. Paramètres du métabolisme 48
I. D. 1. c. iv. Paramètres de l'élimination 49
I. D. 2. Particularités pharmacocinétiques chez l'enfant 54
I. D. 2. a. Absorption 54
I. D. 2. b. Distribution 55
I. D. 2. c. Métabolisme 55
I. D. 2. d. Elimination 55
I. D. 3. Pharmacocinétique en insuffisance rénale 57
I. D. 3. a. Absorption 57
I. D. 3. b. Distribution 57
I. D. 3. c. Métabolisme et élimination 58
I. D. 3. c. i. Biotransformation et élimination hépatique 58
I. D. 3. c. ii. Elimination rénale 59
I. D. 4. Pharmacocinétique et hémodialyse 63
I. D. 4. a. Déterminants de la dialysabilité liés au médicament 64
I. D. 4. b. Déterminants de la dialysabilité liés à l'hémodialyse 65
I. D. 4. c. Stratégie thérapeutique et suivi thérapeutique pharmacologique ... 67

I. D. 5. Approche de population dans l'évaluation pharmacocinétique d'un médicament 71
II. Objectif de la thèse 74
III. Méthodologie 75
III.A. Modélisation non linéaire à effets mixtes 75
III. A. 1. Le modèle de structure 75
III. A. 1. a. Modèle structural à 1 compartiment 76
III. A. 1. b. Prise en compte de la dialyse dans le modèle structural 76
III. A. 2. Les modèles de variabilités 77
III. A. 2. a. Variabilité inter-individuelle 77
III. A. 2. b. Variabilité inter-occasion 77
III. A. 2. c. Variabilité résiduelle 78
III. A. 3. Codage des covariables 78
III. A. 3. a. Covariables catégorielles 78
III. A. 3. b. Covariables continues 78
III. A. 3. c. Cas particulier de l'allométrie 79
III.B. Méthodes d'estimation et de sélection des modèles 80
III. B. 1. Méthode d'estimation 80
III. B. 2. Critères d'information et de sélection des modèles 80
III. B. 2. a. Fonction objective 81
III. B. 2. b. Critère d'information bayésien 81
III. B. 3. Sélection des covariables 82
III.C. Estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques individuels 83
III.D. Evaluation et validation du modèle final 84
III. D. 1. Évaluation du modèle 84
III. D. 1. a. Graphiques diagnostics 84
III. D. 1. b. Analyse des paramètres 85
III. D. 1. c. Analyse du shrinkage 85
III. D. 2. Validation du modèle 85
III. D. 2. a. Validation interne 85
III. D. 2. a. i. Bootstrap 85
III. D. 2. a. ii. Prediction-corrected visual predictive check 86
III. D. 2. a. iii. Normalized Predicted Distribution Error (NPDE) 86
III. D. 2. b. Validation externe 88
IV. Pharmacocinétique de population de la céfazoline chez l'enfant en hémodialyse intermittente chronique pour insuffisance rénale terminale 88

IV.A. Céfazoline 88
IV. A. 1. Caractéristiques de la molécule 88
IV. A. 2. Pharmacodynamique 88
IV. A. 3. Céfazoline et infections staphylococciques 89
IV. A. 4. Pharmacocinétique 90
IV.B. Modélisation 94
IV. B. 1. Objectifs 94
IV. B. 2. Méthodes 95
IV. B. 3. Résultats 98
IV. B. 4. Discussion 99
IV. B. 5. Article 102
V. Pharmacocinétique de population de la pipéracilline chez l'enfant en insuffisance rénale 119
V.A. Pipéracilline 119
V. A. 1. Caractéristiques de la molécule 119
V. A. 2. Pharmacodynamique 119
V. A. 3. Pharmacocinétique 120
V.B. Modélisation 125
V. B. 1. Objectifs 125
V. B. 2. Méthodes 126
V. B. 2. a. Patients 126
V. B. 2. b. Design de l'étude 127
V. B. 2. c. Dosage 128
V. B. 2. d. Modélisation pharmacocinétique de population 128
V. B. 3. Résultats 130
V. B. 3. a. Patients 130
V. B. 3. b. Modèle de pharmacocinétique de population 130
V. B. 3. c. Evaluation et validation du modèle 132
V. B. 4. Discussion 136
VI. Discussion générale 140
VI.A. La pharmacocinétique de population : un outil adapté aux contraintes et à la variabilité de la recherche pédiatrique 140
VI.B. Compréhension des déterminants de la variabilité pharmacocinétique dans les maladies rénales 141
VI.C. Intérêt clinique : vers une individualisation du traitement anti-infectieux 142
VI.D. Apports méthodologiques et perspectives 143

VI.E. Limites et défis futurs 144
VII. Conclusion 144
VIII. Références bibliographiques 145

I. Introduction

I.A. Les maladies rénales

I. A. 1. Définitions

Les maladies rénales regroupent l'ensemble des pathologies qui atteignent la structure et/ou la fonction des reins.

Elles peuvent être aiguës, se chroniciser, ou être d'emblée chroniques.

Elles se manifestent, à des degrés variables, par des anomalies biologiques (protéinurie, hématurie, troubles ioniques et acido-basiques), l'altération de la filtration glomérulaire, des anomalies anatomiques ou fonctionnelles (hypertension artérielles, troubles de croissance, déminéralisation ou déformations osseuses,…).

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme la présence de marqueurs d'affection rénale ou une diminution de débit de filtration glomérulaire estimé <60 ml/min/1,73m² à au moins deux occasions espacées d'au moins 90 jours. Les marqueurs de maladie rénale peuvent être (un seul suffit) : une albuminurie (avec un ration albuminurie/créatininurie > 3mg/mmol), une anomalie du sédiment urinaire, une hématurie (d'origine rénale présumée ou confirmée), des anomalies électrolytiques ou autre anomalie secondaires à une dysfonction tubulaire, une anomalie rénale histologique, une anomalie rénale structurelle mis en évidence en imagerie, (exemple : reins polykystiques, néphropathie de reflux…), ou un antécédent de transplantation rénale. La maladie rénale chronique est ensuite classée en fonction du DFG estimé (G1 à G5) et du niveau d'albuminurie (A1 à A3) et permet une stratification du risque pour les patients (1).

L'insuffisance rénale chronique est définie par une baisse du DFG <60mL /min/1,73m² (1).

L'insuffisance rénale terminale - en anglais end-stage kidney disease jusqu'à 2019, renommé kidney failure depuis 2019 (2) – est définie comme un débit de filtration glomérulaire estimé ou mesuré <15 mL/min/1,73m² ou le recours à la dialyse (2).

I. A. 2. Epidémiologie

Les maladies rénales regroupent un spectre large de pathologies et représentent aujourd'hui un problème majeur de santé publique mondiale (3,4). Selon les estimations de la Société Internationale de Néphrologie (International Society of Nephrology, ISN), plus de 850 millions de personnes dans le monde - soit plus de 10 % de la population mondiale - seraient atteintes de pathologies rénales (5,6).

En 2017, le nombre de patient atteints de maladie rénale chronique tous stades confondus était estimé à 697,5 millions dans le Monde, soit une prévalence mondiale de 9,1 %, avec un taux global standardisé selon l'âge de 8 724/100 000 personnes

exposées. Le nombre de décès en résultant était estimé à 1,2 millions, avec un taux global standardisé selon l'âge de 15,9/100 000 personnes exposées. La tendance mondiale par rapport à 1990 était à l'augmentation, estimée à +1,2% et +2,8% pour les taux standardisés selon l'âge de prévalence de la maladie rénale chronique et de décès respectivement (7). Hill et al. concluaient déjà, en 2016, à une prévalence d'environ 10% de la population mondiale dans une large méta-analyse (8).

L'espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI), Disability-Adjusted Life Years (DALYs) en anglais, qui correspond à la somme de la durée de vie avec handicap (Years Lived with Disability - YLD) et du nombre d'années de vie perdues par décès précoce (Years of Life Lost - YLL), est un indicateur utilisé en santé publique pour le poids d'une pathologie ou d'un autre phénomène ou problématique. Elle s'exprime en nombre d'années de vie en bonne santé perdues. Elle était estimée à 35,8 millions d'années au niveau mondial en 2017, soit un taux standardisé selon l'âge de 451/100 000 personnes exposées (7).

En France, la prévalence de la maladie rénale chronique stades 3–5 sans suppléance rénale en 2015 était estimée entre 1,5 et 2,1 % de la population adulte âgée de 18 à 74 ans. L'extrapolation à la population française en utilisant ces données de prévalence et celles obtenues antérieurement dans une autre étude française estimait à 1,6 million le nombre de patients atteints de maladie rénale chronique stades 3–5 sans suppléance rénale (9). En 2017, l'estimation du nombre de patients atteints de maladie rénale chronique tous stades confondus était de 6,1 millions, avec un nombre de décès en résultant estimé à plus de 9 000 (7). En 2023, 10 230 nouveaux patients ont débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour défaillance rénale augmentant à 95 591 le nombre total de patients en défaillance rénale avec traitement de suppléance (10).

La maladie rénale chronique était déjà, en 2016, la 13ème cause de décès à l'échelle mondiale, et devrait être, en 2040, la 5ème cause de perte d'années de vie dans le monde (11).

I. A. 3. Conséquences de la maladie rénale chronique

I. A. 3. a. Conséquences multi-systémiques et psychosociales

Longtemps silencieuse, souvent diagnostiquée à un stade avancé, la maladie rénale chronique est associée à une morbidité et une mortalité accrues. Elle entraîne une perte progressive de la fonction rénale ayant de multiples conséquences (12), parmi lesquelles :

- l'altération de la fonction de filtration entraine progressivement une incapacité à maintenir l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique et la rétention de toxines urémiques qui provoque fatigue, troubles neurocognitifs, prurit, anorexie et sarcopénie (13),

- la diminution de la sécrétion d'érythropoïétine par les reins induit une anémie,
- la dérégulation de l'absorption intestinale et de l'excrétion tubulaire de calcium et de phosphate ainsi que la diminution de l'hydroxylation de la vitamine D conduisent à des troubles du métabolisme phosphocalcique, une déminéralisation et une fragilité osseuse,
- l'hypertension artérielle et surcharge volémique résultant de la dégradation de la fonction rénale qui favorisent l'insuffisance cardiaque et augmentent le risque cardiovasculaire global,
- une dyslipidémie et une résistance à l'insuline (14),
- une diminution de la fertilité (1,15,16),
- une inflammation chronique (17) associée, elle aussi, à une augmentation du risque cardiovasculaire global (18),
- l'augmentation du risque de cancer (19),
- l'augmentation du risque d'infections (17,20–22),
- des comorbidités psychologiques telles que la dépression ou l'anxiété (23–26),
- des conséquences socio-professionnelles et éducatives (25,27–29),
- une nette dégradation de la qualité de vie (30).

I. A. 3. b. Evolution vers l'insuffisance rénale terminale

Indépendamment de sa cause, la maladie rénale chronique est caractérisée par une perte néphronique progressive et irréversible, une capacité de régénération rénale réduite, des lésions microvasculaires, des changements métaboliques, du stress oxydatif et de l'inflammation qui induisent la fibrose du tissu rénal, pouvant aboutir, plus ou moins rapidement, à l'insuffisance rénale terminale (31–34).

I. A. 3. c. Impact économique et sociétal

L'impact économique de la maladie rénale chronique est immense, du fait de sa fréquence, mais également du fait de son caractère complexe et multisystémique qui génère des coûts élevés par patient. Ces coûts sont d'autant plus élevés que le stade est élevé (coût annuel moyen de 3060$/patient ayant une maladie rénale chronique de stade 3a versus 57334$ pour un patient hémodialysé) (35). À ces coûts s'ajoutent ceux des complications de la maladie rénale chronique, eux aussi très élevés.
Les coûts directs des soins de santé liés aux maladies rénales sont importants à l'échelle mondiale, nationale, du système de santé et à l'échelle individuelle. Les patients atteints maladie rénale chronique sont complexes à prendre en charge et représentent une part disproportionnée des dépenses économiques nationales (36).

Les maladies rénales ont également de nombreux coûts économiques indirects (36). Les patients voient leur potentiel de revenus diminuer, et les résultats scolaires et professionnels des enfants atteints d'une maladie rénale sont compromis (27,28). Aux États-Unis, plus de 75% des patients commençant une dialyse étaient au chômage (29). Les aidants sont confrontés à des pertes de revenus similaires, et l'État perçoit moins de recettes fiscales.

I.B. La maladie rénale chronique chez l'enfant

I. B. 1. Epidémiologie

Il existe peu de données sur la prévalence de la maladie rénale chronique chez l'enfant, qui est souvent sous-estimée du fait de son caractère longtemps asymptomatique.
En 2019, l'incidence mondiale globale de la maladie rénale chronique (définie selon la KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2012 (37)) chez l'enfant et l'adolescent (0-19 ans) était estimée à 856 681 cas soit un taux standardisé selon l'âge de 34/100 000 personnes exposées, et la prévalence à 19 198 060 cas soit un taux standardisé selon l'âge de 725/100 000 personnes exposées. La mortalité était estimée à 26 119 cas soit un taux standardisé selon l'âge de 1/100 000 personnes exposées (38).

L'espérance de vie corrigée de l'incapacité était estimée à 2,7 millions d'années en 2019 soit un taux standardisé selon l'âge de 105/100 000 personnes exposées (38). Entre 1990 et 2019, au niveau mondial, l'incidence et la prévalence de la maladie rénale chronique chez l'enfant et l'adolescent semblaient en augmentation de 0,44 et 0,46% par an respectivement, alors que la mortalité et l'EVCI semblaient diminuer de 1,55% par an et 1,18% respectivement (38).
Le peu d'études épidémiologiques récentes disponibles, la variabilité importante des populations qu'elles décrivent et le changement des définitions de la maladie rénale chronique rendent hasardeuse la comparaison entre elles des données des différents travaux. Par ailleurs, la plupart des études étaient réalisées sur registres (39,40), notamment des registres de traitement de suppléance rénale (41–43), se focalisant ainsi sur la maladie rénale chronique au stade d'insuffisance rénale terminale.

I. B. 2. Spécificités de la maladie rénale chronique chez l'enfant

La maladie rénale chronique de l'enfant se distingue de celle de l'adulte sur différents points.

I. B. 2. a. Étiologies spécifiques

Chez l'enfant, il existe souvent une cause unique à la maladie rénale chronique. A l'inverse, la MRC est généralement un processus multifactoriel chez l'adulte (40).

Chez l'enfant, les CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract = anomalies congénitales des reins et des voies urinaires en français) sont, de loin, la première cause de MRC, suivies par les néphropathies glomérulaires et héréditaires (40,43,44), alors que chez l'adulte l'hypertension artérielle et le diabète sont les deux principales étiologies (1,45,46).

I. B. 2. b. Conséquences sur la croissance et la puberté

L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant conduit à un retard pubertaire et à une petite taille. L'altération du système hypothalamo-hypophysaire, associée à un état de résistance à l'hormone de croissance, à la malnutrition protéique, à l'acidose métabolique et à l'ostéodystrophie rénale, est responsable d'une petite taille ayant un effet délétère sur la qualité de vie et l'intégration future dans le monde adulte, mais aussi d'une augmentation de la morbi-mortalité et du risque d'hospitalisation dès l'âge pédiatrique (40,47–50).

I. B. 2. c. Anomalies minérales, osseuses et risque cardiovasculaire

Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique sur le métabolisme phosphocalcique sont globalement les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte. La différence majeure est que le retentissement osseux et cardiovasculaire de ces troubles du métabolisme phosphocalcique survient sur un organisme jeune, en croissance et en maturation. A long terme, la morbidité osseuse (douleurs, déformations, fractures…) retentit sur la croissance et sur la qualité de vie (40,51,52). Quant au risque cardiovasculaire, tout comme les adultes, les enfants atteints de maladie rénale chronique présentent une prévalence extrêmement élevée des facteurs de risque cardiovasculaire qui auront toute leur vie pour s'additionner, se potentialiser et s'aggraver (53).

I. B. 2. d. Anémie

Chez l'enfant atteint de maladie rénale chronique, l'anémie est, comme chez l'adulte, multifactorielle. Elle est principalement due à une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine mais peut avoir une part carentielle, inflammatoire, ou hormonale (54).

La particularité pédiatrique est, en premier lieu, que l'anémie participe au retard de croissance staturo-pondérale ainsi qu'à une altération des fonctions cognitives et de la qualité de vie détaillées ci-dessous. En deuxième lieu, l'anémie est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire, qui, comme les conséquences des troubles du métabolisme phosphocalcique, surviennent sur des organismes jeunes, en croissance et en maturation et sont susceptibles de s'aggraver pendant de nombreuses années (54,55).

I. B. 2. e. Conséquences neurocognitives et sur les apprentissages

La maladie rénale chronique a un lourd impact chez l'enfant, autant sur le plan neurocognitif et des apprentissages, que sur la qualité de vie (40). Ainsi, dans la grande cohorte CKiD initiée en 2005 (600 enfants de 1 à 16 ans, atteints de MRC légère à modérée avec un DFG entre 30 et 90 mL/min/1.73m², suivis prospectivement dans 48 sites aux Etats-unis et au Canada), la prévalence des troubles du sommeil et de la fatigue atteignait 30% (50,56).

Cette même cohorte mettait en évidence une dégradation franche de la qualité de vie dans tous les domaines (physique, social, émotionnel et scolaire) chez les enfants atteints de maladie rénale chronique par rapport aux enfants sains (50,57).

Un tiers des enfants de cette cohorte avait de mauvais résultats scolaires, les difficultés les plus importantes étant observées dans le domaine des mathématiques (58). Par ailleurs, 21% à 40% des participants ont obtenu un score inférieur d'au moins un écart-type à la moyenne aux tests de quotient intellectuel, de réussite scolaire, de régulation de l'attention ou de fonctionnement exécutif (59), les exposant à des difficultés professionnelles et d'insertion sociale à long terme.

I.C. L'hémodialyse

I. C. 1. Définitions

Les traitements de suppléance rénale regroupent l'ensemble des techniques médicales destinées à remplacer, de manière partielle et transitoire, les fonctions excrétrices, métaboliques et endocriniennes du rein chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale ou, de façon temporaire, d'insuffisance rénale aiguë sévère.
Les différents traitements de suppléance rénale sont :

- La dialyse qui comporte différentes modalités,
- La transplantation rénale.

Les différentes modalités de dialyse sont :

- La dialyse péritonéale, qui est intracorporelle,
- L'épuration extra-rénale extra-corporelle qui comprends plusieurs sous-types, selon le mécanisme physicochimique prédominant utilisé pour l'épuration :
    - L'hémodialyse,
    - L'hémofiltration,
    - L'hémodiafiltration.

Le terme hémodialyse est souvent utilisé au sens large pour désigner l'ensemble des trois techniques d'épuration extra-rénale extracorporelle (hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration). Pour éviter tout confusion, dans la suite du texte on utilisera le terme d'hémodialyse conventionnelle pour désigner la technique d'hémodialyse stricto-sensu. Le terme hémodialyse seul sera utilisé au sens large.

L'hémodialyse - au sens large - est une méthode d'épuration sanguine extrarénale consistant à éliminer les déchets métaboliques et l'excès d'eau, et à maintenir l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme au moyen d'un échange de solutés et d'eau entre le sang du patient et une solution de dialyse (le dialysat) de composition voisine de celle du liquide extracellulaire normal, au travers d'une membrane semi-perméable.

Une membrane semi-perméable est une membrane autorisant le passage de l'eau des électrolytes et des solutés de poids moléculaire inférieur à celui de l'albumine, soit 69 000 Daltons, mais pas celui des protéines ni des éléments figurés du sang (hématies, leucocytes et plaquettes) (Figure 1) (cf. partie I.C.3).
Elle repose sur des mécanismes de transfert membranaire (diffusion, convection, ultrafiltration).

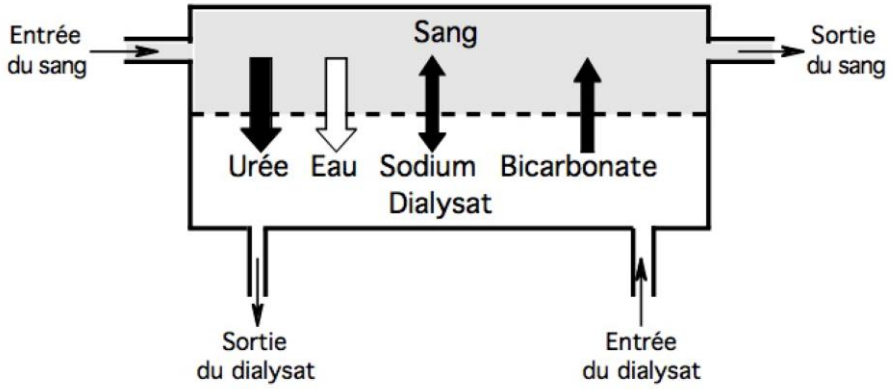


Figure 1. Représentation schématique d'un hémodialyseur. Circulation à contre-courant du sang et du dialysat de part et d'autre de la membrane semi-perméable (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion) (60).

I. C. 2. Mécanismes de transfert et principes physico-chimiques

Le transfert des solutés et de l'eau fait intervenir deux mécanismes fondamentaux : la diffusion (ou conduction) et la convection (ou ultrafiltration), auxquels s'ajoute un transfert par osmose (60).

I. C. 2. a. Diffusion (ou conduction)

Le transfert par diffusion est un transfert passif de soluté du sang vers le dialysat au travers de la membrane de dialyse, sans passage de solvant (Figure 2). Le transfert inverse, du dialysat vers le sang, est désigné par le terme de rétrodiffusion.

Le débit du transfert par diffusion dépend de trois facteurs :

- le coefficient de diffusion du soluté dans le sang, dans la membrane de dialyse et dans le dialysat, qui détermine la vitesse de passage,
- la surface effective de la membrane de dialyse,
- la différence (gradient) de concentration du soluté de part et d'autre de la membrane.

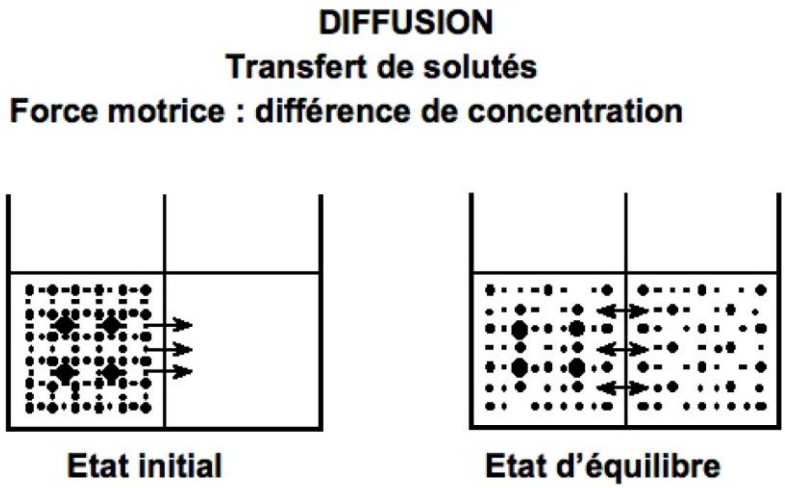


Figure 2. Principe du transport conductif des solutés (diffusion par différence de concentration) (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60).

Le transfert moléculaire (N) par diffusion est régi par la loi de Fick. La quantité de matière (dN) diffusant dans un milieu par unité de temps (dt) est proportionnelle au coefficient de diffusion de la substance (D), à la surface de diffusion (A) et à la différence de concentration de la substance dans la direction inverse de la diffusion (dc/dz), soit :

$$\frac{dN}{dt} = -D \times A \times \frac{dc}{dz}$$

Son intégration dans le cas d'un écoulement continu du sang et du bain de dialyse dans les deux compartiments du dialyseur, séparés par une membrane semi-perméable, donne :

$$J = K_0 \times A \times \overline{^2C}$$

où :
J = flux de matière ;
K_0 = coefficient global de transfert de matière du dialyseur ;
A = surface efficace de la membrane de dialyse ;
$\overline{^2C}$ = gradient de concentration de part et d'autre de la membrane.

Le coefficient global de transfert (K_0) dépend de la résistance opposée à la diffusion des solutés par le film sanguin (R_s), par la membrane (R_m) et par le dialysat (R_d) :

$$K_0 = \frac{1}{R_0}$$

$$R_0 = R_s + R_m + R_d$$

La résistance à la diffusion des solutés dans le milieu sanguin (R_s) et dans le milieu du dialysat (R_d) dépendent du débit de circulation des fluides et de la géométrie des circuits. Plus les débits sont grands, plus le renouvellement de composition de chaque entité est rapide et donc plus le gradient est maintenu, favorisant la diffusion.
La résistance membranaire (R_m) dépend essentiellement de la nature de la membrane et de son épaisseur. La résistance opposée par la membrane au passage d'un soluté augmente avec le poids moléculaire du soluté considéré.

I. C. 2. b. Convection (ou ultrafiltration)

Le transfert par convection est un transfert simultané du solvant et d'une fraction des solutés qu'il contient sous l'effet d'une différence de pression hydrostatique. Il peut s'opérer soit du compartiment sanguin vers le dialysat, soit du dialysat vers le sang (rétrofiltration).
Contrairement à la diffusion (transfert selon un gradient de concentration), ici les solutés passent parce qu'ils sont « emportés » par l'ultrafiltration du plasma à travers la membrane sous l'effet d'un gradient de pression (Figure 3).

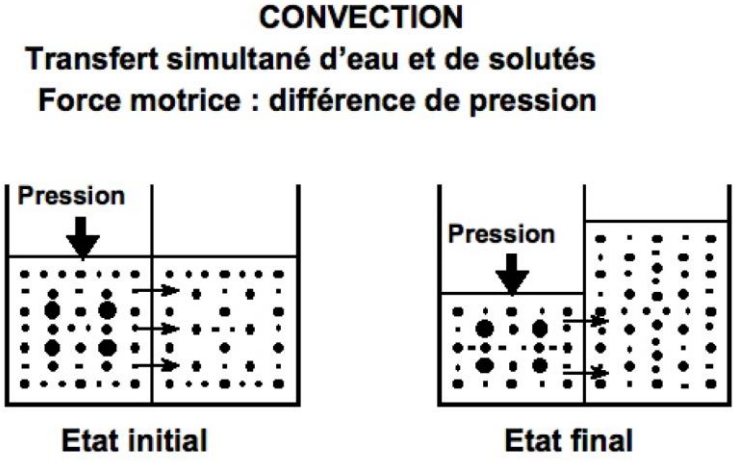


Figure 3. Principe du transport convectif des solutés (ultrafiltration par différence de pression) (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60).

Le transfert des solutés (J) par convection dépend de trois facteurs :

- Le coefficient de tamisage (ou transmittance) de la membrane (T),
- La concentration moyenne du plasma en soluté ($\bar{C}$),
- Le débit de filtration du solvant (Q_f) : plus le débit/volume d'eau retirée est important, plus le transport de solutés par convection est élevé.

Il s'exprime comme suit :

$$J = T \times \bar{C} \times Q_f$$

Le coefficient de tamisage est défini comme le rapport de la concentration du soluté dans le filtrat à sa concentration dans le plasma. Il est inversement proportionnel au poids moléculaire du soluté (Figure 4).

Le débit de filtration du solvant (Q_f) dépend de la perméabilité hydraulique de la membrane (K_f), de la surface efficace de la membrane (A), et de la différence de pression efficace de part et d'autre de la membrane ($\Delta P - \Delta\pi$), soit :

$$Q_f = K_f \times A \times (\Delta P - \Delta\pi)$$

où ΔP représente la pression hydrostatique moyenne régnant dans le dialyseur et $\Delta\pi$ la pression osmotique efficace régnant dans le circuit sanguin. ($\Delta P - \Delta\pi$) est aussi appelé pression transmembranaire (PTM).

Le coefficient de perméabilité hydraulique K_f est une propriété physique de la membrane, caractérisant son débit de transfert de solvant (ici, l'eau du plasma) par unité de surface et par unité de pression. Il s'exprime en mL/h/mmHg/m².

Le transfert par convection aboutit ainsi à la soustraction simultanée de soluté et de solvant, alors que le transfert par diffusion ne permet qu'un passage de soluté.

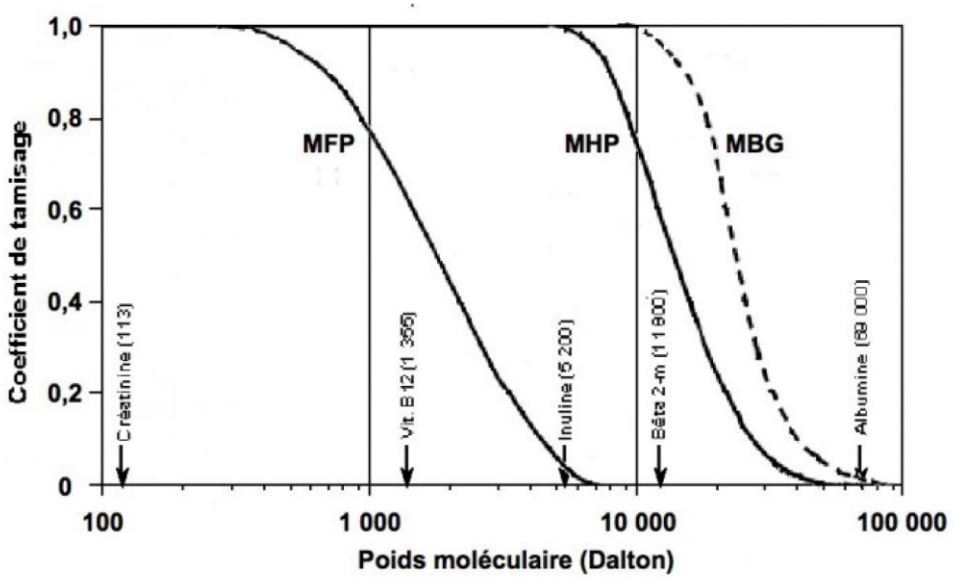


Figure 4. Coefficients de tamisage comparés des membranes de dialyse de faible perméabilité (MFP) et de haute perméabilité (MHP) et de la membrane basale glomérulaire (MBG) (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60).

Le coefficient de perméabilité hydraulique (K_f) et le coefficient de tamisage sont des caractéristiques propres à chaque membrane. Ils dépendent du diamètre des pores de la membrane et de leur nombre par unité de surface.

Le coefficient d'ultrafiltration (K_{uf}) est la traduction macroscopique du coefficient de perméabilité hydraulique (K_f) appliquée à l'ensemble du dialyseur. Il représente la quantité totale d'eau pouvant traverser la membrane par unité de pression, pour toute la surface disponible. Il s'exprime en L/h/mmHg.

$$K_{uf} = \frac{Q_{uf}}{(\Delta P - \Delta \pi)}$$

où :
K_{uf} = coefficient d'ultrafiltration,
Q_{uf} = débit d'ultrafiltration (volume d'eau traversant la membrane par unité de temps),
ΔP = pression hydrostatique moyenne régnant dans le dialyseur,
$\Delta \pi$ = la pression osmotique efficace régnant dans le circuit sanguin,

La pression transmembranaire efficace (($\Delta P - \Delta \pi$) = PTM) est la différence entre la pression hydrostatique moyenne et la pression osmotique. Cette dernière est

principalement déterminée par la pression oncotique (environ 30 mmHg) des protéines du sang, qui ne peuvent pas franchir la membrane de dialyse.

I. C. 2. c. Osmose

L'osmose est un transfert de solvant sous l'effet d'une différence de pression osmotique.
Lorsque le sang traverse le dialyseur, une partie de l'eau est soustraite par ultrafiltration. La concentration en protéines du plasma augmente et la pression osmotique du plasma est donc plus élevée à la sortie du dialyseur qu'à son entrée. Il en résulte un appel d'eau et de solutés par osmose du secteur intracellulaire vers le secteur interstitiel et le plasma, restaurant ainsi le volume sanguin circulant. Ce phénomène est appelé refilling plasmatique.
Il existe donc, dans le dialyseur, une opposition de l'osmose à l'ultrafiltration. Cette opposition pourrait nuire à la qualité de la dialyse en réduisant la déplétion mais peut-être aisément compensée par une augmentation de la pression hydrostatique appliquée au compartiment sanguin.

I. C. 2. d. Adsorption

Il s'agit d'un quatrième mécanisme participant à l'extraction de solutés. Contrairement à la diffusion et à la convection, qui reposent sur des flux de solutés à travers la membrane, l'adsorption est un phénomène de surface.
Dans un certaine mesure, les protéines telles que l'albumine, la β2-microglobuline, la fibrine, certaines cytokines comme l'IL-1 ou le TNFα, ou encore les fragments de complément activés, peuvent être adsorbées sur la membrane de dialyse ou dans ses pores, contribuant, en partie, à leur extraction du sang.
Ce mécanisme d'adsorption des protéines repose sur des interactions physico-chimiques (liaisons électrostatiques, hydrophobes, van der Waals) et est une propriété exclusive des membranes hydrophobes. Il s'applique également aux substances fortement liées à ces protéines plasmatiques telles que l'homocystéine ou certains médicaments hydrophobes, ainsi qu'à certaines endotoxines bactériennes.

Plusieurs facteurs influencent l'adsorption :

- La nature du matériau de la membrane : l'adsorption est faible sur les membranes cellulosiques alors qu'elle est plus importante sur les membranes synthétiques en polysulfone, polyacrylonitrile ou polyméthylmétacrylate.
- La surface efficace de la membrane : plus elle est grande, plus l'adsorption est susceptible d'augmenter.
- La durée et la fréquence de la dialyse : le phénomène d'adsorption est surtout marqué en début de séance. Les sites de fixation sont ensuite saturés. Des séances courtes et répétées fréquemment sont susceptibles de majorer l'adsorption.
- Les propriétés des molécules : charge, hydrophobicité, taille.

L’adsorption permet de compléter l’épuration par diffusion/convection, en captant des molécules mal dialysables.
En pratique, son rôle en hémodialyse conventionnelle est modeste et difficile à quantifier. Il a, par ailleurs, plusieurs limites :

- La capacité d’adsorption est limitée dans le temps (saturation rapide),
- Risque de perte de protéines utiles (albumine, hormones),
- Difficile à mesurer par les indicateurs classiques d’efficacité (Kt/V).

Les mécanismes de transfert de l'eau et des solutés en hémodialyse sont illustrés dans la Figure 5.

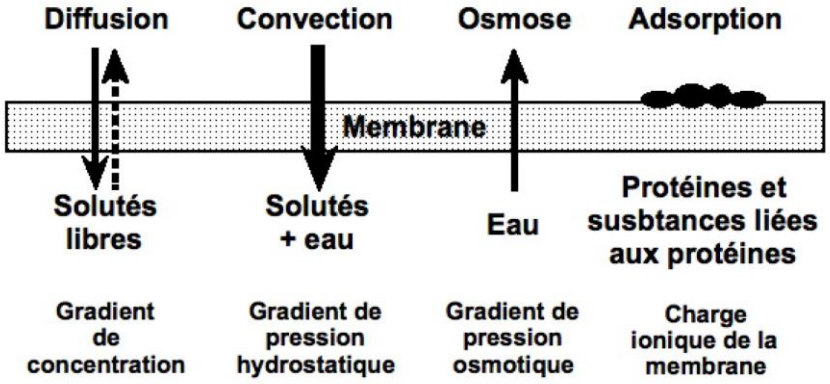


Figure 5. Mécanismes concourant au transfert et à l'extraction de l'eau et des solutés en hémodialyse (d’après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L’hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60).

I. C. 2. e. Modalités de transfert des solutés

L’importance relative de la diffusion et de la convection dans le transfert des solutés diffère selon le processus d’hémodialyse (au sens large) : l’hémodialyse conventionnelle, l’hémofiltration ou l’hémodiafiltration.

I. C. 2. e. i. Hémodialyse conventionnelle

Dans l’hémodialyse conventionnelle, le transfert de la plupart des déchets du sang vers le dialysat est diffusif, tandis que le transfert du sodium et de l’eau est principalement convectif. C’est majoritairement par l’ultrafiltration que l’eau et le sodium accumulés entre deux séances de dialyse du fait de l’insuffisance rénale sont soustraits de l’organisme.

I. C. 2. e. ii. Hémofiltration

Dans l'hémofiltration, le transfert des solutés est exclusivement convectif. Le taux de soustraction d'un soluté est égal au produit du débit d'ultrafiltration par sa concentration dans l'ultrafiltrat qui est elle-même le résultat du produit de la concentration du soluté dans le plasma par son coefficient de tamisage.
Pour éviter une soustraction excessive d'eau du plasma - inhérente à cette technique - une solution de substitution doit être introduite dans le circuit sanguin à un débit variant de 10 à 20 litres par heure soit en amont de l'hémofiltre (hémofiltration pré-dilution), soit, cas le plus fréquent, en aval de l'hémofiltre (hémofiltration post-dilution), soit à la fois en amont et en aval de l'hémofiltre. Cette solution de substitution doit être de qualité pharmaceutique, stérile et apyrogène, et de composition analogue à celle d'un dialysat.

I. C. 2. e. iii. Hémodiafiltration

L'hémodiafiltration combine les avantages de l'hémodialyse et de l'hémofiltration. Le transfert des solutés par hémodiafiltration est à la fois diffusif, ce qui assure une soustraction efficace des molécules/déchets de bas poids moléculaire, et convectif, ce qui assure une extraction suffisante des solutés de poids moléculaires élevés.

À de faibles pressions transmembranaires, le débit d'ultrafiltration varie de façon proportionnelle au gradient de pression. Lorsque la pression transmembranaire devient élevée, ce débit tend à se stabiliser en raison de la formation d'un dépôt protéique à la surface de la membrane. Dans ces conditions, l'augmentation du débit sanguin constitue le seul moyen d'accroître le débit de filtration (Figure 6).

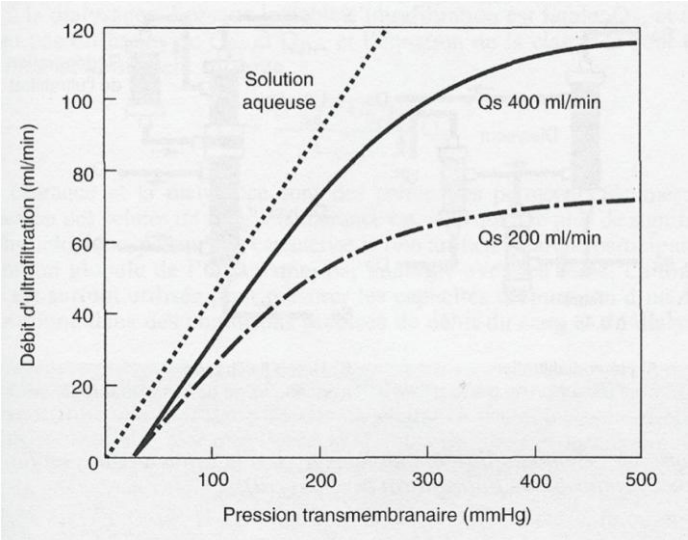


Figure 6. Interrelations entre le débit d'ultrafiltration et le pression transmembranaire, et influence du débit sanguin (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60).

I. C. 2. f. Evaluation des performances des dialyseurs

Par analogie avec le concept de clairance utilisé en physiologie rénale, le transfert global de soluté par le rein artificiel peut être exprimé en termes soit de clairance soit de dialysance.

I. C. 2. f. i. Clairance

En dialyse, la clairance (CL) est définie comme la quantité d'un soluté donné soustraite du sang par unité de temps (J_S), divisée par la concentration en soluté du sang entrant dans le dialyseur (C_{Se}). Elle représente le volume de sang épuré du soluté considéré par unité de temps et s'exprime en L/h.

$$CL = \frac{J_S}{C_{Se}}$$

I. C. 2. f. ii. Dialysance

La dialysance (D) est définie comme la quantité de soluté soustraite du sang par unité de temps (J_S) divisée par la différence de concentration entre le sang et le dialysat à l'entrée dans le dialyseur ($C_{Se} - C_{De}$) :

$$D = \frac{J_S}{C_{Se} - C_{De}}$$

La clairance et la dialysance peuvent être déterminées à partir des débits sanguins à l'entrée et à la sortie du dialyseur (Q_{Se} et Q_{Ss}), ainsi que des débits du dialysat aux mêmes points (Q_{De} et Q_{Ds}), en tenant compte des concentrations du soluté correspondantes aux mêmes points dans le sang (C_{Se} et C_{Ss}) et dans le dialysat (C_{De} et C_{Ds}). La quantité de soluté extraite du sang étant égale à celle qui apparaît dans le dialysat, le transfert de masse du soluté à travers le dialyseur, à l'état d'équilibre, peut alors être exprimée de la manière suivante :

$$J_S = (C_{Se} \times Q_{Se}) - (C_{Ss} \times Q_{Ss}) = (C_{Ds} \times Q_{Ds}) - (C_{De} \times Q_{De})$$

La clairance s'exprime ainsi :

$$CL = \frac{(C_{Se} \times Q_{Se}) - (C_{Ss} \times Q_{Ss})}{C_{Se}}$$

Et la dialysance :

$$D = \frac{(C_{Se} \times Q_{Se}) - (C_{Ss} \times Q_{Ss})}{(C_{Se} - C_{De})}$$

Dans le cas d'un dialysat à passage unique ($C_{De} = 0$), la clairance est égale à la dialysance. Quand le débit d'ultrafiltration est faible, Q_{Ss} et Q_{Ds} ne sont pas significativement différents de Q_{Se} et Q_{De} respectivement, et l'équation de la clairance peut être simplifiée :

$$CL = \frac{(C_{Se} \times C_{Ss})}{C_{Se}} \times Q_S$$

La clairance et la dialysance constituent deux paramètres permettant d'évaluer l'extraction des solutés du sang. La clairance revêt la signification physiologique la plus importante, car elle caractérise le rein artificiel comme contributeur à l'épuration globale de l'organisme, par analogie avec la fonction rénale. La dialysance, quant à elle, est principalement utilisée pour apprécier la performance épuratrice d'un dialyseur dans des conditions définies de débits sanguin et du dialysat.

La clairance d'un soluté est inversement proportionnelle à son poids moléculaire (Figure 7). La clairance des solutés de faible poids moléculaire tels que l'urée (60 Daltons) ou la créatinine (113 Daltons), augmente lorsque le débit du sang dans le dialyseur augmente, tandis que le débit sanguin a peu d'effets sur les solutés de poids moléculaire plus élevé tels que la vitamine B12 (1355 Daltons), représentative des « moyenne molécules ».

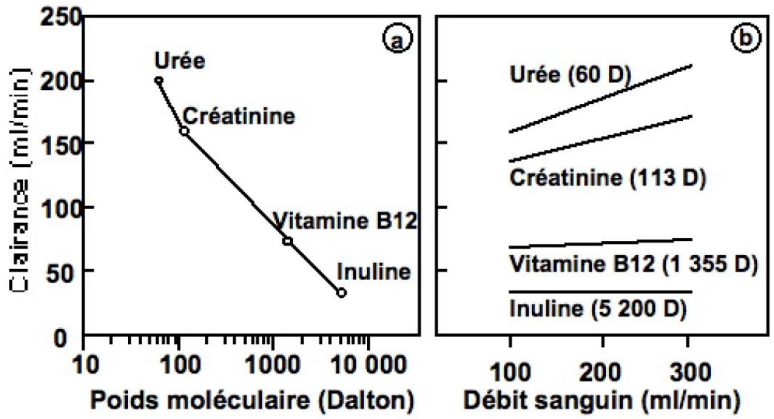


Figure 7. Clairance des solutés en fonction de leur poids moléculaire (a) et du débit sanguin (b), illustrant notamment la faible influence du débit sanguin sur la clairance des molécules de poids moléculaire moyen et élevé (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60).

I. C. 3. Le matériel d'hémodialyse

L'hémodialyse repose sur un système extracorporel permettant le passage du sang à travers une membrane semi-perméable au contact d'un dialysat, afin d'éliminer les déchets et de corriger les désordres hydro-électrolytiques.
Le dispositif complet comprend quatre ensembles principaux :

- le circuit sanguin extracorporel,
- le dialyseur,
- le circuit de dialysat,
- la machine d'hémodialyse et ses systèmes de contrôle.

I. C. 3. a. Le circuit extracorporel

Il permet le prélèvement du sang du patient vers le dialyseur, sa circulation et le retour du sang vers le patient.

Il comprend :

- L'abord vasculaire : fistule artério-veineuse, cathéter veineux central ou prothèse vasculaire,
- Les lignes sanguines artérielle (du patient vers le dialyseur), et veineuse (du dialyseur vers le patient),
- La pompe à sang, assurant un débit sanguin contrôlé (généralement 150–400 mL/min chez l'adulte, 50–200 mL/min en pédiatrie).
- Les détecteurs de pression (amont, aval, transmembranaire) pour prévenir les fuites ou les obstructions,
- Le détecteur d'air et la chambre de dégazage, évitant l'embolie gazeuse.

Ce circuit doit rester stérile, hémocompatible et à faible volume extracorporel, notamment chez l'enfant.

I. C. 3. b. Le dialyseur

Le dialyseur est le site d'échange entre le sang et le dialysat. C'est l'unité fonctionnelle complète de l'épuration extra-rénale.
Il s'agit d'un dispositif médical stérile, jetable, qui contient la membrane de dialyse et l'ensemble du système permettant la circulation séparée du sang et du dialysat.

Il est structuré :

- Une entrée et une sortie pour le sang, reliées au circuit extracorporel,
- Une entrée et une sortie de dialysat, en contre-courant du flux sanguin,
- À l'intérieur, un faisceau de fibres creuses : chaque fibre correspond à un capillaire synthétique formant la membrane de dialyse,
- Des collecteurs assurent la distribution du flux aux deux extrémités.

Le dialyseur peut donc être vu comme le filtre complet, souvent désigné sous le nom de "rein artificiel". Les dialyseurs les plus performants et les plus utilisés actuellement sont à fibres creuses (par opposition aux dialyseurs en plaques) (Figure 8).

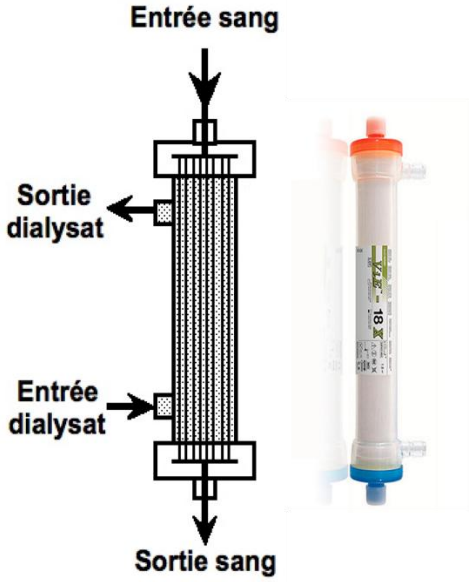


Figure 8. Dialyseur à fibres creuses (d'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion)(60)

Un dialyseur à fibres creuses est constitué d'un faisceau de 7 000 à 14 000 fibres, scellées à leurs extrémités dans une chambre plastique. Le diamètre interne des fibres est de 180 à 300 µm, leur épaisseur membranaire de 10 à 40 µm et leur longueur de 20 à 24 cm. Le sang circule à l'intérieur des fibres alors que le dialysat circule autour d'elles à contre-courant.

La membrane

La membrane de dialyse est le composant actif du dialyseur. C'est l'élément semi-perméable du dialyseur, qui compose les fibres et qui permet le transfert sélectif des solutés et de l'eau entre le sang et le dialysat.

Elle permet le passage des petites molécules par diffusion (urée, créatinine, électrolytes), et autorise, ou non, le passage de molécules de taille moyenne par convection selon la taille des pores. Elle empêche le passage des protéines et cellules sanguines.

Une membrane de dialyse se caractérisent par sa résistance à la diffusion des solutés, par sa perméabilité hydraulique et par sa perméabilité aux solutés (ou coefficient de tamisage).

