

Prescription antibiotique en réanimation

Antibiotics in the intensive care unit

SRLF 2015

© SRLF et Lavoisier SAS 2014

SO085

Modifier la prescription empirique de l'antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires prises en charge en réanimation : un moyen de préserver les carbapénèmes ?

G Hariri¹, M Laredo¹, J Tankovic², PY Boëlle³, B Guidet¹, E Maury¹
1. Réanimation médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris
2. Service de microbiologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris
3. Inserm-upmc umr s 1136, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Introduction : Il est aujourd'hui impératif de réduire autant que possible la consommation de carbapénèmes. L'un des moyens d'y parvenir pourrait être de limiter l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE). La prescription de l'association d'une céphalosporine de 3^e génération (C3G) à un macrolide est recommandée en cas de pneumonie aiguë communautaire (PAC) admise en soins intensifs**. Or la prescription de C3G est un facteur de risque de colonisation /infection secondaire par une entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE). L'objectif de cette étude est d'évaluer si la prescription d'une C3G est toujours indispensable.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une analyse rétrospective monocentrique des dossiers des patients consécutifs admis pour suspicion PAC dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Antoine de janvier 2007 (diffusion des recommandations SRLF/SPLIF de 2006) à Mars 2014.

Les dossiers ont été extraits à partir des données du codage du système Fusion. Les antibiothérapies probabilistes ont été comparées aux antibiothérapies définitives finalement administrées selon la documentation microbiologique. Les caractéristiques microbiologiques des infections correspondant à ces prescriptions étaient également analysées.

Résultats : Trois cent quatre-vingt-seize prescriptions probabilistes d'antibiotiques pour suspicion de PAC (chez 396 patients âge : IGSII à l'admission, VM 43 % choc ; 27 % mortalité : 18 %) ont finalement été retenues et analysées. Le bilan microbiologique n'a permis aucune documentation chez 124 patients (mortalité 13 %). Trois cent huit bactéries ont été identifiées chez 272 patients (PAC documentée). L'antibiothérapie probabiliste comportait une C3G chez 199 patients (50 %) alors que la C3G n'était maintenue que chez 71 des prescriptions dont 31 chez des patients ayant une infection documentée. Parmi les infections documentées, le traitement définitif était amoxicilline-acide clavulanique (n=88), l'amoxicilline seule (n=86), macrolides, (n=2) céfo-

taxime (n=31) (25 Entérobactéries, 5 *Haemophilus*), ceftazidime (n=14), ticarcilline-ac clavulanique (n=2), pipéracilline-tazobactam (n=13), céfépime (n=1), anti SARM (n=5), TMP-SMX (n=11), olsetamivir (n=5) et par carbapénème (n=6). Les PAC nécessitant un traitement définitif par céfotaxime ne survenaient jamais en dehors d'un contexte de cirrhose, d'infection liée aux soins, de néoplasie, hémopathie, ou d'infection par le VIH.

Conclusion : La prescription de C3G dans le cadre d'une PAC sévère n'est justifiée que dans 11 % des cas, inutile dans 65 % des cas et inefficace dans 21 % des cas.

SO086

Impact d'une bi-antibiothérapie probabiliste et d'une désescalade précoce dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa*

L Deconinck¹, A Meybeck¹, D Thellier², PY Delannoy², A Chiche², N Boussekey², H Georges², O Leroy²

1. Maladies infectieuses, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing
2. Réanimation, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing

Introduction : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *P. aeruginosa* sont fréquentes. Elles sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Une bi-antibiothérapie probabiliste est actuellement recommandée mais son intérêt est controversé.

Patients et Méthodes : étude de cohorte rétrospective monocentrique menée de janvier 1994 à décembre 2013 dans notre service de réanimation polyvalente chez tous les patients ayant été traités pour une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à *P. aeruginosa*. Détermination des facteurs de risque de mortalité en réanimation par un modèle de Cox multivarié et des facteurs de risque d'antibiothérapie initiale inadéquate par régression logistique.