Ses caractéristiques physicochimiques clés sont :

- Son matériau polymérique (cellulosique ou synthétique) : polysulfone, polyethersulfone, etc.
- Sa taille et densité des pores,
- Son coefficient de perméabilité hydraulique (K_f),
- Sa sélectivité moléculaire,

- Ses propriétés d'adsorption pour certaines membranes modernes.

On distingue deux grand types de membranes en fonction de leur perméabilité :

- Les **membranes à basse perméabilité** (ou low-flux) : Ce sont les membranes historiques. Elles présentent de petits pores et une faible perméabilité hydraulique (coefficient d'ultrafiltration typique K_{uf} < 10 mL/h/mmHg). Le transport de solutés se fait presque exclusivement par diffusion (mouvement selon le gradient de concentration). Elles permettent donc l'épuration des petites molécules : urée (60 Daltons), créatinine (113 Daltons), électrolytes (potassium, phosphate, etc.). Elle retiennent dans le sang les molécules moyennes (>500-1000 Da), comme la β2-microglobuline (11,8 kDaltons), les peptides ou certains médicaments. Elle ne permettent pas ou peu de convection, donc l'élimination des molécules de poids moléculaire moyen est limité.

- Les **membranes à haute perméabilité** (ou high-flux) : Elles comportent des pores plus larges et un K_{uf} élevé (typiquement > 20 mL/h/mmHg). Elles autorisent à la fois la diffusion des petites molécules, la convection des molécules de poids moléculaire moyen (jusqu'à 15-30 kDaltons). Ces membranes favorisent donc une meilleure clairance de la β_2-microglobuline, des cytokines et de certains médicaments hydrosolubles. Elles nécessitent souvent un dialysat ultrapure pour éviter la rétrofiltration bactérienne.

Un troisième type de membrane, à très haute perméabilité (K_{uf} 60 à 100 mL/h/mmHg) a été mis au point pour augmenter le transfert des solutés et augmenter ainsi l'efficacité de la dialyse. En raison de leur perméabilité hydraulique élevée, un contrôle du débit d'ultrafiltration est indispensable. Dans ces conditions, une rétrofiltration survient inévitablement, mais les techniques d'hémofiltration ou d'hémodiafiltration permettent de la réduire ou de la prévenir.

Les récents progrès technologiques ont conduit au développement de membranes synthétiques de haute performance, capables de maintenir un débit d'ultrafiltration modéré tout en assurant une extraction efficace des solutés. Cette amélioration repose sur une optimisation fine du nombre et du diamètre des pores par unité de surface.
Parallèlement, l'évolution des procédés de fabrication a permis d'accroître la sélectivité membranaire, en favorisant le passage des molécules de haut poids moléculaire sans perte significative d'albumine. Les propriétés de ces membranes se rapprochent de celles de la membrane basale glomérulaire humaine.

Actuellement, chez l'enfant, les dialyseurs utilisés sont principalement constitués de membrane à haute perméabilité en polysulfone de surface égale à 75% à 100% de la surface corporelle (61–64).

I. C. 3. c. Le circuit du dialysat

Le dialysat est une solution électrolytique dont la composition est conçue pour se rapprocher de celle du liquide extracellulaire normal. Elle est toutefois calculée de manière à anticiper les anomalies de la composition du plasma qui se développent entre les séances de dialyse et à en assurer la correction la plus complète possible.

Le dialysat est formulé pour :

- favoriser la sortie des déchets : dépourvu d'urée, de créatinine, d'acide urique, faible concentration de potassium et phosphate,
- corriger les désordres : concentration contrôlée en sodium et chlore, en bicarbonates pour corriger l'acidose, calcium ajusté selon l'équilibre phosphocalcique.

La circulation en contre-courant (sang et dialysat en sens opposé) optimise le gradient et donc la diffusion (Figure 9). Le débit du dialysat est un paramètre clé de l'efficacité de la dialyse (classiquement 500-800 mL/min chez l'adulte, adapté chez l'enfant selon la surface de membrane).

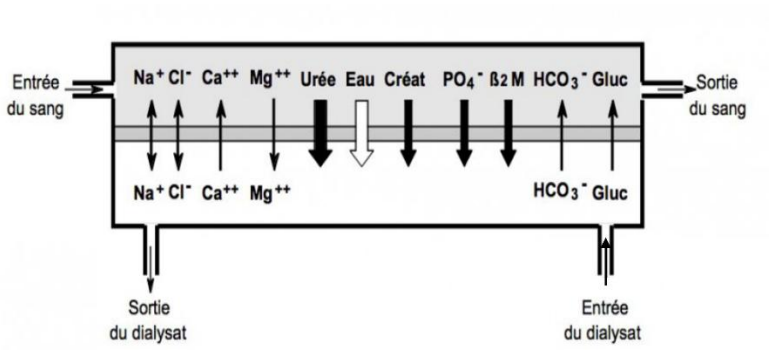


Figure 9. Passage au travers de la membrane de l'eau, de l'urée, de la créatinine, de la bêta-2-microglobuline, des phosphates, du glucose et des électrolytes du sang vers le dialysat et du dialysat vers le sang. D'après Man N.K., Touam M., Jungers P. – L'hémodialyse de suppléance – Flammarion (60).

I. C. 3. d. La machine d'hémodialyse

C'est l'unité de commande et de sécurité de la séance.
Elle contrôle les débits sanguin et de dialysat, la pression transmembranaire (PTM), donc le volume d'ultrafiltration, les températures, les conductivités et les pressions, ainsi que les systèmes d'alarme indispensables à la bonne conduite d'une séance d'hémodialyse (fuite sanguine, air, pression anormale, conductivité inadéquate).
Elle permet des modes d'épuration variés : hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration, avec réglage précis des volumes de substitution et d'ultrafiltrat.

I. C. 4. Abords vasculaires

La réalisation des séances d'hémodialyse, par leur caractère indéfiniment prolongées dans le temps et par leur durée, nécessite un abord vasculaire stable, temporaire ou permanent.
Historiquement, B. H. Scibner a créé, en 1960, le premier abord vasculaire permanent pour le traitement de l'urémie chronique – état pathologique caractérisé par l'accumulation dans le sang de produits azotés normalement éliminés par le rein, traduisant une diminution du débit de filtration glomérulaire. Il s'agissait d'un court-circuit artério-veineux externe constitué de canules vasculaires en polytétrafluoroéthylène (Téflon®), prolongées par des tubulures en silicone qui se compliquait fréquemment d'infection et de thrombose. Plus tard, en 1966, Cimino et Brescia ont imaginé créer une anastomose entre l'artère radiale et une veine voisine. Cette fistule artério-veineuse interne, qui avait une longévité beaucoup plus grande, est le dispositif universellement adopté aujourd'hui. Sa principale alternative est le cathétérisme veineux central.

I. C. 4. a. Fistule artério-veineuse

La fistule artério-veineuse (FAV) sous-cutanée (Figure 10), placée entre l'artère radiale et la veine céphalique à la partie distale de l'avant-bras, est l'abord vasculaire de choix en première intention chez l'adulte. La fistule est placée de préférence au membre non-dominant et doit être crée dans le site le plus distal possible afin d'économiser le capital veineux du patient. La veine, ainsi artérialisée, se dilate lentement en plusieurs semaines voire plusieurs mois. C'est la raison pour laquelle la fistule artério-veineuse n'est pas un abord vasculaire d'urgence. Elle doit être crée suffisamment à l'avance par rapport à la date d'initiation prévisible de l'hémodialyse.

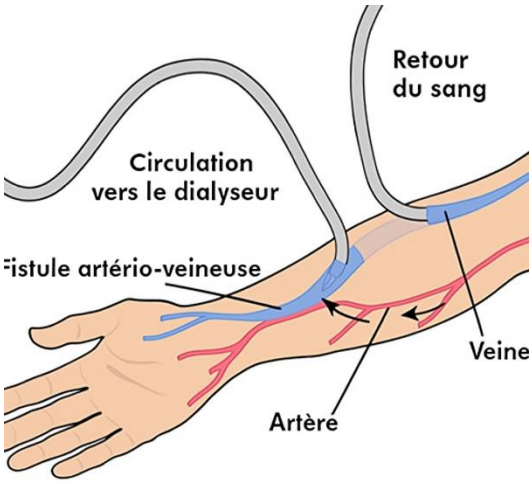


Figure 10. Schéma d'une fistule artério-veineuse (créée par intelligence artificielle).

I. C. 4. b. Pontages avec greffons veineux ou prothétiques

Plusieurs types d'accès vasculaires alternatifs existent en cas d'échec des tentatives de création d'une fistule artério-veineuse distale, ou d'emblée lorsque aucun vaisseau périphérique n'apparaît utilisable. Ces alternatives utilisent soit des veines humaines soit des matériels de synthèse. Les plus couramment utilisés sont les pontages avec greffons veineux ou prothétiques (GAV).

I. C. 4. c. Cathétérisme veineux central

Dans des conditions d'urgence, en cas d'indisponibilité temporaire de la fistule artério-veineuse ou encore en cas d'impossibilité de recourir à une fistule artério-veineuse, il est possible de recourir au cathétérisme d'une veine centrale. Deux voies principales sont utilisées : la veine fémorale et, surtout, la veine jugulaire interne.

Le cathétérisme des veines fémorales n'est utilisé, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, que comme une solution temporaire. D'abord car les veines fémorales peuvent rarement être ponctionnées pour une durée supérieure à 15 jours, mais aussi parce que cet abord vasculaire, par sa localisation au pli inguinal, pose des problèmes d'hygiène et de mouvement, notamment chez l'enfant chez qui il est réservé aux contexte de réanimation.

Les cathéters veineux centraux (CVC) introduits par la veine jugulaire interne peuvent être utilisés aussi bien à titre temporaire que comme abord vasculaire permanent. Ces cathéters sont introduits par cathétérisme de la veine jugulaire interne, de préférence du côté droit, jusqu'à l'entrée de l'oreillette droite du cœur. Ils sont composés de deux voies dont les extrémités cardiaques sont espacées d'environ 2 cm afin de limiter le phénomène de recirculation du sang.

Afin de limiter le risque d'infection et d'améliorer la stabilité du cathéter pour éviter toute mobilisation intempestive dans la veine, un partie du cathéter est tunnelisé sous la peau sur quelques centimètres avant d'entrer dans la veine. Un manchon en Dacron (ou *cuff*) est, le plus souvent, placé dans le trajet sous-cutané. Les tissus de l'hôte colonisent progressivement ce manchon (fibrose), ce qui fixe solidement le cathéter et crée une barrière supplémentaire contre les infections.
Ce type de cathéter peut être utilisé pendant les plusieurs semaines nécessaires à une fistule artério-veineuse nouvellement créée pour se développer. Il peut également être utilisé comme voie d'abord permanente notamment chez l'enfant ou chez les sujets âgés ou à l'état général précaire. Moyennant un entretien minutieux, certains cathéters tunnelisés peuvent être maintenus fonctionnels pendant plusieurs années. Ils exposent cependant à un risque d'infection bien plus élevé que les fistules artério-veineuses.

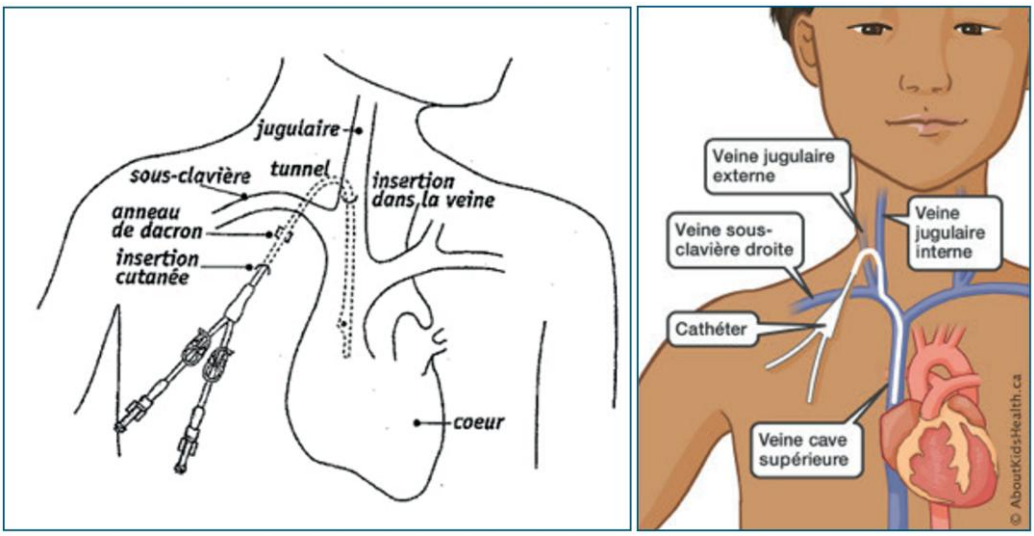


Figure 11. Schéma d'un cathéter veineux central jugulaire interne droit tunnelisé avec manchon. D'après le dépliant Accueil d'un élève insuffisant rénal porteur d'un cathéter central – CHU Saint-Justine, Montréal Canada (65).

La création d'une fistule artério-veineuse périphérique suffisamment à l'avance pour permettre son développement reste la solution la plus sûre et la plus confortable et devrait donc être privilégiée aussi souvent que possible.

I. C. 4. d. Abords vasculaires en pédiatrie

Les abords vasculaires en hémodialyse pédiatrique obéissent à un cahier des charges particulièrement strict, dicté par les limites anatomiques, physiologiques ou encore psychiques de l'enfant et par les exigences de la technique d'épuration.

De nombreux facteurs influencent le choix de l'abord vasculaire pour l'hémodialyse chez l'enfant. On peut citer, par exemple, la douleur répétée liée aux ponctions de fistules artério-veineuses, le calme/immobilité nécessaire lors des séances sur fistule, les difficultés de création de fistules en lien avec la taille du patient et de ses vaisseaux, la disponibilité de l'expertise chirurgicale nécessaire à la création de fistules, le risque élevé de thrombose ou sténose d'axes vasculaires recevant des cathéters veineux centraux, le temps estimé anticipé sur liste d'attente de transplantation, le type de donneur envisagé (vivant ou décédé), l'impact psychique et social majeur de l'aspect esthétique de l'évolution à long terme d'une fistule artérioveineuse créée à un âge précoce, ou encore la nécessité cruciale de la préservation du capital veineux pour de jeunes patients qui débutent une vie entière d'insuffisance rénale pouvant requérir un retour à la dialyse même après la première transplantation.

Borzych-Duzalka et al. ont décrit en 2019 une large cohorte observationnelle prospective basée sur le registre du réseau international d'hémodialyse pédiatrique (IPHN - International Pediatric Hemodialysis Network) (66). Cette cohorte comprenaient 552 patients en hémodialyse intermittente chronique (56% de sexe

masculin) traités dans 55 unités d'hémodialyse pédiatrique dans 27 pays différents en Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Moyen-Orient, Asie, Nouvelle-Zélande et Afrique du Sud. Ces patients ont été entrés dans le registre de l'IPHN entre décembre 2012 et septembre 2017. Trois cent treize (57%) des patients ont pu être suivi dès l'initiation de l'hémodialyse. L'âge médian (intervalle interquartile - IIQ) des patients à l'entrée dans le registre était de 12,0 (8,7-15,9) avec 26 patients (5%) de moins de 2 ans et 52 patients (9%) de plus de 18 ans. Parmi les patients, 464 (85 %) ont reçu une hémodialyse et 88 (15%) une hémodiafiltration. La fréquence des séances variait de 1 à 6 par semaine, 433 patients (78%) avait une séance trois fois par semaine.

Lors du suivi, pour leur premier abord vasculaire de dialyse à long terme, 404 patients (73%) ont eu un cathéter veineux central, 143 (26%) une fistule artério-veineuse, et 5 (1%) un greffon artério-veineux.

Bien que les enfants porteurs de cathéter veineux central étaient d'âge médian plus jeune, cette voie d'abord vasculaire a tout de même été utilisée chez 65% de ceux âgés de plus de 10 ans.
Un cathéter veineux central transitoire non tunnelisé a été inséré chez 46 patients ayant bénéficié de la création d'une fistule artério-veineuse (32%) et chez 15 patients ayant bénéficié de la mise en place un cathéter veineux central tunnelisé pour hémodialyse d'entretien (3% ; P<0,001). Les cathéters transitoires ont été utilisés pendant une durée médiane de 51 jours (IIQ, 51-113) pour les fistules artério-veineuses et de 83 jours (IIQ, 36-286) pour les cathéters veineux centraux tunnelisé (P=0,01).

Parmi les 212 patients ayant reçu une transplantation rénale au cours de la période d'observation, 156 (73%) avaient débuté la dialyse avec un cathéter veineux central et 56 (26%) par une fistule artério-veineuse. La probabilité globale de transplantation était plus élevée avec un cathéter veineux central (hazard ratio (HR)=1,76 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,29-2,25 ; P < 0,001), et le délai médian (IIQ) d'attente pour une transplantation était de 14 mois (6-23) pour les cathéters veineux centraux et de 20 mois (14-36) pour les fistules artério-veineuses/greffon artério-veineux (P=0,001). Cette différence était due à une probabilité plus élevée de transplantation à partir de donneurs apparentés vivants chez les porteurs de cathéters centraux (HR=2,98 ; IC95% [1,62-5,51] ; P<0,001), tandis que la transplantation à partir de donneurs décédés survenait avec une fréquence similaire pour les cathéters veineux centraux et les fistules artério-veineuses/greffon artério-veineux (HR=1,20 ; IC 95% [0,87-1,66] ; P=0,3).

Au total, 870 abords vasculaires ont été posés chez 552 patients au cours de 314 personnes-années cumulées. Ils comprenaient 628 cathéters veineux centraux tunnelisés permanents, 225 fistules artério-veineuses et 17 greffons artérioveineux. Les patients porteurs de FAV/GAV étaient plus âgés que ceux porteurs de CVC (Figure 12). La veine jugulaire interne droite était le site prédominant de pose des cathéters

veineux centraux (n=381 ; 61%), les fistules artério-veineuses étaient le plus souvent réalisées dans l'avant-bras gauche (n=81 ; 36%), et les greffons artério-veineux dans le bras gauche (n=6 ; 35%).

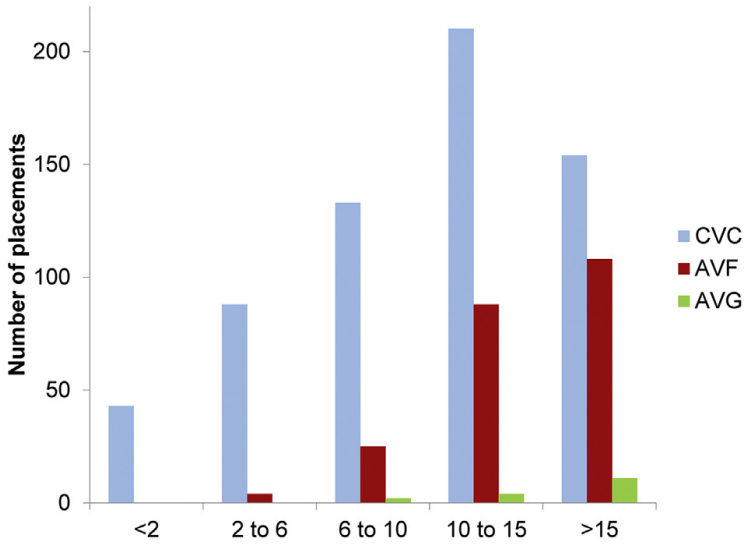


Figure 12. Type d'abord vasculaire selon l'âge pour les 870 abords posés. AVF, fistule artério-veineuse ; AVG, greffon artério-veineux ; CVC, cathéter veineux central (d'après Borzych-Duzalka et al. – AJKD – 2019 (66).

I. C. 5. Infections en hémodialyse

I. C. 5. a. Morbidité et mortalité

Les infections sont une importante cause de morbidité et de mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale. Aux Etats-Unis, le registre national de l'U.S. Renal Data System (USRDS) indiquait en 2024, que 12,7% des décès de cause connue de patients en hémodialyse survenus en 2022 étaient dus à une infection dont 47% étaient des bactériémies avec sepsis. Cette proportion augmentait à 72% si les patients décédés de Covid-19 étaient exclus (67).

Sarnak et al. décrivaient, en 2000, que dans l'ensemble, le taux annuel de mortalité liée au sepsis était environ 100 à 300 fois plus élevé chez les patients dialysés que dans la population générale. Les différences conservaient leur ampleur après stratification par âge et ces résultats demeuraient robustes malgré un large éventail d'analyses de sensibilité. La mortalité liée à un sepsis restait environ 30 à 50 fois plus élevée chez les patients dialysés que dans la population générale lorsqu'on utilisait des analyses prenant en compte les causes multiples de décès (22).

En 2009, Vandecasteele et al. résumaient, dans une revue détaillée de la littérature (68), que les patients en hémodialyse présentaient un risque absolu et relatif (RR) fortement accru de morbidité et de mortalité liées aux maladies infectieuses. Les

infections représentaient de 12 à 36% de la mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale et constituaient, après les maladies cardiovasculaires, la deuxième cause de décès. Les bactériémies avec sepsis étaient responsables d'environ trois quarts de la mortalité infectieuse. Selon les études, entre 48 et 89% des bactériémies chez les patients en hémodialyse étaient liées à une infection du site d'accès vasculaire.
Le type d'accès vasculaire était le principal facteur prédictif du risque infectieux, les fistules natives étant plus sûres que les greffons (risque relatif (RR)=1,47), les cathéters veineux centraux tunnelisés (RR=8,49) et les cathéters veineux centraux non tunnelisés (RR=9,87). D'autres études avaient rapporté un risque 10 à 30 fois plus élevé associé aux CVC non tunnelisés par rapport aux fistules natives. L'incidence des bactériémies chez les patients hémodialysés variait de 7,6 à 14,4 épisodes pour 100 personnes-années selon les travaux. Le risque d'endocardite infectieuse chez les patients en hémodialyse est 17,8 fois plus élevé que dans la population générale, soit 5,6 pour 1 000 personnes-années.

Vogelzang et al. ont publié en 2015 un large travail mené sur le registre européen de l'ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association), analysant 168 156 patients ayant débuté un traitement de suppléance rénale entre 1993 et 2007 et suivis jusqu'au 1er janvier 2012 (69). La mortalité liée aux infections était multipliée par 82 chez les patients dialysés par rapport à la population générale. Chez les patients dialysés, le taux de mortalité lié aux infections était de 30,5 pour 1 000 personnes-années (IC 95% [30,0–31,0]). Parmi ceux-ci, le taux de mortalité par bactériémie avec sepsis était de 20,2 pour 1 000 personnes-années. Parmi les patients pour lesquels l'agent causal était identifié (87,4%), 95,9% sont décédés d'infections bactériennes (69).
Les taux de mortalité dus aux infections étaient beaucoup plus élevés que dans la population générale et augmentaient proportionnellement avec l'âge.

Plus récemment, Chong et al. décrivaient, en 2023, dans une large étude menée en Australie et en Nouvelle-Zélande, sur 46 074 patients adultes hémodialysés, un taux global de mortalité liée aux infections de 185 pour 10 000 personnes-années). Le rapport standardisé de mortalité global passait de 37,1 (IC 95% [35,5-38,8]) entre 1980-2005 à 19,3 (IC 95% [18,4-20,3]) entre 2006-2018, amenant à conclure que même si l'excès de risque de décès lié aux infections chez les patients dialysés s'était amélioré au fil du temps, il demeurait plus de 20 fois supérieur à celui de la population générale (70).

Les infections, fréquentes et graves, sont donc un problème majeur chez les patients en hémodialyse chronique.

I. C. 5. b. Chez l'enfant

L'USRDS indiquait, toujours en 2024, qu'après les causes cardiovasculaires (24,1%), les infections étaient la deuxième cause (14,6%) de mortalité chez l'enfant en insuffisance rénale terminale entre 2013 et 2022 toutes causes confondues. Cette proportion augmentait à 22% quand on excluait les décès de cause inconnue/manquante (67). Par ailleurs, les hospitalisations d'enfants pour infection dans l'année suivant l'apparition de l'insuffisance rénale terminale ont diminué entre 2007-2011 et 2017-2021, mais cette baisse était entièrement portée par la diminution des hospitalisations chez les enfants en dialyse péritonéale. Les hospitalisations liées aux infections ont augmenté chez les enfants en hémodialyse (67).

Vogelzang et al., dans leur travail de 2015 sur le registre européen, rapportaient que les taux de mortalité dus aux infections étaient beaucoup plus élevés que dans la population générale et augmentaient proportionnellement avec l'âge. Néanmoins, ils précisaient qu'en étudiant les taux de mortalité par catégorie d'âge, les patients dialysés âgés de 0 à 19 ans présentaient un risque de décès lié aux infections plus élevé (7,6 pour 1 000 années-patients, IC 95% [4,8–11,5]) que les membres les plus âgés de la population générale de plus de 80 ans (5,7 pour 1 000 personnes-années) (69).

La problématique des infections en hémodialyse chronique n'est donc pas l'apanage des adultes et entraine une morbi-mortalité considérable en pédiatrie.

I. C. 5. c. Microbiologie et implication de l'abord vasculaire

Staphylococcus aureus est le principal agent pathogène responsable d'infections graves chez les adultes en hémodialyse chronique, représentant plus de 30% des bactériémies, et est associé aux infections du site d'accès vasculaire.

Hoen et al. décrivaient, en 1998, une cohorte de 988 patients adultes en hémodialyse chronique suivis prospectivement pendant 6 mois dans 19 unités de dialyse en France (71). L'incidence des bactériémies étaient de 0,93 pour 100 patients-mois. *Staphylococcus aureus* était responsable de 39,2% des bactériémies. Les cathéters veineux centraux, en particulier les cathéters de longue durée, se sont révélés être le principal facteur de risque de bactériémie chez les patients en hémodialyse chronique (71).

Le constat de Danese et al., en 2006, allait dans le même sens après analyse rétrospective d'une cohorte des premières hospitalisations pour septicémie au cours de la première année d'hémodialyse à partir des données de Medicare, l'assurance maladie américaine (72). Sur les 22 130 hospitalisations pour septicémie qu'ils ont recensées, l'agent pathogène le plus fréquemment identifié était *Staphylococcus aureus* (27%), aucun autre micro-organisme ne présentant une incidence supérieure

à 10%. Le taux de mortalité global non ajusté, entre l'admission et les 12 semaines de suivi, était de 34%. Dans les analyses ajustées, *Staphylococcus aureus* était associé à un risque de décès accru de 20%, tant pendant la période d'hospitalisation que durant les 12 semaines post-hospitalisation, comparativement à l'ensemble des autres micro-organismes spécifiés (72).

Vandecasteele et al. rapportaient, dans leur revue de la littérature de 2009 (68) que jusqu'à 57,9% des nombreux épisodes d'endocardite infectieuses observés chez les patients en hémodialyse étaient causés par *Staphylococcus aureus*, avec une mortalité hospitalière d'environ 50 %. Les auteurs décrivaient une forte relation entre bactériémie à *Staphylococcus aureus* et dialyse, avec un total de 14,5 à 66,0% de tous les épisodes de bactériémies à *Staphylococcus aureus* survenant chez des patients en insuffisance rénale terminale. Les patients en hémodialyse avaient une probabilité de 8,1 à 8,6 % de développer une bactériémie à *Staphylococcus aureus* au cours de leur parcours en dialyse (68). La survenue d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* chez les patients hémodialysés était significativement associée aux infections du site d'accès vasculaire, avec les cathéters veineux centraux comportant le plus haut niveau de risque (68).
La mortalité totale associée aux bactériémies à *Staphylococcus aureus* dans la population dialysée était de 8%. La mortalité liée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* chez les patients hémodialysés était 20% plus élevée que celle liée à d'autres agents pathogènes. Les bactériémies à *Staphylococcus aureus* étaient associées à un taux élevé de récidive (14,5 à 44%) ainsi qu'au développement fréquent d'infections métastatiques telles que des endocardites, des infections ostéo-articulaires, des embolies pulmonaires septiques et des abcès épiduraux (68).

En 2017, Nguyen et al. rapportaient les données d'événements liés à la dialyse de 6005 centres d'hémodialyse ambulatoire aux Etats-Unis pour l'année 2014. Ces données avaient été colligées via le National Healthcare Safety Network américain. Les centres ont déclaré 160 971 événements de dialyse, dont 29 516 bactériémies parmi lesquelles 22 576 (76,5%) étaient considérées comme liées à l'abord vasculaire. La majorité des bactériémies (63,0%) et des bactériémies liées à l'abord vasculaire (69,8%) sont survenues chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central. Le taux de bactériémies pour 100 patients-mois était de 0,26 pour les FAV, 0,39 pour les GAV et 2,16 pour les CVC. *Staphylococcus aureus* était l'agent pathogène le plus fréquemment isolé lors des bactériémies (30,6%), et 60,5% des souches de *Staphylococcus aureus* testées étaient sensibles à la méticilline (73).

Sinclair et al., en 2022, publiait les données de suivi de 453 adultes en hémodialyse chronique hospitalisés pour bactériémie à *Staphylococcus aureus* entre 1995 et 2015. Au cours de la période d'étude, la mortalité attribuable aux bactériémies à Staphylococcus aureus augmentait significativement. De même pour la fréquence des bactériémies persistantes et des complications infectieuses métastatiques attribuables à *Staphylococcus aureus* (74). Dans cette étude, les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline représentaient 45,5% des *Staphylococcus aureus* isolés lors de

bactériémies chez des patients en hémodialyse chronique, 54,5% étant donc sensible à la méticilline.

Il n'existe pas de données de moins de vingt ans concernant le profil de résistance des *Staphylococcus aureus* responsables de bactériémies spécifiquement chez l'enfant en hémodialyse. Cependant, la tendance globale mondiale sur les deux dernières décennies est à une diminution de la fréquence des infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et donc à une plus grande proportion d'infections à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.
Chez l'adulte, dans une large étude menée aux Etats-Unis, Carrel et al. décrivaient un total de 382 149 isolats de *Staphylococcus aureus* provenant de 268 214 patients ambulatoires adultes distincts. La proportion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline à l'échelle nationale, passait de 53,6% en 2010 à 38,8% en 2019 (75). La tendance était la même chez les adultes hémodialysés dans une étude Suisse publiée en 2025 (76).

Chez l'enfant, dans une revue de la littérature (77), Cassat et al. rapportaient en 2021 qu'à partir de 2005 environ, les taux d'infections invasives à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ont commencé à diminuer progressivement et qu'au cours de la dernière décennie, une augmentation relative des infections invasives à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline virulents a commencé à définir une nouvelle ère de l'épidémiologie des infections invasives à *Staphylococcus aureus* chez l'enfant. Une large série provenant de l'Université de l'Utah a notamment montré que, de 2009 à 2012, les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline représentaient près de 80 % des infections invasives pédiatriques à *Staphylococcus aureus* (77).
Dans une grande étude de cohorte nationale sur registre menée au Danemark sur 1 109 169 enfants de 5 à 18 ans, entre 2000 et 2015, Oestergaard et al. identifiaient 307 enfants ayant eu une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (soit 3,7 pour 100 000 personnes-années), dont seulement 8 (2,6%) étaient résistants à la méticilline (78). Après ajustement sur l'âge, le sexe et la période calendaire, les rapports d'incidence les plus élevés étaient observés chez les enfants en dialyse ou traités par plasmaphérèse (78).

Le cathéter veineux central, voie d'abord vasculaire largement majoritaire chez l'enfant, est un facteur de risque majeur de bactériémie. *Staphylococcus aureus* est le principal germe en cause dans les bactériémies chez les patients en hémodialyse. Il est associé à une morbidité et à une mortalité substantielles et plus de la moitié de ces *Staphylococcus aureus* sont sensibles à la méticilline.

I. C. 6. Schéma d'hémodialyse intermittente chronique

L'hémodialyse intermittente chronique (maintenance hemodialysis en anglais) s'oppose à l'hémodialyse (au sens large) continue utilisée dans des contextes aigus en réanimation. Les patients en hémodialyse intermittente chronique sont des patients en insuffisance rénale chronique, parfois depuis plusieurs années, qui ne pourront arrêter la dialyse qu'après une transplantation rénale. Les néphropathies à l'origine de cette insuffisance rénale sont multiples.

Au quotidien, l'hémodialyse intermittente consiste à réaliser des séances, le plus souvent d'une durée de trois à cinq heures, plusieurs fois par semaine. Les modalités varient selon divers paramètres tels que l'âge, le poids, l'état nutritionnel, les apports alimentaires et hydriques ou encore la néphropathie sous-jacente.

Bien que plusieurs travaux aient montré les limites des schémas de dialyse comprenant trois séances par semaine (lundi, mercredi, vendredi ou mardi, jeudi, samedi) (79), et que des auteurs aient plaidé pour des schémas plus intensifs (80,81), il semble qu'ils restent encore parmi les plus utilisés (66). Ainsi, Chanchlani et al. décrivaient dans une revue de la littérature en 2021 (61), une durée médiane des séances d'hémodialyse de quatre heures chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, trois heures et 22 minutes chez ceux de 6 à 12 ans, et de trois heures et quarante-deux minutes chez les 13 à 20 ans. Dans l'ensemble des groupes d'âge, la fréquence médiane était de 3 séances par semaine. Au cours des trois périodes étudiées entre 1990 et 2019, la fréquence hebdomadaire variait de trois et quatre séances, sans tendance nette à la modification de la durée des séances au fil du temps (61). De même, dans la large cohorte observationnelle dont l'analyse a été publiée en 2019 par Borzych-Duzalka et al., 78% des enfants avant trois séances par semaine (66).

Bien que des alternatives existent chez l'adulte (comme l'hémodialyse quotidienne nocturne à domicile) une très large majorité des patients ont leurs séances d'hémodialyse dans des centres de dialyse. Du fait de la grande complexité de la prise en charge des enfants en hémodialyse, les séances sont systématiquement réalisées dans des centres experts d'hémodialyse pédiatrique, le plus souvent inclus dans des centres hospitaliers de soins tertiaires de référence, parfois éloignés du domicile des patients. La lourdeur de la prise en charge a des conséquences notables sur la qualité de vie et de nombreux aspects spécifiques de l'enfant comme décrit précédemment (partie I.A.3.c. et I.B.2.e).

I.D. Pharmacocinétique

I. D. 1. Définitions et principes généraux

La pharmacocinétique analyse, modélise et quantifie les processus dynamiques auxquels un médicament est soumis après son administration. Elle décrit comment

l'organisme modifie le médicament au fil du temps et s'intéresse aux concentrations plasmatiques et tissulaires, ainsi qu'aux paramètres mathématiques qui les caractérisent (Figure 13).

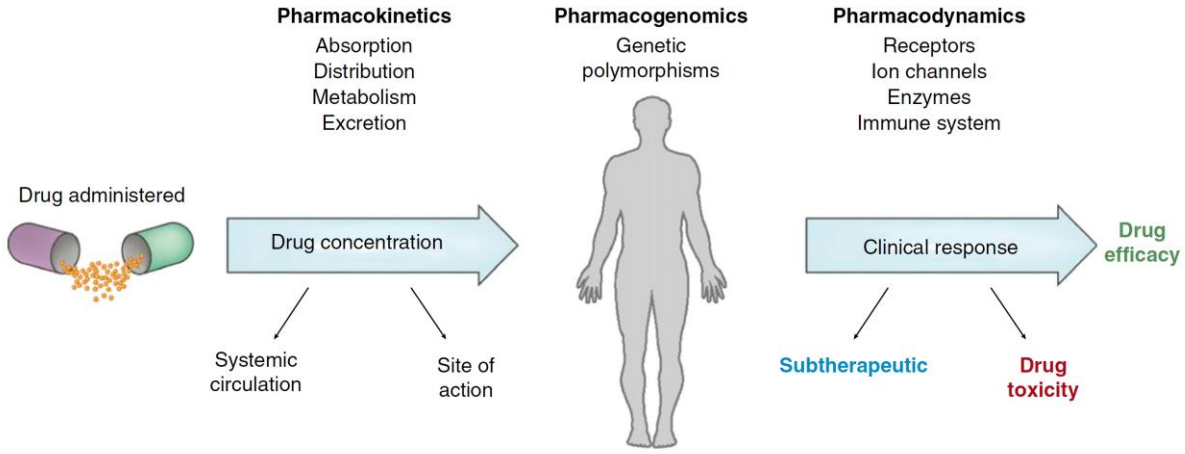


Figure 13. Parcours du médicament : de la dose à l'efficacité. La pharmacocinétique décrit le devenir du médicament dans le corps après son administration alors que la pharmacodynamique décrit l'effet du médicament sur l'organisme qui le reçoit. D'après Perazella et al. – CJASN – 2020 (82) et Nolin et al. – CJASN – 2018 (83).

I. D. 1. a. Processus fondamentaux ADME

Les processus fondamentaux, ou différentes étapes, sont au nombre de quatre, souvent résumés par l'acronyme ADME (Figure 14) :

- Absorption (A) : passage du principe actif du site d'administration (ex. tube digestif pour la voie orale) vers la circulation systémique. Les paramètres clés de l'absorption sont la biodisponibilité, la vitesse d'absorption et la fraction absorbée.
- Distribution (D) : répartition du médicament dans les liquides biologiques et les tissus (sang, foie, rein, cerveau, graisses, etc.). Les paramètres clés de cette étape sont le volume de distribution, la liaison aux protéines plasmatiques et la capacité de passage des barrières biologiques (hémato-encéphalique, placentaire…).
- Métabolisme (M) (ou biotransformation) : modification chimique du médicament par des enzymes (notamment hépatiques, comme les cytochromes P450), produisant des métabolites actifs ou inactifs. Les paramètres clés du métabolisme sont la vitesse de métabolisme ou encore les interactions médicamenteuses.
- Élimination (E) (ou excrétion) : sortie du médicament ou de ses métabolites de l'organisme, principalement par voie rénale (urines), biliaire (fèces) ou pulmonaire (gaz volatils). Les paramètres clés de cette dernière étape sont la clairance rénale ou encore la demi-vie d'élimination.

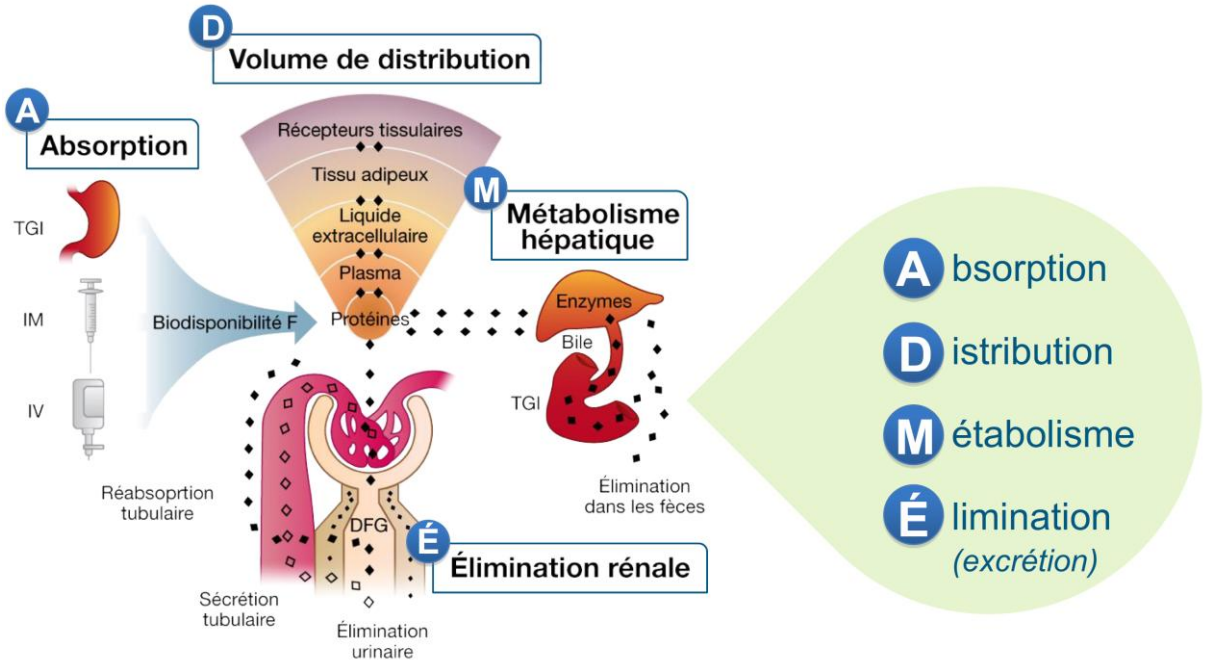


Figure 14. Processus ADME. D'après Launay-Vacher et al. – Press Med 2001 (84).

I. D. 1. b. Concept d'analyse compartimentale

L'analyse compartimentale considère l'organisme comme étant constitué de compartiments homogènes et interconnectés, au sein desquels le médicament se distribue et d'où il peut être éliminé.
Un compartiment ne correspond pas forcément à un organe ou à un tissu réel, mais à une zone théorique où la concentration du médicament est supposée uniforme.

Il existe trois principaux modèles classiques :

- Le modèle mono-compartimental : le médicament, une fois absorbé, est supposé se répartir instantanément et uniformément dans un seul compartiment. La décroissance de la concentration suit alors une cinétique d'ordre 1 (exponentielle).
- Le modèle bi-compartimental : l'organisme est représenté par un compartiment central (sang, plasma, organes très vascularisés comme le foie et les reins) et un compartiment périphérique (tissus moins vascularisés, diffusion plus lente). Après administration, on observe deux phases : une phase de distribution rapide (passage du central vers le périphérique), puis une phase d'élimination (diminution exponentielle terminale).
- Les modèles multi-compartimentaux : ils sont utilisés pour des molécules complexes ou à distribution hétérogène. Ils peuvent inclure plusieurs compartiments périphériques.

L'approche compartimentale permet de décrire mathématiquement l'évolution des concentrations plasmatiques et tissulaires et donc de simuler différents schémas posologiques.

I. D. 1. c. Paramètres pharmacocinétiques

Ils dérivent de la modélisation compartimentale et déterminent l'aspect qu'aura la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (Figure 15).

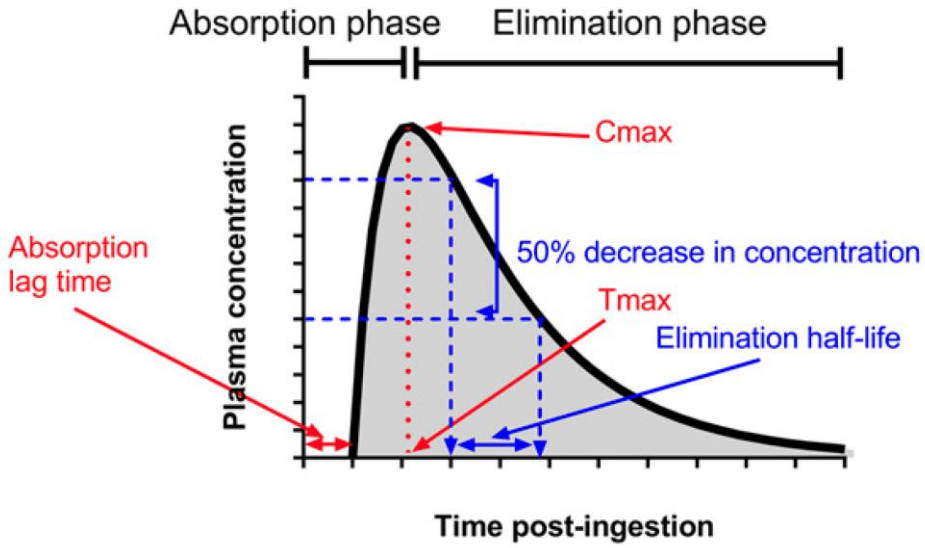


Figure 15. Profil type de concentration plasmatique en fonction du temps pour une dose unique administrée par voie orale. Concentration plasmatique maximale (Cmax) et le moment où elle survient (Tmax), l'aire sous la courbe concentration–temps (AUC, représentée par la zone ombrée), et la demi-vie d'élimination (t½), déterminée à l'aide des lignes bleues. D'après Lea-Henry et al. – Clin J Am Soc Nephrol 2018 (85).

I. D. 1. c. i. Paramètre de l'absorption

Biodisponibilité (F)

Il s'agit de la fraction de la dose administrée qui atteint le compartiment central (circulation systémique) sous forme active.

Elle dépend de/du :

- La voie d'administration : la voie intraveineuse représente la référence (F=100%),
- Premier passage hépatique : la fraction qui franchit la barrière digestive atteint ensuite le foie par la veine porte, où elle subit l'action des enzymes métaboliques et des transporteurs d'efflux. Ce métabolisme pré-systémique peut réduire la quantité disponible dans la circulation générale,
- Débit sanguin notamment pour la résorption digestive,
- La formulation pharmaceutique : solubilité, galénique, enrobage, excipients,

- Eventuelles interactions avec d'autres substances inductrices ou inhibitrices de cytochromes intestinaux (exemple : pamplemousse).

I. D. 1. c. ii. Paramètres de la distribution

Volume de distribution (Vd)

Il s'agit d'un volume théorique qui met en relation la quantité totale de médicament dans l'organisme et sa concentration plasmatique.

$$Vd = \frac{A}{C_p}$$

où :
A = quantité totale de médicament dans l'organisme,
C_p = concentration plasmatique mesurée.

Il ne correspond pas à un volume anatomique réel mais à la distribution « apparente » du médicament. Il s'exprime en litres.

Interprétation :

- Petit Vd (< 0,3-0,5 L/kg) : le médicament reste majoritairement dans le plasma et le liquide extracellulaire (exemple : gentamicine).
- Grand Vd : (> 1-2 L/kg) : le médicament diffuse largement dans les tissus, souvent lipophile ou fortement lié aux tissus (ex. : chloroquine).

Facteurs influençant le Vd :

- Caractéristiques du médicament : liaison aux protéines plasmatiques, lipophilie (plus un médicament est lipophile, plus son volume de distribution est grand. A l'inverse, plus un médicament est hydrophile, plus son volume de distribution est petit), poids moléculaire, affinité tissulaire.
- Caractéristiques du patient : âge, masse grasse, masse maigre, hydratation, état pathologique (insuffisance rénale, cirrhose, œdèmes).

Le volume de distribution est utile pour le calcul de la dose de charge nécessaire pour atteindre rapidement une concentration plasmatique cible de médicament.

$$Dose\ de\ charge = C_{Cible} \times Vd$$

(en tenant compte de la biodisponibilité si l'administration est par voie orale).

Liaison aux protéines plasmatiques

Le sang contient des protéines aptes à fixer, de manière réversible, des substances exogènes dont les médicaments. Ces protéines sont principalement plasmatiques.

Lorsqu'il se retrouve dans le sang après injection par voie intraveineuse ou résorption (digestive ou autre), une partie du médicament se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines. On considère qu'une substance est fortement liée si son pourcentage de fixation dépasse 75%.

La fraction libre f_u (unbound fraction) est la proportion de médicament qui circule non liée aux protéines plasmatiques.
Les protéines plasmatiques les plus impliquées sont l'albumine, l'α1-glycoprotéine acide, et, dans une moindre mesure, les lipoprotéines.

$$f_u = \frac{C_{libre}}{C_{totale}} = 1 - f_b$$

où :
C_{libre} = concentration libre,
C_{totale} = concentration totale (libre + liée),
f_b = fraction liée.

Seule la fraction libre est pharmacologiquement active, diffuse dans les tissus, traverse les membranes et peut être éliminée.
La fraction liée sert de réservoir : elle est inerte pharmacologiquement, mais peut libérer du médicament quand la fraction libre diminue.

Facteurs influençant la fraction libre f_u :

- Caractéristiques du patient : hypoalbuminémie (syndrome néphrotique, cirrhose, dénutrition, prématurité) : augmente la fraction libre (86).
- Caractéristiques du médicament : affinité pour l'albumine (acides faibles) versus l'α1-glycoprotéine acide (bases).
- Interactions médicamenteuses : compétition pour les sites de liaison pouvant entrainer l'augmentation de la fraction libre de l'une ou l'autre des substances en compétition.

Si la fraction libre augmente, la quantité de médicament actif à concentration totale égale augmente entrainant un risque de toxicité.
Par ailleurs, les concentrations plasmatiques totales peuvent être trompeuses : en hypoalbuminémie sévère, une concentration plasmatique « normale » peut cacher une surexposition réelle.

I. D. 1. c. iii. Paramètres du métabolisme

Le métabolisme est la biotransformation des médicaments.
La biotransformation correspond aux différentes modifications chimiques subies par les médicaments dans l'organisme, conduisant à la formation de métabolites. Ces

réactions, le plus souvent enzymatiques, peuvent être multiples pour un même médicament et donner naissance à plusieurs métabolites.

Le rôle principal de la biotransformation est de convertir les molécules lipophiles en composés plus hydrosolubles, afin de faciliter leur élimination. En effet, si la lipophilie favorise le passage des membranes lors de l'absorption et de la distribution, elle limite l'excrétion rénale directe. Ainsi, les molécules lipophiles sont soit excrétées par la bile, soit transformées avant d'être éliminées par voie rénale ou biliaire. Certains médicaments échappent à ce processus et sont éliminés sous forme inchangée.

De manière générale, la biotransformation constitue un mécanisme de défense, produisant des métabolites souvent moins actifs et moins toxiques que la molécule initiale. Cependant, il existe des exceptions où les métabolites sont plus actifs ou plus toxiques. Lorsqu'un médicament inactif est transformé en métabolite actif, on parle de prodrogue, comme c'est le cas du valganciclovir, précurseur du ganciclovir.

Le foie et le tractus gastro-intestinal représentent les principaux sites de biotransformation enzymatique, mais d'autres organes comme le rein, le poumon ou encore le plasma y participent également. On distingue deux grandes catégories de réactions : les réactions de phases I (modifications fonctionnelles) et les réactions de phases II (conjugaisons).

Le métabolisme peut varier d'un individu à l'autre ou chez un même individu au cours du temps. Différents facteurs peuvent être à l'origine de cette variabilité :

- Facteurs physio-pathologiques : âge, insuffisance hépato-cellulaire.
- Interactions médicamenteuses : la co-administration de substances inductrices ou inhibitrices enzymatiques (notamment des cytochromes P450) peuvent considérablement modifier l'exposition à un médicament.
- Polymorphismes génétiques des systèmes enzymatiques impliqués dans les réactions de phases I ou II.

I. D. 1. c. iv. Paramètres de l'élimination

L'élimination (ou excrétion) des médicaments peut se faire par différents émonctoires (essentiellement le foie et les reins, accessoirement les poumons) sous forme active ou inactive, le plus souvent en solution (urine, bile), parfois sous forme peu ou pas soluble (fèces) ou rarement à l'état de gaz (CO_2) ou de vapeur.

Notion de clairance

La clairance est un paramètre qui quantifie l'aptitude de l'organisme à éliminer une substance. Il s'agit du volume de plasma totalement épuré d'une substance (médicament, toxine, molécule endogène) par unité de temps.

$$Cl = \frac{Débit\ d'élimination}{C_p}$$

où :
$Débit\ d'élimination$ = quantité de substance éliminée par unité de temps (en mmol/h ou mg/h),
C_p = concentration plasmatique (en mmol/L ou mg/L).

La clairance s'exprime en L/h.

La clairance totale (Cl_{tot}) est la somme des clairances des différents émonctoires :

- Clairance rénale (Cl_r)
- Clairance hépatique (Cl_h)
- Clairance pulmonaire (Cl_p)
- Autres clairances (Cl_{autres})

$$Cl_{tot} = Cl_r + Cl_h + Cl_p + Cl_{autres}$$

La clairance permet de calculer la posologie d'entretien :

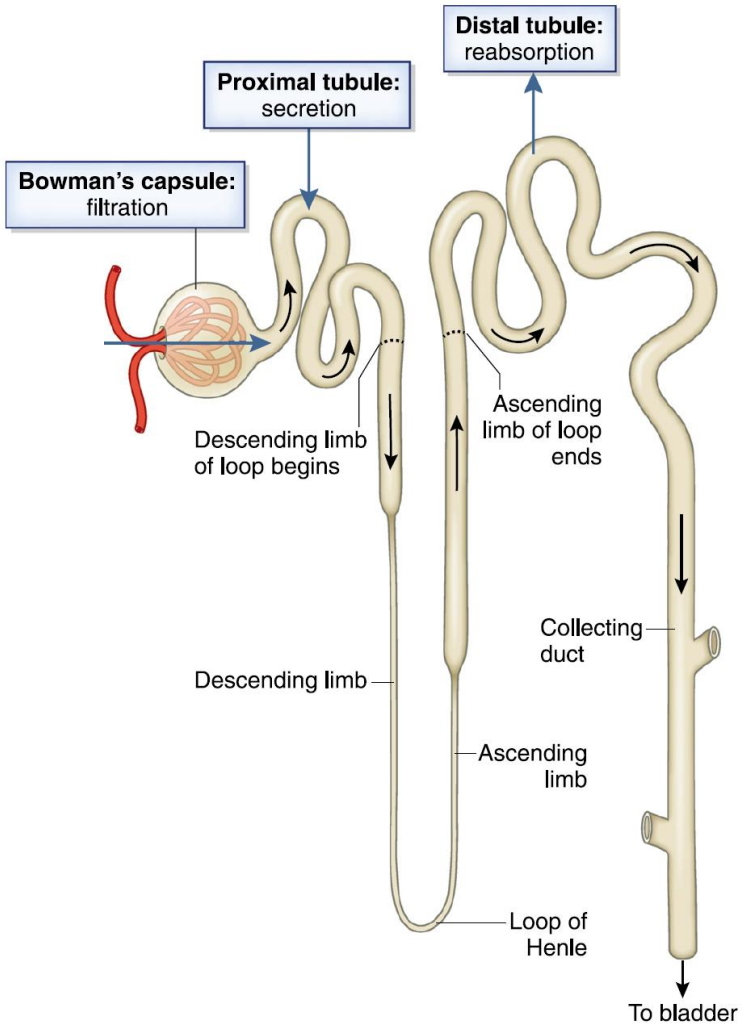
$$Dose\ d'entretien = Cl \times C_{m,cible} \times \frac{\tau}{F}$$

où :
Cl = clairance totale,
$C_{m,cible}$ = concentration plasmatique moyenne cible,
τ = intervalle entre les administrations,
F = biodisponibilité (=1 si voie intraveineuse).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la clairance diminue entrainant une accumulation de la substance et un toxicité potentielle. Dans ces situations, des adaptations posologiques sont nécessaires.

Clairance rénale

La clairance rénale (Cl_r) est le volume de plasma totalement épuré d'une substance par les reins par unité de temps.
C'est la somme de l'excrétion par filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire (Figure 16).



Kidney clearance of example drugs in patients with normal kidney function

Drug	Proportion filtered at the glomerulus	Proportion secreted in the proximal tubule	Proportion reabsorbed in the distal tubule	Total kidney clearance (mL/min)
Benzylpenicillin (48) Metformin (49) Fluconazole (50)	30–50% 30–50% 100%	50–70% (OATP) 50–70% (OCT) Nil	Uncertain Uncertain 80–90%	500 500 15

OATP, organic anion transporting polypeptide; OCT, organic cation transporter

Figure 16. La clairance rénale totale dépend des contributions de la filtration glomérulaire, de la sécrétion dans le tubule proximal et de la réabsorption dans le tubule distal. OATP : polypeptide transporteur d'anions organiques ; OCT : transporteur des cations organiques. D'après Lea-Henry et al. – Clin J Am Soc Nephrol 2018 (85).

La filtration glomérulaire est un processus passif qui ne dépend que de la différence de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire.

L'excrétion par filtration glomérulaire des substances dissoutes dépend, pour la diffusion, de leur taille et de leur charge (une molécule diffusant d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle est de petite taille), et pour la convection des gradients de pression en présence. Le passage des protéines dans l'urine est négligeable au-delà d'un poids moléculaire de 66 000 Dalton (= poids moléculaire de

l'albumine). Ainsi, la fixation aux protéines plasmatiques est également un facteur limitant de la filtration glomérulaire : plus un médicament est fixé aux protéines plasmatiques (fraction libre faible), moins il pourra être éliminé par filtration glomérulaire.

La sécrétion tubulaire intervient surtout dans le tubule proximal et concerne uniquement la fraction libre. Il s'agit d'un phénomène actif (utilisant des transporteurs et de l'énergie), et donc saturable, pour lequel une compétition peut s'exercer entre différentes molécules.

La réabsorption tubulaire met en jeu des processus à la fois actif et passif. C'est un mécanisme important du contrôle de l'excrétion des médicaments qui intervient principalement dans le tubule distal. Le taux de réabsorption dépend du caractère polaire ou non polaire de la substance, de son état d'ionisation, de son poids moléculaire. Les substances lipophiles sont bien réabsorbées ; la réabsorption des substances ionisables dépend du pH de l'urine ; le flux urinaire intervient également.

La formule générale pour calculer la clairance rénale est :

$$Cl_r = (f_u \times DFG) + Cl_{sécrétion} + Cl_{réabsorption} = \frac{U \times V}{C_p}$$

où :
f_u = fraction libre de la substance,
DFG = débit de filtration glomérulaire,
$Cl_{sécrétion}$ = clairance liée à la sécrétion tubulaire,
$Cl_{réabsorption}$ = clairance (négative) liée à la réabsorption tubulaire,
U = concentration urinaire de la substance,
V = volume urinaire,
C_p = concentration plasmatique de la substance.

Clairance hépatique

La clairance hépatique (Cl_h) est le volume de plasma totalement épuré d'un médicament par le foie par unité de temps. Elle s'exerce sur le sang provenant de la veine porte (1050 mL/min) et de l'artère hépatique (300 mL/min), la rendant très sensible aux conditions circulatoires.
Elle comprend deux mécanismes :

- L'excrétion biliaire (clairance excrétoire biliaire), qui dépend du débit sanguin hépatique, du pourcentage de forme libre, de la diffusion dans les cellules hépatiques, de la diffusion hors de ces cellules et du transport biliaire.
- Le métabolisme (clairance métabolique hépatique) : qui dépend, en plus, de réactions enzymatiques (principalement les cytochromes P450) saturables.

La formule pour calculer la clairance hépatique est :

$$Cl_h = Q_h \times E_h = Q_h \times \frac{f_u \times Cl_{int}}{Q_h + f_u \times Cl_{int}}$$

où :
Q_h= débit sanguin hépatique (veine porte + artère hépatique ≅1500 mL/min),
E_h= coefficient d'extraction hépatique (fraction du médicament retirée du sang au passage dans le foie),
f_u= fraction libre du médicament,
Cl_{int}= clairance intrinsèque (liée à l'activité enzymatique).

L'inhibition ou l'induction enzymatique, par exemple dans le cadre d'interactions médicamenteuses, modifie la clairance intrinsèque (Cl_{int}) et donc la clairance hépatique (Cl_h) entrainant des variations parfois importantes des concentrations plasmatiques d'une substance ou médicament, augmentant ainsi le risque de toxicité.

Les autres clairances, notamment pulmonaire ou salivaire ont une importance secondaire sur l'élimination des médicaments.

Demi-vie

La demi-vie ($t_{\frac{1}{2}}$) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de 50% (Figure 15). Elle s'exprime le plus souvent en heures.

En pharmacocinétique de premier ordre (la plus fréquente), elle peut être calculée par la formule suivante :

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0{,}693 \times Vd}{Cl}$$

où :
Vd = volume de distribution,
Cl = clairance totale.

On retrouve aisément qu'à volume de distribution égal, plus la clairance totale est grande, plus la demi-vie est courte, plus les administrations devront être fréquentes pour maintenir la concentration plasmatique à un seuil désiré.

On considère, en cas d'administrations répétées ou de perfusion continue, que l'état d'équilibre de concentration plasmatique (Css = *steady-state concentration*) est atteint après 5 demi-vies.
On considère également, après la dernière administration d'un médicament, que son élimination est quasi complète après 5 demi-vies.

I. D. 2. Particularités pharmacocinétiques chez l'enfant

Le développement de l'enfant s'accompagne de modifications physiologiques qui affectent l'ensemble des processus pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination).

I. D. 2. a. Absorption

Nous n'aborderons que brièvement ce processus dans la mesure où les molécules étudiées sont administrées par voie intraveineuse et ne nécessitent donc pas d'absorption.
Après administration orale, le médicament rencontre d'abord la barrière gastro-intestinale, où s'effectue son absorption. Le passage à travers cette membrane dépend étroitement des propriétés physico-chimiques de la molécule : hydrosolubilité, lipophilie et état d'ionisation. Seule la fraction non ionisée peut traverser la barrière, ce qui confère au pH du milieu un rôle déterminant. Chez l'adulte, le pH évolue d'un environnement très acide dans l'estomac (=1-2,5) à un pH légèrement basique dans l'iléon distal (≈8). Chez le nouveau-né à terme, le pH gastrique est initialement élevé (=6-8) à la naissance, puis décroît dans les heures suivantes autour de la neutralité, avant d'atteindre les valeurs adultes seulement vers 20-30 mois (87). Par ailleurs, la vidange gastrique est plus lente chez le nourrisson jusqu'à 6 mois (88), ce qui augmente le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale.

D'autres différences physiologiques, touchant notamment les sécrétions gastriques, la motilité intestinale ou encore les enzymes métaboliques de la muqueuse digestive, ont également été décrites chez l'enfant. Les particularités physiologiques concernant l'absorption semblent surtout marquées pendant les premières semaines de vie et se traduire, pour la majorité des molécules, par une diminution de la biodisponibilité chez le nouveau-né par rapport à l'adulte (89).

L'absorption peut se faire par diffusion passive ou par transport actif via des transporteurs membranaires. Dans les deux cas, le médicament doit franchir l'épithélium intestinal, où il peut rencontrer des enzymes de la biotransformation. Celles-ci, en particulier les cytochromes P450, interviennent dans la transformation du médicament en métabolites et modulent ainsi sa biodisponibilité. Leur activité varie avec l'âge, entraînant des différences d'exposition aux médicaments (90).
Un autre facteur clé réside dans l'action des protéines d'efflux, présentes à la surface des entérocytes. En refoulant une partie du médicament vers la lumière intestinale, elles limitent la quantité réellement absorbée.

Enfin, il faut souligner que l'expression et l'activité des enzymes métaboliques comme des transporteurs membranaires sont variables et évoluent au cours du développement de l'enfant.

I. D. 2. b. Distribution

La distribution d'un médicament dépend principalement de la composition corporelle ainsi que de sa liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires. Parmi elles, l'albumine, qui représente plus de 50% des protéines plasmatiques, joue un rôle majeur dans la fixation.
Le développement de l'enfant s'accompagne de modifications physiologiques importantes, notamment dans la composition du plasma et les volumes liquidiens.
Chez le nouveau-né et l'enfant, les concentrations de protéines plasmatiques sont plus faibles, ce qui réduit la liaison protéique et se traduit par une fraction libre (et donc active) de médicament plus importante (89). La proportion d'eau corporelle, en particulier extracellulaire, est, quant à elle, plus élevée que chez l'adulte, ce qui peut entraîner une augmentation du volume de distribution (89,91).

I. D. 2. c. Métabolisme

La maturation des enzymes responsables de la biotransformation constitue un déterminant majeur de la variabilité pharmacologique en pédiatrie (89). À la naissance, la majorité des voies métaboliques sont immatures, et leur expression évolue progressivement au cours de l'enfance, selon des profils de maturation distincts d'un enfant à l'autre. Ainsi, le CYP3A4, principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes à l'âge adulte, n'atteint des niveaux d'expression comparables à ceux de l'adulte qu'aux alentours de la fin de la première année de vie. À l'inverse, le CYP3A7 a une expression strictement fœtale, son expression diminuant rapidement dès le premier mois post-natal (92). Les CYP2C9 et 2C19, présentent quant à eux une maturation post-natale plus lente. Par ailleurs, des facteurs endogènes ou des expositions exogènes, notamment médicamenteuses in utero, peuvent également influencer, par leur activité inductrice, ces trajectoires de maturation enzymatique (93).

I. D. 2. d. Elimination

La maturation de la fonction rénale débute au cours de l'organogenèse fœtale et s'achève au début de l'enfance. La néphrogénèse commence à la 9ème semaine de gestation et se termine vers la 34ème semaine, suivie de modifications post-natales du flux sanguin rénal. La fonction rénale des nouveau-nés prématurés est réduite en raison de la poursuite de la néphrogenèse, incomplète au moment de leur naissance (89).
Les fonctions rénales glomérulaires et tubulaires sont largement immatures à la naissance, rendant les nouveau-nés particulièrement sensibles aux médicaments néphrotoxiques, ainsi qu'aux déséquilibres hydro-électrolytiques et aux troubles hémodynamiques. L'élimination rénale étant la voie majoritaire d'excrétion des

médicaments, cette immaturité est responsable d'une grande variabilité pharmacocinétique.

Si la maturation rénale (notamment par élongation des néphrons) peut se prolonger jusqu'à l'âge de 12 ans, l'élimination rénale des médicaments est habituellement considérée comme similaire à celle des adultes autour de l'âge de 1 an. C'est, en effet, le temps nécessaire à la maturation de la filtration glomérulaire, principal mécanisme de la clairance rénale des médicaments. Ainsi, le débit de filtration glomérulaire, qui est de 2 à 4 mL/min à la naissance chez le nouveau-né à terme (mais peut être aussi faible que 0,6 à 0,8 mL/min/1,73 m² chez le prématuré), augmente rapidement pour atteindre 70 mL/min/1,73m² chez l'enfant à terme (20 mL/min/1,73m² chez le prématuré) à deux semaines de vie puis plus lentement pour atteindre les valeurs adultes avant 12 mois de vie (Figure 17) (89,94–96). L'augmentation du débit de filtration glomérulaire observée au cours des premières semaines de vie est principalement liée à une augmentation du flux sanguin rénal (89).

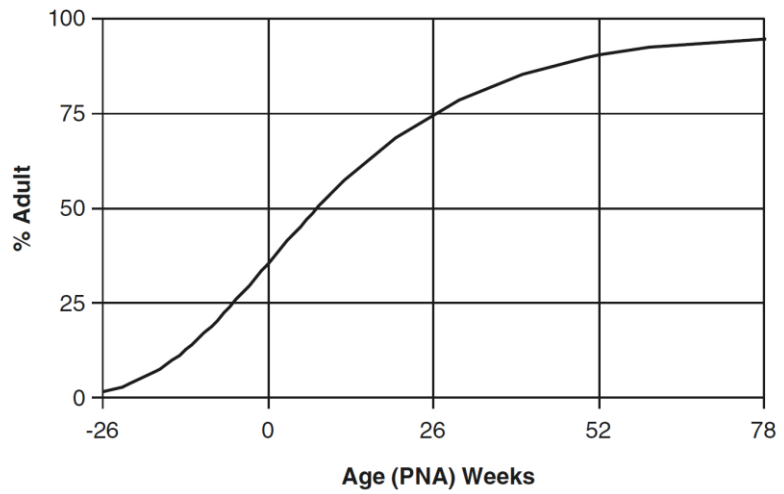


Figure 17. Maturation du débit de filtration glomérulaire. PNA, âge post-natal. En abscisse, 0 représente donc un nouveau-né à terme. (d'après Rhodin et al. – Pediatr Nephrol – 2009 (94).

La sécrétion tubulaire est réduite à la naissance. Chez les prématurés, elle diffère de celle des nouveau-nés à terme en raison d'une fonction tubulaire limitée. La maturation de cette fonction tubulaire s'étend sur environ un an (89).

La réabsorption tubulaire chez le nouveau-né paraît relativement développée. Certaines recherches suggèrent toutefois que la maturation complète de la réabsorption tubulaire rénale est un processus progressif et continu qui s'étend de la naissance à l'adolescence, avec une phase clé autour de l'âge de trois ans (89).

La clairance hépatique, dépendante notamment du métabolisme enzymatique, a été traitée précédemment.

I. D. 3. Pharmacocinétique en insuffisance rénale

L'insuffisance rénale, qu'elle soit chronique ou aiguë, a des conséquences majeures sur la pharmacocinétique et la sécurité des médicaments.

I. D. 3. a. Absorption

L'absorption est modifiée par l'insuffisance rénale. L'existence de troubles digestifs comme un retard de la vidange gastrique par gastroparésie, ou des vomissements, fréquents en insuffisance rénale chronique, sont susceptibles de modifier la biodisponibilité (85,97–99).

Par ailleurs, en insuffisance rénale chronique, l'urée s'accumule dans le sang et diffuse dans la salive (100). L'uréase buccale hydrolyse l'urée en ammoniac, ce qui augmente le pH salivaire (alcalinisation). Plusieurs études montrent des taux salivaires d'urée élevés chez les patients en insuffisance rénale chronique et une tendance à un pH salivaire plus haut (halitose urémique, dépôts, etc.) (100–102). Or, l'état d'ionisation d'un médicament (acide/base faible) dépend de sa constante d'ionisation (pKa) et du pH local. En salive plus alcaline, les bases faibles sont davantage non ionisées et donc plus diffusibles à travers les membranes alors que les acides faibles deviennent plus ionisés et donc moins diffusibles (principe pH–partition dérivé d'Henderson–Hasselbalch), pouvant ainsi influer sur la biodisponibilité (103). En effet, seule la fraction libre et non ionisée des molécules peut diffuser librement à travers la membrane apicale des entérocytes.

I. D. 3. b. Distribution

L'insuffisance rénale se traduit, notamment, par une diminution du débit de filtration glomérulaire. Une conséquence est la surcharge hydrosodée et l'apparition d'oedèmes qui augmentent le volume de distribution des médicaments hydrophiles (104).

Par ailleurs, selon la pathologie rénale à l'origine de l'insuffisance rénale, celle-ci peut être accompagnée d'anomalies biologiques ou physiologiques ayant elles-mêmes des conséquences sur la pharmacocinétique.
On peut citer par exemple l'hypoalbuminémie. Celle-ci peut survenir dans différents contextes :

- syndrome néphrotique idiopathique, pathologie non exceptionnelle chez l'enfant. Dans ce cas elle est souvent très profonde.
- syndrome néphrotique survenant dans le cadre d'une néphropathie glomérulaire,
- conséquence de la dénutrition liée à la maladie rénale chronique,

- associée à l'anorexie mentale qui s'accompagne fréquemment d'insuffisance rénale,
- associée à l'insuffisance hépatique liée à la cirrhose lorsque l'insuffisance rénale survient dans un contexte de syndrome hépato-rénal.

Quelle qu'en soit la cause, l'hypoalbuminémie augmente la fraction libre, et donc active, de médicament (86,97–99).
Par ailleurs, la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques (notamment l'albumine), et donc l'augmentation de la fraction libre, conduit à une augmentation du volume de distribution par accroissement de la diffusion tissulaire (86,97–99).

De plus, l'urémie associée à l'insuffisance rénale chronique entraîne une carbamylation de l'albumine, réduisant son affinité pour les médicaments acides. Parallèlement, certaines toxines urémiques, fortement liées à l'albumine, partagent les mêmes sites de liaison que diverses molécules endogènes et exogènes. Cette situation conduit à une compétition entre les médicaments administrés et les toxines urémiques accumulées, ce qui peut modifier la fraction libre de plusieurs substances (97,98).

Ainsi, des diminutions de 16 à 20% de la liaison aux protéines plasmatiques de la phénytoïne et de la théophylline ont été rapportées chez des patients hémodialysés, attribuées à une compétition avec l'acide hippurique, qui s'accumule en cas d'insuffisance rénale chronique et se lie aux mêmes sites sur l'albumine (97,98).

I. D. 3. c. Métabolisme et élimination

I. D. 3. c. i. Biotransformation et élimination hépatique

Intuitivement, le métabolisme, qui est un processus dépendant quasi-exclusivement du foie et du tractus gastro-intestinal, principaux sites de biotransformation enzymatique, ne devrait pas être impacté de manière significative par l'insuffisance rénale lorsqu'elle n'est pas associée à une hépatopathie.
Cependant, il existe de plus en plus de données montrant que la clairance non rénale des médicaments est altérée en cas d'insuffisance rénale, ce qui affecte leur pharmacocinétique et leurs effets (85,97–99,105,106). Cette altération pourrait être médiée, au moins partiellement, par une variation de l'expression, de l'abondance protéique et de la fonction des transporteurs ABC et des transporteurs de la famille SLC localisés dans le tube digestif et le foie en cas d'insuffisance rénale. Les toxines urémiques, qui s'accumulent en cas d'insuffisance rénale, pourraient jouer un rôle dans ces variations (97,98,106).

Jusqu'à récemment, la majorité des travaux sur la clairance non rénale des médicaments en insuffisance rénale chronique se concentrait sur les formes sévères

de la maladie. Cependant, une étude plus récente a évalué l'expression et l'activité des CYP hépatiques à différents stades de l'atteinte rénale, montrant que des diminutions des CYP3A2 et 2C11 étaient déjà observables à des stades modérés d'insuffisance rénale chronique. Ces résultats suggèrent que le métabolisme des substrats des CYP3A et CYP2C est altéré dès les phases précoces de la maladie rénale (107).
Ces observations se traduisent cliniquement par une augmentation de la demi-vie de plusieurs médicaments principalement métabolisés par voie enzymatique chez les patients en insuffisance rénale (85,97). Le métabolisme de phase II semble également altéré (97).

Au total, la biotransformation et l'élimination hépatique des médicaments semblent largement impactées par l'insuffisance rénale chronique, globalement plutôt dans le sens d'une diminution de la clairance hépatique (Figure 18) (85,99).

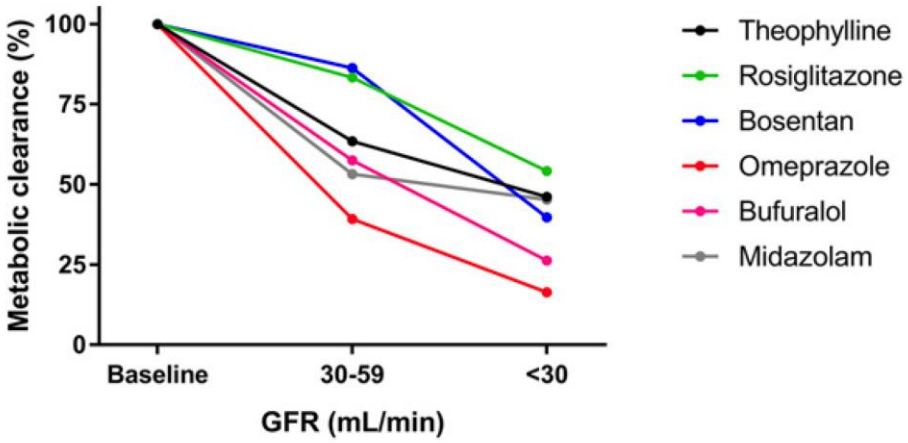


Figure 18. Diminution de la clairance par métabolisme en insuffisance rénale. D'après les données présentées par Rowland Yeo et al. - Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2011 (108). Les analyses portent sur des valeurs de clairance issues d'études cliniques après correction des différences de liaison aux protéines et de partition sang/plasma. Les médicaments ont été choisis comme substrats de différents CYP450 (théophylline pour 1A2, rosiglitazone pour 2C8, bosentan pour 2C9, oméprazole pour 2C19, bufuralol pour 2D6 et midazolam pour 3A4). Bien que ces données soient illustratives, l'effet sur l'expression et l'activité de certaines isoenzymes du cytochrome P450 demeure controversé.

I. D. 3. c. ii. Elimination rénale

C'est le processus qui est le plus largement impacté par l'insuffisance rénale chronique.

Filtration glomérulaire

Il est bien établi que l'insuffisance rénale chronique se caractérise par une diminution du débit de filtration glomérulaire, affectant directement l'élimination rénale de nombreux médicaments tels que la metformine, la vancomycine ou encore l'acétazolamide (85,99,105,109,110).

Sécrétion tubulaire

Les effets de l'insuffisance rénale chronique sur la sécrétion tubulaire rénale sont moins bien documentés. L'expression et l'activité des transporteurs rénaux impliqués dans la sécrétion (OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, MRP…) semblent globalement diminuées entraînant une baisse de la sécrétion tubulaire (111). Quelques études cliniques ont mis en évidence une réduction de l'élimination rénale des médicaments excrétés principalement par sécrétion tubulaire, se traduisant par une augmentation de leur aire sous la courbe (109). Par ailleurs, une diminution significative de l'expression de OAT1 a été observée dans des reins de patients présentant une dysfonction rénale légère, comparativement à des témoins sains (112). Ces résultats suggèrent que l'insuffisance rénale chronique altère la sécrétion tubulaire active et le fonctionnement des transporteurs rénaux de médicaments dès les stades précoces de la maladie.

Les données issues de modèles animaux confirment ces observations cliniques (97,98,113–115). Chez le rat néphrectomisé, on observe une diminution de l'expression des transporteurs d'influx (OCT, OAT) et de la P-glycoprotéine, accompagnée d'une augmentation de l'expression des transporteurs d'efflux (MRP). Ces modifications s'accompagnent d'une altération de la sécrétion tubulaire de divers composés (113,115) pouvant aboutir à une accumulation intra-rénale.

Cette accumulation intra-rénale dépend de l'équilibre entre l'influx tubulaire, la distribution intracellulaire et l'efflux urinaire. Plusieurs toxines urémiques, telles que le CMPF, le PAH (acide para-aminohippurique) et l'indoxyl sulfate, sont normalement éliminées par les transporteurs OAT1 et OAT3 (membrane basolatérale) ainsi que par les MRP (membrane apicale). En s'accumulant, ces toxines peuvent inhiber les mêmes transporteurs, entraînant une réduction de l'élimination rénale de leurs autres substrats (116). L'indoxyl sulfate, transporté par les OAT, influence non seulement la liaison protéique et l'excrétion de nombreuses molécules exogènes et endogènes (117), mais pourrait aussi contribuer à la progression de la maladie rénale chronique en induisant un stress oxydatif, une inflammation et une fibrose rénale (118).

Réabsorption tubulaire

L'insuffisance rénale chronique entraîne des altérations profondes de la structure et de la fonction tubulaire, modifiant de manière significative les processus de réabsorption passive et active des solutés. Parmi ces changements, les variations du pH urinaire et des gradients électrochimiques jouent un rôle essentiel dans la modulation de la réabsorption de nombreuses molécules, notamment celles présentant un caractère acide ou basique faible (119), participant à la variabilité inter-individuelle de la clairance rénale et contribuant à l'accumulation plasmatique des toxines urémiques, qui elles-mêmes aggravent les interactions pharmacocinétiques chez les patients en insuffisance rénale chronique.

En résumé, les données cliniques et expérimentales montrent que l'insuffisance rénale chronique altère, en plus de la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire rénale via la modulation de l'expression et de l'activité des transporteurs de médicaments et via la perturbation des gradients électrochimiques. Ces altérations peuvent se traduire par une diminution de la clairance rénale, une accumulation systémique et intra-rénale de certaines molécules et, potentiellement, une augmentation du risque de toxicité systémique et de néphrotoxicité.

Au total, toutes les phases du processus ADME sont susceptibles d'être impactées par l'insuffisance rénale, entrainant des variations des paramètres pharmacocinétiques, notamment la clairance et le volume du distribution, qui retentissent directement sur la concentration du médicament et son évolution au cours du temps (Figure 19).

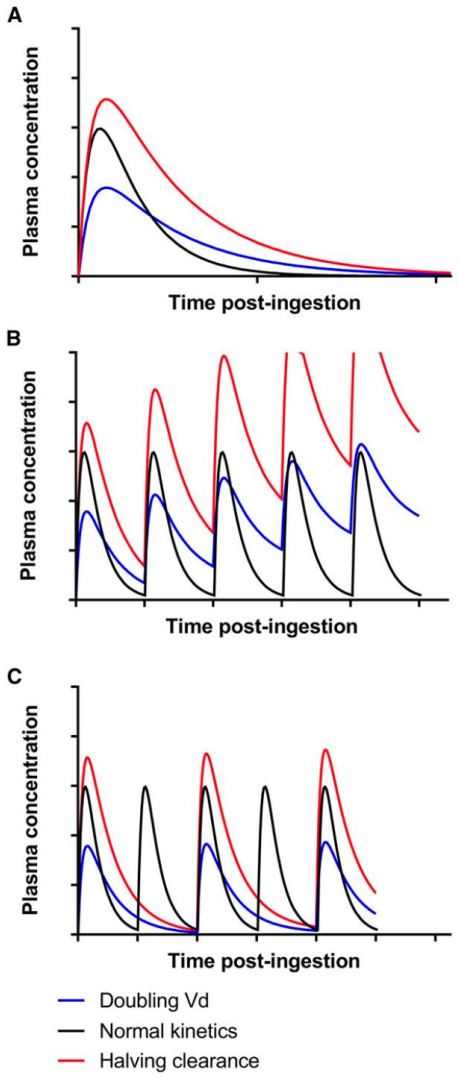


Figure 19. Effet des variations de clairance et de volume de distribution sur le profil de concentration plasmatique en fonction du temps.

Une modification du volume de distribution ou de la clairance n'affecte pas le profil concentration–temps de la même manière. Les graphes sont à la même échelle pour faciliter la comparaison.

(A) Un doublement du volume de distribution (Vd) et une division par deux de la clairance ont le même effet sur la demi-vie d'élimination, mais produisent des profils concentration-temps très différents. Diviser la clairance par deux entraîne un doublement de l'aire sous la courbe. Doubler le Vd réduit la concentration plasmatique maximale mais ne modifie pas l'aire sous la courbe.

(B) Chez des patients à cinétique altérée, un schéma d'administrations répétées de manière continue provoquera une accumulation du médicament si le régime (dose et/ou intervalle entre les doses) n'est pas ajusté. Une diminution de la clairance entraînera une survenue plus précoce de la toxicité.

(C) Chez des patients à cinétique altérée, augmenter l'intervalle entre les administrations évitera l'accumulation. Ici, comme la demi-vie d'élimination a été doublée dans les deux cas, l'intervalle entre les doses a également été doublé. Bien que les concentrations résiduelles soient similaires après la diminution de la fréquence d'administration, les concentrations maximale et moyenne sont plus faibles lorsque le Vd est doublé, ce qui peut réduire l'efficacité de ce schéma par rapport à un patient ayant une cinétique normale, pour les médicaments pour lesquels la concentration plasmatique maximale est corrélée à l'efficacité. D'après Lea-Henry et al. – Clin J Am Soc Nephrol 2018 (85).

Dans ces conditions, les schémas posologiques doivent être adaptés afin de maintenir la concentration plasmatique dans la cible pharmacologique et d'éviter les surdosages (ou, moins fréquemment pour l'insuffisance rénale, les sous-dosages). Cette adaptation peut consister à réduire la dose par administration (Figure 20 (a)), à espacer les administrations (Figure 20 (b)), ou les deux (Figure 20 (c)).

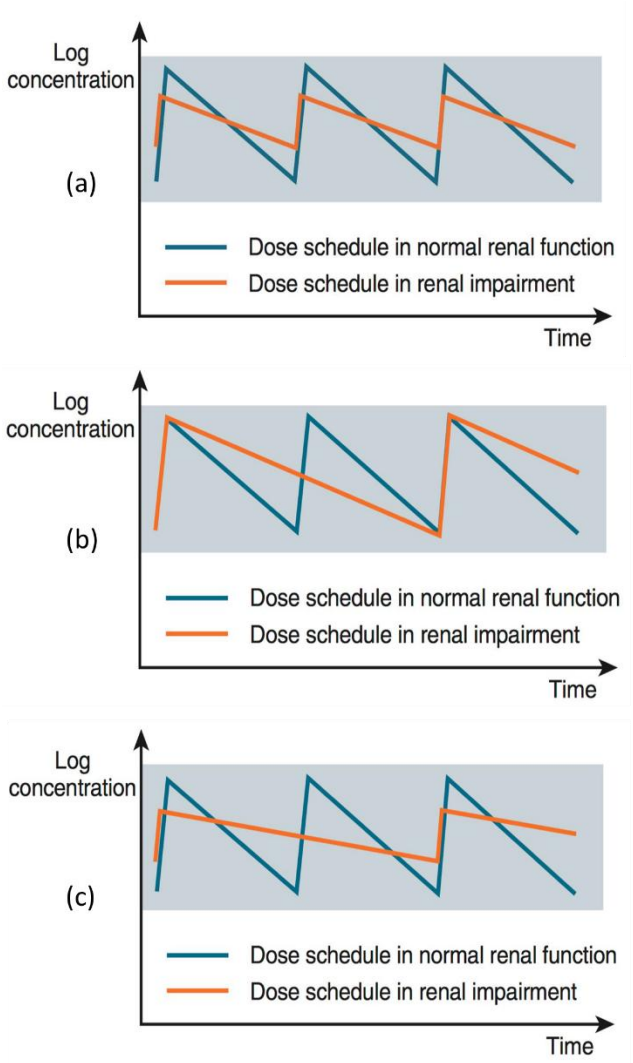


Figure 20. Concentration plasmatique de médicament en fonction du temps. Illustration schématique des différentes possibilités d'adaptation de dose en insuffisance rénale (ligne orange) par rapport au schéma posologique de départ (ligne bleue) afin de maintenir la concentration plasmatique dans la cible pharmacologique (zone grise) : (a) diminution de la dose par administration, (b) espacement des administrations, ou (c) les deux combinés. D'après Launay-Vacher et al. – Press Med 2001 (84).

I. D. 4. Pharmacocinétique et hémodialyse

L'hémodialyse - au sens large - est une méthode d'épuration sanguine extrarénale consistant à éliminer les déchets métaboliques et l'excès d'eau.

Les médicaments contenus dans le sang au moment des séances subissent, eux-aussi, les mécanismes de transfert de solutés qui s'appliquent aux déchets. Une clairance artificielle, appelée clairance d'hémodialyse, s'ajoute alors temporairement à la clairance résiduelle rénale et non rénale du patient.

La clairance totale du médicament peut s'écrire comme suit :

- En dehors des séances d'hémodialyse :

$$Cl_{totale} = Cl_{rénale\ résiduelle} + Cl_{non\ rénale}$$

- Pendant les séances d'hémodialyse :

$$Cl_{totale} = Cl_{hémodialyse} + Cl_{rénale\ résiduelle} + Cl_{non\ rénale}$$

Cette capacité de l'hémodialyse à épurer le sang d'un médicament est parfois utilisée volontairement. C'est le cas dans certaines intoxications. Mais elle est souvent subie involontairement, compliquant les schémas thérapeutiques des médicaments qui doivent être administrés aux patients.

La dialysabilité désigne la capacité d'une substance à être éliminée de l'organisme par dialyse. Autrement dit c'est la mesure de l'efficacité avec laquelle une molécule peut être retirée du sang pendant une séance de dialyse.

Plusieurs facteurs déterminent la dialysabilité :
- liés au médicament,
- liés à l'hémodialyse.

I. D. 4. a. Déterminants de la dialysabilité liés au médicament

Poids moléculaire

Les molécules de petit poids moléculaire (< 500 Daltons) traversent facilement la membrane du dialyseur (transfert par diffusion).

Les molécules de gros poids moléculaire (> 1000 Daltons) sont peu ou pas éliminées, sauf avec des membranes à haute perméabilité. Le transfert se fait par convection. Ces molécules s'équilibrent plus longuement avec le compartiment cellulaire, induisant un risque de rebond de la concentration plasmatique en fin de séance.

Liaison aux protéines plasmatiques

Seule la fraction libre du médicament (non liée à l'albumine ou aux autres protéines) est dialysable.
Si la liaison protéique est >90 %, la dialysabilité est généralement faible.

Volume de distribution et solubilité lipidique

Plus un médicament est lipophile, plus son volume de distribution est grand. A l'inverse, plus un médicament est hydrophile, plus son volume de distribution est petit.
Les médicaments ayant un petit volume de distribution (< 0,3-0,5 L/kg environ) restent principalement dans le compartiment vasculaire et sont directement disponibles pour la dialyse.
Les médicaments ayant un grand volume de distribution (> 1-2 L/kg environ) sont largement distribués dans les tissus. La fraction de la dose disponible dans la circulation est faible ce qui a pour conséquence un effet limité de la dialyse (avec un risque de rebond post-dialyse de la concentration plasmatique).

I. D. 4. b. Déterminants de la dialysabilité liés à l'hémodialyse

Ils dépendent du processus d'hémodialyse (au sens large) utilisée (105).

Hémodialyse conventionnelle

Deux mécanismes de transfert des solutés sont impliqués dans l'élimination des médicaments par hémodialyse conventionnelle :

- La diffusion : plus grande pour les molécules de petit poids moléculaire (<500 Daltons) et s'il existe un gradient de concentration,
- La convection : plus efficace pour l'élimination des molécules de poids moléculaire moyen et grand (>500-1000 Daltons).

La membrane de dialyse influence l'efficacité avec laquelle une substance est retirée du sang par sa surface et par la taille de ses pores.
Les membranes de basses perméabilité possèdent des petits pores et ont ainsi une faible perméabilité à l'eau et aux solutés de taille moyenne. Elles laissent passer surtout les petites molécules (urée, créatinine, électrolytes…). Les membranes de haute perméabilité ont, quant à elles, des pores plus larges leur conférant une meilleure perméabilité à l'eau et aux solutés de taille moyenne (cf. partie I.C.3.b).
En ce qui concerne la surface de la membrane, plus elle est grande plus la capacité d'épuration augmente.

Par ailleurs, le débit sanguin et le débit du dialysat influencent la dialyzabilité.
Le débit sanguin détermine le flux de soluté disponible à l'entrée du dialyseur. Une augmentation du débit sanguin entraîne une plus grande quantité de sang épuré par unité de temps, maintenant un gradient de concentration élevé entre le sang et le dialysat. Ainsi, le flux de diffusion et la dialysabilité augmentent jusqu'à atteindre un plateau : au-delà d'un certain seuil, le transfert devient limité par le débit du dialysat ou par les caractéristiques de la membrane.
Le débit du dialysat conditionne aussi la capacité d'élimination du soluté diffusé. Plus le débit du dialysat est élevé, plus le gradient de concentration sang/dialysat est

maintenu au long du dialyseur, favorisant la diffusion continue du soluté. Lorsque le débit du dialysat est trop faible, il s'enrichit rapidement en soluté, réduisant le gradient et donc le transfert. L'augmentation du débit du dialysat améliore donc la dialysabilité jusqu'à un point de saturation, au-delà duquel la membrane ou le débit sanguin devient le facteur limitant.

Hémodiafiltration

L'hémodiafiltration élimine les médicaments par convection. Un débit convectif élevé et un coefficient de tamisage élevé favorisent l'élimination des médicaments.
La substitution post-dilution assure une meilleure clairance des petites et moyennes molécules mais son application peut être limitée par l'hémoconcentration.
Les membranes ou techniques entraînant une perte significative d'albumine peuvent également favoriser l'élimination des médicaments fortement liés à cette protéine.

Par ailleurs, comme pour l'hémodialyse conventionnelle, les membranes à haute perméabilité permettent une meilleure élimination des molécules de taille moyenne et plus la surface de la membrane est grande plus l'épuration est efficace, quelle que soit la taille des molécules.
Enfin, un débit sanguin et un débit d'ultrafiltration élevés améliorent, ici aussi, l'épuration des petites et moyennes molécules.

Epuration extrarénale continue (CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy)

Elle regroupe trois différents processus d'hémodialyse lente et continue. Elle est, le plus souvent, utilisée en réanimation :

- CVVH : hémofiltration veino-veineuse continue (Continuous Veno-Venous Hemofiltration),
- CVVHD : hémodialyse veino-veineuse continue (Continuous Veno-Venous Hemodialysis),
- CVVHDF : hémodiafiltration veino-veineuse continue (Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration).

Le transfert des solutés repose globalement plus sur la diffusion que sur la convection. La liaison aux protéines plasmatiques est fondamentale et conditionne particulièrement la dialysabilité. Les médicaments peu liés sont plus facilement éliminés. La diffusion est inversement corrélée au poids moléculaire.

Le coefficient d'extraction (E) permet d'évaluer la capacité d'épuration d'un système de dialyse :

$$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

où :
E = coefficient d'extraction du dialyseur,
Ca = concentration de la molécule à l'entrée du dialyseur,
Cv = concentration de la molécule à la sortie du dialyseur.

La clairance d'hémodialyse (Cl_{HD}) peut alors théoriquement être calculée de la manière suivante :

$$Cl_{HD} = \frac{Ca - Cv}{Ca} \times Q_b$$

où :
Cl_{HD} = clairance d'hémodialyse,
Ca = concentration de la molécule à l'entrée du dialyseur,
Cv = concentration de la molécule à la sortie du dialyseur,
Q_b = débit sanguin.

La clairance d'hémodialyse peut ensuite être considérée relativement par rapport à la clairance résiduelle endogène du patient ($Cl_{totale} = Cl_{rénale\ résiduelle} + Cl_{non\ rénale}$) en calculant la fraction de la molécule éliminée par l'hémodialyse (F_{HD}) :

$$F_{HD} = \frac{Cl_{HD}}{Cl_{totale}}$$

où :
F_{HD} = fraction d'extraction du médicament par l'hémodialyse,
Cl_{HD} = clairance d'hémodialyse du médicament,
Cl_{totale} = clairance totale du médicament.

I. D. 4. c. Stratégie thérapeutique et suivi thérapeutique pharmacologique

La clairance d'hémodialyse, qui s'ajoute à la clairance résiduelle endogène du patient, doit être prise en compte dans la stratégie thérapeutique. En effet, cette clairance, potentiellement très élevée (pouvant même dépasser 200 mL/min, soit bien au-delà de la clairance endogène de nombreux médicaments éliminés par les reins (105)), a une influence variable mais significative sur la concentration plasmatique du médicament et donc sur le maintien de cette concentration dans la cible pharmacologique. La concentration plasmatique des molécules dont la dialysabilité est élevée va décroitre rapidement et massivement pendant la séance de dialyse, entrainant un risque de sous-dosage per et post-dialyse.

A l'inverse, la concentration plasmatique des molécules dont la dialysabilité est faible va peu diminuer.

La prescription de chaque molécule post-dialyse doit donc dépendre de la clairance d'hémodialyse qui est inconnue, soit par absence totale de données scientifiques soit par l'existence de données anciennes dont l'utilisation est discutable compte-tenu de l'évolution importante du matériel d'hémodialyse lors des dernières décennies.

Lorsque la clairance d'hémodialyse est connue, il est habituellement considéré que les médicaments ayant une fraction d'extraction par l'hémodialyse (F_{HD}) de moins de 25% sont non significativement dialysables et peuvent donc être administrés indifféremment avant ou après les séances alors que les médicaments ayant une F_{HD} ≥ 25% sont significativement dialysables et doivent impérativement être administrés après les séances de dialyse (120).

Ces stratégies, basées sur l'administration des médicaments en fonction du moment de la séance de dialyse, sont donc largement imparfaites. Elles consistent à administrer les médicaments éliminés pendant la dialyse après la séance pour un panel de médicaments large et très hétérogène « significativement dialysables » (F_{HD} ≥ 25%) mais dont la dialysabilité et donc la clairance d'hémodialyse reste très variable, et à tolérer des concentrations plus faibles pendant la dialyse (Figures 21 et 22). Si des concentrations infra-thérapeutiques pendant la dialyse ne sont pas acceptables, une petite dose supplémentaire peut être administrée à mi-séance (105). Cependant, la dialyse élimine des toxines urémiques qui interfèrent avec la clairance extrarénale (cf. partie I.D.3), pouvant entrainer une augmentation transitoire de la clairance du médicament immédiatement après la séance, mais qui ne se maintient pas pendant l'ensemble de la période inter-dialytique, compliquant l'interprétation des concentrations plasmatiques.

Par ailleurs, une exception possible à cette stratégie concerne la prescription des aminosides dont l'efficacité est corrélée au pic plasmatique (Cmax), mais dont une concentration plasmatique élevée de manière prolongée est toxique. Une forte dose peut être administrée immédiatement avant la séance d'hémodialyse afin d'optimiser le pic en assurant une décroissance rapide de la concentration plasmatique grâce à la séance (105).