Résultats : Cent patients ont été inclus. Parmi eux, 85 ont reçu une bi-antibiothérapie probabiliste et 15 une mono-antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie probabiliste a été considérée comme adéquate chez 91 patients. Une désescalade a été réalisée après 72 heures d'antibiothérapie chez 32 patients. Trente-neuf patients sont décédés en réanimation. En analyse multivariée, Les seuls facteurs associés significativement à une augmentation du risque de mortalité en réanimation étaient le score IGS II au diagnostic de la pneumopathie (IGS II ≥ 40 vs < 40 , HR 2,58, IC 95 % 1,13-5,88, p=0,02), et la présence d'une défaillance hémodynamique au diagnostic de la pneumopathie (HR 4,31, IC 95 % 1,74-10,71, p<0,01), alors que la prescription d'une bi-antibiothérapie probabiliste (HR 1,53, IC 95 % 0,46-5,09, p=0,49) ou d'une désescalade après 72 heures d'antibiothérapie (p=0,41 HR 0,71

IC95 % 0,31-1,62, $p=0,41$) n'avait pas d'impact sur la mortalité en réanimation. En revanche, la prescription d'une bi-antibiothérapie probabiliste était associée à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate (OR 0,12, IC 95 % 0,02-0,63, $p=0,01$), tandis qu'une infection à *P. aeruginosa* multirésistant était associée à une augmentation du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate (OR 7,11, IC 95 % 1,42-35,51, $p=0,02$).

Conclusion : Dans notre cohorte, la prescription d'une bi-antibiothérapie probabiliste et d'une désescalade précoce n'avait pas d'impact sur la mortalité en réanimation. Mais une bi-antibiothérapie probabiliste diminuait significativement le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate.

SO087

Évaluation de l'usage des carbapénèmes au cours de la prescription d'une antibiothérapie empirique chez les patients pris en charge en réanimation

AL Chateaufort¹, R Dahoumane², PY Boëlle³, B Guidet¹, E Maury¹
 1. Réanimation médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris
 2. Microbiologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris
 3. Inserm-upmc umr s 1136, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Introduction : Les carbapénèmes (CBP) sont les bêta-lactamines possédant le spectre le plus large. Initialement considérées comme des molécules de dernier recours, leur utilisation s'est récemment intensifiée, en partie du fait de l'augmentation d'incidence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (E-BLSE) à l'hôpital et au sein de la communauté. Simultanément, on assiste à l'augmentation de la multi-résistance et à l'émergence de germes produisant des carbapénémases. Il est aujourd'hui impératif de limiter la pression de sélection et de réduire la consommation de CBP afin d'en protéger l'efficacité. L'objectif de cette étude est d'analyser la place des CBP dans la prescription d'une antibiothérapie empirique chez les patients hospitalisés dans un service de réanimation et de tenter de définir des situations où cette prescription pourrait être évitée.

Patients et Méthodes : étude prospective observationnelle, monocentrique incluant les patients consécutifs pour lesquels une prescription probabiliste d'antibiotiques a été débutée dans les 72 premières heures suivant leur admission en réanimation pour une infection présumée bactérienne. Les critères d'évaluation principaux étaient le pourcentage d'antibiothérapie probabiliste comportant un CBP, le pourcentage de ces prescriptions appropriées ainsi que l'ensemble des facteurs associés à une prescription probabiliste appropriée de CBP. Les caractéristiques microbiologiques des infections correspondant à ces prescriptions étaient également analysées.

Résultats : De Juin 2012 à Décembre 2012, 97 prescriptions probabilistes d'antibiotiques (97patients) ont pu être analysées. Vingt-trois prescriptions (24 %) comprenaient un CBP, 7 (30 %) d'entre elles étaient appropriées. Cinq prescriptions sur sept concernaient le traitement d'une infection à E-BLSE essentiellement de type CTX-M. En analyse univariée, le sexe masculin (44 % vs 100 %, $p=0,011$), une séropositivité pour le VIH (0 % vs 43 %, $p=0,005$) et l'utilisation de céphalosporines de troisième génération (C3G) l'année précédant l'hospitalisation en réanimation (25 % vs 71 %, $p=0,036$) étaient plus fréquemment associés à une utilisation appropriée de CBP.

Conclusion : L'utilisation empirique de CBP n'est pas rare en réanimation, et inappropriée dans 2/3 des cas. L'utilisation récente de C3G est associée à l'émergence de bactéries résistantes et pourrait donc être un bon indicateur de prescription probabiliste devant comprendre un CBP.