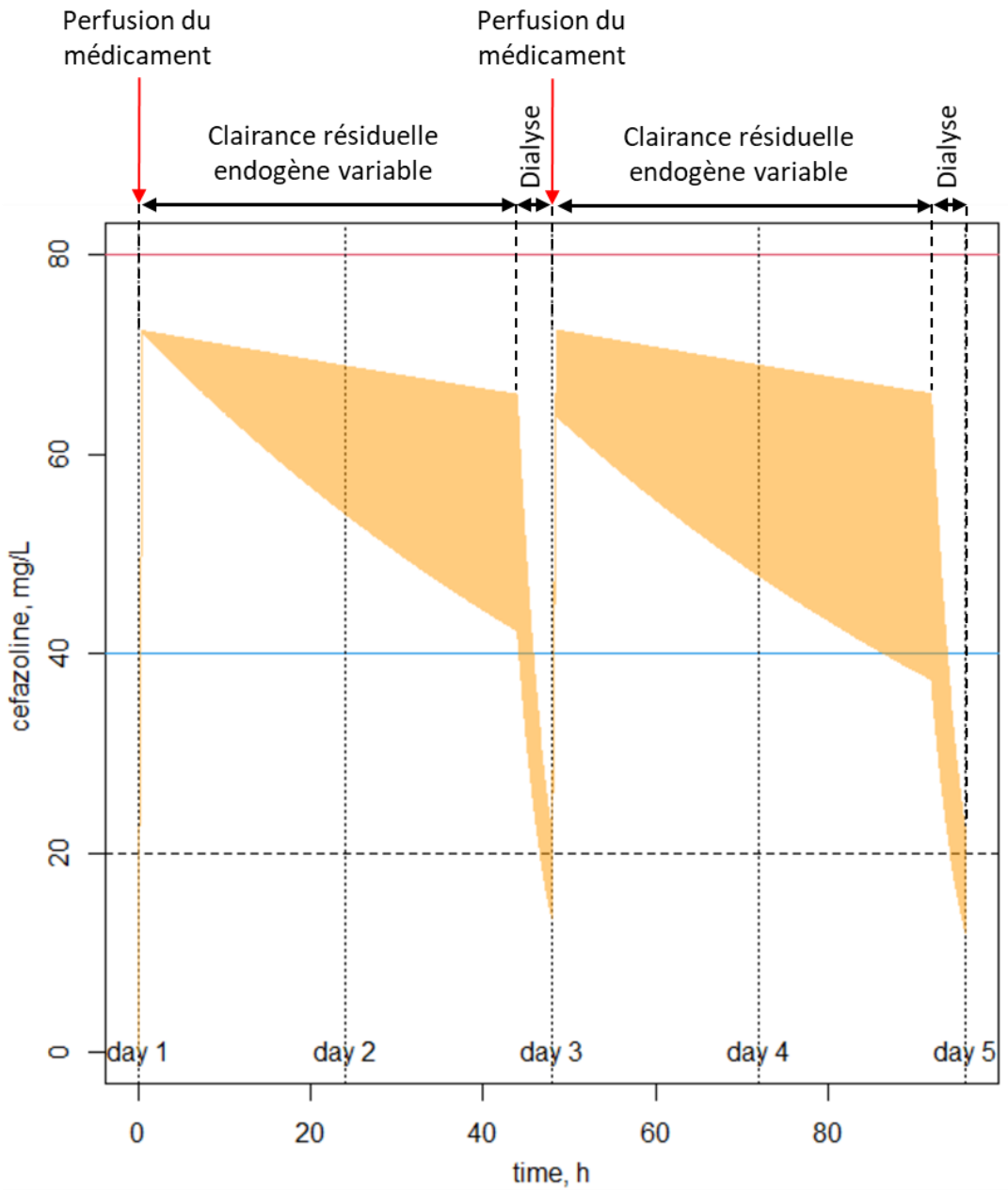


Figure 21. Illustration de la stratégie thérapeutique pour les molécules dont la dialysabilité est significative et nécessitant une seule injection entre deux séances de dialyse. Exemple de la céfazoline. Le graphique représente la concentration de céfazoline en fonction du temps pour des clairances résiduelles endogènes de la céfazoline comprises entre 0,4 mL/min (partie supérieure de la zone orange) et 2,5 mL/min (partie inférieure de la zone orange). Sont représentés les cinq premiers jours d'une semaine au cours de laquelle le schéma de dialyse adopté est de trois séances par semaine. La ligne rouge continue (80 mg/L) est la limite de toxicité, la ligne noire pointillée (20 mg/L) et la ligne bleue continue (40 mg/L) sont deux seuils choisis d'efficacité. Les flèches rouges représentent les perfusions de médicament.

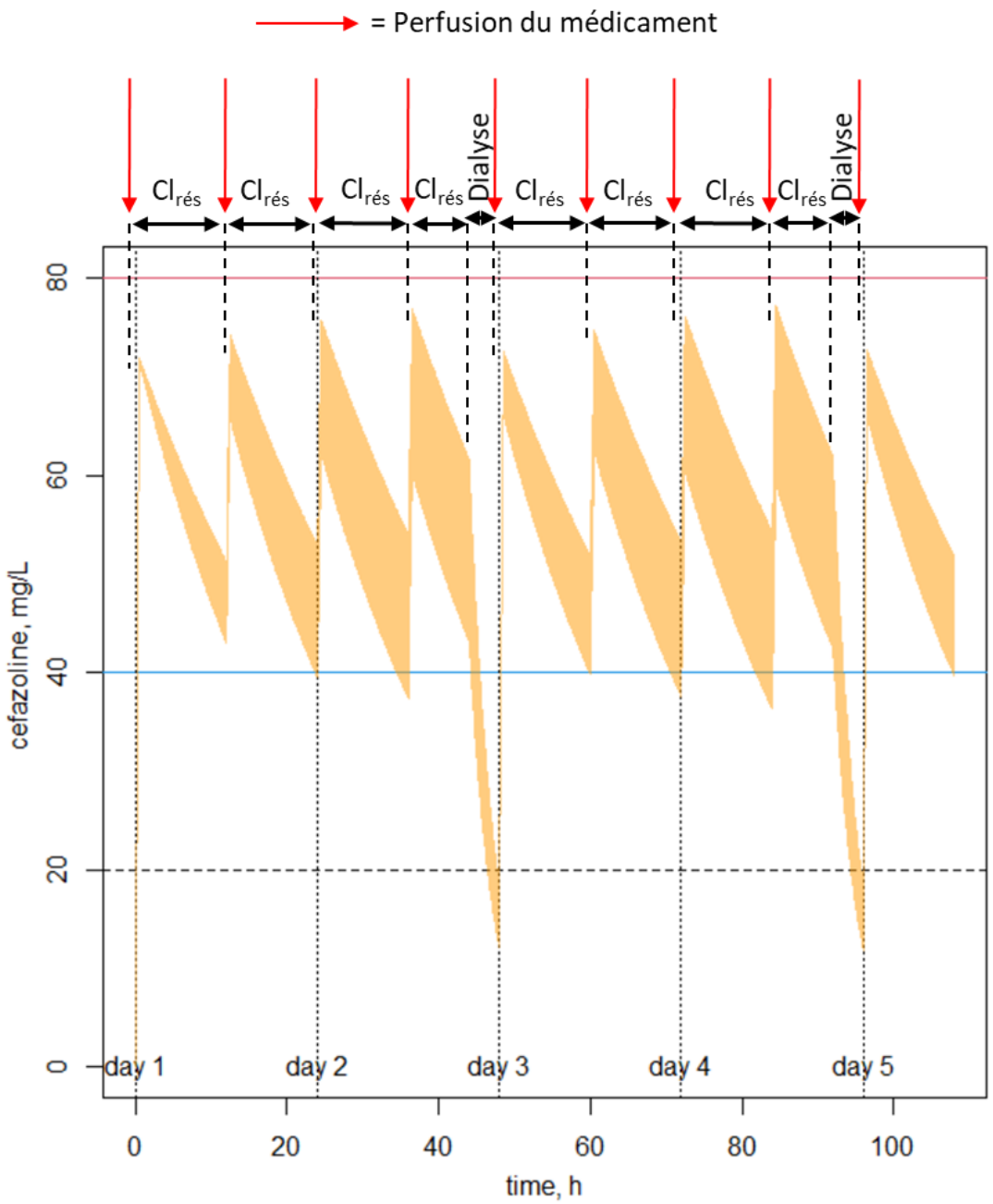


Figure 22. Illustration de la stratégie thérapeutique pour les molécules dont la dialysabilité est significative et nécessitant plusieurs administrations entre deux séances de dialyse. Exemple de la céfazoline. Le graphique représente la concentration de céfazoline en fonction du temps pour des clairances résiduelles endogènes de la céfazoline comprises entre 6 mL/min (partie supérieure de la zone orange) et 9 mL/min (partie inférieure de la zone orange). Sont représentés les cinq premiers jours d'une semaine au cours de laquelle le schéma de dialyse adopté est de trois séances par semaine. La ligne rouge continue (80 mg/L) est la limite de toxicité, la ligne noire pointillée (20 mg/L) et la ligne bleue continue (40 mg/L) sont deux seuils choisis d'efficacité. Les flèches rouges représentent les perfusions de médicament.

Pour les patients recevant un traitement ayant une dialysabilité significative en administration continue par voie intraveineuse, une dose de charge post-dialyse est généralement nécessaire.

Malgré les stratégies mises en œuvre, le risque d'obtenir des concentrations médicamenteuses infra-thérapeutiques ou supra-thérapeutiques en pratique clinique reste élevé et justifie le recours à des méthodes permettant de confirmer que les concentrations souhaitées sont bien atteintes, telles que le suivi thérapeutique pharmacologique (TDM pour *therapeutic drug monitoring*) (105).
Dans ce cadre, la concentration plasmatique du médicament est mesurée chez le patient, et si elle se situe en dehors de l'intervalle thérapeutique désiré, le schéma posologique est ajusté en conséquence.
Ces ajustements peuvent être itératifs, mais les modifications peuvent être optimisées grâce aux méthodes évoquées précédemment ou à des approches informatisées, notamment celles utilisant la méthodologie bayésienne.
Les approches basées sur le suivi thérapeutique pharmacologique permettent de prendre en compte la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique et de guider une thérapie individualisée (105). Le suivi thérapeutique pharmacologique devrait être réalisé de manière routinière pour les anti-infectieux, car la concentration est le déterminant clé de leur efficacité. Il est désormais reconnu comme une norme de soins et un indicateur essentiel de la pertinence de l'utilisation des antibiotiques et de leur bon usage. Il s'agit d'une méthode puissante d'ajustement posologique, également précieuse en recherche, notamment pour étudier la relation dose-effet, en particulier dans des contextes de pathologie (105).

I. D. 5. Approche de population dans l'évaluation pharmacocinétique d'un médicament

La pharmacocinétique compartimentale classique (individuelle) étudie l'évolution du devenir d'un médicament chez un individu ou un petit groupe homogène d'individus. Cette étude est faite par des dosages répétés du médicament à l'aide de prélèvements sanguins fréquents sur un sujet (ou quelques sujets). Les données issues d'un individu sont modélisées et les paramètres pharmacocinétiques sont estimés pour chaque individu. Le profil pharmacocinétique « moyen » de la population est décrit, dans une population donnée, souvent de volontaires sains. Les résultats sont décrits par les paramètres classiques de statistique descriptive : moyenne, écart- type, minimum, maximum.
La pharmacocinétique classique ne reflète pas la variabilité inter-individuelle réelle et ne permet pas de l'étudier.

Or, en plus de la variabilité inter-individuelle générale que l'on peut observer dans une population adulte (poids, fonction hépatique, génétique, pathologies, interactions médicamenteuses…), aussi homogène soit-elle, l'enfance s'accompagne des

particularités physiologiques décrites précédemment, susceptibles de majorer la variabilité inter-individuelle.
De même, l'excrétion rénale étant la principale voie d'élimination des médicaments, la maladie rénale, et, a fortiori, l'insuffisance rénale est génératrice d'une variabilité inter-individuelle massive qui s'ajoute aux autres facteurs de variabilité.
La pharmacocinétique classique, qui ne décrit que partiellement le devenir des médicaments dans des populations homogènes, est donc particulièrement peu adaptée aux populations pédiatriques et/ou en insuffisance rénale.

Par ailleurs, les études de pharmacocinétique classique sont contraignantes. Elles imposent un échantillonnage intensif fait de prélèvements sanguins multiples ce qui, en plus de générer des soins douloureux répétés et une spoliation sanguine non négligeable parfois problématique, représente un défi technique significatif pour les équipes médicales et paramédicales. Réaliser des ponctions veineuses itératives à des temps précis n'est ni agréable ni facile à réaliser chez des enfants parfois très jeunes et dans des situations aiguës.

Il est pourtant essentiel de connaître la pharmacocinétique des molécules administrées chez l'enfant, autant que chez l'adulte, a fortiori pour des médicaments donc la concentration plasmatique est directement liée à l'efficacité et à la toxicité, comme les anti-infectieux. Pour cela, il est crucial, particulièrement chez l'enfant, d'en mesurer la variabilité et de comprendre les facteurs de cette variabilité.

L'analyse pharmacocinétique de population intègre d'emblée l'intégralité des individus. Le fait de ne pas analyser les patients individuellement permet de ne pas avoir à estimer tous les paramètres pharmacocinétiques pour chaque patient, ce qui nécessiterait de nombreux prélèvements. En analyse de population, un petit nombre de prélèvements par individu, réalisés à des moments variables, va permettre d'estimer les paramètres cinétiques moyens dans une population. La seule contrainte est que les données éparses représentées par l'ensemble des prélèvements (*sparse sampling*) décrivent la globalité du profil de concentrations en fonction du temps. Il n'est donc pas nécessaire que tous les individus aient des prélèvements multiples ni à des moments précis ou aux mêmes moments. Cet atout est particulièrement précieux en pédiatrie dans la mesure où il permet un échantillonnage limité et donc de réduire le nombre de ponctions veineuses à réaliser et le volume sanguin à prélever.
L'approche de population consiste donc à analyser simultanément l'ensemble des données issues de différents individus afin de construire un modèle de pharmaco-statistique. L'information cumulée au niveau de la population compense la moindre quantité d'informations recueillies pour chaque individu.

Pour passer de la modélisation pharmacocinétique classique individuelle à la modélisation de population, une hypothèse supplémentaire est faite, celle que chaque paramètre pharmacocinétique est une variable aléatoire, sa valeur pour un individu étant une réalisation de cette variable aléatoire. Les moyennes et les variances de ces variables aléatoires devront donc être déterminées.

L’approche de population permet l’identification des relations entre les paramètres pharmacocinétiques d’une part, et les caractéristiques individuelles pouvant influer sur la cinétique du médicament d’autre part, grâce à la modélisation de la variabilité inter-individuelle. C’est en cela que réside un autre de ses intérêts essentiels. Ces caractéristiques individuelles (données anthropométriques, caractéristiques physiques ou démographiques, score de gravité d’une pathologie, etc.) sont appelées covariables.

Un modèle de population se constitue généralement de trois composantes :

Un modèle pharmacocinétique de structure
Il comprend des variables indépendantes connues (temps, doses) appelés effets fixes, et des paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution…). Il sera appliqué à tous les individus de la population. Il relie la concentration à la dose grâce aux paramètres pharmacocinétiques. Les covariables sont incorporées dans ce modèle de structure et participent à l’estimation des paramètres pharmacocinétiques.

Un modèle de variabilité inter-individuelle
Il décrit l’écart entre le paramètre pharmacocinétique propre à l’individu i et la valeur moyenne observée dans la population.

Un modèle d’erreur résiduelle
Il décrit l’écart entre la concentration prédite par le modèle structural et la concentration réellement observée.

L’estimation des paramètres individuels peut être réalisée, dans une dernière étape, à l’aide d’une approche bayésienne. Cette méthode combine les informations a priori issues du modèle de population (moyenne, variance des paramètres pharmacocinétiques et variabilité résiduelle) avec les données propres au patient, à savoir les n concentrations plasmatiques mesurées et ses valeurs de covariables.

L’approche de population pour la modélisation pharmacocinétique permet donc d’estimer la variabilité inter-individuelle et de l’étudier tout en prélevant moins les patients. Il s’agit donc d’une méthode de choix pour les populations pédiatriques, tant d’un point de vue pratique qu’éthique.
Les dernières directives de l’Agence Européenne du Médicament (EMA) (121) et de la Food and Drug Administration (FDA) américaine (122) vont dans ce sens puisqu’elles recommandent aux industriels d’envisager l’utilisation de cette approche dans l’évaluation pharmacocinétique des médicaments qu’ils développent et commercialisent pour les populations pédiatriques.

II. Objectif de la thèse

Il existe peu d'études pharmacocinétiques chez l'enfant et chez le sujet en insuffisance rénale et en dialyse. Il en existe encore moins chez les enfants eux-mêmes en insuffisance rénale et/ou en dialyse. Cela est d'autant plus vrai pour les molécules anciennes, mises sur le marché il y a plusieurs décennies, époque à laquelle les exigences des autorités sanitaires de contrôle du médicament (EMA, FDA, Agence Nationale de Sécurité du Médicament) étaient moindres. Comme nous l'avons vu précédemment, les infections bactériennes sont un facteur majeur de morbi-mortalité chez l'enfant en insuffisance rénale et en dialyse. De nombreuses molécules, dont les antibiotiques, ont une marge thérapeutique étroite. Un sous-dosage expose à une perte d'efficacité et un surdosage à une toxicité.

L'objectif de cette thèse est d'étudier la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de deux antibiotiques utilisés chez l'enfant en insuffisance rénale et en dialyse, et d'identifier les facteurs responsables de cette variabilité en adoptant une approche de population afin d'évaluer l'intérêt de cette méthodologie dans ces situations complexes pour lesquelles les cliniciens n'ont actuellement pas ou peu de données sur lesquelles s'appuyer. L'approche de population pourrait permettre : (i) de caractériser la pharmacocinétique d'un patient moyen ainsi que la variabilité observée au sein de la population cible, (ii) d'identifier les facteurs cliniquement pertinents influençant la variabilité entre individus, et (iii) de déterminer les paramètres pharmacocinétiques et donc les concentrations pour chaque patient. Ces prédictions individuelles de concentrations offriraient la possibilité d'optimiser le suivi thérapeutique pharmacologique et de suggérer des posologies adaptées au profil pharmacocinétique de chaque enfant, voire même, idéalement, de proposer des schémas posologiques personnalisés a priori.

Dans la première partie de cette thèse, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à la céfazoline, un antibiotique de choix pour traiter les infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, chez l'enfant en hémodialyse intermittente chronique pour insuffisance rénale terminale. Cette situation clinique complique à l'extrême la pharmacocinétique des médicaments et est, au demeurant, particulièrement à risque d'infections staphylococciques. Nous avons, par ce travail, voulu tenter d'améliorer la prise en charge des enfants dans cette situation en décrivant la pharmacocinétique de la céfazoline dans ces circonstances et en évaluant la possibilité de créer des schémas posologiques a priori pour guider les cliniciens qui les prennent en charge.

Dans la deuxième partie de la thèse, nous nous sommes intéressés à la pipéracilline, antibiotique à large spectre parmi les plus fréquemment prescrits, notamment de manière empirique/probabiliste dans des situations hospitalières aiguës graves, chez l'enfant comme chez l'adulte. Comme pour la céfazoline, nous avons tenté d'optimiser le traitement des enfants en insuffisance rénale, aiguë ou chronique, non dialysés, qui recevaient de la pipéracilline, quelle qu'en soit l'indication. A cette fin, nous avons

décrit la pharmacocinétique par approche de population de la pipéracilline chez des enfants dans cette situation afin, dans un second temps, de tenter d'établir des recommandations posologiques personnalisables selon les covariables que nous aurons identifiées comme responsables de la variabilité inter-individuelle.

III. Méthodologie

III.A. Modélisation non linéaire à effets mixtes

Les données ont été analysées à l'aide d'une méthodologie de modélisation non linéaire à effets mixtes au moyen du logiciel Monolix, version 2023R1 (http://lixoft.com). La modélisation non linéaire se décompose en effets fixes (modèle structural) et effets aléatoires, qui seront décrits dans ce paragraphe. Un paragraphe distinct sera également consacré au codage des covariables.

III. A. 1. Le modèle de structure

Le modèle structural repose sur des variables connues telles que le temps et la dose administrée, sur des paramètres pharmacocinétiques (par exemple la clairance et le volume de distribution), ainsi que, dans certains cas, sur des covariables (données anthropométriques, caractéristiques physiques ou démographiques, score de gravité d'une pathologie, etc.). Ces covariables permettent d'expliquer une partie de la variabilité observée dans la population. Elles peuvent être continues (exemple : poids, âge, etc.), discrètes (exemple : stade d'une maladie, forme galénique, etc.) ou encore dichotomiques (sexe, présence ou absence d'un traitement concomitant, etc.).

Le modèle structural vise à décrire le processus biologique sous-jacent, en représentant l'absorption (retard, mécanismes complexes), la distribution (nombre de compartiments impliqués) et l'élimination. Il peut également intégrer des phénomènes particuliers, tels que la non-linéarité ou l'induction enzymatique.
Selon le principe de l'analyse compartimentale, le corps est alors assimilé à un système de compartiments, entre lesquels le médicament circule, se distribue ou se transforme en métabolite. L'absorption correspond à l'entrée du médicament dans un compartiment, la distribution à sa répartition entre plusieurs compartiments, le métabolisme à son passage d'un compartiment à un autre et l'élimination à sa sortie vers l'extérieur.
Le modèle structural est identique pour l'ensemble des sujets. Son choix, de même que les valeurs initiales des paramètres pharmacocinétiques, peut s'appuyer sur les données de la littérature. Une visualisation graphique des observations en fonction du temps peut également aider à déterminer le nombre de compartiments nécessaires et à fixer ces valeurs initiales.

III. A. 1. a. Modèle structural à 1 compartiment

Dans le cadre de cette thèse, le modèle retenu pour analyser les deux molécules étudiées (céfazoline et pipéracilline) est un modèle à un compartiment. Ces deux médicaments ont été administrés par voie intraveineuse. Par définition, la biodisponibilité est donc de 100%.

Dans un modèle à un compartiment avec élimination linéaire d'ordre 1 :

$$k10 = \frac{CL}{Vd}$$

où :
$k10$ = constante d'élimination (h^{-1}),
CL = clairance totale (L/h),
Vd = volume de distribution (L).

Le modèle structural se traduit alors par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dA(t)}{dt} = -\left(\frac{k10}{Vd}\right) \times A(t)$$

où :
$A(t)$ = quantité à l'instant t,
$k10$ = constante d'élimination,
Vd = volume de distribution,
Et la condition initiale : A(0) = dose administrée à t=0.

La concentration à l'instant t peut alors être obtenue par :

$$C(t) = \frac{A(t)}{Vd}$$

III. A. 1. b. Prise en compte de la dialyse dans le modèle structural

Pour la première étude concernant la céfazoline, la particularité était l'hémodialyse. En effet, lors des séances de dialyse, s'ajoute à la clairance résiduelle des patients une clairance supplémentaire, la clairance d'hémodialyse. Cette clairance n'existe que pendant un temps défini dont le début est noté T1 et la fin T2.

Le modèle structural se traduit alors par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dA(t)}{dt} = -\left(k10 + \left(DIAL01 \times \frac{CL_{dial}}{Vd}\right)\right) \times A(t)$$

Avec :

$$C(t) = \frac{A(t)}{Vd}$$

Et la condition initiale : A(0) = dose administrée à t=0.

où :
$A(t)$ = quantité à l'instant t,
$k10$ = constante d'élimination,
CL_{dial} = clairance d'hémodialyse,
Vd = volume de distribution,
$DIAL01$ = variable binaire dont la valeur est 1 pendant les séances de dialyse (c'est-à-dire de T1 à T2) et 0 en dehors des séances de dialyse.

Donc :

- En dehors de la fenêtre [T1, T2], seule la clairance résiduelle agit.
- Pendant la fenêtre [T1, T2], la clairance de dialyse s'ajoute.

III. A. 2. Les modèles de variabilités

On distingue principalement trois sources de variabilité : la variabilité inter-individuelle, la variabilité inter-occasion et la variabilité résiduelle. L'objectif est d'estimer la variance associée à chacune de ces sources d'incertitude.

III. A. 2. a. Variabilité inter-individuelle

La variabilité inter-individuelle (η) représente le terme aléatoire décrivant la déviation du paramètre pharmacocinétique individuel par rapport à la valeur moyenne (ou populationnelle) prédite par le modèle.
Sa distribution est assumée suivre une loi exponentielle.
Par exemple : $CL_i = CL_{pop} \times \exp(\eta_i)$.

III. A. 2. b. Variabilité inter-occasion

La variabilité inter-occasion (κ) traduit les fluctuations d'un paramètre pharmacocinétique chez un même individu entre différentes occasions de mesure ou d'administration.
Elle reflète les changements temporaires pouvant influencer la pharmacocinétique d'un sujet donné (par exemple, des variations de l'état physiologique ou de la prise concomitante de médicaments).
Sa distribution est généralement supposée suivre une loi normale de moyenne nulle et de variance π^2, selon la relation :

$$CL_{i,occ} = CL_{pop} \times \exp(\eta_i + \kappa_{i,occ})$$

III. A. 2. c. Variabilité résiduelle

L'erreur aléatoire résiduelle, ou variabilité résiduelle (ε) correspond à la différence entre les concentrations observées et les concentrations individuelles prédites par le modèle après prise en compte des effets fixes (covariables) et des effets aléatoires inter-individuels (η).
Elle regroupe diverses sources d'erreurs telles que les erreurs analytiques, les erreurs de saisie des données (doses, horaires de prélèvements, durée de perfusion, etc.) ou encore la variabilité intra-individuelle propre.

Ici aussi, plusieurs modèles de variance peuvent être utilisés :

- Modèle additif : la variance de l'erreur ε est constante,
- Modèle proportionnel : la variance de l'erreur ε n'est pas constante : la variance de l'erreur ε augmente avec la valeur prédite ; l'amplitude de l'erreur est donc proportionnelle à la concentration.
- Modèle mixte : combinaison des deux modèles précédents.

III. A. 3. Codage des covariables

III. A. 3. a. Covariables catégorielles

Les covariables catégorielles (dont dichotomiques) ont été évaluées de la manière suivante :

$$\theta_i = \theta_{pop} \times {\beta_{cov}^{\theta}}^{cov}$$

où :
θ_i = paramètre pharmacocinétique individuel pour le patient i,
θ_{pop} = valeur du paramètre pharmacocinétique pour un patient ayant une valeur de la covariable égale à 0,
β_{cov}^{θ} = effet de la covariable sur le paramètre pharmacocinétique,
cov = exposant représentant la catégorie de la covariable (0 ou 1 dans le cas d'une covariable dichotomique).

III. A. 3. b. Covariables continues

Les covariables continues ont été intégrées à l'aide d'une fonction puissance suivant un modèle multiplicatif centré :

$$\theta_i = \theta_{pop} \times \left\{\frac{cov_i}{[med(cov)]}\right\}^{\beta_{cov}^{\theta}}$$

où :
θ_i = paramètre pharmacocinétique individuel pour le patient i,
θ_{pop} = valeur typique du paramètre pharmacocinétique pour un patient ayant la valeur médiane de la covariable,
cov_i = valeur de la covariable pour le patient i,
$med(cov)$ = valeur médiane de la covariable dans la population,
β_{cov}^{θ} = exposant estimé correspondant à l'effet de la covariable sur le paramètre pharmacocinétique.

III. A. 3. c. Cas particulier de l'allométrie

L'allométrie désigne l'étude des relations entre la taille d'un organisme (ou d'un organe) et différentes caractéristiques biologiques, physiologiques ou pharmacologiques. C'est la manière dont une fonction ou un paramètre change en fonction de la masse corporelle ou d'une autre mesure de taille. L'allométrie permet de transposer des valeurs de paramètres d'une espèce à une autre. Cette méthode consiste assigner aux paramètres du modèle des valeurs tenant compte des caractéristiques des populations (espèce source des résultats et espèce à laquelle on souhaite les transposer). En pharmacocinétique, l'allométrie est utilisée pour extrapoler des paramètres pharmacocinétiques (clairances, volumes) entre espèces ou entre individus de tailles différentes, par exemple de l'adulte à l'enfant en prenant en compte le processus de maturation se déroulant selon le développement de l'enfant.
Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament (clairance, volume de distribution) s'écrivent, selon l'allométrie basée sur le poids corporel :

$$P_i = P_{std} \times \left(\frac{BW_i}{BW_{std}}\right)^{PWR}$$

où :
P_i = valeur du paramètre pharmacocinétique de l'individu i,
P_{std} = valeur standard du paramètre pharmacocinétique pour le poids standard choisi,
BW_i = poids (*body weight*) de l'individu i,
BW_{std} = poids standard choisi,
PWR = valeur de la puissance, fixée par convention à 0,75 pour les paramètres de clairance et à 1 pour les paramètres de volume (125).

Pour les deux molécules étudiées, l'influence du poids sur les paramètres pharmacocinétiques de clairance et de volume de distribution a été prise en compte à l'aide d'un modèle allométrique. Cette approche a permis de standardiser les valeurs moyennes de ces paramètres au poids moyen de référence dans nos populations d'étude.

III.B. Méthodes d'estimation et de sélection des modèles

Cette section détaillera la méthode d'estimation utilisée pour déterminer les paramètres des modèles pharmacocinétiques, ainsi que les critères de sélection et de comparaison des modèles retenus. Enfin, un paragraphe spécifique sera consacré à la méthode utilisée pour la sélection des covariables.

III. B. 1. Méthode d'estimation

L'objectif de la modélisation pharmacocinétique de population est la création d'un modèle qui soit capable de prédire des concentrations les plus proches possible des concentrations observées. Autrement dit, les plus vraisemblables. L'estimation des paramètres d'un modèle pharmacocinétique consiste à maximiser la vraisemblance (likelihood) en déterminant les valeurs des paramètres pharmacocinétiques telles que l'écart entre concentrations observées et prédites soit le plus faible possible.

Lorsque le modèle est non linéaire la vraisemblance n'a pas de solution analytique. Ainsi pour permettre son estimation, des algorithmes, d'abord linéarisants puis permettant la maximisation de la vraisemblance « exacte », ont été développés. Ces algorithmes ont pour but d'aboutir à une approximation de la vraisemblance pour la maximiser ensuite (123). C'est notamment le cas de l'algorithme utilisé pour notre travail sur la céfazoline et la pipéracilline : l'algorithme SAEM (*stochastic approximation expectation/maximization*). Développé par Kuhn et Lavielle, il intègre un algorithme de chaine de Markov Monte Carlo (MCMC pour Markov Chain Monte Carlo), méthode de simulation numérique permettant de générer des échantillons à partir d'une loi de probabilité complexe, quand il est difficile d'échantillonner directement depuis cette loi (124). L'algorithme SAEM est basé sur un procédé itératif qui combine une simulation des effets aléatoires individuels en utilisant la méthode MCMC à partir des paramètres de l'itération précédente (S-step), une approximation stochastique des statistiques complètes (SA-step) et une étape de maximisation (M-step). La procédure assure une estimation convergente de la vraisemblance marginale pour les modèles non linéaires à effets mixtes.

L'algorithme SAEM d'estimation exacte de la vraisemblance a été mis en œuvre au moyen du logiciel Monolix, version 2023R1 (http://lixoft.com).

III. B. 2. Critères d'information et de sélection des modèles

Différents critères d'information permettent de comparer des modèles pharmacocinétiques et de guider le choix du modèle le plus approprié. Ils peuvent servir à sélectionner le modèle structural optimal, à déterminer le modèle de variabilité

le mieux adapté, ou encore à évaluer la pertinence d'une covariable dans l'explication de la variabilité interindividuelle.

III. B. 2. a. Fonction objective

La fonction objective (FO) est définie comme :

$$FO = -2 \times \ln(Vraisemblance)$$

où la vraisemblance mesure la probabilité d'obtenir les données observées compte tenu du modèle.
Plus la fonction objective est faible, meilleur est l'ajustement du modèle (le modèle rend les données observées plus vraisemblables).
Lorsqu'on compare deux modèles hiérarchiques (par exemple, un modèle sans covariable versus le même modèle avec une covariable), la différence de fonction objective entre les deux modèles suit approximativement une loi du Chi^2 dont le nombre de degrés de liberté correspond à la différence du nombre de paramètres estimés entre les deux modèles.

Exemple :
Si on ajoute 1 paramètre (exemple : une covariable sur la clairance), la différence de fonction objective est testée par rapport à une loi du Chi² à 1 degré de liberté.
Une baisse de fonction objective de 3,84 ou plus indique que le modèle enrichi par la covariable améliore significativement l'ajustement (seuil de $p < 0,05$).
Une baisse de 6,63 ou plus correspond à un seuil de $p < 0,01$.
On choisit le meilleur modèle en retenant celui qui minimise la fonction objective, tout en vérifiant que la différence est statistiquement significative selon une loi du Chi².

III. B. 2. b. Critère d'information bayésien

Le critère d'information bayésien (BIC = *Bayesian Information Criterion*) est un concept utilisé en statistique bayésienne pour comparer et sélectionner des modèles statistiques. Il a pour objectif d'évaluer la qualité d'un modèle en prenant en compte l'ajustement aux données et la complexité du modèle (nombre de paramètres). Il mesure l'adéquation du modèle aux données tout en pénalisant la complexité.

$$BIC = -2 \times \ln(\hat{L}) + k \times \ln(n)$$

où :
$\hat{L}$ = vraisemblance maximale du modèle,
k = nombre de paramètres du modèle,
n = taille de l'échantillon.

Ainsi, plus le critère d'information bayésien est petit, meilleur est le modèle. Ce critère permet de comparer des modèles présentant des structures non hiérarchiques.

Différents modèles d'erreur ont été évalués pour décrire la variabilité résiduelle et la variabilité inter-individuelle. Seules les sources de variabilité inter-individuelle (covariables) significatives ont été retenues. Une covariable était jugée significative si sa prise en compte entrainait une diminution de la valeur du critère d'information bayésien en réduisant la variabilité inter-individuelle sur le paramètre en question.

Pour les deux molécules étudiées, les paramètres pharmacocinétiques estimés ont été ajustés à un poids standard moyen par l'allométrie basée sur le poids corporel.

III. B. 3. Sélection des covariables

Afin d'obtenir un modèle robuste et parcimonieux qui explique bien les données tout en évitant le sur-ajustement, la sélection des covariables a été réalisée dans les deux études par construction ascendante/descendante, l'analyse descendante faisant suite à l'analyse ascendante.

Analyse ascendante
L'analyse débute à partir du modèle de base (structural + variabilités) sans covariable.
L'ajout de chaque covariable est testé, une par une (exemple : poids, âge, sexe, clairance de la créatinine).
À chaque étape, est conservée la covariable qui entraîne la plus forte amélioration significative du modèle, évaluée par la diminution de la fonction objective : $\Delta FO \geq 3,84$ ($p < 0,05$, 1 degré de liberté). L'ajout de covariable testée doit également provoquer une diminution de la variabilité inter-individuelle du paramètre pharmacocinétique auquel elle est associée.
Le modèle de base devient un modèle intermédiaire.
Les autres covariables sont ensuite testées sur ce modèle intermédiaire et la plus significative est à nouveau retenue.
Ces étapes sont répétées jusqu'à ce qu'aucune nouvelle covariable ne soit significative.
Un modèle intermédiaire enrichi de l'ensemble des covariables potentiellement pertinentes est ainsi obtenu.

Analyse descendante
À partir du modèle intermédiaire obtenu, les covariables retenues sont ôtées une à une.
Chaque retrait est testé. Une covariable est considérée comme significative si son retrait provoque une augmentation significative de la fonction objective ($\Delta FO \geq 6,63$; $p < 0,01$, 1 degré de liberté) associée à une dégradation des graphiques diagnostiques.
Si le retrait n'est pas significatif, la covariable est éliminée.

A l'issue de l'analyse descendante, le modèle final contenant toutes les covariables significatives est obtenu.

Les covariables retenues, initialement sélectionnées pour leur pertinence et leur plausibilité biologique doivent conserver ces caractéristiques.

III.C. Estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques individuels

La méthode bayésienne est une approche statistique qui repose sur le théorème de Bayes et permet de combiner deux éléments :

- une information *a priori* (issues de la population ou d'une connaissance préalable des paramètres),
- les données observées (par exemple, les concentrations mesurées chez un patient).

L'objectif est d'obtenir une distribution *a posteriori* des paramètres, c'est-à-dire une estimation actualisée et individualisée tenant compte à la fois de ce que l'on sait de la population et des observations spécifiques du sujet.

La méthode bayésienne permet d'estimer la valeur réelle de la clairance de l'individu i. Cette méthode repose sur la minimisation d'un estimateur, appelé estimateur bayésien, qui prend en compte à la fois l'information connue *a priori* des paramètres de population : moyenne ($\bar{P}$), variance de l'erreur inter-individuelle (ω_i^2) des différents paramètres pharmacocinétiques ; et l'information issue du patient lui-même : les n concentrations (C_i) du patient et la variance résiduelle (${\sigma_i}^2$).

L'estimateur bayésien se définit comme suit :

$$\sum_{i=1}^{n} \frac{(Cobs_i - Cpred_i)^2}{\sigma_i^2} + \sum_{k=1}^{S} \frac{(P_k - \overline{P_k})^2}{\omega_k^2}$$

où :
$Cobs_i$ = concentration observée au temps i,
$Cpred_i$ = concentration prédite par le modèle au temps i,
n = nombre d'observations chez l'individu,
P_k = paramètre pharmacocinétique individuel k estimé,
$\overline{P_k}$ = valeur moyenne de population du paramètre k,
S = nombre de paramètres estimés,
σ_i^2 = variance de l'erreur résiduelle,
ω_k^2 = variance de l'erreur inter-individuelle pour le paramètre k.

Plus le nombre d'observations du patient (n) est grand, plus la valeur estimée du paramètre est proche de la valeur réelle de l'individu. À l'inverse, lorsque le nombre

d'observations disponibles pour un individu est faible, les valeurs estimées des paramètres pour cet individu tendent à se rapprocher des valeurs de population. Ce phénomène, appelé *shrinkage* (ou « rétrécissement vers la moyenne »), peut être quantifié par le rapport entre les écarts-types des distributions des paramètres individuels ($SD(\eta)$) et des paramètres de population (ω) :

$$\eta_{shrinkage} = 1 - \frac{SD(\eta)}{\omega}$$

Plus les estimations individuelles sont proches des valeurs de population, plus le coefficient de *shrinkage* ($\eta_{shrinkage}$) est élevé. Un *shrinkage* supérieur à 20-30 % est généralement considéré comme significatif (126).

Bien qu'il n'affecte pas la comparaison de modèles par le test du rapport de vraisemblance, le *shrinkage* réduit la fiabilité des estimations.

III.D. Evaluation et validation du modèle final

III. D. 1. Évaluation du modèle

L'évaluation consiste à vérifier que le modèle final représente correctement les données observées et que sa structure ainsi que ses composantes de variabilité sont cohérentes avec les connaissances biologiques et pharmacologiques.

III. D. 1. a. Graphiques diagnostics

Les graphiques diagnostiques suivant, aussi appelés *Goodness of fit (GOF) plots*, ont été réalisés pour apprécier la qualité du modèle final :

- Concentrations observées en fonction des concentrations prédites par le modèle de population, en utilisant les prédictions populationnelles (PRED) mais aussi individuelles (IPRED) issues d'une estimation bayésienne, pour évaluer la qualité de l'ajustement à l'échelle de chaque patient,
- Concentrations observées et prédites en fonction du temps,
- Résidus : dans ce travail, ont été utilisés les *Normalized Predicted Distribution Error (NPDE),* résidus normalisés et décorrélés obtenus par simulation, dont la distribution doit être non différente d'une distribution normale avec une moyenne espérée et une variance non significativement différentes de 0 et 1 respectivement. (cf. Partie III. D. 2. a. iii),

Ces graphiques diagnostiques peuvent être obtenus en utilisant Monolix 2023R1.

III. D. 1. b. Analyse des paramètres

La plausibilité biologique des estimations des paramètres (structuraux et de variabilités), ainsi que leur compatibilité avec les données existantes dans la littérature ont été vérifiées.
L'erreur standard relative (RSE = *relative standard error*) est un indicateur de précision de l'estimation d'un paramètre.
Il s'exprime en pourcentage et se traduit formellement par la formule suivante :

$$RSE(\hat{\theta}) = \frac{SE(\hat{\theta})}{\hat{\theta}} \times 100$$

où :
$\hat{\theta}$ = estimation du paramètre,
$SE(\hat{\theta})$ = erreur standard (écart-type) de l'estimation.

Pour qu'une estimation soit acceptable, la RSE d'un paramètre doit être <50%. Cette vérification a été faite pour l'ensemble des paramètres des études.

III. D. 1. c. Analyse du shrinkage

Comme décrit précédemment, le *shrinkage* a été évalué pour s'assurer de la fiabilité des estimations individuelles (cf. partie III.D.1.c.).

III. D. 2. Validation du modèle

La validation vise à tester la capacité prédictive d'un modèle et sa robustesse.

III. D. 2. a. Validation interne

III. D. 2. a. i. Bootstrap

La précision et la robustesse du modèle final de population peuvent être évaluées par la méthode du bootstrap. À partir de la base de données initiale de n individus, B rééchantillonnages avec remise (ici B = 1000) sont réalisés, générant ainsi 1000 jeux de données distincts. Pour chacun, une réestimation des paramètres pharmacocinétiques selon le modèle final est effectuée. L'analyse statistique des 1000 ensembles de paramètres obtenus permet d'évaluer la stabilité des paramètres et donc du modèle. Celui-ci est considéré comme robuste lorsque les estimations issues du bootstrap sont proches de celles dérivées de la base originale.
Cette méthode de validation n'a pas été utilisée dans les travaux de cette thèse.

III. D. 2. a. ii. Prediction-corrected visual predictive check

Le *prediction-corrected visual predictive check* (pc-VPC) est une méthode graphique utilisée pour évaluer les performances prédictives du modèle de population. Il compare les données observées avec les données simulées issues du modèle.

À partir du modèle final et de ses paramètres (variabilités et erreur résiduelle incluses), 1000 profils de concentrations ont été générés par simulation de Monte Carlo.
Les simulations de Monte Carlo consistent en des tirages répétés aléatoires de valeurs des paramètres pour générer une population virtuelle dont les données ont ensuite été confrontées à celles issues de la population étudiée (données observées) afin d'évaluer le potentiel prédictif du modèle.

Les concentrations observées et simulées sont ensuite normalisées pour une dose médiane afin de neutraliser les effets dus aux différences de dose et d'évaluer uniquement la validité structurelle du modèle et sa capacité à reproduire la variabilité. Pour chaque temps, les 5ème, 50ème et 95ème percentiles des concentrations prédites sont calculés et placés en regard des données observées à l'aide du logiciel R. Le modèle est jugé adéquat lorsque 90% des observations se situent à l'intérieur de l'intervalle de confiance à 90% des prédictions.

III. D. 2. a. iii. Normalized Predicted Distribution Error (NPDE)

Les erreurs de prédiction sont calculées comme la différence entre les observations et les prédictions (résidus). En analyse de population, les modèles sont généralement non linéaires, la distribution de ces résidus est donc inconnue. De plus, les erreurs de prédiction sont souvent corrélées au sein d'un même individu, ce qui n'est pas pris en compte par les résidus classiques.

Pour remédier à ces limitations, il est nécessaire de construire la « vraie » distribution des résidus pour un modèle non linéaire. C'est ce que permettent les *Normalized Predicted Distribution Error* (NPDE), des résidus standardisés utilisés pour évaluer la qualité des modèles pharmacocinétiques de population.
La distribution prédictive au cours du temps est générée à partir de simulations répétées issues du modèle. Chaque observation est comparée à sa distribution prédite simulée par le modèle. Le résidu est ensuite normalisé pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle et résiduelle.
Pour chaque observation, la discordance prédictive (pd) est définie comme le quantile de cette observation dans la distribution des prédictions simulée au temps correspondant.

Formellement, pour chaque observation y_{ij}, des simulations y_{ij}^{sim} ont été générées à partir du modèle final.

Pour tenir compte de la corrélation existant au sein des observations d'un même sujet, la moyenne $E(y_i^{sim})$ et la variance V_i^{sim} empiriques ont été calculées puis l'ensemble des observations y_{ij} et des simulations y_{ij}^{sim} d'un sujet i ont été décorrélées comme suit :

$$y_i^* = \sqrt{V_i^{sim}} \times \left(y_i - E(y_i^{sim})\right)$$

où :
y_i = observation réelle pour le patient i,
y_i^{sim} = valeurs simulée pour le même patient au même temps,
$E(y_i^{sim})$ = moyenne des simulations (prédiction moyenne) pour ce patient à ce temps,
V_i^{sim} = variance des simulations pour ce patient à ce temps.

$(y_i - E(y_i^{sim})$ est le résidu brut entre l'observation et la prédiction moyenne. La multiplication par $\sqrt{V_i^{sim}}$ permet de standardiser l'erreur en tenant compte de la variabilité attendue du modèle.

Le résultat y_i^* est un résidu centré et pondéré par la variance prédite, étape intermédiaire avant la transformation en NPDE.

$$y_i^{sim(k)^*} = \sqrt{V_i^{sim}} \times \left(y_i^{sim(k)} - E(y_i^{sim})\right)$$

où :
$y_i^{sim(k)}$ = la k^{ème} simulation pour la patient i et le même temps,
$E(y_i^{sim})$ = moyenne de toutes les simulations pour ce patient à ce temps,
V_i^{sim} = variance des simulations pour ce patient à ce temps.

$y_i^{sim(k)} - E(y_i^{sim})$ est le résidu de simulation, soit la différence entre chaque simulation et la moyenne des simulations. La multiplication par V_i^{sim} permet sa standardisation pour tenir compte due la variabilité prédite par le modèle.
Le résultat $y_i^{sim(k)^*}$ est donc un résidu simulé standardisé, qui sera ensuite utilisé pour calculer la fonction de répartition empirique et finalement les NPDE.

La fonction de répartition empirique de y_{ij} par rapport aux y_{ij}^{sim} est ensuite calculée. Cette fonction de répartition permet de savoir à quel percentile se situe l'observation par rapport à la distribution simulée.

Les erreurs de prédiction (PDE : prediction distribution error) sont obtenues en déterminant le quantile de chaque observation décorrélée y_{ij}^* au sein de la distribution des simulations décorrélées $y_i^{sim(k)^*}$ correspondantes. Cette étape permet de

comparer chaque observation à sa distribution prédite par le modèle tout en prenant en compte la variabilité et la corrélation des données.

Ce quantile de l'observation y_{ij} dans la distribution simulée au temps j (PDE_{ij}) est ensuite normalisé pour être transformé en NPDE : il est transformé en valeur de loi normale centrée réduite via la fonction de répartition inverse de la loi normale centrée réduite :

$$NPDE_{ij} = \Phi^{-1} \times \left(PDE_{ij}\right)$$

Si le modèle est adéquat, les NPDE suivent une loi normale centrée réduite donc de moyenne ≈ 0 et de variance ≈ 1, et il n'existe pas de tendance systématique en fonction du temps. Un test de Wilcoxon, un test de Fisher, et un test de Shapiro-Wilks sont respectivement utilisés pour vérifier la nullité de la moyenne, la variance égale à 1 et la normalité de la distribution.

III. D. 2. b. Validation externe

La validation externe d'un modèle de pharmacocinétique de population consiste à confronter les prédictions issues du modèle à un jeu de données indépendant de celui utilisé pour le développement du modèle. Elle permet d'évaluer la capacité du modèle à décrire correctement une nouvelle population et constitue donc une étape essentielle pour juger de son aptitude à être généralisée et de son utilité en pratique clinique.
Cette validation externe n'a pas été réalisée dans les travaux de cette thèse. Aucun jeu de données supplémentaire n'était disponible pour la céfazoline. Elle est envisagée, dans un second temps, pour la pipéracilline.

IV. Pharmacocinétique de population de la céfazoline chez l'enfant en hémodialyse intermittente chronique pour insuffisance rénale terminale

IV.A. Céfazoline

IV. A. 1. Caractéristiques de la molécule

Synthétisée en 1973, la céfazoline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines appartenant à la classe des céphalosporines de première génération. Son poids moléculaire sous forme de base libre est de 454,5 Daltons alors que le poids moléculaire de la céfazoline sodique, utilisée en clinique, est de 476,5 Daltons (127–131). La céfazoline est hydrophile et fortement hydrosoluble.

IV. A. 2. Pharmacodynamique

Comme les autres bêta-lactamines, la céfazoline agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Elle se lie de façon covalente aux protéines liant les pénicillines (PBP) situées à la surface interne de la membrane cytoplasmique des bactéries. Cette inhibition empêche la réticulation du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi cellulaire bactérienne. Il en résulte un affaiblissement de la paroi provoquant une lyse osmotique et la mort bactérienne (effet bactéricide) (129).
Les bêta-lactamines, dont la céfazoline, exercent une activité temps-dépendante. Leur efficacité dépend du temps pendant lequel la concentration libre (non liée aux protéines) reste au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (T>CMI) du pathogène.
La cible pharmacologique des bêta-lactamines a évolué ces vingt dernières années. S'il était auparavant admis qu'en terme de concentration libre, 50-70% du temps au-dessus de la CMI était suffisants (fT ≥ CMI = 50-70%), il est maintenant reconnu que la réponse clinique est améliorée lorsque la concentration libre est 4 à 8 fois supérieure à la CMI et cela 100% du temps (fT ≥ 4-8 x CMI = 100%) (132–137).

Les cocci à Gram positif, à l'exception des entérocoques et des staphylocoques résistants à la méticilline, sont généralement très sensibles à la céfazoline.
Parmi les bacilles à Gram négatif, seules les espèces *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Salmonella spp. et Shigella spp.* sont régulièrement sensibles à la céfazoline (129,138).
La céfazoline présente une activité microbiologique limitée contre la plupart des isolats de *Proteus* indole-positifs (*P. vulgaris, P. morganii, P. rettgeri*), *Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter spp., Acinetobacter spp., et Serratia marcescens* et n'est que modérément active contre *Haemophilus influenzae* et faiblement active contre *Bacteroides fragilis ssp. fragilis*. D'autres espèces de *Bacteroides*, en revanche, sont généralement sensibles (129,138).

IV. A. 3. Céfazoline et infections staphylococciques

La céfazoline est l'antibiotique de choix pour le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Aucune donnée comparative n'existe spécifiquement chez l'enfant mais son efficacité est supérieure à celle de la vancomycine aussi bien chez les patients non dialysés (139–141) que chez les patients adultes dépendants de l'hémodialyse (142–144).

Comparée aux autres pénicillines anti-staphylococciques, la céfazoline s'est révélée au moins aussi efficace dans le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus*, tout en étant associée à une moindre néphrotoxicité (145,146).

Les recommandations de prise en charge des infections liées aux cathéters intravasculaires chez l'adulte indiquent que pour les patients recevant un traitement probabiliste par vancomycine et présentant une bactériémie liée au cathéter due à un *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, la vancomycine devrait être

remplacée par de la céfazoline (147). Ces recommandations sont extrapolées à la population pédiatrique, en raison du manque de données spécifiques chez l'enfant.

IV. A. 4. Pharmacocinétique

La céfazoline n'est pas absorbée par le tractus gastro-intestinal et n'est pas métabolisée. Elle est administrée par voie parentérale, le plus souvent intraveineuse (parfois intramusculaire). Son hydrophilie et sa grande hydrosolubilité se traduisent par un petit volume de distribution (0,1-0,2 L/kg) et une élimination presque exclusivement rénale sous forme inchangée (127–129). La céfazoline se lie fortement aux protéines plasmatiques (74 à 86 %) (127–131). Sa demi-vie habituelle est courte, entre 1,5 et 2h après administration intraveineuse chez les patients ayant une fonction rénale normale. Son petit poids moléculaire, son hydrophilie et son petit volume de distribution en font une molécule significativement dialysable.

Plusieurs études pharmacocinétiques de la céfazoline sont présentées dans le Tableau 1. Ce tableau n'est pas exhaustif sauf pour l'enfant en hémodialyse, population pour laquelle la seule étude disponible est une étude de pharmacocinétique individuelle publiée en 1980 (148). En plus d'être limitées, les données issues de ce travail concernant l'hémodialyse sont obsolètes du fait de l'importante évolution du matériel d'hémodialyse ces quatre dernières décennies.

Tableau 1. Etudes pharmacocinétiques de la céfazoline chez l'adulte et l'enfant, avec et sans insuffisance rénale, avec et sans hémodialyse.

Référence	Type d'étude pharmacocinétique	Clairance résiduelle	Demi-vie (h)	Volume de distribution	Clairance d'hémodialyse	Age (années)	Patients / dosages (n)
Adultes à fonction rénale normale							
Schmitz et al. (149)	Population 2 compartiments	3,58 L/h	1,78	Central : 5,38 L Périph. : 3,84 L	NA	10-53	62 / 1102
Lanoiselée et al. (150)	Population 2 compartiments	2,87 L/h	2,34	Central : 4,97 L Périph. : 4,73 L	NA	24-91	100 / 484
Enfants à fonction rénale normale							
Himebauch et al. (151)	Individuelle (valeurs médianes)	0,06 L/kg/h	1,57	ND	NA	Q1 ≈ 12,4 Q3 ≈ 17,1	17 / (153 ?)
De Cock et al. (152)	Population 1 compartiment	0,068 L/h/kg	2,46	0,31 L/kg	NA	1-30 jours	36 / 119
De Cock et al. (153)	Population 2 compartiments	0,229 L/h/kg	1,92	Central : 0,28 L/kg Périph. : 0,35 L/kg	NA	0,013-15	56 / 494
Ingrande et al. (154)	Population 2 compartiments	0.624 (L/h ?)	2,78	Central : 0.314 L Périph. : 2,19 L	NA	0,06-8	10 / 74
Salvador et al. (155)	Population 1 compartiment	1,4 L/h	1,63	3,3 L	NA	0,1-17	39 / 77

Référence	Type d'étude pharmacocinétique	Clairance	Demi-vie (h)	Volume de distribution (L)	Clairance d'hémodialyse (L/h)	Age (années)	Patients / dosages (n)
Adultes en insuffisance rénale avec dialyse							
Brogard et al. (156)	Individuelle	Sans IR ni dialyse : 2,52 L/h Avec IR sans dialyse : 2,16 à 0,066 L/h (Ke = 0,011 à 0,258h^{-1}) Avec IR et dialyse : ND (K_e = 0,027h^{-1})	Sans IR ni dialyse : ND Avec IR sans dialyse : 2,7 à 63 (moyenne 13,6) Avec IR et dialyse : 25,7	ND	ND K_e = 0,208h^{-1} Demi-vie = 3,3h	ND	Sans IR ni dialyse : 10 / ND Avec IR sans dialyse : 12 / ND Avec IR et dialyse : 10 / ND
Fogel et al. (143)	Individuelle	0,242 L/h (tous anuriques)	26,4	Moyen : 8,97 L = 0,126 L/kg (0,07 à 0,182 L/kg)	2,278 L/h Demi-vie = 3,19h Membranes haute perméabilité	ND	15 / ND
Sowinski et al. (157)	Individuelle	0,172 L/h	34,7	Central : 0,039 L/kg Périph. : 0,068 L/kg	1,854 L/h Membranes haute perméabilité	20-75	25 / ND
Maynor et al. (158)	Individuelle	ND	ND	ND	2,538 à 3,162 L/h Membranes haute perméabilité	Moyen : 49 (écart type = 9)	5 / (20 ?)
Palmer et al. (159)	Individuelle	Médiane : 0,16 L/h	Médiane : 28,2	7 L = 0,09 L/kg	Médiane : 1,95 L/h Demi-vie médiane : 2,3h	Q1 : 61 Q3 : 74	10 / 60

Référence	Type d'étude pharmacocinétique	Clairance	Demi-vie (h)	Volume de distribution (L)	Clairance d'hémodialyse (L/h)	Age (années)	Patients / dosages (n)
Enfants en insuffisance rénale avec dialyse							
Hiner et al. (148)	Individuelle	ND	Sans dialyse : 3,8 à 115,5 Avec dialyse : 8,25 à 29,5	ND	ND	2-17	Sans dialyse : 11 / 99 Avec dialyse : 10 / 90

Q1, 1er quartile ; Q3, 3ème quartile ; Périph., périphérique ; IR, insuffisance rénale ; K_e, constante d'élimination terminale.

Les recommandations de posologies du résumé des caractéristiques du produit de la céfazoline (138) sont plus qu'évasives :

- Adultes : 0,5 à 1 gramme toutes les 8 à 12h,
- Enfants de plus d'un mois : 25 à 50 mg/kg par 24 heures.

Les recommandations d'adaptation de posologie chez les patients en insuffisance rénale ne sont pas plus précises.

En cas d'infection sévère ou très sévère :

Clairance de la créatinine	Dose de charge	Dose d'entretien
50 à 20 ml/mn	500 mg	250 mg par jour toutes les 6 h ou 500 mg toutes les 12 h
20 à 10 ml/mn	500 mg	250 mg toutes les 12 h ou 500 mg toutes les 24 h
10 à 5 ml/mn	500 mg	250 mg toutes les 24-36 h ou 500 mg toutes les 48-72 h
< 5 ml/mn sujets hémodialysés	500 mg voie I.V.	500 mg toutes les 72 heures

En cas d'infection légère ou peu sévère :

Clairance de la créatinine	Dose de charge	Dose d'entretien
50 à 20 ml/mn	500 mg	125 à 250 mg toutes les 12 h
20 à 10 ml/mn	500 mg	125 à 250 mg toutes les 24 h
10 à 5 ml/mn	500 mg	75 à 125 mg toutes les 24 h
< 5 ml/mn sujets hémodialysés	500 mg voie I.V.	50 à 75 mg toutes les 72 h

Aucune précision supplémentaire n'est apportée sur les modalités d'adaptation chez l'enfant en insuffisance rénale.

IV.B. Modélisation

IV. B. 1. Objectifs

Ainsi, comme la pharmacocinétique de la céfazoline a été peu étudiée chez l'enfant, les schémas posologiques pédiatriques sont extrapolés à partir des études menées chez l'adulte, ce qui comporte un risque d'obtenir des concentrations inappropriées (151,153,155).

Or l'insuffisance rénale et l'hémodialyse, ajoutées aux effets de la maturation des organes et de la croissance inhérents à l'enfance, entraîne une variabilité inter- et intra-individuelle importantes et imprévisibles des paramètres pharmacocinétiques, pouvant conduire à un sous- ou surdosage responsable respectivement d'inefficacité thérapeutique et de l'émergence de résistances bactériennes, ou d'une toxicité neurologique (136,160–164).

Par ailleurs, comme nous l'avons discuté précédemment, les infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, nécessitant un traitement par céfazoline, sont un réel enjeu de morbi-mortalité chez l'enfant en hémodialyse.
C'est dans ce contexte qu'il nous a paru utile de tenter d'optimiser l'utilisation de la céfazoline dans cette population en explorant et en tentant d'en expliquer les variabilités inter- et intra-individuelle par une analyse de pharmacocinétique de population. Ceci permettra de réaliser des simulations dans le but de proposer des schémas posologiques individualisés en fonction des covariables qui auront été identifiées comme expliquant la variabilité.

IV. B. 2. Méthodes

Les enfants (<18 ans) en hémodialyse chronique pour insuffisance rénale terminale et recevant de la céfazoline par voie intraveineuse ont été inclus dans le service de Néphrologie et Hémodialyse pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, en France.

Les caractéristiques cliniques de base suivantes ont été recueillies : poids (BW), taille, âge, sexe, pathologie ou cause de l'insuffisance rénale, motif de prescription de la céfazoline, type d'infection, schéma posologique, concentration sérique d'albumine, ainsi que les caractéristiques de la séance d'hémodialyse chronique : machine utilisée, type et surface de membrane, débit sanguin, volume d'ultrafiltration, type d'abord vasculaire et mode d'épuration.

La masse maigre (FFM, en kg) a été calculée selon la formule suivante (165) :

$$FFM = WHS_{max} \times HT^2 \times \frac{BW}{(WHS_{50} \times HT^2) + BW}$$

où :
WHS_{max} = masse maigre maximale pour une taille donnée,
HT = taille, en mètres,
BW = poids, en kg,
WHS_{50} = poids lorsque la masse maigre représente la moitié de WHS_{max}.

Les valeurs de WHS_{max} sont de 42,92 et 37,99 kg/m², et celles de WHS_{50} de 30,93 et 35,98 kg/m² pour les hommes et les femmes, respectivement.

La céfazoline était administrée par perfusion intraveineuse intermittente sur 30 à 60 minutes, toutes les 6, 8, 12, 24 ou 48 heures. Des prélèvements sanguins ont été réalisés dans le cadre du suivi clinique de routine afin d'adapter les posologies de céfazoline, d'optimiser l'efficacité et de prévenir la toxicité.

Le schéma posologique et les horaires d'administration étaient définis selon l'expérience locale et pouvaient être ajustés au cours du traitement, à la discrétion du clinicien prescripteur, en collaboration étroite avec un pharmacologue, selon les résultats des dosages plasmatiques de céfazoline. La survenue d'effets indésirables était suivie quotidiennement par l'équipe de pharmacovigilance.

L'hémodialyse était réalisée à l'aide de trois machines : Gambro AK200 Ultra S (Gambro, Suède), Nikkiso DBB-05 (Nikkiso Co., Tokyo, Japon), Fresenius 5008S CorDiax (Fresenius Medical Care, Allemagne). Trois modes d'épuration ont été utilisés : hémodialyse conventionnelle, hémofiltration en pré-dilution, hémofiltration en post-dilution. Les modalités d'hémodialyse (type et surface de membrane, débit sanguin, volume d'ultrafiltration, type d'accès vasculaire et mode d'épuration) étaient prescrites par le néphrologue selon les procédures locales habituelles.

Les concentrations de céfazoline ont été analysées par modélisation non linéaire à effets mixtes avec le logiciel Monolix, version 2023R1 (http://lixoft.com) comme décrit dans la partie III (cf. partie III.A.).
Les paramètres ont été estimés par maximum de vraisemblance, à l'aide de l'algorithme SAEM (cf. partie III.B.1).

Des modèles à un ou deux compartiments avec élimination d'ordre un ont été testés. Les paramètres étudiés étaient CL, Vd et CL_{dial}, respectivement clairance résiduelle d'élimination, volume de distribution et clairance d'hémodialyse. La variabilité inter-individuelle a été modélisée selon une distribution exponentielle, et différents modèles d'erreur (additif, proportionnel, combiné) ont été testés pour décrire la variabilité résiduelle (σ).
Les covariables étudiées incluaient le poids corporel (BW), la masse maigre (FFM), les caractéristiques de l'hémodialyse (type et surface de membrane, débit sanguin, volume d'ultrafiltration, type d'accès vasculaire, mode d'épuration).
Du fait de son caractère fortement lié aux protéines plasmatiques, l'effet de la concentration sérique d'albumine a été exploré, en considérant que la distribution et l'élimination dépendent de la fraction libre.
Des relations linéaires et non linéaires de liaison protéique ont été testées (166).

Les covariables catégorielles et continues ont été évaluées selon la méthode précédemment décrite (cf. partie III.A.3.).
L'effet du poids corporel a été évalué selon l'allométrie, avec β (PWR) fixé à 0,75 pour CL et CL_{dial}, et 1 pour Vd (125) (cf. partie III.A.3.c.).

Le modèle a été construit puis évalué comme décrit dans la partie III.A. Le critère d'information bayésien a servi à évaluer les modèles. Un paramètre était considéré bien estimé si son erreur relative standard était <50%. Une covariable était conservée si elle diminuait le critère d'information bayésien et réduisait la variabilité inter-individuelle correspondante.
La qualité d'ajustement a été évaluée par inspection visuelle des graphiques observé versus prédit (population et individuel) et des NPDE en fonction du temps ou de la concentration prédite.
À partir du modèle final, 500 simulations de Monte Carlo par patient ont été réalisées pour générer le *visual predictive check* corrigé (pc-VPC) et vérifier la normalité de la distribution des NPDE.
Les graphiques diagnostiques et les statistiques ont été obtenus à l'aide des logiciels R et Monolix 2023R1.

Les cibles pharmacologiques admises pour la céfazoline, en considérant une fraction libre de 20%, sont les suivantes (136) :

- Pour les infections documentées :
    - Concentration plasmatique libre résiduelle (fCmin)(en cas d'administration discontinue) ou concentration plasmatique libre à l'état d'équilibre (*steady-state*)(fCss)(en cas d'administration continue) ≥ 4× CMI,
    - Concentration plasmatique totale résiduelle (Cmin)(en cas d'administration discontinue) ou concentration plasmatique totale à l'état d'équilibre (Css)(en cas d'administration discontinue) < 80 mg/L.
- Pour les infections non documentées : Cmin ou Css entre 40 et 80 mg/L.

Quand les CMI réelles n'étaient pas disponibles pour les pathogènes identifiés, deux seuils de CMI ont été utilisés :

- 2 mg/L : valeur seuil épidémiologique de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pour *Staphylococcus aureus*,
- 1 mg/L : 95 % des souches de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ont une CMI ≤1 mg/L.

Les cibles pharmacologiques correspondantes utilisées pour les simulations de schémas posologiques étaient :

- Cmin ou Css = 40–80 mg/L (CMI = 2 mg/L),
- Cmin ou Css = 20–80 mg/L (CMI = 1 mg/L).

À partir du modèle final, 500 simulations Monte Carlo ont été effectuées sous R pour estimer la probabilité d'atteinte des cibles, en tenant compte des paramètres structuraux, de la variabilité inter-individuelle et résiduelle. L'objectif était d'obtenir 100% du temps dans l'intervalle de concentration cible, en testant plusieurs schémas posologiques intermittents (doses et intervalles variables).

IV. B. 3. Résultats

Quatre-vingt-cinq échantillons provenant de six patients étaient disponibles. Tous les patients étaient en hémodialyse chronique depuis plus de six mois au moment de leur inclusion. Tous les patients présentaient une bactériémie à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Aucune concentration minimale inhibitrice n'était disponible.
La céfazoline a été administrée par perfusion intraveineuse intermittente de 30 à 60 minutes, selon différents schémas posologiques. Les doses médianes par perfusion variaient de 4,9 à 26,3 mg/kg.

Un modèle à un compartiment avec élimination d'ordre un décrivait le mieux les données. La variabilité inter-individuelle a pu être estimée pour la clairance résiduelle (CL), le volume de distribution (Vd) et la clairance d'hémodialyse (CL_{dial}). Un modèle proportionnel a été retenu pour décrire la variabilité résiduelle.

L'application d'une approche allométrique pondérée par le poids corporel a entraîné une diminution du critère d'information bayésien de 14 unités par rapport au modèle de base. L'ajout de l'effet de la surface de membrane de dialyse (DMSA, en m^2) sur la clairance d'hémodialyse (CL_{dial}) a entraîné une diminution supplémentaire du critère d'information bayésien de 6 unités, et a réduit la variabilité inter-individuelle sur la clairance d'hémodialyse presque à néant, suggérant que la surface de membrane de dialyse expliquait la majeure partie de la variabilité inter-individuelle de ce paramètre. Aucune variabilité inter-occasion significative n'a été observée.

Les caractéristiques des patients, les observations et les profils individuels estimés, les estimations finales des paramètres pharmacocinétiques et de leur variabilité, les équations finales du modèle ainsi que les graphiques d'évaluation et de validation du modèles sont présentés dans l'article ci-après (cf. partie IV.B.5).

En moyenne, la clairance de dialyse de population était plus de dix fois supérieure à la clairance résiduelle.
Les autres covariables, notamment la concentration sérique d'albumine, l'âge ou le débit sanguin de dialyse n'avaient pas d'effet significatif.

Lors de la réalisation des simulations de schémas posologiques il est apparu que la clairance résiduelle endogène (CL), même faible, exerçait un impact significatif sur les concentrations plasmatiques de céfazoline. Les Tableaux S3 et S4 de l'article (cf. partie IV.B.5) présentent l'impact de cette clairance (CL), divisée en six intervalles, sur les schémas posologiques simulés pour les plages cibles de 20–80 mg/L et 40–80 mg/L, respectivement.
Pour la plage cible 20–80 mg/L, la dose simulée (mg/kg) était identique pour tous les poids au sein d'un même intervalle de clairance résiduelle (CL).
Pour la plage cible 40–80 mg/L, il a été nécessaire de prendre en compte cinq classes de poids dans chaque intervalle de CL afin d'améliorer les résultats. Cependant, même

avec des schémas posologiques adaptés à chaque combinaison de poids et de CL, la cible pharmacologique n'a pas pu être atteinte de façon optimale.

IV. B. 4. Discussion

Cette étude décrit pour la première fois la pharmacocinétique de population de la céfazoline chez des enfants en hémodialyse intermittente chronique pour insuffisance rénale terminale. Il s'agit d'une avancée susceptible d'aider les cliniciens à améliorer la prise en charge des enfants dans des situations souvent critiques, pour lesquelles ils sont dans l'incertitude faute de recommandations fiables.
Elle met en évidence une variabilité inter-individuelle significative et décrit les effets du poids et de la surface de membrane de dialyse sur les paramètres pharmacocinétiques de la céfazoline.

Aucune donnée récente n'était disponible concernant la pharmacocinétique de la céfazoline chez l'enfant en hémodialyse intermittente chronique.
Comme attendu, la clairance résiduelle endogène de la céfazoline des enfants étudiés était bien inférieure à celle observée chez les enfants à fonction rénale normale (149,153,155,167). Fait intéressant, elle était également proche de la clairance inter-dialytique non rénale observée par Schmitz et al. chez des patients pédiatriques et adultes recevant de la céfazoline dans un contexte de prophylaxie périopératoire (149).
La demi-vie inter-dialytique de la céfazoline observée dans notre étude était presque deux fois plus longue que celle rapportée chez les adultes (157,159) et les enfants en hémodialyse chronique dans les études historiques (148,156).

Dans la cohorte étudiée, le volume de distribution de la céfazoline se situait dans la large plage observée chez les enfants normo-rénaux (154,155,167), et était légèrement supérieur à celui observé chez les adultes en hémodialyse (143,159).
Aucune donnée comparative n'était disponible chez l'enfant sous hémodialyse chronique.
La clairance d'hémodialyse de la céfazoline était très proche, et sa demi-vie d'hémodialyse légèrement supérieure, à celles observées chez les adultes et les enfants en hémodialyse chronique (143,156–159).

Nous avons implémenté la surface de la membrane de dialyse comme représentant 85% de la surface corporelle dans nos simulations posologiques, car cette valeur correspond au milieu de la fourchette recommandée (75–100% de la surface corporelle) (61,63,64) et constitue le coefficient utilisé dans notre centre pour l'initiation de la dialyse. Si un coefficient différent était appliqué, la clairance d'hémodialyse varierait proportionnellement, et les schémas posologiques devraient être ajustés en conséquence, notamment la dose post-dialyse.

Comme cela a déjà été montré en prophylaxie (153,154,167) et dans la seule étude récente sur l'utilisation curative de la céfazoline chez les enfants en soins intensifs (155), le poids (selon l'approche allométrique) était la principale covariable expliquant une part significative de la variabilité de la clairance résiduelle endogène.

Même si nous n'avons pas pu estimer précisément le débit de filtration glomérulaire résiduel de nos patients, nos observations, en accord avec les études précédentes (153–155,167), suggèrent son importance dans la pharmacocinétique de la céfazoline. Fait notable, le patient 4, ayant subi une néphrectomie bilatérale, a permis d'observer et de quantifier une clairance inter-dialytique non rénale significative de la céfazoline.

Bien que le débit de filtration glomérulaire (DFG) n'ait pas pu être calculé précisément au moment de l'étude, tous les patients inclus étaient en hémodialyse chronique depuis plusieurs mois et avaient eu une estimation de leur DFG dans les mois précédant leur infection staphylococcique. Tous présentaient un DFG < 15 mL/min/1,73 m² (≈ 0,9 L/h/1,73 m²), soit le seuil habituel de mise en dialyse (1).
De façon surprenante, nos données montrent que la clairance résiduelle de la céfazoline restait un paramètre déterminant, même dans cette population d'enfants dialysés chroniques à faible débit de filtration glomérulaire, habituellement regroupés sous la seule étiquette « dialysés » dans les recommandations posologiques (138).

Bien que réduite par l'approche allométrique, la variabilité inter-individuelle sur la clairance demeurait importante. Comme illustré dans les Tableaux S3 et S4, la seule manière d'obtenir une proportion acceptable de temps dans l'intervalle de concentrations cible a été de simuler différents schémas posologiques selon des intervalles de clairance résiduelle. Pour l'intervalle 40-80 mg/L, il a été nécessaire de stratifier, en plus, selon le poids dans chaque intervalle de clairance. Malgré cela, l'atteinte de la cible restait sous-optimale. Proposer des recommandations posologiques a priori aurait donc été trop imprécis, d'autant plus que la clairance résiduelle endogène individuelle (CL) de la céfazoline n'est pas connue a priori. Elle peut être déterminée, individuellement, à partir d'au moins deux dosages plasmatiques de céfazoline dans un intervalle entre deux séances d'hémodialyse mais elle n'est pas disponible d'emblée.

Ces résultats mettent en évidence l'inadéquation des recommandations posologiques actuelles (138) et soulignent la nécessité impérieuse de suivi thérapeutique pharmacologique. En effet, le suivi thérapeutique pharmacologique, qui consiste à mesurer les concentrations plasmatiques de céfazoline, reste la seule approche permettant d'estimer avec précision la clairance résiduelle individuelle de chaque patient, tout en tenant compte de ses caractéristiques spécifiques (105) qui ne peuvent pas être anticipées a priori, comme la modification de la liaison protéique en lien avec la concentration d'albumine, les fluctuations du volume de distribution dues à l'insuffisance rénale, à la dialyse, ou encore à la dénutrition ou à la sarcopénie fréquemment rencontrées dans ces populations.

Comme attendu, et conformément aux observations précédentes (105,168), la surface de la membrane de dialyse influençait significativement la clairance d'hémodialyse dans notre modèle.

Malgré la forte liaison de la céfazoline à l'albumine (~80%) et la large variabilité des taux sériques d'albumine dans notre cohorte, l'ajout de ce paramètre n'améliorait pas le modèle, pas plus que l'utilisation de la masse maigre à la place du poids corporel total. Cela est probablement lié à un manque de puissance statistique, en raison du faible effectif de notre population. De même, ni le débit sanguin ni aucun autre des paramètres de dialyse testés comme covariable n'améliorait significativement le modèle. Là encore, le manque de puissance statistique est probablement en cause, ainsi que la trop grande homogénéité des données concernant ces paramètres, elle-même possiblement en partie secondaire au caractère monocentrique de l'étude.

Le faible nombre de patients était attendu, l'hémodialyse chronique étant rare chez l'enfant, et les infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline étant elles-mêmes peu fréquentes chez les enfants en hémodialyse.
Nous avons limité cet inconvénient en disposant d'un nombre significatif d'échantillons par patient et en centralisant les dosages de céfazoline dans un laboratoire unique pour restreindre au maximum la variabilité de mesure.
Une autre limite de cette étude réside dans l'impossibilité d'établir une corrélation entre les concentrations plasmatiques de céfazoline et les résultats cliniques ou microbiologiques, en raison de la petite taille de la cohorte et du suivi majoritairement ambulatoire de ces patients, ne permettant pas de recueillir des données cliniques précises. Aucune concentration minimale inhibitrice n'était disponible non plus. Nous avons limité l'impact de ce manque en simulant des schémas posologiques pour deux seuils de CMI : la valeur seuil épidémiologique (ECOFF) de l'EUCAST pour *Staphylococcus aureus* et une valeur plus basse jugée pertinente.

En conclusion, cette étude améliore la compréhension de la pharmacocinétique de la céfazoline chez les enfants en hémodialyse chronique pour insuffisance rénale terminale, en mettant en évidence une variabilité inter-individuelle élevée, l'inadéquation des schémas posologiques actuels, l'influence majeure du poids et de la surface de la membrane de dialyse utilisée, ainsi que l'importance inattendue de la clairance résiduelle, même faible, sur les concentrations plasmatiques et donc sur les besoins posologiques.

Pour optimiser l'exposition à la céfazoline chez les enfants en hémodialyse chronique, les schémas posologiques doivent être individualisés selon le poids, la surface de la membrane de dialyse et la clairance résiduelle du médicament. En raison de la persistance d'une variabilité inter-individuelle non expliquée sur cette clairance, rendant difficile toute recommandation universelle a priori, le schéma posologique optimal devrait être déterminé individuellement à l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique. L'utilisation d'une approche bayésienne semble être une option de choix.

IV. B. 5. Article

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Antimicrobial Agents and Chemotherapy

| Antimicrobial Chemotherapy | Full-Length Text

Cefazolin population pharmacokinetics in children undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure

Romain Berthaud,[1,2,3] Saïk Urien,[1,4] Saoussen Krid,[3] Frantz Foissac,[1,4] Mehdi Oualha,[1,5] Michaël Thy,[1,6,7] Olivia Boyer,[3,8] Agathe Béranger,[1,5] Déborah Hirt,[1,9] Sihem Benaboud,[1,9] Jean-Marc Tréluyer,[1,2,4,9] Naïm Bouazza[1,4]

AUTHOR AFFILIATIONS See affiliation list on p. 11.

ABSTRACT We aimed to develop a population pharmacokinetic model of cefazolin in children undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure and simulate dosing regimens to optimize patients' exposure. Cefazolin plasma concentrations were quantified using high-performance liquid chromatography. A non-linear mixed-effect modeling approach was used to investigate cefazolin pharmacokinetics. Optimal dosing regimens were determined using Monte Carlo simulations targeting 100% of the time a free plasma concentration four times above the minimum inhibitory concentration (MIC) and total plasma concentration less than 80 mg/L (100% fT > 4 × MIC and C < 80 mg/L). Eighty-three samples were analyzed from six patients aged 1.3–14.6 years and weighing 11.4–51 kg. A one-compartment model with first-order elimination best fitted the data, with a significant between-subject variability (BSV). Body weight (BW), using the allometric rule, was a significant predictor of residual elimination clearance (CL) and volume of distribution (Vd), while dialysis membrane surface area (DMSA) explained almost all the BSV on dialysis clearance (CLdial). The parameter relationships were $Vd_i(L) = 14.6 \times (BW_i/70)$, $CL_i(L/h) = 0.186 \times (BW_i/70)^{0.75}$, $CLdial_i(L/h)=1.98 \times (DMSA_i/1)^{1.26}$, $CLtot_i = CL_i + CLdial_{DMSAi}$, where the subscript i denotes the ith patient's covariate value. Dosing regimens were simulated for six CL ranges, targeting two concentration intervals: 40–80 mg/L and 20–80 mg/L for MIC of 2 and 1 mg/L, respectively. In children on maintenance hemodialysis for kidney failure, due to the persistence of a large unexplained BSV on CL that substantially affects them, optimal dosing regimen would not be accurately determined a priori and should be individually determined using therapeutic drug monitoring, taking BW, DMSA, and CL into account.

CLINICAL TRIALS This study is registered with ClinicalTrials.gov as NCT02539407.

KEYWORDS cefazolin, population pharmacokinetics, children, renal replacement therapy, hemodialysis, maintenance, kidney failure, dialysis

Cefazolin is a narrow-spectrum first-generation cephalosporin active against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA). It is a time-dependent antibiotic administered intravenously, not metabolized, and eliminated in active form in the urine. It is highly bound (around 80%) to serum albumin (1).

Compared to the general population, infection-related mortality is much greater in adult patients who receive dialysis (2–4). *Staphylococcus aureus* (SA) is the leading pathogen causing severe infections in adults on maintenance hemodialysis, accounting for over 30% of bloodstream infections (5–9) and is associated with vascular access site infections (7, 8, 10). SA bacteremia-related morbidity and mortality tend to increase in adults undergoing maintenance hemodialysis, with MSSA accounting for more than 50% of isolated SA (7, 8). In non-dialysis children, SA is one of the leading invasive bacterial pathogens, and the rate of MSSA bloodstream infections is progressively rising (11, 12).

Editor James E. Leggett, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon, USA

Address correspondence to Romain Berthaud, romain.berthaud@aphp.fr.

The authors declare no conflict of interest.

Received 19 March 2025
Accepted 30 July 2025
Published 2 October 2025

Copyright © 2025 Berthaud et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

The few data available in hemodialysis-dependent children emphasize the major role of SA in vascular access-related bloodstream infections, when the vascular access is a central venous catheter (12–14), which is the predominant vascular access choice in this population (13, 15).

Cefazolin is the appropriate antibiotic to treat MSSA bacteremia with a superior efficacy to that of vancomycin in non-dialysis (16–18) and in hemodialysis-dependent adult patients (19–21). When compared to other anti-staphylococcal penicillins, cefazolin was found to be at least equally as effective for the treatment of patients with SA bacteremia, while being associated with less nephrotoxicity (22). Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection in adults recommend that patients who receive empirical vancomycin and who are found to have a catheter-related bloodstream infection due to MSSA should be switched to cefazolin (23). These guidelines are extrapolated to children due to the lack of specific data in this population.

As cefazolin pharmacokinetics (PK) has been scarcely studied in children, pediatric dosing regimens are extrapolated from adult studies with a risk of inadequate concentrations (24–26). Kidney failure is the terminal phase of chronic kidney disease (CKD) progression, with glomerular filtration rate (GFR) lower than 15 mL/min/1.73 m^2 (0.9 L/h/1.73 m^2). As a drug with renal elimination, cefazolin PK parameters are significantly altered by reduced GFR, particularly its clearance is reduced (27–30). Moreover, during hemodialysis sessions, a dialysis clearance, itself variable (27), is added to the patient residual elimination clearance (non-renal + residual renal clearance) of cefazolin.

This, added to organ maturation and growth effects, will result in large and unpredictable between- and within-subject variabilities, which may cause under- or over-dosing leading to inefficiency and bacterial resistance or neurological toxicity, respectively (31–36).

Cefazolin studies in patients with kidney failure undergoing maintenance hemodialysis are rare, and advances in hemodialysis techniques have made them obsolete (21, 37–41).

This study aimed to investigate individual characteristics that can influence cefazolin PK in children undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure by building a population PK model to help individualize treatment using Bayesian forecasting.

MATERIALS AND METHODS

Patients and settings

This prospective study was conducted between January 2018 and December 2019, in the Pediatric Nephrology department of Necker-Enfants Malades university hospital in Paris, France, as part of the wider Optimome study.

All children (aged < 18 years old) undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure and receiving intravenous cefazolin were included. Patients were excluded if parents or caregivers did not consent to their participation.

The following patients' baseline characteristics were recorded: body weight (BW), height, age, sex, pathology or cause of kidney failure, reason for cefazolin prescription, type of infection, cefazolin dosing regimen, serum albumin concentration and maintenance hemodialysis characteristics including dialysis machines, type and size of dialysis membranes, blood flow rate, dose of dialysis, ultrafiltration volume, type of vascular access, and renal replacement therapy (RRT) techniques.

The fat-free mass (FFM) was calculated with the following formula (42):

$$\mathrm{FFM} = \mathrm{WHS}_{\mathrm{max}} \times \mathrm{HT}^2 \times \left\{\mathrm{BW}/\left[\left(\mathrm{WHS}_{50} \times \mathrm{HT}^2\right) + \mathrm{BW}\right]\right\}$$

where WHS_{max} is the maximum FFM for a given height (HT, m) and WHS_{50} is the total BW (kg) value when FFM is half of WHS_{max}. Values of WHS_{max} are 42.92 and 37.99 kg/m^2 and values of WHS_{50} are 30.93 and 35.98 kg/m^2 for males and females, respectively.

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

Study design

According to the local protocol, cefazolin (1 g powder, Mylan) was diluted with sodium chloride 0.9% or glucose 5% solution (Fresenius Kabi) to obtain 20 mg/mL standard solutions. Cefazolin was administered by 30–60 min intravenous intermittent infusions every 6, 8, 12, 24, or 48 h using a programmable electronic syringe pump (Orchestra DPS, Fresenius Kabi). Blood samples were collected, as part of the patient's routine clinical care, to adapt their cefazolin dosing regimens in order to optimize efficacy and to prevent toxicity. Dosing regimen and times of administrations were defined following local experience and could be modified during the treatment period at the discretion of the treating physician, in close collaboration with a pharmacologist, based on cefazolin plasma assay results.

The occurrence of adverse effects was monitored daily by the pharmacovigilance team.

Maintenance hemodialysis

Maintenance hemodialysis was performed using three dialysis machines: Gambro AK200 Ultra S (Gambro, Sweden, Stockholm), Nikkiso DBB-05 (Nikkiso Co., Ltd., Tokyo, Japan) and Fresenius 5008S CorDiax (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany); under three different techniques: hemodialysis, pre-dilution hemofiltration, and post-dilution hemofiltration.

Maintenance hemodialysis modalities, including type and surface area of dialysis membranes, blood flow rate, ultrafiltration volume, type of vascular access, and RRT technique, were prescribed by the treating physician according to local procedures.

A single bolus of enoxaparin 0.5–1 mg/kg was administered at the beginning of each dialysis session to prevent clotting in the blood circuit.

Cefazolin and albumin assays

Cefazolin total plasma concentrations were quantified in the pharmacology laboratory at Cochin Hospital (Paris, France) using a validated high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. Samples were centrifuged (4,000 *g*, 5 min) and 200 µL of plasma samples were mixed with 50 µL Doripenem (internal standard), then proteins were precipitated using 500 µL acetonitrile. After centrifugation (13,000 *g*, 5 min), the supernatant was evaporated to dryness with nitrogen at 30°C and reconstituted with 100 µL of 3-morpholinopropanesulfonic acid buffer (100 nM, pH 6.8 adjusted with 2.5 N sodium hydroxide).

Finally, 20 µL of each sample was injected into the chromatographic system. The separation was carried out on a Kinetex C18 (150 × 4.6 mm, 5 µm, Phenomenex). The mobile phase consisted of 95% ammonium acetate buffer (20 mM, pH 6.5) and 5% of methanol with a flow rate of 1 mL/min. The detection wavelength was set at 280 nm for cefazolin. The calibration range was 0.5–200 mg/L, with inter- and intra-assay precision and accuracy <15% (43).

The method was validated according to the European Medicines Agency guidelines for bioanalytical method validation (43).

Serum albumin concentration was determined by immunoturbidimetry (Abbott Alinity, Chicago, USA).

Population PK modeling

Cefazolin concentrations were modeled using a non-linear mixed-effect modeling software (Monolix, version 2023R1, http://lixoft.com). Parameters were estimated by computing their maximum likelihood estimator using stochastic approximation expectation maximization algorithm. To define the basic structural model, both one- and two-compartment structural models with first-order elimination were tested.

The PK parameters were CL, Vd and CLdial, which stand for the residual elimination clearance, central volume of distribution, and dialysis clearance, respectively.

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

The between-subject variabilities (BSV, ω, square root of the between-subjects variance ω^2) were ascribed to an exponential distribution. Additive, proportional, and combined models were tested to describe the residual variability (σ). Demographic and clinical characteristics that could affect cefazolin PK were investigated as covariates: BW, FFM, maintenance hemodialysis characteristics including type and size of dialysis membranes, blood flow rate, ultrafiltration volume, type of vascular access, and RRT techniques (hemodialysis, pre-dilution hemofiltration, and post-dilution hemofiltration).

Because the drug is around 80% albumin-bound in plasma, the effect of serum albumin concentration was investigated assuming that drug distribution and elimination depend on the unbound drug concentration. Alternative relationships were examined by linear and nonlinear protein binding regression, as previously described (44).

Categorical covariates were assessed as follows:

$$\theta_i = \theta_{\text{pop}} \times \theta^{\text{cov}}$$

where θ_i is the individual PK parameter for the ith patient, θ_{pop} is the median population value for parameter of the group for which the covariate is equal to 0, θ is the covariate parameter and *cov* is the category 0 or 1 for the covariate.

Continuous covariates were associated using a power function:

$$\theta_i = \theta_{\text{pop}} \times \{\text{cov}_i/[\text{med}(\text{cov})]\}^{\beta}$$

where cov_i is the covariate value for the ith patient, med(*cov*) is the median value of the covariate and β is the exponent.

The effect of BW was assessed according to the allometric rule with β values fixed at 0.75 for CL and CLdial and 1 for Vd (45).

The Bayesian information criterion (BIC) was used to assess the models. PK parameters were properly estimated if the relative standard errors (RSE) were <50%. The effect of a covariate was retained if it caused a decrease in the BIC and reduced the corresponding BSV. The goodness-of-fit plots of each model were evaluated by visual inspection of observed-predicted (population and individual) concentration scatter plots and normalized prediction distribution error (NPDE) versus time/predicted concentration scatter plots. From the final model, 500 Monte Carlo simulations per patient were performed to draw the prediction-corrected visual predictive check (pc-VPC) and compute the NPDE metrics, whose mean, variance, and distribution must not be different from 0, 1, and a normal distribution, respectively, to evaluate the mode (46). Diagnostic graphics and other statistics were obtained using the R software.

Cefazolin concentration target and dosing regimen simulation

The accepted targets for cefazolin for critically ill patients are, considering a free cefazolin fraction of 20%, (i) trough free plasma concentration (intermittent administration) (fCmin) or free steady-state plasma concentration (continuous administration) (fCss) ≥ 4 × minimum inhibitory concentration (MIC), (ii) trough total plasma concentration (intermittent administration) (Cmin) or total steady-state plasma concentration (continuous administration) (Css) < 80 mg/L for documented infections, and (iii) Cmin 40–80 mg/L and Css 40–80 mg/L for non-documented infections (36). fCmin and fCss ≥4 × MIC equates to Cmin and Css ≥ 20 × MIC.

MICs were not available for the pathogens identified in our study. Two MIC thresholds were used for dosing regimen simulations: 2 mg/L, which is the EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) epidemiological cut-off values (ECOFFs) for *Staphylococcus aureus*; and 1 mg/L which seemed relevant as it represents 95% of the wide strains of MSSA (MIC ≤ 2 mg/L ; EUCAST). Only 5% of the wide strains of MSSA have an MIC > 1 mg/L and ≤2 mg/L. The two targeted ranges were then Cmin or Css 40–80 mg/L (MIC 2 mg/L) and 20–80 mg/L (MIC 1 mg/L).

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

From the final model, 500 Monte Carlo simulations were performed using the R software to determine the probability of target attainment including both structural parameters, BSV, and the residual variability. The objective was 100% of the time within the target ranges. Multiple intermittent dosing regimens were simulated with several doses and intervals between doses.

RESULTS

Patients

Eighty-five samples from six patients were available. Two samples were discarded as outliers. There were no concentrations below the limit of quantification (BLQ). Patients' baseline characteristics are summarized in Table 1.

All patients were undergoing maintenance hemodialysis for more than 6 months at the time of inclusion. The median [Q1–Q3] (min–max) number of dialysis sessions was 8 [4–12] (1–13). Dialysis membranes used were Sureflux 30L, Elisio 15H, and Elisio 17H (Nipro Medical Europe, Mechelen, Belgium), and FXpaed, Fx50, and Fx60 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Three types of vascular access were used: arteriovenous fistula using unipuncture, bipuncture, or a central venous catheter. The median [Q1–Q3] ultrafiltration volume was 550 [375–1,200] mL and the median [Q1–Q3] blood flow rate was 142 [110–260] mL/min.

All patients had MSSA bloodstream infection. No MIC was available.

Cefazolin was administered by 30–60 min intravenous intermittent infusions with various dosing regimens. The median cefazolin doses per infusion ranged from 4.9 to 26.3 mg/kg.

All patients recovered from their MSSA infection with sterilized blood cultures.

Population PK modeling

A one-compartment model with first-order elimination best described the data. The BSV could be estimated for both CL and Vd. A proportional model was used to describe the residual variability. The BIC decreased by 14 units when using the weight-based allometric approach compared to the base model. The BSV decreased from 1.42 to 1.08, from 0.95 to 0.62, and from 0.51 to 0.2 for CL, CLdial, and Vd, respectively. Adding dialysis membrane surface area (DMSA) (in m^2) effect on CLdial made the effect of allometrically scaled BW on CLdial non-significant, further decreased the BIC by six units and reduced the BSV on CLdial towards 0 suggesting that DMSA explained most of the interindividual variability on that parameter. Weight-based allometric approach on CLdial was not retained in the final model. No significant inter-occasion variability was observed. The final PK parameter estimates are summarized in Table 2. Population dialysis clearance was on average more than 10 times the population residual clearance. The other covariates, including serum albumin concentration and age, had no significant effect. Individual fits of the model are presented in Fig. 1. The goodness-of-fit plots are depicted in Fig. 2. Prediction-corrected visual predictive check (pc-VPC) is shown in Fig. 3.

For the ith patient, weighting BW_i normalized by 70 kg, the final equations were:

$$\mathrm{Vd_i(L)} = 14.6 \times (\mathrm{BW}_i/70)$$
$$\mathrm{CL_i(L/h)} = 0.186 \times (\mathrm{BW}_i/70)^{0.75}$$
$$\mathrm{CLdial_i(L/h)} = 1.98 \times (\mathrm{DMSA}_i/1)^{1.26}$$
$$\mathrm{CLtot_i} = \mathrm{CL}_i + \mathrm{CLdial}_i$$

Dosing regimen simulations

Using our final model, we performed Monte Carlo simulations to determine the best dosing regimen to optimize cefazolin plasma concentrations. We simulated various

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

TABLE 1 Patients' characteristics[a,b]

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age, years	11.0	11.2	14.6	1.3	4.5	14.3
Gender	Male	Male	Male	Male	Male	Female
Body weight, kg	23.2	24.5	47.5	11.4	12.3	51.0
Height, cm	135	136	170	83	89	164
Number of dialysis sessions, *n*	1	10	3	13	6	13
Duration of patient involvement, days	4	17	7	15	10	31
Cause of kidney failure	Hemolytic uremic syndrome	Hemolytic uremic syndrome	Unknown	Denys-Drash syndrome	Schimke Immuno-osseous Dysplasia	Unknown
Reason for cefazolin prescription	MSSA infection	MSSA infection	MSSA infection	MSSA infection	MSSA infection	MSSA infection
Type of infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection
Dialysis membrane surface area, m^2	1	1	1.5	0.2	0.3	1.4/1.7
Mean blood flow rate, mL/min	130	195	188	117	91	260
Mean ultrafiltration volume, mL	370	579	1400	399	303	1715
RRT technique	Hemodialysis	Hemodialysis	Hemodialysis	Hemodialysis	Hemodialysis	Hemodialysis/post-dilution hemofiltration
Type of vascular access	CVC	CVC/AV fistula (bipuncture)	AV fistula (uni/bipuncture)	CVC	CVC	AV fistula (uni/bipuncture)
Mean serum albumin concentration, g/L (min–max)	26.1 (N/A)	29.2 (28–29.9)	47 (46.5–48.1)	37.2 (34.1–38.8)	26.3 (23.2–29.1)	34.6 (31.5–39.6)
Mean fat-free mass, kg	22.8	23.8	43.0	10.3	11.4	35.1
Mean cefazolin dose per infusion, mg/kg (min–max)	25.9 (N/A)	19.7 (16.3–24.5)	15.4 (10.5–25.3)	11.4 (7.0–26.3)	8 (5–10)	12.6 (4.9–19.8)

[a]AV, arteriovenous; CVC, central venous catheter; N/A, not applicable; RRT, renal replacement therapy.
[b]Duration of patient involvement, from the first cefazolin infusion to the last cefazolin concentration sample.

dosing regimens targeting both C = 20–80 mg/L and C = 40–80 mg/L, corresponding to MSSA MIC of 1 and 2 mg/L, respectively.