Ces résultats sont à confirmer par une étude comportant des effectifs plus importants.

SO088

Optimisation posologique et de l'administration des bêta-lactamines en réanimation par modélisation pharmacocinétique de population

P Fillatre¹, C Piau², E Comets³, N Barbarot⁴, F Lemaître⁵, MC Verdier⁵, S Kayal², Y Le Tulzo¹, E Bellissant⁵

1. Service de maladies infectieuses et Réanimation médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes
2. Service de bactériologie et hygiène hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes
3. Cic, INSERM 1414, Rennes
4. Service de Réanimation Polyvalente, Centre hospitalier, Saint Brieuc
5. Service de pharmacologie biologique, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes

Introduction : Selon les modèles animaux et in vitro, la bactéricidie des bêta-lactamines est optimale lorsque la concentration de l'antibiotique est supérieure à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI), et ce de façon prolongée, avec des concentrations maintenues au-delà de la CMI pendant 70 % du temps entre deux administrations (1). En extrapolant chez l'homme, le succès pharmacocinétique peut se définir comme un rapport de temps entre deux administrations pendant lequel les concentrations de l'antibiotique restent supérieures à 4 fois la CMI ($\%T>4 \times CMI$) pendant 70 % du temps. L'objectif de cette étude est de définir les facteurs de risque d'échec pharmacocinétique chez les patients hospitalisés en réanimation et de proposer des adaptations de posologies et de mode d'administration pour les patients à risque d'échec.

Matériels et Méthodes : étude prospective multicentrique observationnelle chez des patients hospitalisés pour sepsis en réanimation sous pipéracilline-tazobactam ou céfotaxime. Le cycle pharmacocinétique comprendra 5 à 8 prélèvements selon le schéma posologique utilisé. La pharmacocinétique sera analysée par approche de population par modèle linéaire à effets mixtes à l'aide du logiciel MONOLIX 4.3.2. Un modèle sera élaboré par molécule étudiée. L'étape de simulation pharmacocinétique créera des bases de données de patients ayant les mêmes caractéristiques que la population de l'étude et estimera l'exposition aux antibiotiques ($\%T>4 \times CMI$) en fonction de différentes posologies et mode d'administration. Le pourcentage de patient en sur-exposition sera calculé, défini comme une résiduelle de céfotaxime $> 50 \mu\text{g/mL}$ ou de pipéracilline-tazobactam $> 100 \mu\text{g/mL}$. Les CMI seront mesurées par E-test® (Biomérieux) et le débit de filtration glomérulaire sera estimé par le calcul de la clairance de la créatinine par recueil urinaire des 24 heures.

Résultats : 50 patients ont été inclus dans l'étude sur 3 centres. L'âge médian est de 59 ans [49-70] et l'indice de gravité simplifié 2 de 57 [39-70]. La documentation microbiologique a pu être obtenue chez 26 patients (52 %). Les modèles compartimentaux retenus sont des modèles à deux compartiments à élimination linéaire. Le succès pharmacocinétique est obtenu dans 20 cas sur 21, considérant les CMI mesurées (95,2 %) avec un $\%T>4 \times CMI$ à 100 % pour 19/21 patients et un rapport concentration résiduelle sur CMI à 24,0 [11,6 – 81,4]. En considérant que les 50 patients inclus sont infectés avec des germes ayant des CMI correspondantes aux concentrations critiques définies par l'EUCAST (2 $\mu\text{g/mL}$ pour le céfotaxime et 16 $\mu\text{g/mL}$ pour la pipéracilline-tazobactam), il y aurait 46 % d'échec. Le seul facteur indépendamment associé au risque d'échec pharmacocinétique est l'augmentation du débit de filtration glomérulaire, (Odds ratio 1,08 [1,03 – 1,15]).

L'étape de simulation pharmacocinétique montre que l'allongement des temps de perfusion de la piperacilline-tazobactam sur 4 heures permet une meilleure exposition à l'antibiotique, de même que l'augmentation des posologies au-delà des recommandations de l'AMM, mais au prix de surexpositions plus fréquentes.