As routinely done in clinical practice, the DMSA was implemented as a function of body surface area (BSA) which was calculated using BW as follows:

$$\text{DMSA}\,(m^2) = 0.85 \times \text{BSA}$$

with *BSA* in m^2

$$\text{BSA}(m^2) = [(4 \times \text{BW}) + 7]/(\text{BW} + 90)$$

with *BW* in kg

CL was low but had a significant impact on cefazolin plasma concentrations.

Tables S1 and S2 summarize the impact of CL, categorized into six ranges, on simulated dosing regimens, for the 20–80 mg/L and the 40–80 mg/L cefazolin concentration targets, respectively.

For the 20–80 mg/L cefazolin concentration target, the simulated daily doses over a week were 4.7, 5.1, 8.4, 12.0, 16.2, and 19.4 mg/kg/day for the [0.001–0.025], [0.026–0.15], [0.16–0.35], [0.36–0.54], [0.55–0.7], and [0.71–0.9] L/h CL ranges, respectively. The

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

TABLE 2 Estimates of the final population pharmacokinetic parameters of cefazolin, standardized for a body weight of 70 kg[a]

Parameter	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)
Structural model			
CL_{pop} (L/h)	0.186	45.7	
$\beta_{BW/CL}$ $(BW/70)^{\beta}$	0.75	Fixed	
$CLdial_{pop}$ (L/h)	1.98	3.74	
Vd_{pop} (L)	14.6	10.9	
$\beta_{BW/Vd}$ $(BW/70)^{\beta}$	1	Fixed	
$\beta_{DMSA/CLdial}$ $(DMSA/1)^{\beta}$	1.26	1.06	
Statistical model			
ωCL	1.07	33.7	8.43
ωVd	0.197	49.9	20.6
Residual variability			
b (proportional)	0.398	9.33	

[a]CL_{pop}, population residual elimination clearance (in L/h); BW, body weight (in kg); $CLdial_{pop}$, population dialysis clearance (in L/h); Vd_{pop}, volume of distribution (in L); DMSA, dialysis membrane surface area (in m^2); $\beta_{BW/CL}$, exponent quantifying the effect of body weight on residual elimination clearance; $\beta_{BW/Vd}$, exponent quantifying the effect of body weight on volume of distribution; $\beta_{DMSA/CLdial}$, exponent quantifying the effect of dialysis membrane surface area on dialysis clearance; ω, between-subject variability - square root of the between-subjects variance ω^2 - on residual elimination clearance and volume of distribution; RSE, relative standard errors.

simulated mg/kg dose was the same across BWs within each CL range. Dosing regimen simulations are illustrated in Fig. 4.

For the 40–80 mg/L cefazolin concentration target, five BW ranges had to be taken into account in each CL range to improve the results. Even with different dosing regimens for each BW and CL range, the target was not optimally reached.

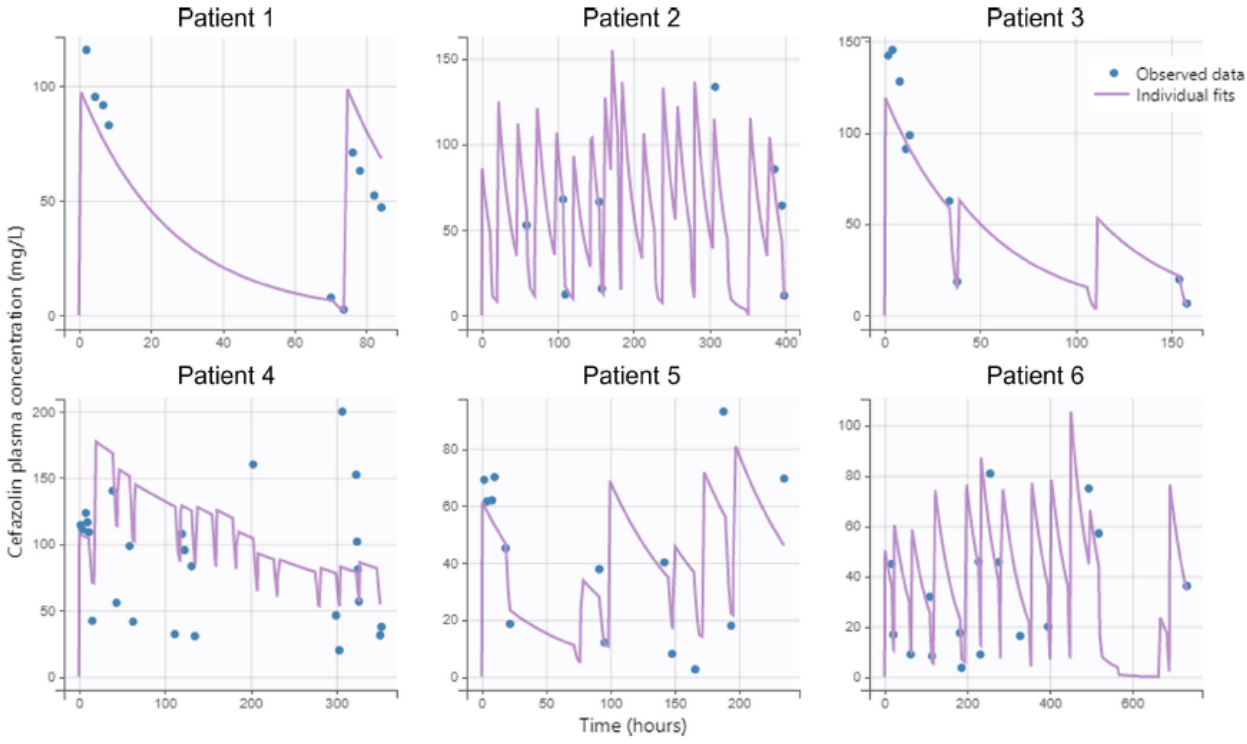


FIG 1 Observed data and individual fits for each subject. *Blue circles* are observations, total cefazolin plasma concentrations, in mg/L; time is in hours (h). The *continuous purple line* stands for the curve from simulations using the design and the covariates of each subject: the predicted profile given by the estimated individual model.

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

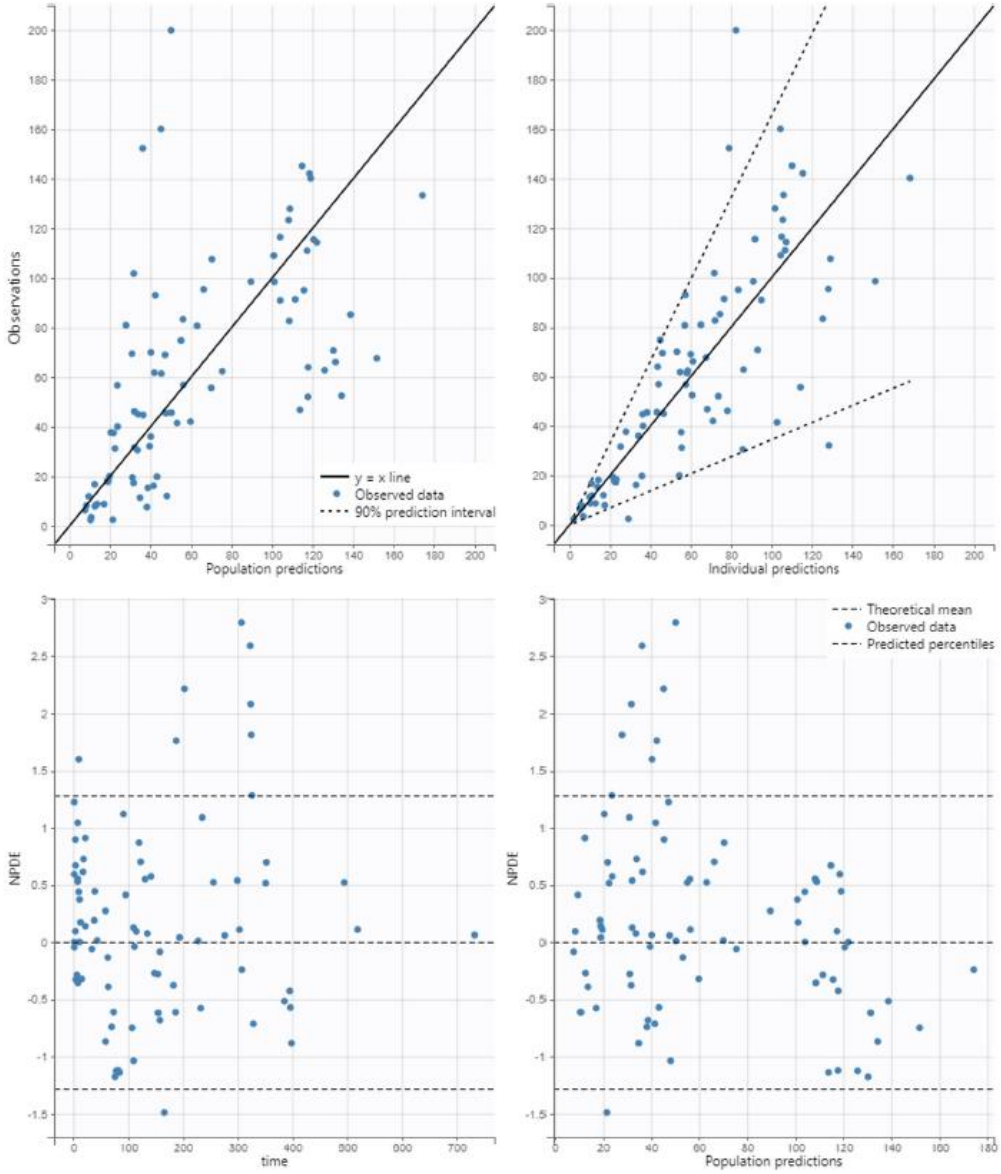


FIG 2 Goodness-of-fit plots for the final cefazolin population model. The *continuous black line* stands for the $y = x$ line (top) and the *dashed black lines* stand for the 90% prediction interval of cefazolin total plasma concentrations in mg/L (top), the $y = 0$ line and predicted percentiles of normalized prediction distribution error (NPDE) (bottom). *Observations* stands for cefazolin concentrations in mg/L. *Population predictions* and *individual predictions* stand for population and individual predicted cefazolin concentrations in mg/L.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first population PK model of cefazolin in children undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure. This is a potentially major advance that could improve the management of children in situations that are always critical and for which clinicians were previously uncertain due to the absence of a reliable recommendation. Our model underlines a significant BSV and describes the effects of BW and of the DMSA on cefazolin PK parameters.

No recent data exists on cefazolin PK in children undergoing maintenance hemodialysis. As expected, CL was much lower than that observed in normo-renal children (25, 26, 47, 48). Interestingly, it was also similar to non-renal interdialytic cefazolin clearance observed by Schmitz et al. in pediatric and adult patients receiving cefazolin in a perioperative prophylaxis setting (48). Our interdialytic cefazolin half-life was almost

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

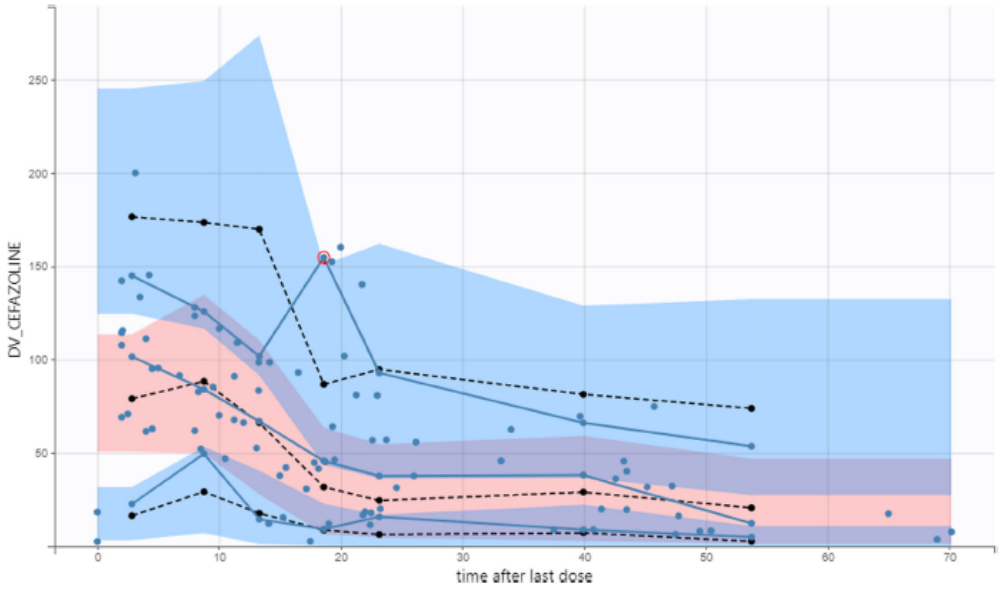


FIG 3 Prediction-corrected visual predictive check, total cefazolin plasma concentration versus time after last dose. *Solid and dashed lines* depict the 5th, 50th, and 95th percentiles of observed and predicted concentrations, respectively. The *blue* and *light-red areas* represent the corresponding 90th confidence intervals of the predictions. *Blue circles* are observations, total cefazolin plasma concentrations, in mg/L; time is in hours (h).

twice as high as that observed in adults (49, 50) and children undergoing maintenance hemodialysis in historical papers (38, 39).

In our cohort, the cefazolin Vd was within a very large range observed in normorenal children (26, 47, 51) and slightly higher than that observed in adults undergoing hemodialysis (21, 50). No comparative data were available for children undergoing maintenance hemodialysis.

Cefazolin CLdial was very close, and cefazolin dialysis half-life was slightly higher to those observed in adults and children undergoing maintenance hemodialysis (21, 39, 49, 50, 52). We implemented DMSA as 85% of BSA in our dosing regimen simulations as it is close to the middle of the recommended range, which is 75–100% of BSA (53–55), and as it is the recommended coefficient used to initiate dialysis in our center. In the event that a different coefficient is used for DMSA, CLdial would change proportionally and dosing regimen would have to be adjusted accordingly, particularly the post-dialysis dose.

As previously shown in prophylactic use (25, 47, 51) and in the only recent PK study on curative use of cefazolin in critically ill children (26), BW was the main covariate. Even if we were not able to estimate precisely the residual GFR of our patients, we found, as previous studies (25, 26, 47, 51), some clues of its importance in cefazolin PK. Interestingly, patient 4 had undergone a bilateral nephrectomy, which allowed us to observe and quantify a significant non-renal interdialytic clearance of cefazolin.

Although the patients' GFR could not be precisely calculated at the time of the study, all had been on maintenance hemodialysis for several months and had their GFR estimated at various times prior to their staphylococcal infection. All were below 15 mL/min/1.73 m^2 (=0.9 L/h/1.73 m^2), the usual threshold below which it is recommended to consider starting dialysis (56). Surprisingly, our data showed that CL still had a great importance even in this population of children who were all undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure with low GFR and who were most often only categorized as "dialyzed" in dosing recommendations.

We chose to aim for the recommended target concentrations in critically ill patients because of the great vulnerability of our population due to their dependence on dialysis, the precariousness of their vascular access, and their susceptibility to severe infections (2–4, 57).

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

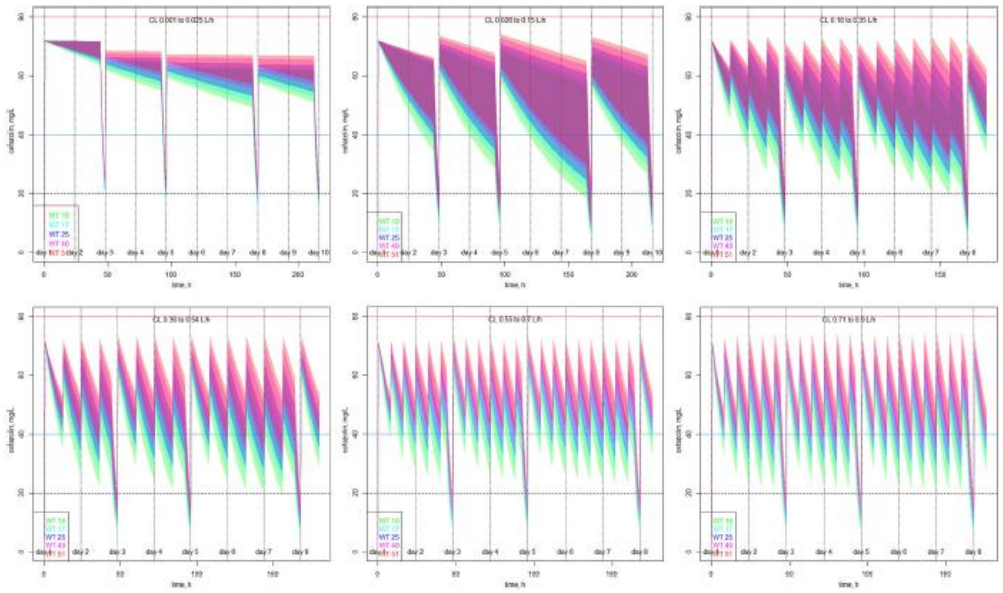


FIG 4 Simulations of dosing regimens based on three dialysis sessions per week (days 3, 5 and 8), for children weighing 10–51 kg and for each of the six intervals of residual elimination clearance, to optimize the time spent within the targeted concentration range 20–80 mg/L.

Although it has been reduced using the weight-based allometric approach, the BSV on CL remained large. As illustrated in Tables S1 and S2, the only way to achieve an acceptable proportion of cefazolin concentration-time courses within the target was to simulate different dosing regimens for different ranges of CL. For the 40–80 mg/L range, it was necessary to consider different BW ranges within each CL range, and yet the target attainment was not optimal. Making a priori dosing regimen recommendations would therefore have been too imprecise, especially since patients' cefazolin residual elimination clearance (CL) is not available in clinical settings. Accordingly, this highlights the inappropriateness of current dosing recommendations (58) as well as the urgent need for therapeutic drug monitoring (TDM). Indeed, TDM, which consists of measuring the patients' plasma concentration of cefazolin, is the only way to accurately determine each patient's individual CL, as well as to take into account each patient's specificities (27) that cannot be precisely anticipated a priori, such as protein binding change because of serum albumin concentration variation, fluctuating Vd due to kidney failure, to dialysis sessions, frequent denutrition, sarcopenia, and so on.

As expected, DMSA was found to affect CLdial in our model, as previously reported (27, 28).

Despite the strong binding of cefazolin (around 80%) to albumin and the relatively wide range of serum albumin levels in our patients, the addition of this parameter did not improve the model, nor did the use of FFM instead of total BW. This is likely due to a lack of power linked to the small number of patients in our population.

Our study has limitations. The low number of patients is one that was expected as maintenance hemodialysis is rare in children, and MSSA infections are fortunately also rare in children undergoing maintenance hemodialysis. By the way, no patient on maintenance hemodialysis has had a MSSA infection since January 2020 in our center. We minimized as much as possible this limitation by having a significant number of samples from each patient and centralized single laboratory cefazolin assay. The observations from patient 4 are not perfectly described by the model (Fig. 1). This was expected since patient 4 is an extreme case. He is the patient who had undergone a bilateral nephrectomy and was therefore anephric. His individual clearance of cefazolin was very low (0.0073 L/h), almost five times lower than the second lowest cefazolin residual clearance. This patient was very difficult to dialyze, and his hemodynamic

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

tolerance to dialysis sessions was very poor. Another limitation is our inability to describe the association between cefazolin plasma concentration and clinical or bacteriological outcomes. This is due to the small size of our cohort and to the fact that maintenance hemodialysis patients are often treated on an outpatient basis, preventing the collection of detailed accurate clinical and bacteriological data. No MIC was available either. We minimized the impact of this unavailability by simulating dosing regimens for both EUCAST's ECOFF for *Staphylococcus aureus* and another relevant MIC threshold value.

However, our study improved the knowledge on cefazolin PK in the specific population of children undergoing maintenance hemodialysis for kidney failure, showing a high BSV and the inappropriateness of currently used dosing regimen, highlighting the impact of BW and DMSA on PK parameters, and the unexpected importance of CL, even when low, on cefazolin plasma concentration and therefore on dosing regimens (57).

Conclusion

To optimize cefazolin exposure in children on maintenance hemodialysis for kidney failure, dosing regimen needs to be individualized according to BW, DMSA, and CL. Due to the persistence of a large unexplained BSV on CL that substantially affects cefazolin concentrations, proposing accurate dosing regimens a priori appears difficult. Therefore, the optimal dosing scheme should be individually determined using TDM.

ACKNOWLEDGMENTS

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. This research received no funding.

Conceptualization: R.B., S.U., F.F., M.O., S.B., J.-M.T., and N.B. Data curation: R.B., S.U., F.F., M.O., S.B., J.-M.T., and N.B. Formal analysis: R.B., S.U., F.F., D.H., S.B., and N.B. Funding acquisition: Not applicable. Investigation: R.B., S.U., S.K., F.F., M.O., M.T., O.B., A.B., D.H., S.B., J.-M.T., and N.B. Methodology: R.B., S.U., F.F., M.O., S.B., J.-M.T., and N.B. Project administration: R.B., M.O., and J.-M.T. Resources: R.B., J.-M.T., and N.B. Software: R.B., S.U., F.F., S.B., and N.B. Supervision: R.B., S.U., F.F., J.-M.T., and N.B. Validation: R.B., S.U., F.F., S.B., and N.B. Visualization: R.B., S.U., F.F., S.B., and N.B. Writing—original draft: R.B. and S.U. Writing—review and editing: R.B., S.U., S.K., F.F., M.O., M.T., O.B., A.B., D.H., S.B., J.-M.T., and N.B.

AUTHOR AFFILIATIONS

[1]Université Paris Cité, INSERM, Pharmacologie et Evaluations des Thérapeutiques chez l'Enfant et la Femme Enceinte, Paris, France
[2]Centre d'Investigation Clinique 1419, Inserm, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
[3]Service de Néphrologie Pédiatrique, AP-HPH, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
[4]Unité de Recherche Clinique Necker Cochin, AP-HP, Hôpital Tarnier, Paris, France
[5]Unité de Réanimation et Surveillance Continue Pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
[6]Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, UMR1137 IAME, Paris, France
[7]Unité de Réanimation, AP-HP, Hôpital Bichât Claude-Bernard, Paris, France
[8]Université Paris Cité, INSERM, U1163 Institut Imagine, Paris, France
[9]Département de Pharmacologie, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

AUTHOR ORCIDs

Romain Berthaud http://orcid.org/0000-0003-0165-7947
Déborah Hirt http://orcid.org/0000-0002-9898-2609

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Romain Berthaud, Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review and editing | Saoussen Krid, Investigation, Writing – review and editing | Agathe Béranger, Investigation, Writing – review and editing | Jean-Marc Tréluyer, Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Writing – review and editing.

ETHICS APPROVAL

This study was approved by the local Ethics committee. Written information was given and consent was obtained from children and holderholders of parental authority prior to any procedure for sample collection and data analysis.

ADDITIONAL FILES

The following material is available online.

Supplemental Material

Supplemental material (AAC00451-25-S0001.docx). Tables S1 and S2.

REFERENCES

1. Decroix MO, Zini R, Chaumeil JC, Tillement JP. 1988. Cefazolin serum protein binding and its inhibition by bilirubin, fatty acids and other drugs. Biochem Pharmacol 37:2807–2814. https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90044-5
2. Sarnak MJ, Jaber BL. 2000. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int 58:1758–1764. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x
3. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, Diez JA, Carrero JJ, Couchoud C, Dekker FW, Finne P, Fouque D, Heaf JG, Hoitsma A, Leivestad T, de Meester J, Metcalfe W, Palsson R, Postorino M, Ravani P, Vanholder R, Wallner M, Wanner C, Groothoff JW, Jager KJ. 2015. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. Nephrol Dial Transplant 30:1028–1037. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv007
4. Chong CH, Au EH, Davies CE, Jaure A, Howell M, Lim WH, Craig JC, Teixeira-Pinto A, Wong G. 2023. Long-term trends in infection-related mortality in adults treated with maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 82:597–607. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.03.018
5. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. 1998. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 9:869–876. https://doi.org/10.1681/ASN.V95869
6. Danese MD, Griffiths RI, Dylan M, Yu HT, Dubois R, Nissenson AR. 2006. Mortality differences among organisms causing septicemia in hemodialysis patients. Hemodialysis International 10:56–62. https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.01175.x
7. Sinclair MR, Souli M, Ruffin F, Park LP, Dagher M, Eichenberger EM, Maskarinec SA, Thaden JT, Mohnasky M, Wyatt CM, Fowler VG. 2022. *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving maintenance hemodialysis: trends in clinical characteristics and outcomes. Am J Kidney Dis 79:393–403. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.018
8. Nguyen DB, Shugart A, Lines C, Shah AB, Edwards J, Pollock D, Sievert D, Patel PR. 2017. National healthcare safety network (NHSN) dialysis event surveillance report for 2014. Clin J Am Soc Nephrol 12:1139–1146. https://doi.org/10.2215/CJN.11411116
9. Vandecasteele SJ, Boelaert JR, De Vriese AS. 2009. *Staphylococcus aureus* infections in hemodialysis: what a nephrologist should know. Clin J Am Soc Nephrol 4:1388–1400. https://doi.org/10.2215/CJN.01590309
10. Lentino JR, Baddour LM, Wray M, Wong ES, Yu VL. 2000. *Staphylococcus aureus* and other bacteremias in hemodialyis patients: antibiotic therapy and surgical removal of access site. Infection 28:355–360. https://doi.org/10.1007/s150100070005
11. Cassat JE, Thomsen I. 2021. *Staphylococcus aureus* infections in children. Curr Opin Infect Dis 34:510–518. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000752
12. Paglialonga F, Esposito S, Edefonti A, Principi N. 2004. Catheter-related infections in children treated with hemodialysis. Pediatr Nephrol 19:1324–1333. https://doi.org/10.1007/s00467-004-1596-8
13. Borzych-Duzalka D, Shroff R, Ariceta G, Yap YC, Paglialonga F, Xu H, Kang HG, Thumfart J, Aysun KB, Stefanidis CJ, Fila M, Sever L, Vondrak K, Szabo AJ, Szczepanska M, Ranchin B, Holtta T, Zaloszyc A, Bilge I, Warady BA, Schaefer F, Schmitt CP. 2019. Vascular access choice, complications, and outcomes in children on maintenance hemodialysis: findings from the international pediatric hemodialysis network (IPHN) registry. Am J Kidney Dis 74:193–202. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.02.014
14. Oestergaard LB, Schmiegelow MDS, Bruun NE, Skov R, Andersen PS, Larsen AR, Gerds TA, Dahl A, Petersen A, Lauridsen TK, Nygaard U, Torp-Pedersen C. 2018. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children aged 5-18 years-risk factors in the new millennium. J Pediatr 203:108–115. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.093
15. Ruebner RL, De Souza HG, Richardson T, Bedri B, Marsenic O, Iorember F, Warejko JK, Warady BA, Neu AM. 2022. Epidemiology and risk factors for hemodialysis access-associated infections in children: a prospective cohort study from the SCOPE collaborative. Am J Kidney Dis 80:186–195. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.008
16. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, Thom KA, Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN. 2011. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. BMC Infect Dis 11:279. https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-279
17. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, Dawson JD, Jiang L, Goto M, Schweizer ML. 2015. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. Clin Infect Dis 61:361–367. https://doi.org/10.1093/cid/civ308
18. Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. 2016. Comparative effectiveness of β-lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. Ann Clin Microbiol Antimicrob 15:27. https://doi.org/10.1186/s12941-016-0143-3
19. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, Chu VH, Joyce MJ, Reller LB, Corey GR, Fowler VG. 2007. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 44:190–196. https://doi.org/10.1086/510386
20. Chan KE, Warren HS, Thadhani RI, Steele DJR, Hymes JL, Maddux FW, Hakim RM. 2012. Prevalence and outcomes of antimicrobial treatment for *Staphylococcus aureus* bacteremia in outpatients with ESRD. J Am Soc Nephrol 23:1551–1559. https://doi.org/10.1681/ASN.2012010050
21. Fogel MA, Nussbaum PB, Feintzeig ID, Hunt WA, Gavin JP, Kim RC. 1998. Cefazolin in chronic hemodialysis patients: a safe, effective alternative to vancomycin. Am J Kidney Dis 32:401–409. https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740155
22. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, Hagel S, Pletz MW. 2019. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Clin Microbiol Infect 25:818–827. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.010
23. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJA, Sherertz RJ, Warren DK. 2009. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 49:1–45. https://doi.org/10.1086/599376
24. Himebauch AS, Sankar WN, Flynn JM, Sisko MT, Moorthy GS, Gerber JS, Zuppa AF, Fox E, Dormans JP, Kilbaugh TJ. 2016. Skeletal muscle and plasma concentrations of cefazolin during complex paediatric spinal surgery † †This Article is accompanied by editorial Aew147. Br J Anaesth 117:87–94. https://doi.org/10.1093/bja/aew032
25. De Cock PAJG, Mulla H, Desmet S, De Somer F, McWhinney BC, Ungerer JPJ, Moerman A, Commeyne S, Vande Walle J, Francois K, Van Hasselt JGC, De Paepe P. 2016. Population pharmacokinetics of cefazolin before, during and after cardiopulmonary bypass to optimize dosing regimens for children undergoing cardiac surgery. J Antimicrob Chemother 496:dkw496. https://doi.org/10.1093/jac/dkw496
26. Salvador E, Oualha M, Bille E, Beranger A, Moulin F, Benaboud S, Boujaafar S, Gana I, Urien S, Zheng Y, Toubiana J, Briand C, Bustarret O, Geslain G, Renolleau S, Treluyer JM, Hirt D. 2021. Population pharmacokinetics of cefazolin in critically ill children infected with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 27:413–419. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.022
27. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. 2018. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: application to rational design of dosing regimens. Clin J Am Soc Nephrol 13:1254–1263. https://doi.org/10.2215/CJN.05150418
28. Madhavan T, Yaremchuk K, Levin N, Fisher E, Cox F, Burch K, Haas E, Pohlod D, Quinn EL. 1975. Effects of renal failure and dialysis on cefazolin pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 8:63–66. https://doi.org/10.1128/AAC.8.1.63
29. Welling PG, Craig WA, Gordon AL, Kunin CM. 1974. Pharmacokinetics of cefazolin in normal and uremic subjects. Clin Pharmacol Ther 15:344–353. https://doi.org/10.1002/cpt1974154344
30. Craig WA, Welling PG, Jackson TC, Kunin CM. 1973. Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. J Infect Dis 128:Suppl: https://doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_2.s347
31. Bechtel TP, Slaughter RL, Moore TD. 1980. Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin. Am J Hosp Pharm 37:271–273. https://doi.org/10.1159/000184077
32. Josse S, Godin M, Fillastre JP. 1987. Cefazolin-induced encephalopathy in a uraemic patient. Nephron 45:72–72. https://doi.org/10.1159/000184077
33. Ortiz A, Martin-Llonch N, Garron MP, Alberola ML, Caramelo C, Ortiz-Gonzalez A. 1991. Cefazolin-induced encephalopathy in Uremic patients. Clin Infect Dis 13:772–773. https://doi.org/10.1093/clinids/13.4.772
34. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. 2017. Neurological adverse effects attributable to β-lactam antibiotics: a literature review. Drug Saf 40:1171–1198. https://doi.org/10.1007/s40264-017-0578-2
35. Schwankhaus JD, Masucci EF, Kurtzke JF. 1985. Cefazolin-induced encephalopathy in a uremic patient. Ann Neurol 17:211–211. https://doi.org/10.1002/ana.410170221
36. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaitre F, Garnier M. 2019. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Crit Care 23:104. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9
37. Craig CP, Rifkin SI. 1976. Pharmacokinetics and hemodialyzability of cefazolin in uremic patients. Clin Pharmacol Ther 19:825–829. https://doi.org/10.1002/cpt1976196825
38. Hiner LB, Baluarte HJ, Polinsky MS, Gruskin AB. 1980. Cefazolin in children with renal insufficiency. J Pediatr 96:335–339. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80842-0
39. Brogard JM, Pinget M, Brandt C, Lavillaureix J. 1977. Pharmacokinetics of cefazolin in patients with renal failure; special reference to hemodialysis. J Clin Pharmacol 17:225–230. https://doi.org/10.1177/009127007701700406
40. McCloskey RV, Forland MF, Sweeney MJ, Lawrence DN. 1973. Hemodialysis of cefazolin. J Infect Dis 128:S358–S360. https://doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_2.s358
41. Marx MA, Frye RF, Matzke GR, Golper TA. 1998. Cefazolin as empiric therapy in hemodialysis-related infections: efficacy and blood concentrations. Am J Kidney Dis 32:410–414. https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740156
42. McCune JS, Bemer MJ, Barrett JS, Scott Baker K, Gamis AS, Holford NHG. 2014. Busulfan in infant to adult hematopoietic cell transplant recipients: a population pharmacokinetic model for initial and Bayesian dose personalization. Clin Cancer Res 20:754–763. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1960
43. Schuster C, Sterz S, Teupser D, Brügel M, Vogeser M, Paal M. 2018. Multiplex therapeutic drug monitoring by isotope-dilution HPLC-MS/MS of antibiotics in critical illnesses. J Vis Exp 138:58148. https://doi.org/10.3791/58148
44. Fauchet F, Treluyer JM, Illamola SM, Pressiat C, Lui G, Valade E, Mandelbrot L, Lechedanec J, Delmas S, Blanche S, Warszawski J, Urien S, Tubiana R, Hirt D. 2015. Population approach to analyze the pharmacokinetics of free and total lopinavir in HIV-infected pregnant women and consequences for dose adjustment. Antimicrob Agents Chemother 59:5727–5735. https://doi.org/10.1128/AAC.00863-15
45. Anderson BJ, Holford NHG. 2008. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 48:303–332. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094708
46. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. 2011. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. AAPS J 13:143–151. https://doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z
47. Cies JJ, Moore WS, Parker J, Stevens R, Al-Qaqaa Y, Enache A, Chopra A. 2019. Pharmacokinetics of cefazolin delivery via the cardiopulmonary bypass circuit priming solution in infants and children. J Antimicrob Chemother 74:1342–1347. https://doi.org/10.1093/jac/dky574
48. Schmitz ML, Rubino CM, Onufrak NJ, Martinez DV, Licursi D, Karpf A, Cetnarowski W. 2021. Pharmacokinetics and optimal dose selection of cefazolin for surgical prophylaxis of pediatric patients. J Clin Pharmacol 61:666–676. https://doi.org/10.1002/jcph.1785
49. Sowinski KM, Mueller BA, Grabe DW, Manley HJ, Frye RF, Bailie GR, Marx MA. 2001. Cefazolin dialytic clearance by high-efficiency and high-flux hemodialyzers. Am J Kidney Dis 37:766–776. https://doi.org/10.1016/s0272-6386(01)80126-8
50. Palmer K, Walker S, Richardson R, Jassal SV, Battistella M. 2019. Pharmacokinetic study of cefazolin in short daily hemodialysis. Ann Pharmacother 53:348–356. https://doi.org/10.1177/1060028018809695
51. Ingrande J, Gutierrez K, Lemmens HJ, Verma A, Nicolau DP, Sutherland CA, Ramamoorthy C. 2019. Pharmacokinetics of Cefazolin and Vancomycin in infants undergoing open-heart surgery with Cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 128:935–943. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003876
52. Maynor LM, Carl DE, Matzke GR, Gehr TWB, Farthing C, Farthing D, Brophy DF. 2008. An *in vivo - in vitro* study of Cefepime and Cefazolin dialytic clearance during high - flux hemodialysis. Pharmacotherapy 28:977–983. https://doi.org/10.1592/phco.28.8.977
53. Cho H. 2020. Pediatric Hemodialysis. Child Kidney Dis 24:69–74. https://doi.org/10.3339/jkspn.2020.24.2.69
54. Chanchlani R, Young C, Farooq A, Sanger S, Sethi S, Chakraborty R, Tibrewal A, Raina R. 2021. Evolution and change in paradigm of hemodialysis in children: a systematic review. Pediatr Nephrol 36:1255–1271. https://doi.org/10.1007/s00467-020-04821-y
55. Ahn YH. 2023. Optimal hemodialysis treatment for pediatric kidney failure patients. Clin Exp Pediatr 66:125–126. https://doi.org/10.3345/cep.2022.01431

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

56. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, Herrington WG, Hill G, Inker LA, Kazancıoğlu R, et al. 2024. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney disease. Kidney Int 105:S117–S314. https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018
57. Rivaud C, Oualha M, Salvador E, Bille E, Callot D, Béranger A, Bournaud LF, Rouillon S, Toubiana J, Benaboud S, Renolleau S, Treluyer JM, Hirt D, de Cacqueray N. 2025. Improving cefazolin exposure in critically ill children using a population pharmacokinetic model. Br J Clin Pharmacol 91:981–988. https://doi.org/10.1111/bcp.16224
58. 2024. Résumé Des Caractéristiques Du Produit - CEFAZOLINE VIATRIS 1 g, Poudre Pour Solution Injectable (IM-IV) - Base de Données Publique Des Médicaments. Available from: https://base donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61242331&typedoc=R

Downloaded from https://journals.asm.org/journal/aac on 30 October 2025 by 62.23.28.50.

Table S1 Impact of cefazolin residual elimination clearance on simulated dosing regimen based on three dialysis sessions per week for children weighing 10 to 51 kilograms, and proportion of time spent within the targeted concentration range 20-80 mg/L (pharmacological target for MICs ≤ 1mg/L) over a whole week.

CL, L/h	Administration frequency	Dosing regimen for each day, mg/kg								Time within the target, %
		Monday (D)	Tuesday	Wednesday (D)	Thursday	Friday (D)	Saturday	Sunday	Monday (D)	
0.001-0.025	/48h*	15.0	0	9.0	0	9.0	0	0	9.0	99.5
0.026-0.15	/48h*	15.0	0	10.5	0	10.5	0	0	10.5	97.1
0.16-0.35	/12h	15.0 / 2.1	2.1 / 2.1	10.2 / 2.1	2.1 / 2.1	10.2 / 2.1	2.1 / 2.1	2.1 / 2.1	10.2 / 2.1	97.2
0.36-0.54	/12h	15.0 / 4.2	4.2 / 4.2	11.4 / 4.2	4.2 / 4.2	11.4 / 4.2	4.2 / 4.2	4.2 / 4.2	11.4 / 4.2	96.8
0.55-0.7	/8h	15.0 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2	11.4 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2	11.4 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2	11.4 / 4.2 / 4.2	97.3
0.71-0.9	/8h	15.0 / 5.4 / 5.4	5.4 / 5.4 / 5.4	11.7 / 5.4 / 5.4	5.4 / 5.4 / 5.4	11.7 / 5.4 / 5.4	5.4 / 5.4 / 5.4	5.4 / 5.4 / 5.4	11.7 / 5.4 / 5.4	97.0

MICs, minimum inhibitory concentrations; CL, cefazolin residual elimination clearance; (D), dialysis session; *except on Sundays, resulting in a 72-hours interval between Fridays and Mondays dialyses.

Table S2 Impact of body weight and cefazolin residual elimination clearance on simulated dosing regimen based on three dialysis sessions per week for children weighing 10 to 51 kg, and proportion of time spent within the targeted concentration range 40-80 mg/L (pharmacological target for MICs ≤ 2mg/L) over a whole week.

BW, kg	CL, L/h	Admin. frequency	Dosing regimen for each day, mg/kg								Time within the target, %
			Monday (D)	Tuesday	Wednesday (D)	Thursday	Friday (D)	Saturday	Sunday	Monday (D)	
10-12	0.001-0.025	/48h*	15.0	0	9.0	0	9.0	0	0	9.0	94.6
	0.026-0.15	/12h	15.0 / 0.4	0.4 / 0.4	11.0 / 0.4	0.4 / 0.4	11.0 / 0.4	0.4 / 0.4	0.4 / 0.4	11.0 / 0.4	81.3
	0.16-0.35	/8h	15.0 / 1.9 / 1.9	1.9 / 1.9 / 1.9	11.4 / 1.9 / 1.9	1.9 / 1.9 / 1.9	11.4 / 1.9 / 1.9	1.9 / 1.9 / 1.9	1.9 / 1.9 / 1.9	11.4 / 1.9 / 1.9	76.3
	0.36-0.54	/6h	15.0 / 3.3 / 3.3 / 3.3	3.3 / 3.3 / 3.3 / 3.3	11.7 / 3.3 / 3.3 / 3.3	3.3 / 3.3 / 3.3 / 3.3	11.7 / 3.3 / 3.3 / 3.3	3.3 / 3.3 / 3.3 / 3.3	3.3 / 3.3 / 3.3 / 3.3	11.7 / 3.3 / 3.3 / 3.3	93.0
	0.55-0.7	/6h	15.0 / 4.8 / 4.8 / 4.8	4.8 / 4.8 / 4.8 / 4.8	12.0 / 4.8 / 4.8 / 4.8	4.8 / 4.8 / 4.8 / 4.8	12.0 / 4.8 / 4.8 / 4.8	4.8 / 4.8 / 4.8 / 4.8	4.8 / 4.8 / 4.8 / 4.8	12.0 / 4.8 / 4.8 / 4.8	94.4
	0.71-0.9	/4h	15.0 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	12.0 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	12.0 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	12.0 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2 / 4.2	95.1
13-17	0.001-0.025	/48h*	15.0	0	9.0	0	9.0	0	0	9.0	94.7
	0.026-0.15	/12h	15.0 / 0.4	0.4 / 0.4	10.8 / 0.4	0.4 / 0.4	10.8 / 0.4	0.4 / 0.4	0.4 / 0.4	10.8 / 0.4	83.9
	0.16-0.35	/8h	15.0 / 1.8 / 1.8	1.8 / 1.8 / 1.8	11.1 / 1.8 / 1.8	1.8 / 1.8 / 1.8	11.1 / 1.8 / 1.8	1.8 / 1.8 / 1.8	1.8 / 1.8 / 1.8	11.1 / 1.8 / 1.8	79.0
	0.36-0.54	/6h	15.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	11.7 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	11.7 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	11.7 / 3.0 / 3.0 / 3.0	92.8
	0.55-0.7	/6h	15.0 / 4.5 / 4.5 / 4.5	4.5 / 4.5 / 4.5 / 4.5	12.3 / 4.5 / 4.5 / 4.5	4.5 / 4.5 / 4.5 / 4.5	12.3 / 4.5 / 4.5 / 4.5	4.5 / 4.5 / 4.5 / 4.5	4.5 / 4.5 / 4.5 / 4.5	12.3 / 4.5 / 4.5 / 4.5	94.7
	0.71-0.9	/4h	15.0 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	11.7 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	11.7 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	11.7 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9 / 3.9	95.2
18-24	0.001-0.025	/48h*	15.0	0	9.0	0	9.0	0	0	9.0	94.9
	0.026-0.15	/12h	15.0 / 0.4	0.4 / 0.4	10.5 / 0.4	0.4 / 0.4	10.5 / 0.4	0.4 / 0.4	0.4 / 0.4	10.5 / 0.4	86.4
	0.16-0.35	/8h	15.0 / 1.6 / 1.6	1.6 / 1.6 / 1.6	11.2 / 1.6 / 1.6	1.6 / 1.6 / 1.6	11.2 / 1.6 / 1.6	1.6 / 1.6 / 1.6	1.6 / 1.6 / 1.6	11.2 / 1.6 / 1.6	80.5
	0.36-0.54	/6h	15.0 / 2.8 / 2.8 / 2.8	2.8 / 2.8 / 2.8 / 2.8	11.4 / 2.8 / 2.8 / 2.8	2.8 / 2.8 / 2.8 / 2.8	11.4 / 2.8 / 2.8 / 2.8	2.8 / 2.8 / 2.8 / 2.8	2.8 / 2.8 / 2.8 / 2.8	11.4 / 2.8 / 2.8 / 2.8	93.8
	0.55-0.7	/6h	15.0 / 4.0 / 4.0 / 4.0	4.0 / 4.0 / 4.0 / 4.0	11.7 / 4.0 / 4.0 / 4.0	4.0 / 4.0 / 4.0 / 4.0	11.7 / 4.0 / 4.0 / 4.0	4.0 / 4.0 / 4.0 / 4.0	4.0 / 4.0 / 4.0 / 4.0	11.7 / 4.0 / 4.0 / 4.0	94.5
	0.71-0.9	/4h	15.0 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	11.7 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	11.7 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	11.7 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	95.2
25-39	0.001-0.025	/48h*	15.0	0	9.0	0	9.0	0	0	9.0	95.1
	0.026-0.15	/12h	15.0 / 0.3	0.3 / 0.3	10.5 / 0.3	0.3 / 0.3	10.5 / 0.3	0.3 / 0.3	0.3 / 0.3	10.5 / 0.3	87.7
	0.16-0.35	/8h	15.0 / 1.5 / 1.5	1.5 / 1.5 / 1.5	10.5 / 1.5 / 1.5	1.5 / 1.5 / 1.5	10.5 / 1.5 / 1.5	1.5 / 1.5 / 1.5	1.5 / 1.5 / 1.5	10.5 / 1.5 / 1.5	83.4
	0.36-0.54	/6h	15.0 / 2.5 / 2.5 / 2.5	2.5 / 2.5 / 2.5 / 2.5	11.2 / 2.5 / 2.5 / 2.5	2.5 / 2.5 / 2.5 / 2.5	11.2 / 2.5 / 2.5 / 2.5	2.5 / 2.5 / 2.5 / 2.5	2.5 / 2.5 / 2.5 / 2.5	11.2 / 2.5 / 2.5 / 2.5	93.7
	0.55-0.7	/6h	15.0 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	11.2 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	11.2 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	3.6 / 3.6 / 3.6 / 3.6	11.2 / 3.6 / 3.6 / 3.6	94.4
	0.71-0.9	/4h	15.0 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	11.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	11.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	11.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2 / 3.2	95.2
40-51	0.001-0.025	/48h*	15.0	0	9.0	0	9.0	0	0	9.0	95.5
	0.026-0.15	/12h	15.0 / 0.3	0.3 / 0.3	10.0 / 0.3	0.3 / 0.3	10.0 / 0.3	0.3 / 0.3	0.3 / 0.3	10.0 / 0.3	89.2
	0.16-0.35	/8h	15.0 / 1.4 / 1.4	1.4 / 1.4 / 1.4	10.2 / 1.4 / 1.4	1.4 / 1.4 / 1.4	10.2 / 1.4 / 1.4	1.4 / 1.4 / 1.4	1.4 / 1.4 / 1.4	10.2 / 1.4 / 1.4	86.4
	0.36-0.54	/6h	15.0 / 2.4 / 2.4 / 2.4	2.4 / 2.4 / 2.4 / 2.4	10.3 / 2.4 / 2.4 / 2.4	2.4 / 2.4 / 2.4 / 2.4	10.3 / 2.4 / 2.4 / 2.4	2.4 / 2.4 / 2.4 / 2.4	2.4 / 2.4 / 2.4 / 2.4	10.3 / 2.4 / 2.4 / 2.4	94.9
	0.55-0.7	/6h	15.0 / 3.4 / 3.4 / 3.4	3.4 / 3.4 / 3.4 / 3.4	11.1 / 3.4 / 3.4 / 3.4	3.4 / 3.4 / 3.4 / 3.4	11.1 / 3.4 / 3.4 / 3.4	3.4 / 3.4 / 3.4 / 3.4	3.4 / 3.4 / 3.4 / 3.4	11.1 / 3.4 / 3.4 / 3.4	95.0
	0.71-0.9	/4h	15.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	10.9 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	10.9 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	10.9 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0 / 3.0	95.4

Admin, administration; MICs, minimum inhibitory concentrations; BW, body weight; CL, residual elimination clearance; (D), dialysis session; *except on Sundays, resulting in a 72-hours interval between Fridays and Mondays dialyses.

V. Pharmacocinétique de population de la pipéracilline chez l'enfant en insuffisance rénale

V.A. Pipéracilline

V. A. 1. Caractéristiques de la molécule

La pipéracilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines appartenant à la sous-famille des pénicillines semi-synthétiques à large spectre (uréidopénicillines). Développée à la fin des années 1970 dans une démarche d'élargissement du spectre d'activité antibactérienne des carboxypénicillines notamment contre *Pseudomonas aeruginosa* et certaines entérobactéries, elle est sensible à l'hydrolyse par les bêta-lactamases, raison pour laquelle elle est souvent administrée en association au tazobactam, un inhibiteur de bêta-lactamases. La pipéracilline est une petit molécule dont le poids moléculaire seule est de 517,55 Daltons, contre 817,9 Daltons pour l'association pipéracilline/tazobactam (127,169). Le tazobactam et la pipéracilline sont tous deux hautement hydrophiles et hydrosolubles, avec des valeurs de pKa de 2,1 et 4,14, respectivement (169). Ainsi, le tazobactam est ionisé dans les tissus et les fluides corporels, sauf dans les conditions acides de l'estomac. La pipéracilline est un acide légèrement plus faible, mais elle est principalement présente sous forme anionique aux pH physiologiques (169).

V. A. 2. Pharmacodynamique

La pipéracilline est une bêta-lactamine appartenant à la famille des uréidopénicillines. Elle agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par liaison irréversible aux protéines liant la pénicilline (PBP, *Penicillin-Binding Proteins*), qui catalysent les dernières étapes de la réticulation du peptidoglycane. Cette inhibition affaiblit la paroi bactérienne et conduit à la lyse osmotique et à la mort bactérienne (170,171).

Comme les autres bêta-lactamines, la pipéracilline a un effet bactéricide temps-dépendant (170,171). Son efficacité dépend du temps pendant lequel la concentration libre (non liée aux protéines) reste au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T>CMI) du pathogène.

Comme pour la céfazoline et les autres bêta-lactamines, il est maintenant reconnu que la réponse clinique à la pipéracilline est améliorée lorsque la concentration libre est 4 à 8 fois supérieure à la CMI et cela 100% du temps ($fT \geq 4\text{-}8 \times CMI = 100\%$) (132,136,172).

Le tazobactam présente une bonne activité inhibitrice contre les bêta-lactamases plasmidiques, les pénicillinases staphylococciques et les bêta-lactamases chromosomiques de type 2e (173,174).

L'association pipéracilline/tazobactam présente une bonne activité in vitro contre les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et les staphylocoques à coagulase négative eux-aussi lorsqu'ils sont sensibles à la méticilline.
Elle est également active contre *Streptococcus pyogenes*, les souches de *Streptococcus pneumoniae* sensibles à la pénicilline, la plupart des souches d'*Enterococcus faecalis*, de nombreuses entérobactéries, notamment *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Enterobacter spp*., ou encore *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* et *Pseudomonas aeruginosa* (173,174).
Les souches d'*Enterococcus faecium et de Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* sont en général résistantes à l'association pipéracilline/tazobactam.
La pipéracilline/tazobactam est hautement active contre les anaérobies, notamment les *Bacteroides spp.* (en particulier *B. fragilis*), ainsi que contre les *Clostridium spp.* (173,174).

Du fait de son large spectre d'activité antibactérienne, l'association pipéracilline/tazobactam est fréquemment utilisée chez les patients en réanimation (175–177), souvent de manière probabiliste/empirique, qu'ils soient adultes (178,179) ou enfants (180,181).

V. A. 3. Pharmacocinétique

La pipéracilline n'est pas absorbée par le tractus gastro-intestinal et n'est pas significativement métabolisée (127,169). Elle est administrée par voie parentérale, le plus souvent intraveineuse, parfois intramusculaire. Administrés par voie intramusculaire, la biodisponibilité de la pipéracilline est de 71% et celle du tazobactam de 84%. La pipéracilline est faiblement liée aux protéines plasmatiques (16-30%) (127,169). Sa distribution tissulaire est plutôt bonne hormis dans le tissu adipeux. L'hydrophilie et la grande hydrosolubilité de la pipéracilline se traduisent par un petit volume de distribution (0,24 L/kg) (12-20L) et une élimination presque exclusivement rénale sous forme inchangée par filtration glomérulaire mais également par sécrétion tubulaire (127,169). Son excrétion biliaire est faible (<5%) (127,169). Sa demi-vie moyenne est de 36 à 72 minutes (le plus souvent 50-60 minutes) (127,169).
Son petit poids moléculaire, son hydrophilie et son petit volume de distribution en font une molécule significativement dialysable.

La co-administration avec le tazobactam dans les ratio pipéracilline/tazobactam 4 :1 ou 8 :1 utilisés en clinique n'affecte pas la pharmacocinétique de la pipéracilline (169). Chez le patient, et a fortiori l'enfant, en état critique, les modifications physiologiques et les dysfonctions d'organes peuvent altérer la pharmacocinétique, entraînant notamment une augmentation du volume de distribution et une variabilité de la clairance (182,183). Ces changements peuvent aboutir à des concentrations sous-optimales de bêta-lactamines (184).

Chez l'enfant, huit études ont rapporté les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline (185–188), avec ou sans ajout de l'inhibiteur de bêta-lactamase tazobactam (91,186–192).
Au total, 296 patients ont été inclus dans ces huit études, avec un âge médian compris entre 0,8 et 12 ans, et des âges s'échelonnant de 0,1 à 18 ans.
Les patients présentant une insuffisance rénale ont été largement exclus des analyses, une seule étude incluant un patient ayant un débit de filtration glomérulaire abaissé. (191).

Les volumes de distribution de la pipéracilline rapportés variaient de 0,24 à 0,65 L/kg. La clairance de la pipéracilline variait de 0,18 à 0,34 L/kg/h.
Les patients de la cohorte présentant la clairance de la pipéracilline la plus faible avaient toutefois un débit de filtration glomérulaire estimé (par la créatinine sérique) médian particulièrement élevé, de 142 mL/min/1,73 m² (191).

Sept des huit études ont utilisé une approche pharmacocinétique de population, et les données ont été mieux décrites par un modèle à deux compartiments dans cinq d'entre elles (186–188,190,192).

Dans deux autres, un modèle mono-compartimental décrivait mieux les données, possiblement en raison de l'utilisation d'un temps de perfusion prolongé (189) ou du manque d'échantillons pendant la phase de distribution (191).

Six des sept modèles incluaient le poids corporel comme covariable influençant le volume de distribution et/ou la clairance de la pipéracilline. Cies et al. n'ont pas rapporté avoir identifié des covariables dans leur étude de 2014 (190).

Les autres covariables incluses dans les modèles finaux de ces études étaient :
- l'âge post-menstruel (= âge gestationnel à la naissance + âge postnatal), avec un coefficient de maturation (192),
- le débit de filtration estimé par la formule de Schwartz 1987 comme covariable pour la clairance de la pipéracilline (191) et le score PELOD-2 pour le volume de distribution (191),
- La co-administration de furosémide (187).

Nichols et al. ont inclus le sexe comme covariable pour la clairance du tazobactam dans leur modèle final (189).

D'autres covariables ont été testées mais non retenues dans les modèles finaux, telles que le débit de filtration glomérulaire basé sur la cystatine C ou sur la clairance estimé (par diverses formules) ou mesurée de la créatinine, les scores PRISM, le motif d'hospitalisation et certaines co-médications.

Le Tableau 2, non exhaustif, résume quelques études pharmacocinétiques de la pipéracilline chez l'adulte et l'enfant avec ou sans insuffisance rénale.

Une seule étude (193) concernait l’enfant avec un débit de filtration glomérulaire bas mais il s’agit d’une étude réalisée chez des nouveau-nés et nourrissons de moins de 2 mois de vie, âges auxquels le débit de filtration glomérulaire est physiologiquement plus bas (89).

Tableau 2. Etudes pharmacocinétiques de la pipéracilline chez l'adulte et l'enfant avec ou sans insuffisance rénale.

Référence	Type d'étude pharmacocinétique	Réa.	DFG	Covariables identifiées	Clairance	Volume de distribution	Âge (années)	Patients / dosages (n)
Adultes								
Martínez-Casanova et al. (194)	Population 2 compartiments	Oui	60-180 mL/min/1,73m² Trois quarts des patients >86 mL/min/1,73m²	DFG estimé (CKD-EPI)	12 L/h	Central : 20,7 L Périph. : 62,4 L	Q1 : 50 Q3 : 72	106 / 218
Merino-Bohórquez et al. (195)	Population 1 compartiment	Non	>45 mL/min	DFG estimé (Cockroft-Gault)	3,5 L/h	30,68 L	48 à 86	27 / 102
Klastrup et al. (196)	Population 1 compartiment	Oui	<30 à >130 mL/min	DFG estimé (Cockroft-Gault) (avec séparation CL rénale/non rénale)	3,57, 9,52 et 15,5 L/h pour DFG 30, 80 et 130 mL/min	35,8 L	Q1 : 58 Q3 : 73	78 / 196
Dhaese et al. (197)	Population 1 compartiment	Oui	Moyen : 123 mL/min/1,73m² Ecart-type : 67,6 mL/min/1,73m²	DFG estimé (Cockroft-Gault)	8,38 (+/- 9,91) L/h	25,54 +/- 3,65 L	Moyen : 60 Ecart type : 14,4	110 / 271
Enfants à fonction rénale normale								
Béranger et al. (191)	Population 1 compartiment	Oui	Normal et augmenté	Poids (allométrie) DFG estimé (Schwartz 1987) PELOD-2	0,18 L/h/kg	0,35 L/kg	0,1-18	50 / 132
Thibault et al. (187)	Population 2 compartiments	41%	Normal ou augmenté (exclusion des insuff. rénales ≥stade 2). Créatinine sérique 21-69µmol/L	Poids (allométrie) Co-administration de furosémide	0,34 L/h/kg	Central 0,33 L/kg Périph. : 0,32 L/kg	0,2 à 6,3 (84% ≥0,5)	79 / 174

Référence	Type d'étude pharmacocinétique	Réa.	DFG	Covariables identifiées	Clairance	Volume de distribution	Âge (années)	Patients / dosages (n)
Thorsted et al. (188)	Population 2 compartiments	Non	87 à 425,8 mL/min/1,73m²	Poids (allométrie)	0,22 L/h/kg	Central : 0,23 L/kg Périph. : 0,05 L/kg	1-18	43 / 482
De Cock et al. (192)	Population 2 compartiments	Oui	ND, probablement normal Créatinine sérique <15 à 48 µmol/L	Poids (allométrie) Age post-menstruel Fonction de maturation	0,29 L/h/kg	Central : 0,13 (+/-0,009) L/kg Périph. : 0,11 (+/- 0,008) L/kg	0,17-15	47 / 317
Nichols et al. (189)	Population 1 compartiment	Oui	≥ 86 mL/min/1,73m²	Poids (sans allométrie)	0,22 (+/-0,7) L/h/kg	0,43 (+/-0,16) L/kg	1-13	12 / 72
Cies et al. (186)	Population 2 compartiments	Non	Un patient : 74 mL/min/1,73m² Les autres : 81 à 236 mL/min/1,73m²	Poids (sans allométrie)	0,204 (+/- 0,076) L/h/kg	Central : 0,199 (+/- 0,107) L/kg	3-10	21 / 62
Cies et al. (190)	Population 2 compartiments	Oui	ND	Non	0,299 (+/- 0,128) L/h/kg	0,511 (+/- 0,366) L/kg	0,75-6	13 / 31
Enfants en insuffisance rénale sans dialyse								
Li et al. (193)	Population 2 compartiments	Oui	1,8 à 30,6 mL/min	Poids (sans allométrie) Âge post-natal	Médiane : 0,133 L/kg/h	Central : 0,742 L Périph. : 0,269 L	<2 mois	71 / 207

CL, clairance ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; Q1, 1er quartile ; Q3, 3ème quartile ; Réa, réanimation ; Périph., périphérique.

V.B. Modélisation

V. B. 1. Objectifs

La pharmacocinétique de la pipéracilline a été largement décrite chez l'adulte.
Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, la pharmacocinétique varie considérablement tout au long de l'enfance entraînant une variabilité importante susceptible de retentir sur les concentrations plasmatiques des antibiotiques (87,89,91).

Chez l'enfant sans insuffisance rénale, les schémas posologiques peinent à assurer l'atteinte de la cible pharmacologique, que ce soit en réanimation (91,191), ou non (198).

Comme discuté précédemment, l'insuffisance rénale augmente fortement la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques, a fortiori pour les médicaments à élimination rénale quasi-exclusive. Cette variabilité s'ajoute à celle, déjà grande, générée par les effets de la maturation des organes et de la croissance inhérents à l'enfance, pouvant conduire à un sous- ou surdosage responsable respectivement d'une inefficacité thérapeutique et de l'émergence de résistances bactériennes, ou, d'une toxicité, qu'elle soit neurologique (136,199,200), hématologique (201) ou rénale lorsqu'elle est associée à la vancomycine (200) y compris chez l'enfant (202).

Par ailleurs, le recours à la pipéracilline, que ce soit seule mais surtout associée au tazobactam, est fréquemment nécessaire dans des situations critiques dans lesquelles une antibiothérapie probabiliste/empirique doit être débutée. Ces situations critiques, souvent chez des patients en réanimation, sont associées à une incidence élevée d'insuffisance rénale (203) qui complexifie la prescription chez des patients déjà exposés aux variations physiologiques et pharmacocinétiques liés à leur état critique (182–184).

C'est dans ce contexte qu'il nous a paru utile de tenter d'optimiser l'utilisation de la pipéracilline chez l'enfant en insuffisance rénale en en explorant et en tentant d'en expliquer la variabilité inter- et intra-individuelle par une approche de pharmacocinétique de population. Comme pour la céfazoline, ce modèle sera ensuite utiliser pour simuler des schémas posologiques individualisés en fonction des covariables qui auront été identifiées comme expliquant la variabilité.

V. B. 2. Méthodes

V. B. 2. a. Patients

Les enfants (<18 ans) ayant reçu de la pipéracilline, seule ou en association au tazobactam, par voie intraveineuse et ayant eu un épisode d'insuffisance rénale ont été inclus dans le service de Réanimation pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, en France. Etaient exclus les patients ayant été dialysés.

Les caractéristiques cliniques de base suivantes ont été recueillies : poids (BW), taille, âge, sexe, pathologie ou cause de l'insuffisance rénale, motif de prescription de la pipéracilline, type d'infection, existence d'un sepsis sévère ou d'une état de choc septique, le score de dysfonction d'organe (204), scores de *sévérité Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD)-1 et 2 (205), schéma posologique, concentration sérique d'albumine, de créatinine, d'urée, de protéine C-réactive, d'aspartate aminotranférase (ASAT), d'alanine amino-transférase (ALAT) et de bilirubine.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était estimé par la formule simplifiée publiée par Schwartz et al. en 2009 (Schwartz 2009) (206) :

$$DFGe_{Sch2009} = \frac{36{,}5 \times T}{SCr}$$

où :
$DFGe_{Sch2009}$ = débit de filtration glomérulaire exprimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009,
T = taille en cm,
SCr = créatinine sérique en µmol/L.

Certaines caractéristiques, potentielles covariables importantes, sont parfois manquantes. Dans cette étude consacrée à la pipéracilline, c'était le cas de la taille de certains patients. Cela est explicable par le fait que les patients ont été inclus dans un service de réanimation pédiatrique. Leur état critique a pu rendre la mesure de la taille complexe ou impossible dans certains cas. Or la taille était une covariable potentielle intéressante dans la mesure où il s'agit d'un caractéristique anthropométrique de base mais aussi car elle est un paramètre nécessaire à l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule simplifiée de Schwartz 2009.

Afin de pouvoir inclure ces patients dans l'analyse, la taille a été prédite à partir de deux paramètres logiquement corrélés à la taille : le poids et l'âge. Une régression linéaire, incluant des puissances des prédicteurs « poids » et « âge », a été conduite pour estimer la taille dans notre échantillon (lorsqu'elle n'était pas disponible) :

$$y = y_0 + a_1 \times A + a_2 \times A^2 + a_3 \times A^3 + \cdots + p_1 \times P + p_2 \times P^2 + p_3 \times P^3 \ldots etc$$

où :
y = taille prédite,
y_0 = taille à l'origine,
A et P = âge et poids à la puissance 1 ou 2 ou 3,
$y_0, a_1, a_2, a_3, \dots, p_1, p_2, p_3$ = paramètres estimés qui permettent ensuite de déterminer les tailles manquantes.

Durant l'analyse, les termes non significativement différents de zéro ont été supprimés.

Le modèle final intégrant l'âge et le poids permettait de prédire la taille avec une corrélation prédits-observés de 0.984 pour un total de 361 observations. La fonction suivante a donc été utilisée pour déterminer la taille lorsque la valeur était manquante:

$$Taille = 34.89 + 1.99 \times Age + 4.757 \times Poids - 0.0905 \times Poids^2 + 0.000603 \times Poids^3$$

La taille est exprimée en centimètres, l'âge en années et le poids en kg.

V. B. 2. b. Design de l'étude

Conformément au protocole local, la pipéracilline/tazobactam (4g/0,5g, poudre, Mylan™, France) ou la pipéracilline seule (4g, poudre, Panpharma™, France) étaient diluées dans une solution de glucose à 5% (Freeflex™, Fresenius Kabi, France) afin d'obtenir des solutions standards à 36/4,5 mg/mL ou 80 mg/mL, respectivement.

La pipéracilline/tazobactam ou la pipéracilline étaient prescrites selon le protocole local, dans la majorité des cas à la dose de 75/9,375 mg/kg ou 75 mg/kg, respectivement, et étaient administrées par perfusion intraveineuse intermittente sur 30 à 60 minutes toutes les 6, 8 ou 12 heures, ou en perfusion continue, à l'aide d'une seringue électronique programmable (Orchestra™ DPS, Fresenius Kabi)
Le schéma posologique et les intervalles d'administration étaient définis selon l'expérience locale et pouvaient être ajustés au cours du traitement, à la discrétion du clinicien prescripteur, en collaboration avec un pharmacologue. La survenue d'effets indésirables était suivie quotidiennement par l'équipe de pharmacovigilance.

Les échantillons sanguins (1 mL, prélevés sur tubes héparinés) étaient collectés au cours des examens biologiques de routine dans le cadre de la prise en charge clinique des patients, quel que soit le délai écoulé depuis la perfusion. Ces échantillons étaient centrifugés (4000g, 5 min) afin d'obtenir le plasma, lequel était ensuite conservé à -80 °C jusqu'à l'analyse.

V. B. 2. c. Dosage

Les concentrations de pipéracilline ont été quantifiées par chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détection ultraviolette, à l'aide d'un système chromatographique (Thermo Scientific™ Dionex™ UltiMate 3000™).
Cent microlitres d'échantillon plasmatique étaient mélangés à 400 µL d'acétonitrile, en utilisant la 3-O-acétyl-thymidine comme étalon interne.

Après centrifugation à 14 000 rpm pendant 10 minutes, le surnageant était mélangé à 200 µL de tampon formiate d'ammonium (100 mM, pH 4,8) et 1400 µL de dichlorométhane, puis centrifugé à nouveau à 4000 rpm pendant 10 minutes.
Un volume de 20 µL du surnageant était ensuite injecté dans le système chromatographique.

La séparation était réalisée sur une colonne Kinetex™ C18 (5 µm, 150 × 4,6 mm ; Phenomenex, Le Pecq, Cedex, France), avec une phase mobile composée d'un tampon formiate d'ammonium (50 mM, pH 3,8 ajusté à l'acide formique) et de méthanol, à un débit de 1 mL/min. La température de la colonne était maintenue à 26 °C, et les longueurs d'onde de détection étaient fixées à 258 nm pour la pipéracilline et pour l'étalon interne.

La méthode a été validée selon les recommandations de la FDA (US Food and Drug Administration) pour la validation des méthodes bioanalytiques (207). La limite inférieure de quantification était de 2,5 mg/mL, et les coefficients de variation, ainsi que les biais intra- et inter-série, étaient tous inférieurs à 10%.
Le taux de créatinine sérique a été déterminé par méthode enzymatique.

V. B. 2. d. Modélisation pharmacocinétique de population

Les concentrations de pipéracilline ont été analysées par modélisation non linéaire à effets mixtes avec le logiciel Monolix, version 2023R1 (http://lixoft.com) comme décrit dans la partie III (cf. partie III.A.)
Les paramètres ont été estimés par maximum de vraisemblance, à l'aide de l'algorithme SAEM (cf. partie III.B.1.)

Des modèles à un ou deux compartiments avec élimination d'ordre un ont été testés. Les paramètres étudiés étaient CL, Vd, respectivement la clairance et le volume de distribution. La variabilité interindividuelle a été modélisée selon une distribution exponentielle, et différents modèles d'erreur (additif, proportionnel, combiné) ont été testés pour décrire la variabilité résiduelle.

Les covariables dont il était prévu de tester l'effet sur les paramètres pharmacocinétiques incluaient le poids (BW), le taille, l'âge, le sexe, l'existence ou non d'un sepsis sévère ou d'une état de choc septique, le score de dysfonction d'organe,

scores de sévérité PELOD-1 et PELOD-2, la concentration sérique d'albumine, de créatinine, d'urée et de protéine C-réactive, ainsi que le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009 (206).

Cependant, certaines de ces données n'étaient pas disponibles pour certains patients, ni récupérables dans un délai acceptable. Il s'agissait notamment des scores de gravité ou de dysfonction d'organes qui requièrent le recueil, avec appréciation médicale, de plusieurs critères nécessitant la consultation méticuleuse des dossiers médicaux.
De même, pour certains patients, les données concernant les schémas thérapeutiques (variablement horaire d'administration, dose administrée, durée de la perfusion, nombre de doses reçues antérieurement…) étaient imprécises nécessitant d'approfondir minutieusement leur recueil pour garantir la fiabilité de la base de données.

Il a donc été décidé de n'inclure dans l'analyse pharmacocinétique initiale, qu'une partie des patients (environ 30% de l'ensemble des patients disponibles) pour lesquelles les données pharmacologiques ont pu être vérifiées et sont donc fiables.
De même, il a été décidé de ne tester, dans ce premier modèle de population préliminaire que les covariables estimées les plus importantes, disponibles pour tous les patients et vérifiées pour chacun d'eux. Ces covariables étaient le poids, l'âge, la taille, la créatinine sérique, le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009 (206).

Les covariables catégorielles et continues ont été évaluées selon la méthode précédemment décrite (cf. partie III.A.3.).
L'effet du poids corporel a été évalué selon l'allométrie, avec β (PWR) fixé à 0,75 pour CL, et 1 pour Vd (125) (cf. partie III.A.3.c.).

Le modèle a été construit puis évalué comme décrit dans la partie III.D. Le critère d'information bayésien a servi à évaluer les modèles. Un paramètre était considéré bien estimé si son erreur relative standard était <50%. Une covariable était conservée si elle diminuait le critère d'information bayésien et réduisait la variabilité interindividuelle correspondante.

La qualité d'ajustement a été évaluée par inspection visuelle des graphiques observé versus prédit (population et individuel) et des NPDE en fonction du temps ou de la concentration prédite.

À partir du modèle final, 500 simulations de Monte Carlo par patient ont été réalisées pour générer le *visual predictive check* corrigé (pc-VPC) et vérifier la normalité de la distribution des NPDE.

Les graphiques diagnostiques et les statistiques ont été obtenus à l'aide des logiciels R et Monolix 2023R1.

V. B. 3. Résultats

V. B. 3. a. Patients

Un total de 142 dosages plasmatiques de pipéracilline provenant de 33 patients étaient disponibles pour l'analyse. Aucune concentration n'était inférieure à la limite de quantification.
Tous les dosages de pipéraciline étaient issus de patients recevant de la pipéracilline associée à du tazobactam.

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques initiales des patients.

Caractéristique	**Paramètres**	**Valeur**
Nombre de patients	n	33
Âge (années)	Médiane (Min-Max)	2,67 (0,10-18)
Sexe masculin	n (%)	17 (51,5%)
Poids (kg)	Médiane (Min-Max)	15,3 (2,6-62,6)
Taille (cm)	Médiane (Min-Max)	97,3 (45,5-168)
Créatinine sérique (µmol/L)	Médiane (Min-Max)	52 (10-330)
DFG selon Schwartz 2009 (mL/min/1,73m²)	Médiane (Min-Max)	84,2 (10,2-250)

V. B. 3. b. Modèle de pharmacocinétique de population

Les données étaient mieux décrites par un modèle mono-compartimental avec une élimination d'ordre un. Les paramètres pharmacocinétiques retenus étaient la clairance (CL) et le volume de distribution (Vd).

La variabilité inter-individuelle (distribution log-normale) a été estimée pour la CL et le Vd, tandis que la variabilité résiduelle a été décrite à l'aide d'un modèle combiné (distribution normale, proportionnelle et additive).

L'application de l'allométrie basée sur le poids corporel a permis de réduire le critère d'information bayésien de 11 unités et a réduit la variabilité interindividuelle sur la clairance et le volume de distribution. L'ajout du débit de filtration glomérulaire, estimé par la formule simplifiée de Schwartz 2009, comme covariable améliorait le modèle, induisant une réduction du critère d'information bayésien de 19 unités supplémentaires.

L'inclusion de l'âge et de la taille comme covariables n'améliorait pas le modèle. La concentration de créatinine sérique réduisait le critère d'information bayésien mais dans une mesure légèrement moindre que le débit de filtration glomérulaire estimé selon Schwartz 2009.

Les estimations finales des paramètres pharmacocinétiques (PK) sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Estimations des paramètres pharmacocinétiques de population finaux de la pipéracilline, standardisées pour un poids corporel de 70 kg et un DFG de 90 mL/min/1,73m².

Parameter	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)
Structural model			
CL_{pop} (L/h)	8,36	19,5	
Vd_{pop} (L)	107,2	25,8	
$\beta_{BW/CL}$ $(BW/70)^{\beta}$	0,75	fixed	
$\beta_{BW/Vd}$ $(BW/70)^{\beta}$	1	fixed	
$\beta_{eGFR/CL}$ $(eGFR/90)^{\beta}$	0,44	33,8	
Statistical model			
ωCL	0,98	17,1	17,1
ωVd	1,08	16,5	18,1
Residual variability			
a (additive) #	0,00099	$2{,}67 \times 10^{4}$	
b (proportional)	0,43	8,18	

CL_{pop}, clairance de population (en L/h) ; BW, poids (en kg) ; Vd_{pop}, volume de distribution de population (en L); eGFR, débit de filtration glomérulaire estimé par la formule simplifiée de Schwartz 2009 (en mL/min/1,73m²) ; $\beta_{BW/CL}$, exposant quantifiant l'effet du poids sur la clairance ; $\beta_{BW/Vd}$, exposant quantifiant l'effet du poids sur le volume de distribution ; $\beta_{eGFR/CL}$, exposant quantifiant l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule simplifiée de Schwartz 2009 sur la clairance ; ω, variabilité interindividuelle - racine carré de la variance interindividuelle ω^2 - sur la clairance et le volume de distribution. #, terme non significatif provisoirement retenu.

Pour chaque patient i, les équations finales sont les suivantes :

$$CL_i = 8{,}36 \times \left(\frac{BW_i}{70}\right)^{0{,}75} \times \left(\frac{eGFR_i}{90}\right)^{0{,}44}$$

$$Vd_i = 107{,}2 \times \left(\frac{BW_i}{70}\right)$$

V. B. 3. c. Evaluation et validation du modèle

Les graphiques d'ajustement du modèle (*goodness-of-fit plots*) sont présentés dans les Figures 23, 24, et 25 qui représentent respectivement les concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions de population, en fonction des prédictions individuelles et les erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) en fonction des concentrations prédites.

Chacune de ces figures comporte trois graphiques. Le graphique de gauche représente le modèle de base, celui au milieu représente le modèle de base auquel est appliqué l'allométrie et le graphique de droite représente le modèle de base incluant l'allométrie et auquel a été ajouté l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule simplifiée de Schwartz 2009.

Le *prediction-corrected visual predictive check* du modèle final est présenté dans la Figure 26.

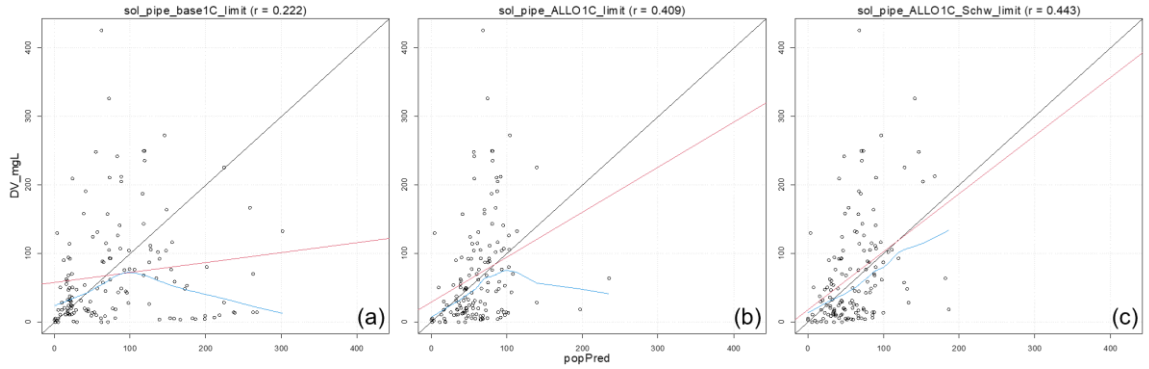


Figure 23. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions de population. Comparaison entre (a) le modèle de base ; (b) le modèle de base avec application de l'allométrie et (c) le modèle avec application de l'allométrie et ajout de l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009. Les droites rouge et noire représentent respectivement la droite de régression et la droite identité. La ligne bleue représente une courbe *spline*.

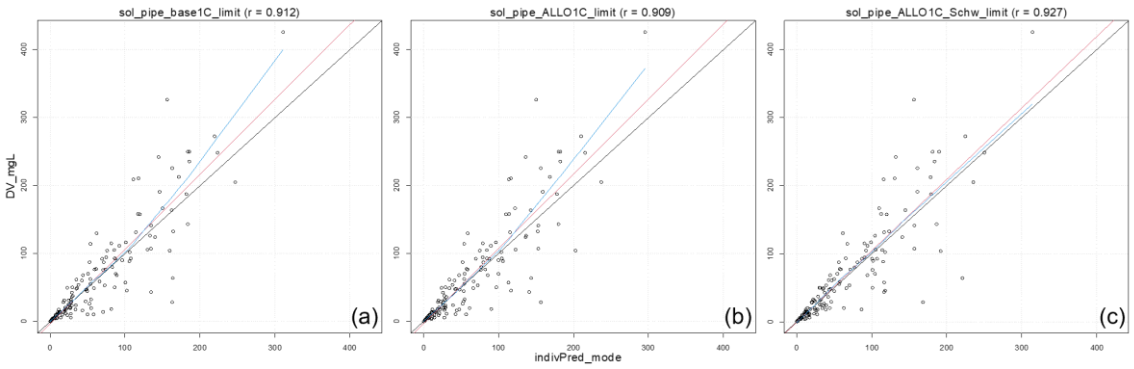


Figure 24. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions individuelles. Comparaison entre (a) le modèle de base ; (b) le modèle de base avec application de l'allométrie et (c) le modèle avec application de l'allométrie et ajout de l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009. Les droites rouge et noire représentent respectivement la droite de régression et la droite identité. La ligne bleue représente une courbe *spline*.

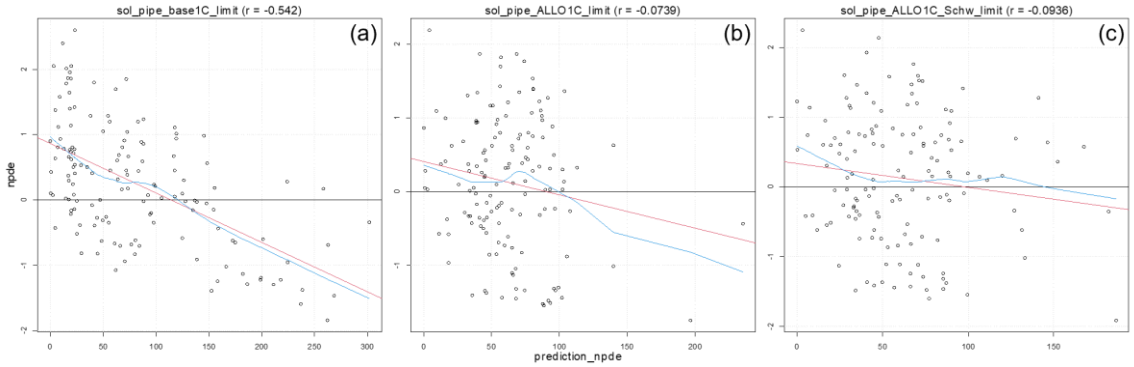


Figure 25. Erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE = *Normalized Prediction Distribution Errors*) observées en fonction des concentrations prédites. Comparaison entre (a) le modèle de base ; (b) le modèle de base avec application de l'allométrie et (c) le modèle avec application de l'allométrie et ajout de l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009. Les droites rouge et noire représentent respectivement la droite de régression et la droite y=0. La ligne bleue représente une courbe *spline*.

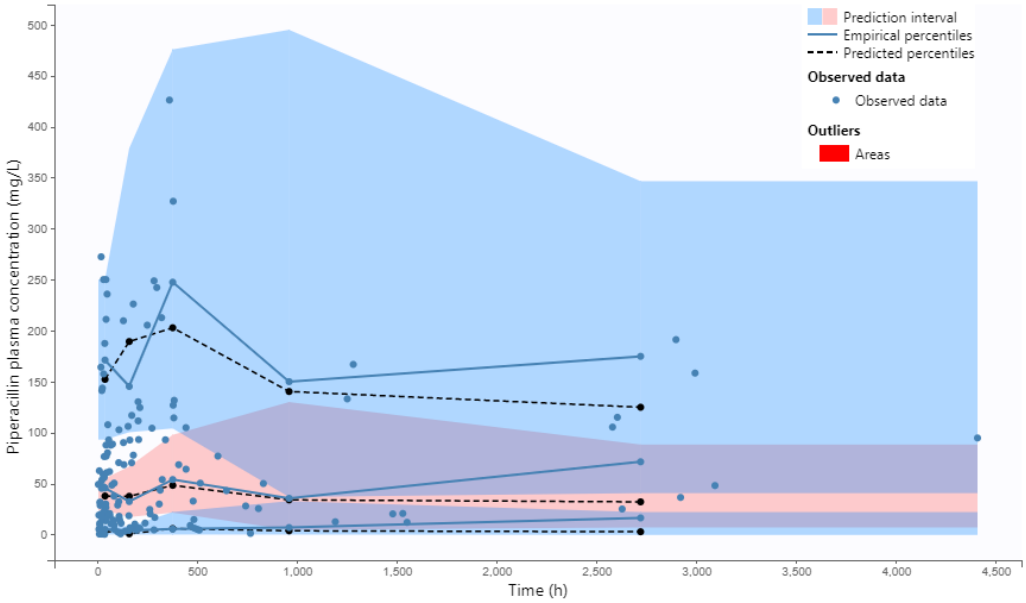


Figure 26. *Prediction-corrected visual predictive check* (pc-VPC) représentant la concentration plasmatique de pipéracilline en fonction du temps. Les lignes pleines et pointillées correspondent respectivement aux 5ème, 50ème et 95ème percentiles des concentrations observées et prédites. Les zones bleue et rouge clair indiquent les intervalles de confiance à 90 % des prédictions. Les points bleus représentent les concentrations plasmatiques observées, exprimées en mg/L ; le temps est exprimé en heures (h).

L'inclusion de la créatinine sérique comme covariable à la place du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule simplifiée de Schwartz 2009 réduisant significativement et presque autant le critère d'information bayésien, les Figures 27, 28 et 29 ont également été créées pour comparer graphiquement les modèles. Elles représentent respectivement les concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions de population, en fonction des prédictions individuelles et les erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) en fonction des concentrations prédites.

Chacune de ces figures comporte trois graphiques. Le graphique de gauche représente le modèle de base, celui au milieu représente le modèle de base incluant l'allométrie et auquel a été ajouté l'effet de la créatinine sérique et le graphique de droite représente le modèle de base incluant l'allométrie et auquel a été ajouté l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule simplifiée de Schwartz 2009.

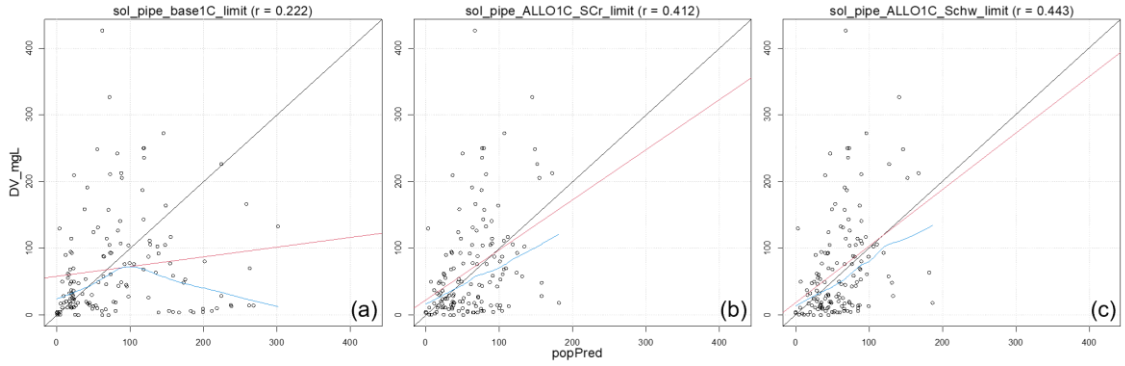


Figure 27. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions de population. Comparaison entre (a) le modèle de base ; (b) le modèle de base avec application de l'allométrie et ajout de l'effet de la créatinine sérique, et (c) le modèle de base avec application de l'allométrie et ajout de l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009. Les droites rouge et noire représentent respectivement la droite de régression et la droite identité. La ligne bleue représente une courbe *spline*.

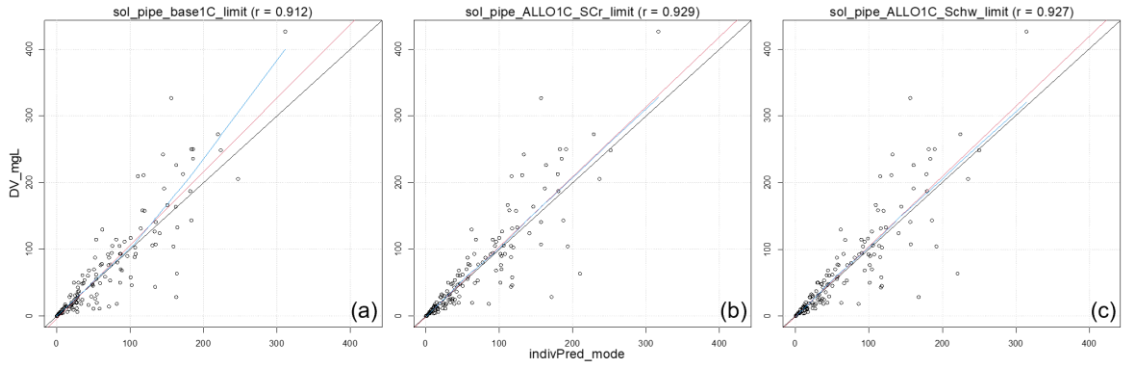


Figure 28. Concentrations de pipéracilline observées en fonction des prédictions individuelles. Comparaison entre (a) le modèle de base ; (b) le modèle de base avec application de l'allométrie et ajout de l'effet de la créatinine sérique, et (c) le modèle de base avec application de l'allométrie et ajout de l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009. Les droites rouge et noire représentent respectivement la droite de régression et la droite identité. La ligne bleue représente une courbe *spline*.

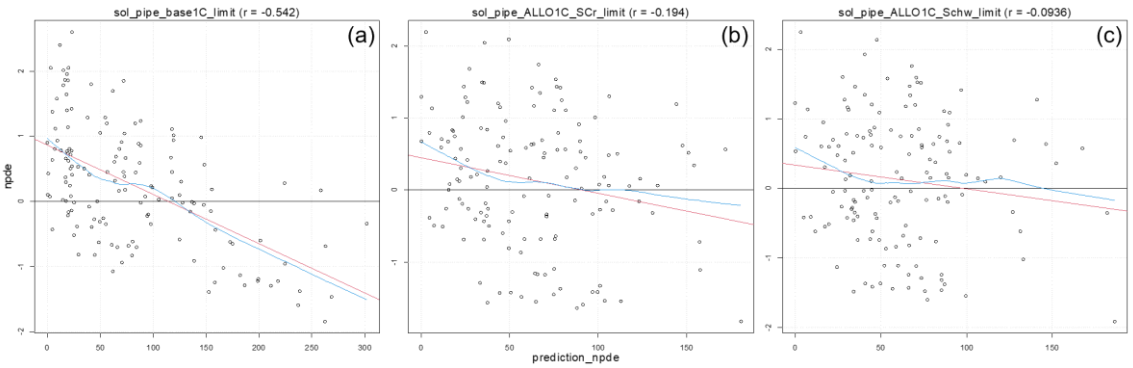


Figure 29. Erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE = *Normalized Prediction Distribution Errors*) observées en fonction des concentrations prédites. Comparaison entre (a) le modèle de base ; (b) le modèle de base avec application de l'allométrie et ajout de l'effet de la créatinine sérique, et (c) le modèle de base avec application de l'allométrie et ajout de l'effet du débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009. Les droites rouge et noire représentent respectivement la droite de régression et la droite y=0. La ligne bleue représente une courbe *spline*.

V. B. 4. Discussion

Cette étude présente la première analyse de pharmacocinétique de population de la pipéracilline chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale et non dialysé. Les données observées, qui mettent en évidence une variabilité inter-individuelle significative, ont été correctement décrites par un modèle mono-compartimental à élimination d'ordre un, dans lequel le poids (pondéré selon l'approche allométrique) et le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule simplifiée de Schwartz 2009 constituaient les principales covariables influençant la clairance et le volume de distribution. Ces déterminants sont cohérents avec les propriétés pharmacocinétiques connues de la pipéracilline, molécule hydrophile essentiellement éliminée par voie rénale.

Le volume de distribution standardisé pour un individu de 70 kg (107 L soit 1,5 L/kg) était supérieur à celui rapporté habituellement rapporté chez l'adulte (20–35 L) (195–197), suggérant une expansion du compartiment extracellulaire et une augmentation de la perméabilité capillaire, phénomènes fréquemment observés chez l'enfant en réanimation (182–184). Martínez-Casanova et al. (194) ont par ailleurs rapporté, dans leur modèle pharmacocinétique de la pipéracilline à deux compartiments, un volume de distribution périphérique de 62,4 L, qui s'ajoutait à un volume central de 20,7 L, soit un volume de distribution total de 83,1 L, plus proche de celui décrit dans notre étude. Les patients de cette étude, inclus en réanimation, étaient 106 adultes dont un quart était en insuffisance rénale (194).
La clairance de population (8,36 L/h soit 0,119 L/h/kg) était globalement inférieure à celle rapportée dans des cohortes pédiatriques à fonction rénale normale (186–192), ce qui est cohérent avec le fait que 50% des dosages de pipéracilline analysés dans

notre étude ont été recueillis dans des périodes d'insuffisance rénale et donc de débit de filtration glomérulaire abaissé.

La prise en compte du poids (selon l'allométrie) comme covariable améliorait le modèle et réduisait notablement (-25%) la variabilité inter-individuelle de la clairance, soutenant l'importance de la croissance sur la pharmacocinétique de la pipéracilline. La covariable poids (toujours selon l'allométrie) réduisait plus modestement (-8%) la variabilité interindividuelle du volume de distribution.

L'intégration du débit de filtration glomérulaire estimé comme covariable améliorait encore le modèle comme en témoigne la décroissance du critère d'information bayésien et le net affinement des prédictions (figure 23 et 24), confirmant ainsi le rôle physiologique majeur des reins dans l'élimination de la pipéracilline. L'effet du débit de filtration glomérulaire estimé sur la variabilité interindividuelle de la clairance était toutefois, et de manière surprenante, négligeable.

Nos résultats suggèrent que l'utilisation de la créatinine sérique comme covariable alternative au débit de filtration glomérulaire pourrait représenter une option pragmatique. En effet, la réduction du critère d'information bayésien obtenue avec l'intégration de la créatinine sérique seule n'était que d'une unité moindre que celle observée avec le débit de filtration glomérulaire, et les performances prédictives, bien que légèrement inférieures, restaient satisfaisantes (Figure 27, 28 et 29). La créatinine sérique présente l'avantage d'être « immédiatement » disponible en pratique clinique, contrairement i) au débit de filtration glomérulaire estimé qui nécessite une estimation secondaire dépendant de la taille (pour la formule de Schwartz), donnée parfois manquante ou imprécise chez les patients en réanimation, ou ii) au débit de filtration glomérulaire mesurée, qui requiert d'autres données telles que le débit urinaire, et la concentration urinaire de créatinine, elles aussi souvent manquantes (191). Ainsi, même si le DFG demeure la covariable la plus physiologiquement pertinente, la créatinine sérique pourrait être privilégiée pour des modèles appliqués en contexte clinique, notamment en surveillance en temps réel ou intégrée à des outils d'aide à la décision.

L'estimation de l'erreur résiduelle additive présentait une erreur relative (RSE) élevée, traduisant une incertitude sur ce paramètre. Cependant, cette faible précision s'explique par la valeur très faible de cette composante additive (0,00099), probablement négligeable devant la variabilité proportionnelle. Ce constat est fréquent dans les modèles où les concentrations observées couvrent une large gamme de valeurs, rendant la part fixe de l'erreur difficile à identifier (208,209).

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le nombre restreint de patients limite la robustesse des estimations et la puissance de détection des effets des covariables. Des imprécisions persistantes dans les données recueillies (notamment les horaires d'échantillonnage) peuvent également avoir contribué à la variabilité non

expliquée. Le jeu de données utilisé pour construire ce modèle préliminaire a volontairement été restreint aux données vérifiées. Cette restriction a été décidé lors de l'examen des données complètes qui contenaient de nombreux manques et imprécisions. Les données vérifiées utilisées sont donc aussi fiables qu'elles peuvent l'être mais il n'est pas possible d'exclure des imprécisions dans la création même de ces données. Par exemple, lorsqu'un échantillon de plasma est envoyé au laboratoire pour dosage d'un médicament, plusieurs informations doivent être précisément associées pour interpréter le dosage, comme, par exemple, l'heure de la dernière dose administrée, l'heure du prélèvement, etc. Dans une configuration de situations cliniques critiques en réanimation il est possible que des imprécisions soient introduites dans ces données. Or ces données étant instantanées, les imprécisions ne pourront pas être corrigées car il n'en existe pas d'autre source. Ce phénomène est inhérent à la pharmacocinétique de population mais il est possiblement majoré dans les situations critiques en réanimation.
D'ailleurs, malgré la sélection des patients ayant les données les plus complètes possibles pour notre étude préliminaire, certaines tailles manquaient. La prédiction des tailles manquantes par le biais un modèle intégrant l'âge et le poids a permis de pallier à cette limite. Cette prédiction s'est, au demeurant, avérée particulière fiable (corrélation prédits-observés = 0.984).

Une autre limite réside dans le fait que la fonction rénale n'a pas pu être évaluée par une mesure directe du débit de filtration glomérulaire, qui constitue le gold standard, mais uniquement estimée à partir de la créatinine, ce qui introduit une incertitude supplémentaire. Cependant, aucune méthode n'est parfaite dans les situations d'insuffisance rénale aiguë qui sont les plus fréquentes en réanimation. En effet, la mesure du débit de filtration glomérulaire est faite par la formule suivante :

$$DFG = \frac{U \times V}{P}$$

où :
DFG = débit de filtration glomérulaire en mL/min,
U = concentration urinaire de la créatinine (même unité que P),
V = débit urinaire (volume d'urine excrété par unité de temps, en mL/min),
P = concentration plasmatique de la créatinine (même unité que U).

Or le débit urinaire nécessite le recueil d'urine sur plusieurs heures consécutives ce qui est parfois un défi chez l'adulte et systématiquement une grande difficulté chez l'enfant : propreté non acquise, pertes dans les couches ou dans les protections (fréquemment utilisées en réanimation même pour les enfants ayant acquis la propreté), iatrogénie ne permettant pas de justifier un sondage vésical systématique, etc… Ces difficultés entrainent une faible reproductibilité et un risque majeur d'imprécisions.