Discussion : L'échec pharmacocinétique n'est rapporté que pour les germes de sensibilité diminuée aux antibiotiques. En situation d'antibiothérapie probabiliste, la piperacilline-tazobactam devrait être administrée sur 4 heures à une posologie de 4 g toutes les 6 heures dès 40 mL/min de clairance de la créatinine. Le suivi pharmacologique est important pour détecter les patients sous-exposés mais également les patients surexposés, à risque de développer des effets indésirables neurologiques(2).

Conclusion : L'augmentation du débit de filtration glomérulaire est associée au risque d'échec pharmacocinétique. Il peut être nécessaire d'optimiser les posologies et le mode d'administration des bêta-lactamines pour améliorer l'exposition à l'antibiotique pour certains patients infectés avec des germes à CMI élevées.

Références

1. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-10
2. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated Beta-lactam concentrations are associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol* 2014 [in press]

SO089

L'administration des doses recommandées d'amikacine et de gentamicine aboutissent à des concentrations plasmatiques inférieures aux concentrations cibles: étude observationnelle de 90 patients de réanimation

C Roger, B Nucci, C Aubert, JY Lefrant, L Muller
Réanimation chirurgicale, CHRU de Nîmes, Nîmes

Introduction : Les dosages plasmatiques des pics et résiduelles des aminoglycosides sont recommandés (AFSSAPS 2011). La bactéricidie optimale est obtenue lorsque le pic plasmatique atteint une concentration 8 à 10 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (amikacinémie > 60 mg/l, gentacinémie > 30 mg/l). De nombreux facteurs (volume de distribution augmenté, clairance altérée...) peuvent influencer la pharmacocinétique des aminoglycosides chez les patients de réanimation. L'objectif principal était d'estimer le pourcentage de patients recevant un aminoglycoside et ayant un pic plasmatique efficace après l'administration de la première dose d'aminoglycoside aux posologies actuellement recommandées (Amiklin: 15-30 mg/kg, Gentamicine: 3-8 mg/kg).

Patients et Méthodes : étude de cohorte, observationnelle, monocentrique sur 5 mois. Étaient éligibles tous les patients hospitalisés en réanimation pour lesquels un traitement par aminoside était initié. Les dosages plasmatiques effectués pendant toute la durée du traitement étaient également recueillis.

Résultats : Les concentrations plasmatiques d'amikacine et de gentamicine ont pu être recueillies pour 66 et 24 patients respectivement (59 ± 17 ans, 79 ± 19 kg, 169 ± 12 cm, IGS II = 46 ± 19). Les principales étiologies du choc septique regroupaient les péritonites, les pneumonies et les infections urinaires. L'infection était confirmée pour 69 (72 %) patients. Un pic plasmatique efficace était atteint après la première injection d'aminoside pour 17 (19 %) patients. Pour l'amikacine,

le 1^{er} pic plasmatique était supérieur à la concentration plasmatique recommandée pour 16 (24 %) patients. Parmi les patients pour lesquels le 1^{er} pic n'atteignait pas la concentration cible, l'augmentation de la posologie à la 2^e injection a permis d'atteindre la concentration cible après la 2^e injection pour deux patients. Pour la gentamicine, le 1^{er} pic plasmatique était supérieur à la concentration plasmatique recommandée pour un (4 %) patient. La concentration cible n'a jamais été atteinte après trois injections consécutives de gentamicine.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les posologies actuellement recommandées pour la première dose d'aminoglycoside ne sont pas adaptées aux patients admis en réanimation. Seuls 19 % des patients ont un 1^{er} pic supérieur à la concentration cible recommandée. L'adaptation des doses après la 1^{ère} injection d'aminoside ne permet pas d'atteindre les concentrations cibles lors des injections suivantes dans cette étude.

Références

1. Taccone et al. *Crit Care* 2010; 14:R53
2. de Montmollin et al. *Intensive Care Med* 2014;40:998-1005.

SO090

Étude de l'effet de la désescalade antibiotique dans la PAVM à BGN sur l'évolution des patients en réanimation. Analyse des données de la base OUTCOMEREA

E Weiss¹, JR Zahar², M Garrouste-Orgeas³, S Ruckly⁴, A Bonadona⁵, B Misset⁶, C Schwebel⁷, JF Timsit⁷, Outcomerea

1. Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon, Boulevard du Général Leclerc, Clichy, France, Clichy
2. Unité de prévention et de lutte contre les infections nosocomiales, C.H.U. d'Angers, Rue Larrey, Angers, France, Angers
3. Réanimation, Fondation Hôpital Saint Joseph, Paris
4. Réanimation, hôpital, Grenoble
5. Réanimation médicale, C.H.U. Grenoble, La Tronche
6. Réanimation polyvalente, Groupe Hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris
7. Réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Introduction : L'administration précoce d'une antibiothérapie adaptée est la pierre angulaire du traitement du sepsis. Cependant toute antibiothérapie a des conséquences écologiques individuelles et collectives. Ainsi, la diffusion de la résistance a conduit au développement de mesures visant à diminuer la pression de sélection antibiotique. Parmi celles-ci, la désescalade a pour objectif de réduire l'exposition aux antibiotiques à large spectre en diminuant le nombre de molécules administrées et/ou le spectre d'activité de l'antibiothérapie probabiliste. Cependant, l'effet de la désescalade sur la consommation antibiotique et le portage de BMR n'a été que très peu étudié.

L'objectif de ce travail était d'évaluer les conséquences de la désescalade antibiotique sur l'évolution clinique, l'acquisition de bactéries multirésistantes et la consommation d'antibiotiques lors de pneumopathies acquises sous ventilation mécaniques à BGN.

Patients et Méthodes : Tous les premiers épisodes de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à bacille à Gram négatif (BGN) survenus dans deux services de réanimation polyvalente entre 1997 et 2012 et ayant reçu une antibiothérapie probabiliste initiale appropriée ont été inclus dans ce travail. Les données démographiques ainsi que la consommation d'antibiotiques et le portage de bactéries multirésistantes (BMR) durant le séjour en réanimation ont été relevés. La désescalade était jugée et quantifiée grâce à un classification du « pouvoir

sélectionnant » des bêta-lactamines préalablement établie selon la méthode Delphi (1).

Résultats : 318 PAVM ont été analysées dont 208 (65 %) pour lesquelles l'antibiothérapie probabiliste était adaptée. Une désescalade était possible dans 72 % des cas (149 épisodes) mais elle n'était réalisée qu'une fois sur deux (74 épisodes). Le délai (min, max) médian de désescalade était de 2 (1, 6) jours. L'intensité de la désescalade effectuée n'était optimale que 32 % des cas. La désescalade était plus fréquemment réalisée si la PAVM était liée à une entérobactérie (plutôt qu'à un BGN non fermentant, $p=0,04$) et chez les patients étiquetés chirurgicaux (57 vs 18, $p=0,01$).

111 épisodes de PAVM (75 %) étaient traités par une bithérapie associant un aminoside ou de la ciprofloxacine. De manière intéressante, la bithérapie, associant un aminoside ou du ciprofloxacine, était plus fréquente ($p<0,01$ et $p=0,02$) et plus prolongée ($p=0,02$ et $p=0,02$) dans le groupe désescalade. Le nombre de jours vivant sans antibiotique depuis le fin du traitement de la PAVM jusqu'à la sortie de réanimation ne différait pas entre les deux groupes ($p=0,17$). Cependant, le nombre de jours vivant sans ciprofloxacine avait tendance à être supérieure en dans le

groupe non désescaladé ($p=0,05$). Le taux de d'acquisition de BMR (entérobactérie à bêta-lactamases à spectre étendu, *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants, entérobactéries productrices de céphalosporines et *Acinetobacter baumannii*) et de *Clostridium difficile* durant les 14 jours suivant la PAVM était identique dans les deux groupes ($p=0,98$ et $0,57$ respectivement).

Enfin, la désescalade antibiotique n'influe pas sur la mortalité, les durées de séjour en réanimation et de ventilation mécanique et la récurrence de PAVM.

Conclusion : Bien que la désescalade antibiotique apparaisse sûre au cours des PAVM à BGN, l'utilisation de cette stratégie est encore trop peu fréquente et non optimale. Ainsi, les effets de la désescalade sur l'émergence de résistance sont difficiles à mettre en évidence. De plus, la diminution du spectre de la molécule « pivot » pourrait favoriser une augmentation du volume d'antibiotiques prescrit, pendant ou après l'épisode de PAVM.

Référence

1. Réanimation (2013) 23:S23-6