Par ailleurs, en insuffisance rénale aiguë, la créatinine sérique n'est qu'un marqueur instantané d'une fonction rénale en constante évolution dans un sens ou dans l'autre. Ce marqueur n'est un reflet précis de la fonction rénale que pendant un bref moment autour de son prélèvement et il ne préjuge pas du sens de la cinétique (montante ou descendante) de cette fonction rénale. Qu'elle soit utilisée pour estimer le débit de filtration glomérulaire avec la formule de Schwartz ou pour mesurer le DFG avec la formule UV/P, la créatinine sérique est donc un marqueur imprécis dans les contextes aigus. Dhaese et al. rapportaient d'ailleurs, en 2018, que dans le modèle de pharmacocinétique de population de la pipéracilline qu'ils avaient construit dans une population d'adultes en réanimation, le débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation de Cockcroft-Gault présentait un meilleur ajustement global que celui dérivé du calcul basé sur les mesures de débit et de créatinine urinaire sur huit heures (197).

Enfin, la population étudiée, issue d'un centre unique, pourrait ne pas être représentative de l'ensemble des enfants en insuffisance rénale, notamment en réanimation. Ces limites justifient la poursuite du recueil multicentrique, l'ajout de patients avec un spectre plus large de fonctions rénales, et la validation externe du modèle.

Sur le plan clinique, ces résultats confirment que la clairance de la pipéracilline est étroitement liée à la fonction rénale. L'intégration du débit de filtration glomérulaire estimé comme covariable avait, étonnamment, un effet négligeable sur la variabilité interindividuelle de la clairance. Ce résultat est à mettre en perspective avec le caractère préliminaire de ce modèle. Seules les covariables les plus intuitivement et probablement significatives pour expliquer la variabilité ont été intégrées dans ce travail exploratoire. Le but était de faire la preuve de concept de la possibilité d'un modèle fiable chez l'enfant non dialysé en insuffisance rénale. Cette preuve est faite. L'extension du jeu de données par l'ajout de patients (est anticipé, au minimum, un doublement du nombre de patients) et l'évaluation de l'influence d'autres covariables sur les paramètres pharmacocinétiques est susceptible de permettre d'expliquer une plus grande part de la variabilité inter-individuelle.

À terme, ces données complétées seront combinées avec des données multicentriques générées par notre équipe chez l'enfant sans insuffisance rénale, afin de développer un modèle global plus robuste, et de définir des schémas posologiques personnalisés adaptés à un spectre étendu de fonctions rénales, par le biais de simulations de Monte Carlo. La représentativité de notre population, pour l'instant perfectible par son caractère monocentrique, en sera améliorée. Une partie du jeu de données sera également mise de côté pour réaliser une validation externe du modèle.

Si malgré l'extension du jeu de données, la variabilité interindividuelle restait élevée et empêchait la proposition de doses personnalisées a priori, le suivi thérapeutique pharmacologique pourra représenter une solution alternative sûre et pragmatique pour prendre en compte les déterminants de cette variabilité. Le modèle final sera alors

utilisé dans une configuration Bayésienne pour proposer un schéma posologique adapté aux paramètres du patients, déterminés à partir du résultat du dosage plasmatique.

VI. Discussion générale

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse illustrent la valeur ajoutée de la pharmacocinétique de population pour mieux comprendre, modéliser et prédire le devenir des médicaments chez l'enfant atteint de maladie rénale, qu'il soit dialysé ou non. Cette approche, appliquée à deux antibiotiques d'usage courant - la céfazoline et la pipéracilline - démontre sa pertinence scientifique et clinique dans un contexte où les données pédiatriques demeurent rares, hétérogènes et souvent extrapolées de l'adulte.

VI.A. La pharmacocinétique de population : un outil adapté aux contraintes et à la variabilité de la recherche pédiatrique

La réalisation d'études pharmacocinétiques chez l'enfant se heurte à de nombreuses contraintes éthiques et pratiques : volumes sanguins limités, hétérogénéité physiologique, refus parental, fragilité clinique, hospitalisations courtes, et effectifs restreints. L'approche de population, fondée sur des modèles mixtes non linéaires, permet de contourner ces difficultés en exploitant des données dites « éparses », issues de quelques prélèvements par patient, réalisés à des temps variables.

Les travaux menés dans cette thèse en sont une illustration concrète : le modèle de céfazoline a pu être établi à partir d'un nombre limité de patients pédiatriques hémodialysés, population très rare, tandis que celui de pipéracilline s'appuie sur des données cliniques recueillies en contexte d'insuffisance rénale non dialysée, situation moins rare mais souvent transitoire. Dans les deux cas, les modèles obtenus se sont révélés stables et capables de décrire fidèlement les concentrations observées. Cela confirme la robustesse méthodologique de l'approche de population, même lorsque les effectifs sont modestes et les schémas d'échantillonnage non optimaux, conditions typiques des études pédiatriques.

Au-delà de l'efficacité statistique, la pharmacocinétique de population offre un cadre intégratif permettant de combiner des sources d'information variées : données physiologiques (poids, âge, fonction rénale), covariables de traitement, paramètres du dispositif de dialyse, etc. Cette capacité à exploiter des données hétérogènes en fait une méthode particulièrement adaptée à la recherche clinique pédiatrique, où l'homogénéité est rarement atteinte.

VI.B. Compréhension des déterminants de la variabilité pharmacocinétique dans les maladies rénales

Les deux travaux réalisés mettent en évidence le rôle central de la fonction rénale comme déterminant majeur de la variabilité pharmacocinétique pour des antibiotiques éliminés principalement par voie rénale.

Dans le modèle de pipéracilline, la clairance du médicament était fortement corrélée au débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation simplifiée de Schwartz 2009, confirmant la pertinence de ce marqueur chez l'enfant non dialysé. Ce résultat renforce l'importance d'intégrer des indices de fonction rénale adaptés à l'âge et à la physiologie pédiatrique pour prédire l'exposition systémique aux antibiotiques.

Dans le cas de la céfazoline, l'approche de population a permis d'aller plus loin, en quantifiant séparément la clairance résiduelle endogène et la clairance extracorporelle induite par la séance d'hémodialyse. Une telle distinction serait pratiquement impossible dans une approche pharmacocinétique classique. Elle aurait nécessité un échantillonnage intensif et prolongé, pendant plusieurs périodes distinctes avec dialyse et sans dialyse, lors de plusieurs séances de dialyse à des temps précis avant, pendant et après la dialyse. Un processus lourd souvent impossible chez l'enfant (éthique, volumes sanguins, logistique). C'est d'ailleurs pour ces raisons que ces données n'existent pas dans la littérature. Nos résultats offrent une compréhension affinée du devenir du médicament pendant et entre les séances de dialyse, et fournissent une base quantitative pour adapter les posologies en fonction des paramètres techniques du dialyseur.

Ainsi, la pharmacocinétique de population ne se limite pas à décrire des moyennes : elle permet d'explorer la variabilité interindividuelle et de la relier à des facteurs physiopathologiques identifiables, ouvrant la voie à une médecine personnalisée fondée sur des paramètres mesurables.

Ces résultats ont également une portée prospective : le fait que la fonction rénale soit désormais clairement identifiée comme un déterminant majeur et quantifiable de la variabilité pharmacocinétique implique qu'elle devra être systématiquement intégrée dans les futurs protocoles de recueil de données pédiatriques. Or, jusqu'à présent, cette information était souvent manquante ou approximative, car elle n'avait pas d'application clinique directe. L'émergence d'outils de modélisation exploitant cette covariable confère désormais une réelle valeur à sa mesure précise. Cela représente un défi méthodologique important, notamment parce que l'estimation du débit de filtration glomérulaire chez l'enfant reste complexe : le recueil urinaire sur plusieurs heures est difficile à réaliser du fait des contraintes techniques et du faible contrôle sphinctérien chez les plus jeunes, tandis que la mesure de la taille, nécessaire au calcul du débit de filtration glomérulaire selon Schwartz 2009, est souvent manquante ou peu fiable chez les patients alités en réanimation. Ces obstacles devront stimuler

l'innovation, qu'il s'agisse de développer des outils non invasifs pour mesurer le débit urinaire (capteurs de poids dynamiques sous les poches à urine, couches intelligentes mesurant l'humidité et la fréquence des mictions, etc.), d'imaginer des dispositifs capables d'estimer fidèlement la taille d'un enfant couché, ou encore de concevoir de nouvelles approches d'évaluation de la fonction rénale basées sur l'intelligence artificielle, de nouveaux biomarqueurs ou des techniques d'imagerie fonctionnelle.

L'intelligence artificielle représente une voie prometteuse pour améliorer la caractérisation de la fonction rénale chez l'enfant. Des modèles prédictifs issus du machine learning pourraient permettre d'estimer le débit de filtration glomérulaire à partir de données cliniques, biologiques et d'imagerie multiples, tandis que des approches de vision artificielle et d'imagerie quantitative pourraient offrir des mesures automatisées et non invasives du volume rénal ou du débit urinaire. L'intelligence artificielle pourrait également pallier les limites actuelles liées à la mesure imprécise de la taille chez les patients alités, en exploitant des capteurs optiques, des outils de vision artificielle estimant la taille à partir de photographies ou de vidéos, ou encore des estimations biométriques intégrées consistant à estimer la taille à partir d'autres données biométriques (poids, âge, périmètre crânien ou thoracique, etc…) en s'appuyant sur des bases de données pédiatriques massives. À terme, ces outils pourraient alimenter les modèles pharmacocinétiques bayésiens en données actualisées et fiables, favorisant une individualisation dynamique du traitement anti-infectieux en pédiatrie.

La standardisation et l'amélioration de la mesure de la fonction rénale en pédiatrie apparaissent quoi qu'il en soit comme une étape incontournable pour renforcer la qualité des futures études de pharmacocinétiques de population et, plus généralement, pour optimiser les schémas posologiques de nombreux médicaments chez l'enfant.

VI.C. Intérêt clinique : vers une individualisation du traitement anti-infectieux

L'intérêt clinique majeur de la pharmacocinétique de population réside dans sa capacité à optimiser les schémas posologiques à partir de modèles prédictifs. Grâce aux paramètres estimés, des simulations de Monte Carlo peuvent être utilisées pour prédire la probabilité d'atteindre les cibles pharmacodynamiques selon divers profils de patients.

Dans les populations pédiatriques en insuffisance rénale, cette approche prend tout son sens : la variabilité du débit de filtration glomérulaire, la présence d'une dialyse intermittente, ou encore les différences de volume de distribution liées à l'âge ou à la composition corporelle rendent les recommandations posologiques standards peu fiables. Les modèles issus de cette thèse fournissent donc un outil scientifique pour

adapter les doses en fonction des caractéristiques individuelles, minimisant à la fois le risque d'échec thérapeutique et celui de toxicité.

Au-delà de la simulation, la modélisation bayésienne offre une perspective particulièrement prometteuse pour la mise en œuvre clinique de ces approches. Dans ce cadre, les paramètres issus du modèle de population servent de connaissances a priori, qui sont ensuite actualisées par les données individuelles du patient, apportées par une ou plusieurs mesures de concentration plasmatique ainsi que par ses valeurs de covariables. L'algorithme bayésien combine ainsi l'information « moyenne » issue du modèle avec la donnée réelle du patient pour estimer ses paramètres pharmacocinétiques individuels (clairance, volume de distribution, etc.). Ces estimations personnalisées permettent de prédire l'exposition future du patient et d'ajuster la dose de façon optimale. Cette approche, déjà utilisée dans certains logiciels de suivi thérapeutique pour certains médicaments, constitue le prolongement naturel des modèles de population : elle concrétise la translation entre la recherche pharmacocinétique et la pratique clinique quotidienne. En pédiatrie, et a fortiori en néphrologie et réanimation pédiatrique, elle pourrait jouer un rôle clé dans la sécurisation des traitements antibiotiques, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

VI.D. Apports méthodologiques et perspectives

D'un point de vue méthodologique, ces travaux soulignent la pertinence d'approches allométriques pour prendre en compte la variabilité de taille corporelle et de maturation, ainsi que l'importance d'un choix raisonné des covariables, guidé par la physiologie. Ils démontrent également la difficulté d'estimer avec précision certaines composantes du modèle, notamment l'erreur résiduelle additive, lorsque les concentrations couvrent une large gamme de valeurs, un phénomène connu en pharmacométrie.
Les modèles développés ici pourraient servir de base à des approches plus intégrées, combinant plusieurs antibiotiques ou plusieurs stades de fonction rénale. À terme, l'objectif serait de construire des modèles globaux décrivant la continuité entre l'enfant sain, l'enfant insuffisant rénal et l'enfant dialysé, permettant ainsi des simulations sur l'ensemble du spectre physiopathologique.

Les perspectives ouvertes par l'approche bayésienne s'inscrivent pleinement dans cette logique : l'utilisation de ces modèles dans des outils cliniques de dosage individualisé représenterait un progrès majeur pour la personnalisation thérapeutique. Leur déploiement nécessitera toutefois une standardisation des données d'entrée (âge, poids, débit de filtration glomérulaire) et une interface conviviale pour les cliniciens. Parallèlement, la fiabilité du débit de filtration glomérulaire devra être renforcée pour garantir la validité des ajustements bayésiens, ce qui plaide, là encore, pour l'amélioration et la systématisation de sa mesure chez l'enfant.

Ces travaux mettent également en évidence la nécessité de collaborations multicentriques pour enrichir les bases de données, améliorer la précision des estimations, et assurer la validation externe des modèles, condition essentielle à leur utilisation clinique.

Enfin, puisque tout le processus repose sur des données qui sont, pour un temps encore, créées et collectées par des humains, il apparaît fondamental de sensibiliser et de former les équipes médicales et paramédicales sur l'importance crucial de la précision des données pour les analyses pharmacocinétiques.

VI.E. Limites et défis futurs

Malgré leurs apports, ces travaux comportent certaines limites. Les effectifs restreints, inévitables dans des populations aussi spécifiques, imposent une interprétation prudente des covariables identifiées. L'absence de données pharmacodynamiques ou cliniques associées empêche également de relier directement les expositions simulées à l'efficacité ou à la toxicité observée.

De plus, la variabilité intra-individuelle, notamment liée aux changements de l'état clinique ou à l'évolution de la fonction rénale, demeure difficile à modéliser dans des études transversales. Le développement d'approches pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) de population longitudinales pourrait permettre de mieux relier exposition, réponse et tolérance chez ces enfants.

L'amélioration des outils de suivi thérapeutique, intégrant à la fois des modèles bayésiens robustes et des méthodes fiables d'estimation de la fonction rénale, constituera sans doute le principal défi des années à venir. L'articulation entre modélisation, collecte de données physiologiques et innovations techniques (imagerie, biomarqueurs, intelligence artificielle) déterminera la capacité de la pharmacologie pédiatrique à franchir une nouvelle étape vers une véritable personnalisation du traitement.

VII. Conclusion

En définitive, la pharmacocinétique de population s'impose comme une approche utile, voire essentielle, pour combler le déficit de connaissances pharmacologiques chez l'enfant atteint de pathologie rénale. Elle permet d'exploiter efficacement des données limitées, de quantifier la variabilité interindividuelle et d'identifier ses déterminants physiopathologiques, tout en fournissant un cadre scientifique pour optimiser et personnaliser les traitements.

Les deux modèles développés dans cette thèse illustrent de manière complémentaire la puissance et la flexibilité de cette approche. Au-delà de leurs apports spécifiques, ils contribuent à une meilleure compréhension du devenir des médicaments dans un contexte où la physiologie, la pathologie et les contraintes pratiques se combinent pour rendre la recherche particulièrement exigeante.

La pharmacocinétique de population constitue ainsi un pont entre la modélisation et la clinique, un outil d'aide à la décision au service d'une antibiothérapie plus sûre, plus efficace et véritablement personnalisée chez l'enfant atteint de maladie rénale.

VIII. Références bibliographiques

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. avr 2024;105(4):S117-314.

2. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int. juin 2020;97(6):1117-29.

3. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. The Lancet. oct 2017;390(10105):1888-917.

4. Crews DC, Bello AK, Saadi G, Li PKT, Garcia-Garcia G, Andreoli S, et al. Burden, access, and disparities in kidney disease. Kidney Int. févr 2019;95(2):242-8.

5. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Kidney Int. nov 2019;96(5):1048-50.

6. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ. 1 juin 2018;96(6):414-422D.

7. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. févr 2020;395(10225):709-33.

8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, éditeur. PLOS ONE. 6 juill 2016;11(7):e0158765.

9. Olié V, Cheddani L, Stengel B, Gabet A, Grave C, Blacher J, et al. Prévalence de la maladie rénale chronique en France, Esteban 2014–2016. Néphrologie Thérapeutique. déc 2021;17(7):526-31.

10. Agence de la biomédecine. Rapport annuel REIN 2023 : registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique – données 2023. [Internet]. 2025 [cité 1 nov 2025]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/fr/observatoire-de-la-maladie-renale-chronique/le-rapport-annuel-rein-2023?utm_source=chatgpt.com

11. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. The Lancet. nov 2018;392(10159):2052-90.

12. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. The Lancet. mars 2017;389(10075):1238-52.

13. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). J Ren Nutr. mars 2013;23(2):77-90.

14. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol-Ren Physiol. févr 2006;290(2):F262-72.

15. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. mars 2018;14(3):165-84.

16. Dumanski SM, Eckersten D, Piccoli GB. Reproductive Health in Chronic Kidney Disease: The Implications of Sex and Gender. Semin Nephrol. mars 2022;42(2):142-52.

17. Espi M, Koppe L, Fouque D, Thaunat O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. Toxins. 6 mai 2020;12(5):300.

18. Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. Kidney Int. avr 2017;91(4):797-807.

19. Xu H, Matsushita K, Su G, Trevisan M, Ärnlöv J, Barany P, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and the Risk of Cancer. Clin J Am Soc Nephrol. avr 2019;14(4):530-9.

20. Ishigami J, Grams ME, Chang AR, Carrero JJ, Coresh J, Matsushita K. CKD and Risk for Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis. juin 2017;69(6):752-61.

21. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. J Am Soc Nephrol. oct 2015;26(10):2504-11.

22. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int. oct 2000;58(4):1758-64.

23. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. Kidney Int. juill 2013;84(1):179-91.

24. Cardol CK, Meuleman Y, Van Middendorp H, Van Der Boog PJM, Hilbrands LB, Navis G, et al. Psychological Distress and Self-Management in CKD: A Cross-Sectional Study. Kidney Med. oct 2023;5(10):100712.

25. Pollock C, Carrero JJ, Kanda E, Ofori-Asenso R, Chen H, Garcia Sanchez JJ, et al. Baseline Characteristics of the DISCOVER CKD Prospective Cohort. Adv Ther. mars 2025;42(3):1393-418.

26. Adejumo OA, Edeki IR, Sunday Oyedepo D, Falade J, Yisau OE, Ige OO, et al. Global prevalence of depression in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2 juill 2024;37(9):2455-72.

27. Kim S, Van Zwieten A, Lorenzo J, Khalid R, Lah S, Chen K, et al. Cognitive and academic outcomes in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. nov 2022;37(11):2715-24.

28. Khalid R, Van Zwieten A, Kim S, Didsbury M, Francis A, Mctaggart S, et al. Association between socioeconomic status and academic performance in children and adolescents with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. déc 2022;37(12):3195-204.

29. Erickson KF, Zhao B, Ho V, Winkelmayer WC. Employment among Patients Starting Dialysis in the United States. Clin J Am Soc Nephrol. févr 2018;13(2):265-73.

30. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. Basu S, éditeur. PLOS Med. 6 avr 2022;19(4):e1003954.

31. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. mai 2020;16(5):269-88.

32. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. juin 2012;27(6):901-9.

33. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. Nat Rev Nephrol. sept 2014;10(9):493-503.

34. Bábíčková J, Klinkhammer BM, Buhl EM, Djudjaj S, Hoss M, Heymann F, et al. Regardless of etiology, progressive renal disease causes ultrastructural and functional alterations of peritubular capillaries. Kidney Int. janv 2017;91(1):70-85.

35. Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, Wu MS, Stafylas P, Retat L, et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. Adv Ther. oct 2023;40(10):4405-20.

36. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. Nat Rev Nephrol. juill 2024;20(7):473-85.

37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter. 2013;Suppl. 2013(3):1-150.

38. Zhao WM, Li XL, Shi R, Zhu Y, Wang ZJ, Wang XR, et al. Global, regional and national burden of CKD in children and adolescents from 1990 to 2019. Nephrol Dial Transplant. 31 juill 2024;39(8):1268-78.

39. Gluck CA, Forrest CB, Davies AG, Maltenfort M, Mcdonald JR, Mitsnefes M, et al. Evaluating Kidney Function Decline in Children with Chronic Kidney Disease Using a Multi-Institutional Electronic Health Record Database. Clin J Am Soc Nephrol. févr 2023;18(2):173-82.

40. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, Levin A, Kalyesubula R, Karam S, et al. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primer. 30 janv 2025;11(1):8.

41. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. Pediatr Nephrol. juin 2022;37(6):1215-29.

42. Ploos Van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, et al. Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. Pediatr Nephrol. mai 2018;33(5):863-71.

43. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. mars 2012;27(3):363-73.

44. Kamath N, Iyengar A, George N, Luyckx VA. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. Kidney Int Rep. oct 2019;4(10):1472-7.

45. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int. déc 2011;80(12):1258-70.

46. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. févr 2020;395(10225):709-33.

47. Haffner D, Zivicnjak M. Pubertal development in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. juin 2017;32(6):949-64.

48. Lane PH. Puberty and Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. oct 2005;12(4):372-7.

49. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C, et al. Puberté, fertilité et maladies chroniques. Arch Pédiatrie. juin 2013;20(6):673-84.

50. Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. Clin J Am Soc Nephrol. août 2011;6(8):2047-53.

51. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. J Am Soc Nephrol. févr 2016;27(2):543-50.

52. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. juill 2017;7(1):1-59.

53. Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. avr 2012;23(4):578-85.

54. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. févr 2018;33(2):227-38.

55. Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Anemia and Risk of Hospitalization in Pediatric Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. janv 2009;4(1):48-56.

56. Roumelioti ME, Wentz A, Schneider MF, Gerson AC, Hooper S, Benfield M, et al. Sleep and Fatigue Symptoms in Children and Adolescents With CKD: A Cross-sectional Analysis From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. Am J Kidney Dis. févr 2010;55(2):269-80.

57. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, Mendley SR, Hooper SR, Butler RW, et al. Health-Related Quality of Life of Children With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. Pediatrics. 1 févr 2010;125(2):e349-57.

58. Harshman LA, Johnson RJ, Matheson MB, Kogon AJ, Shinnar S, Gerson AC, et al. Academic achievement in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD cohort. Pediatr Nephrol. avr 2019;34(4):689-96.

59. Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, Gipson DS, Mendley SR, Lande MB, et al. Neurocognitive Functioning of Children and Adolescents with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. août 2011;6(8):1824-30.

60. Man NK, Touam M, Jungers P. L'hémodialyse de suppléance. Médecine Sciences Publications. Flammarion; 2003. 189 p.

61. Chanchlani R, Young C, Farooq A, Sanger S, Sethi S, Chakraborty R, et al. Evolution and change in paradigm of hemodialysis in children: a systematic review. Pediatr Nephrol. mai 2021;36(5):1255-71.

62. Raina R, Vijayaraghavan P, Kapur G, Sethi SK, Krishnappa V, Kumar D, et al. Hemodialysis in neonates and infants: A systematic review. Semin Dial. mai 2018;31(3):289-99.

63. Cho H. Pediatric Hemodialysis. Child Kidney Dis. 31 oct 2020;24(2):69-74.

64. Ahn YH. Optimal hemodialysis treatment for pediatric kidney failure patients. Clin Exp Pediatr. 15 mars 2023;66(3):125-6.

65. CHU Sainte-Justine, AboutKidsHealth.ca. Accueil d'un élève insuffisant rénal porteur d'un cathéter central [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: https://www.chusj.org/getmedia/ad534b73-4e38-4deb-83c4-10030d91675b/depliant-F-7063-Accueil-d-un-eleve-insuffisant-renal-porteur-d-un-catheter-central_web.pdf.aspx?ext=.pdf

66. Borzych-Duzalka D, Shroff R, Ariceta G, Yap YC, Paglialonga F, Xu H, et al. Vascular Access Choice, Complications, and Outcomes in Children on Maintenance Hemodialysis: Findings From the International Pediatric Hemodialysis Network (IPHN) Registry. Am J Kidney Dis. août 2019;74(2):193-202.

67. United States Renal Data System. 2024 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2024.

68. Vandecasteele SJ, Boelaert JR, De Vriese AS. Staphylococcus aureus Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know. Clin J Am Soc Nephrol. août 2009;4(8):1388-400.

69. Vogelzang JL, Van Stralen KJ, Noordzij M, Diez JA, Carrero JJ, Couchoud C, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. Nephrol Dial Transplant. 1 juin 2015;30(6):1028-37.

70. Chong CH, Au EH, Davies CE, Jaure A, Howell M, Lim WH, et al. Long-term Trends in Infection-Related Mortality in Adults Treated With Maintenance Dialysis. Am J Kidney Dis. nov 2023;82(5):597-607.

71. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. mai 1998;9(5):869-76.

72. Danese MD, Griffiths RI, Dylan M, Yu H, Dubois R, Nissenson AR. Mortality differences among organisms causing septicemia in hemodialysis patients. Hemodial Int. janv 2006;10(1):56-62.

73. Nguyen DB, Shugart A, Lines C, Shah AB, Edwards J, Pollock D, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Dialysis Event Surveillance Report for 2014. Clin J Am Soc Nephrol. juill 2017;12(7):1139-46.

74. Sinclair MR, Souli M, Ruffin F, Park LP, Dagher M, Eichenberger EM, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia Among Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: Trends in Clinical Characteristics and Outcomes. Am J Kidney Dis. mars 2022;79(3):393-403.e1.

75. Carrel M, Smith M, Shi Q, Hasegawa S, Clore GS, Perencevich EN, et al. Antimicrobial Resistance Patterns of Outpatient *Staphylococcus aureus* Isolates. JAMA Netw Open. 14 juin 2024;7(6):e2417199.

76. Hassoun-Kheir N, Buetti N, Jaques D, Olivier V, Chraiti MN, Perez M, et al. Secular trends of bloodstream infections in hemodialysis patients: insights from a longitudinal Swiss study. Antimicrob Resist Infect Control. 20 août 2025;14(1):100.

77. Cassat JE, Thomsen I. Staphylococcus aureus infections in children. Curr Opin Infect Dis. oct 2021;34(5):510-8.

78. Oestergaard LB, Schmiegelow MDS, Bruun NE, Skov R, Andersen PS, Larsen AR, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia in Children Aged 5-18 Years—Risk Factors in the New Millennium. J Pediatr. déc 2018;203:108-115.e3.

79. Müller D, Goldstein SL. Hemodialysis in children with end-stage renal disease. Nat Rev Nephrol. nov 2011;7(11):650-8.

80. Fischbach M, Fothergill H, Zaloszyc A, Menouer S, Terzic J. Intensified Daily Dialysis: The Best Chronic Dialysis Option for Children? Semin Dial. nov 2011;24(6):640-4.

81. Fischbach M, Zaloszyc A, Laetitia H, Menouer S, Terzic J. Why does three times per week hemodialysis provide inadequate dialysis for children? Hemodial Int [Internet]. oct 2014 [cité 1 nov 2025];18(S1). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hdi.12222

82. Perazella MA, Nolin TD. Adverse Drug Effects in Patients with CKD: Primum Non Nocere. Clin J Am Soc Nephrol. août 2020;15(8):1075-7.

83. Nolin TD, Perazella MA. Introduction to Nephropharmacology for the Clinician: A New CJASN Series. Clin J Am Soc Nephrol. juill 2018;13(7):1083-4.

84. Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. [Pharmacokinetic changes in renal failure]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 31 mars 2001;30(12):597-604.

85. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. Clin J Am Soc Nephrol. juill 2018;13(7):1085-95.

86. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients: Clin Pharmacokinet. févr 2011;50(2):99-110.

87. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. Wood AJJ, éditeur. N Engl J Med. 18 sept 2003;349(12):1157-67.

88. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. Eur J Clin Pharmacol. 1980;18(1):43-50.

89. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Van Den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations: Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1077-97.

90. Hesselink D. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. Clin Pharmacol Ther. sept 2003;74(3):245-54.

91. Cies JJ, Moore WS, Enache A, Chopra A. β-lactam Therapeutic Drug Management in the PICU*. Crit Care Med. févr 2018;46(2):272-9.

92. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the Human Liver — Evidence that the Shift between CYP3A7 and CYP3A4 Occurs Immediately After Birth. Eur J Biochem. juill 1997;247(2):625-34.

93. Clavel J, Bellec S, Rebouissou S, Ménégaux F, Feunteun J, Bonaïti-Pellié C, et al. Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy: Eur J Cancer Prev. déc 2005;14(6):531-40.

94. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. janv 2009;24(1):67-76.

95. Guignard JP. Renal Function in the Newborn Infant. Pediatr Clin North Am. août 1982;29(4):777-90.

96. Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. J Pediatr. mai 1978;92(5):705-12.

97. Naud J, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Current Understanding of Drug Disposition in Kidney Disease. J Clin Pharmacol [Internet]. janv 2012 [cité 1 nov 2025];52(S1). Disponible sur: https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270011413588

98. Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale : nouveautés. Néphrologie Thérapeutique. juin 2015;11(3):144-51.

99. Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. sept 2021;78(3):442-58.

100. Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. BMC Nephrol. déc 2016;17(1):10.

101. Bots CP, Brand HS, Poorterman JHG, Van Amerongen BM, Valentijn-Benz M, Veerman ECI, et al. Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study. Br Dent J. janv 2007;202(2):E7-E7.

102. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. J Clin Exp Dent. 2017;0-0.

103. Gaohua L, Miao X, Dou L. Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2 sept 2021;17(9):1103-24.

104. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock. Crit Care Clin. janv 2011;27(1):19-34.

105. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. Clin J Am Soc Nephrol. août 2018;13(8):1254-63.

106. Droździk M, Oswald S, Droździk A. Impact of kidney dysfunction on hepatic and intestinal drug transporters. Biomed Pharmacother. nov 2021;143:112125.

107. Velenosi TJ, Fu AYN, Luo S, Wang H, Urquhart BL. Down-Regulation of Hepatic CYP3A and CYP2C Mediated Metabolism in Rats with Moderate Chronic Kidney Disease. Drug Metab Dispos. août 2012;40(8):1506-12.

108. Rowland Yeo K, Aarabi M, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Modeling and predicting drug pharmacokinetics in patients with renal impairment. Expert Rev Clin Pharmacol. mars 2011;4(2):261-74.

109. Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu TC, Strong J, et al. Assessment of the Impact of Renal Impairment on Systemic Exposure of New Molecular Entities: Evaluation of Recent New Drug Applications. Clin Pharmacol Ther. mars 2009;85(3):305-11.

110. Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. J Nephrol. 2013;26(1):55-60.

111. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. mai 2003;63(5):1934-43.

112. Sakurai Y, Motohashi H, Ueo H, Masuda S, Saito H, Okuda M, et al. Expression Levels of Renal Organic Anion Transporters (OATs) and Their Correlation with Anionic Drug Excretion in Patients with Renal Diseases. Pharm Res. janv 2004;21(1):61-7.

113. Naud J, Michaud J, Beauchemin S, Hébert MJ, Roger M, Lefrancois S, et al. Effects of Chronic Renal Failure on Kidney Drug Transporters and Cytochrome P450 in Rats. Drug Metab Dispos. août 2011;39(8):1363-9.

114. Laouari D, Yang R, Veau C, Blanke I, Friedlander G. Two apical multidrug transporters, P-gp and MRP2, are differently altered in chronic renal failure. Am J Physiol-Ren Physiol. 1 avr 2001;280(4):F636-45.

115. Deguchi T, Takemoto M, Uehara N, Lindup WE, Suenaga A, Otagiri M. Renal Clearance of Endogenous Hippurate Correlates with Expression Levels of Renal Organic Anion Transporters in Uremic Rats. J Pharmacol Exp Ther. août 2005;314(2):932-8.

116. Tsujimoto M, Hatozaki D, Shima D, Yokota H, Furukubo T, Izumi S, et al. Influence of Serum in Hemodialysis Patients on the Expression of Intestinal and Hepatic Transporters for the Excretion of Pravastatin. Ther Apher Dial. déc 2012;16(6):580-7.

117. Watanabe H, Miyamoto Y, Otagiri M, Maruyama T. Update on the Pharmacokinetics and Redox Properties of Protein-Bound Uremic Toxins. J Pharm Sci. sept 2011;100(9):3682-95.

118. Adelibieke Y, Shimizu H, Muteliefu G, Bolati D, Niwa T. Indoxyl Sulfate Induces Endothelial Cell Senescence by Increasing Reactive Oxygen Species Production and p53 Activity. J Ren Nutr. janv 2012;22(1):86-9.

119. Bourke E. The renal handling of organic acids and bases. Ir J Med Sci. nov 1966;41(11):470-4.

120. Launay-Vacher V, Izzedine H, Baumelou A, Deray G. F_{HD}: An Index to Evaluate Drug Elimination by Hemodialysis. Am J Nephrol. 2005;25(4):342-51.

121. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. [Internet]. 2006. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf

122. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER). General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies of Drugs, Including Biological Products Guidance for Industry [Internet]. 2022 sept. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/90358/download

123. Simon N. Analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique par approche de population: estimation, évaluation, simulation. Marseille: Solal; 2011. (Collection Pharmacologie médicale).

124. Kuhn E, Lavielle M. Coupling a stochastic approximation version of EM with an MCMC procedure. ESAIM Probab Stat. août 2004;8:115-31.

125. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1 févr 2008;48(1):303-32.

126. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing Model Diagnostics. Clin Pharmacol Ther. juill 2007;82(1):17-20.

127. Wishart DS. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 1 janv 2006;34(90001):D668-72.

128. Decroix MO, Zini R, Chaumeil JC, Tillement JP. Cefazolin serum protein binding and its inhibition by bilirubin, fatty acids and other drugs. Biochem Pharmacol. juill 1988;37(14):2807-14.

129. Quintiliani R, Nightingale CH. Drugs Five Years Later: Cefazolin. Ann Intern Med. 1 nov 1978;89(5_Part_1):650-6.

130. Greene DS, Quintiliani R, Nightingale CH. Binding Rate of Antibacterials to Serum Proteins. J Pharm Sci. nov 1977;66(11):1663-4.

131. Vella-Brincat JWA, Begg EJ, Kirkpatrick CMJ, Zhang M, Chambers ST, Gallagher K. Protein binding of cefazolin is saturable *in vivo* both between and within patients. Br J Clin Pharmacol. juin 2007;63(6):753-7.

132. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. Lancet Infect Dis. juin 2014;14(6):498-509.

133. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical Pharmacodynamics of Cefepime in Patients Infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. mars 2010;54(3):1111-6.

134. Tam VH. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother. 1 sept 2002;50(3):425-8.

135. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. avr 2008;31(4):345-51.

136. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). Crit Care. déc 2019;23(1):104.

137. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. févr 2021;41(2):220-33.

138. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Base de données publique des Médicaments. 2025. Résumé des caractéristique du produit - CEFAZOLINE 1 g, poudre pour solution injectable (IM-IV). Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61242331/extrait#tab-rcp

139. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. BMC Infect Dis. déc 2011;11(1):279.

140. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals. Clin Infect Dis. 1 août 2015;61(3):361-7.

141. Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparative effectiveness of β-lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) bacteremia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. déc 2016;15(1):27.

142. Chan KE, Warren HS, Thadhani RI, Steele DJR, Hymes JL, Maddux FW, et al. Prevalence and Outcomes of Antimicrobial Treatment for Staphylococcus aureus Bacteremia in Outpatients with ESRD. J Am Soc Nephrol. sept 2012;23(9):1551-9.

143. Fogel M, Nussbaum P, Feintzeig I, Hunt W, Gavin J, Kim R. Cefazolin in chronic hemodialysis patients: A safe, effective alternative to vancomycin. Am J Kidney Dis. sept 1998;32(3):401-9.

144. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of Vancomycin or First-Generation Cephalosporins for the Treatment of Hemodialysis-Dependent Patients with Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis. 15 janv 2007;44(2):190-6.

145. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect. juill 2019;25(7):818-27.

146. Prosty C, Noutsios D, Lee TC, Daneman N, Davis JS, Jager NGL, et al. Cefazolin vs. antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. août 2025;31(8):1272-82.

147. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1 juill 2009;49(1):1-45.

148. Hiner LB, Jorge Baluarte H, Polinsky MS, Gruskin AB. Cefazolin in children with renal insufficiency. J Pediatr. févr 1980;96(2):335-9.

149. Schmitz ML, Rubino CM, Onufrak NJ, Martinez DV, Licursi D, Karpf A, et al. Pharmacokinetics and Optimal Dose Selection of Cefazolin for Surgical Prophylaxis of Pediatric Patients. J Clin Pharmacol. mai 2021;61(5):666-76.

150. Lanoiselée J, Chaux R, Hodin S, Bourayou S, Gibert A, Philippot R, et al. Population pharmacokinetic model of cefazolin in total hip arthroplasty. Sci Rep. 5 oct 2021;11(1):19763.

151. Himebauch AS, Sankar WN, Flynn JM, Sisko MT, Moorthy GS, Gerber JS, et al. Skeletal muscle and plasma concentrations of cefazolin during complex paediatric spinal surgery. Br J Anaesth. juill 2016;117(1):87-94.

152. De Cock RFW, Smits A, Allegaert K, De Hoon J, Saegeman V, Danhof M, et al. Population pharmacokinetic modelling of total and unbound cefazolin plasma concentrations as a guide for dosing in preterm and term neonates. J Antimicrob Chemother. 1 mai 2014;69(5):1330-8.

153. De Cock PAJG, Mulla H, Desmet S, De Somer F, McWhinney BC, Ungerer JPJ, et al. Population pharmacokinetics of cefazolin before, during and after cardiopulmonary bypass to optimize dosing regimens for children undergoing cardiac surgery. J Antimicrob Chemother. 20 déc 2016;dkw496.

154. Ingrande J, Gutierrez K, Lemmens HJ, Verma A, Nicolau DP, Sutherland CA, et al. Pharmacokinetics of Cefazolin and Vancomycin in Infants Undergoing Open-Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass. Anesth Analg. mai 2019;128(5):935-43.

155. Salvador E, Oualha M, Bille E, Beranger A, Moulin F, Benaboud S, et al. Population pharmacokinetics of cefazolin in critically ill children infected with methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect. mars 2021;27(3):413-9.

156. Brogard JM, Pinget M, Brandt C, Lavillaureix J. Pharamacokinetics of Cefazolin in Patients With Renal Failure; Special Reference to Hemodialysis. J Clin Pharmacol. avr 1977;17(4):225-30.

157. Sowinski KM, Mueller BA, Grabe DW, Manley HJ, Frye RF, Bailie GR, et al. Cefazolin dialytic clearance by high-efficiency and high-flux hemodialyzers. Am J Kidney Dis. avr 2001;37(4):766-76.

158. Maynor LM, Carl DE, Matzke GR, Gehr TWB, Farthing C, Farthing D, et al. An In Vivo-In Vitro Study of Cefepime and Cefazolin Dialytic Clearance During High-Flux Hemodialysis. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. août 2008;28(8):977-83.

159. Palmer K, Walker S, Richardson R, Jassal SV, Battistella M. Pharmacokinetic Study of Cefazolin in Short Daily Hemodialysis. Ann Pharmacother. avr 2019;53(4):348-56.

160. Josse S, Godin M, Fillastre JP. Cefazolin-Induced Encephalopathy in a Uraemic Patient. Nephron. 1987;45(1):72-72.

161. Ortiz A, Martin-Llonch N, Garron MP, Alberola ML, Caramelo C, Ortiz-Gonzalez A. Cefazolin-Induced Encephalopathy in Uremic Patients. Clin Infect Dis. 1 juill 1991;13(4):772-3.

162. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β-Lactam Antibiotics: A Literature Review. Drug Saf. déc 2017;40(12):1171-98.

163. Schwankhaus JD, Masucci EF, Kurtzke JF. Cefazolin-induced encephalopathy in a uremic patient. Ann Neurol. févr 1985;17(2):211-211.

164. Bechtel TP, Slaughter RL, Moore TD. Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin. Am J Hosp Pharm. févr 1980;37(2):271-3.

165. McCune JS, Bemer MJ, Barrett JS, Scott Baker K, Gamis AS, Holford NHG. Busulfan in Infant to Adult Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Population Pharmacokinetic Model for Initial and Bayesian Dose Personalization. Clin Cancer Res. 1 févr 2014;20(3):754-63.

166. Fauchet F, Treluyer JM, Illamola SM, Pressiat C, Lui G, Valade E, et al. Population Approach To Analyze the Pharmacokinetics of Free and Total Lopinavir in HIV-Infected Pregnant Women and Consequences for Dose Adjustment. Antimicrob Agents Chemother. sept 2015;59(9):5727-35.

167. Cies JJ, Moore WS, Parker J, Stevens R, Al-Qaqaa Y, Enache A, et al. Pharmacokinetics of cefazolin delivery via the cardiopulmonary bypass circuit priming solution in infants and children. J Antimicrob Chemother. 1 mai 2019;74(5):1342-7.

168. Madhavan T, Yaremchuk K, Levin N, Fisher E, Cox F, Burch K, et al. Effects of Renal Failure and Dialysis on Cefazolin Pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother. juill 1975;8(1):63-6.

169. Sorgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. J Antimicrob Chemother. 1 janv 1993;31(suppl A):39-60.

170. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of « bug and drug ». Nat Rev Microbiol. avr 2004;2(4):289-300.

171. Craig WA. State-of-the-Art Clinical Article: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. Clin Infect Dis. janv 1998;26(1):1-10.

172. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? Clin Infect Dis. 15 avr 2014;58(8):1072-83.

173. Perry CM, Markham A. Piperacillin/Tazobactam: An Updated Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. Drugs. 1999;57(5):805-43.

174. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Base de données publique des Médicaments. 2025. Résumé de Caractéristiques du Produit - TAZOCILLINE 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60445784/extrait#tab-rcp

175. Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues AM, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. J Antimicrob Chemother. 1 oct 2010;65(10):2247-52.

176. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P, Schwartz S, Atenafu E, et al. Point Prevalence Survey of Antimicrobial Utilization in the Cardiac and Pediatric Critical Care Unit: Pediatr Crit Care Med. juill 2013;14(6):e280-8.

177. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. J Antimicrob Chemother. avr 2016;71(4):1106-17.

178. Meier N, Munch MW, Granholm A, Perner A, Hertz FB, Venkatesh B, et al. Empirical carbapenems or piperacillin/tazobactam for infections in intensive care: An international retrospective cohort study. Acta Anaesthesiol Scand. juill 2024;68(6):821-9.

179. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Mañez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. juin 2011;37(6):1332-9.

180. Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, Cook A, Berkley JA, Adhisivam B, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). PLOS Med. 8 juin 2023;20(6):e1004179.

181. Chiotos K, Blumenthal J, Boguniewicz J, Palazzi DL, Stalets EL, Rubens JH, et al. Antibiotic Indications and Appropriateness in the Pediatric Intensive Care Unit: A 10-Center Point Prevalence Study. Clin Infect Dis. 8 févr 2023;76(3):e1021-30.

182. Thakkar N, Salerno S, Hornik CP, Gonzalez D. Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. Pharm Res. janv 2017;34(1):7-24.

183. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. Adv Drug Deliv Rev. nov 2014;77:3-11.

184. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient: Crit Care Med. mars 2009;37(3):840-51.

185. Hartman SJF, Brüggemann RJ, Orriëns L, Dia N, Schreuder MF, De Wildt SN. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature. Clin Pharmacokinet. févr 2020;59(2):173-205.

186. Cies JJ, Jain J, Kuti JL. Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. Pediatr Blood Cancer. mars 2015;62(3):477-82.

187. Thibault C, Lavigne J, Litalien C, Kassir N, Théorêt Y, Autmizguine J. Population Pharmacokinetics and Safety of Piperacillin-Tazobactam Extended Infusions in Infants and Children. Antimicrob Agents Chemother. nov 2019;63(11):e01260-19.

188. Thorsted A, Kristoffersson AN, Maarbjerg SF, Schrøder H, Wang M, Brock B, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in febrile children receiving cancer chemotherapy: the impact of body weight and target on an optimal dosing regimen. J Antimicrob Chemother. 1 oct 2019;74(10):2984-93.

189. Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Children. Antimicrob Agents Chemother. janv 2016;60(1):522-31.

190. Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, Kuti JL. Population Pharmacokinetics of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Young Children. Pediatr Infect Dis J. févr 2014;33(2):168-73.

191. Béranger A, Benaboud S, Urien S, Moulin F, Bille E, Lesage F, et al. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. Clin Pharmacokinet. févr 2019;58(2):223-33.

192. De Cock PAJG, Van Dijkman SC, De Jaeger A, Willems J, Carlier M, Verstraete AG, et al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. J Antimicrob Chemother. juill 2017;72(7):2002-11.

193. Li Z, Chen Y, Li Q, Cao D, Shi W, Cao Y, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in neonates and young infants. Eur J Clin Pharmacol. juin 2013;69(6):1223-33.

194. Martínez-Casanova J, Esteve-Pitarch E, Colom-Codina H, Gumucio-Sanguino VD, Cobo-Sacristán S, Shaw E, et al. Predictive Factors of Piperacillin Exposure and the Impact on Target Attainment after Continuous Infusion Administration to Critically Ill Patients. Antibiotics. 7 mars 2023;12(3):531.

195. Merino-Bohórquez V, Docobo-Pérez F, Valiente-Méndez A, Delgado-Valverde M, Cameán M, Hope WW, et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Non-Critically Ill Patients with Bacteremia Caused by Enterobacteriaceae. Antibiotics. 25 mars 2021;10(4):348.

196. Klastrup V, Thorsted A, Storgaard M, Christensen S, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population Pharmacokinetics of Piperacillin following Continuous Infusion in Critically Ill Patients and Impact of Renal Function on Target Attainment. Antimicrob Agents Chemother. 23 juin 2020;64(7):e02556-19.

197. Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents. avr 2018;51(4):594-600.

198. Maarbjerg SF, Thorsted A, Kristoffersson A, Friberg LE, Nielsen EI, Wang M, et al. Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in children with cancer and fever: Can we optimize our dosing strategy? Pediatr Blood Cancer. juin 2019;66(6):e27654.

199. Jiang S, Li T, Zhou X, Qin W, Wang Z, Liao Y. Antibiotic drug piperacillin induces neuron cell death through mitochondrial dysfunction and oxidative damage. Can J Physiol Pharmacol. juin 2018;96(6):562-8.

200. Roger C, Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? Microorganisms. 14 juill 2021;9(7):1505.

201. Wang Q, He Z, Wu X, Wei Y, Huang J. Hematologic adverse effects induced by piperacillin–tazobactam: a systematic review of case reports. Int J Clin Pharm. août 2020;42(4):1026-35.

202. Downes KJ, Cowden C, Laskin BL, Huang YS, Gong W, Bryan M, et al. Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children. JAMA Pediatr. 2 oct 2017;e173219.

203. Gupta S, Sengar G, Meti PK, Lahoti A, Beniwal M, Kumawat M. Acute kidney injury in pediatric intensive care unit: Incidence, risk factors, and outcome. Indian J Crit Care Med. sept 2016;20(9):526-9.

204. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*: Pediatr Crit Care Med. janv 2005;6(1):2-8.

205. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. Crit Care Med. juill 2013;41(7):1761-73.

206. Schwartz GJ, Mun[Combining Tilde]oz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. J Am Soc Nephrol. mars 2009;20(3):629-37.

207. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - Center for Veterinary Medicine (CVM). Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. 2018 mai.

208. Bonate PL, éditeur. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Boston, MA: Springer Science+Business Media, Inc; 2006. 387 p. (SpringerLink Bücher).

209. Gabrielsson J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications. 5th edition, revised and expanded. Stockholm: Apotekarsocieteten; 2016. 1040 p.