

## Traitements anti-infectieux

### Anti-infective treatments

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

#### SP229

##### Activité in vitro de la tigécycline vis-à-vis des isolats cliniques de *Klebsiella pneumoniae* sécrétrices de $\beta$ -lactamases à spectre étendu

H. Kabbaj<sup>1</sup>, M. Seffar<sup>1</sup>, B. Belefquih<sup>1</sup>, M. Amor<sup>2</sup>, A. Alaoui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de microbiologie, CHU Ibn-Sina, hôpital des spécialités, Rabat, Maroc

<sup>2</sup>Service de réanimation, CHU Ibn-Sina, hôpital des spécialités, Rabat, Maroc

**Introduction :** La résistance croissante des entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu vis-à-vis des différentes familles d'antibiotiques a restreint l'arsenal thérapeutique vis-à-vis de ces bactéries. Cette situation est d'autant plus préoccupante qu'elle s'accompagne parallèlement d'un développement limité de nouvelles molécules antibiotiques. La tigécycline (glycylglycines), est active sur les bactéries résistantes à la tétracycline, grâce à sa faculté de passer outre deux voies majeures de résistance à cet antibiotique, l'efflux actif et la protection ribosomale. Le but de ce travail était d'évaluer l'activité in vitro de la tigécycline vis-à-vis des souches de *Klebsiella pneumoniae* sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi isolées au sein de notre hôpital.

**Patients et méthodes :** Souches bactériennes ; identification et inclusion dans l'étude : les souches de *Klebsiella pneumoniae* ont été identifiées grâce aux galeries Api 20 E (BioMérieux SA, Marcy-l'Etoile). L'étude de la sensibilité aux antibiotiques et la mise en évidence de la sécrétion de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu a été réalisée selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société Française de microbiologie. Détermination de la sensibilité à la tigécycline : Pour chacune de ces souches, nous avons déterminé le diamètre d'inhibition autour du disque de tigécycline 15  $\mu$ g (OXOID Ltd, UK). La lecture et l'interprétation des résultats s'est faite selon les recommandations du même comité. La souche est sensible si le diamètre d'inhibition était  $\geq$  21 mm et résistante si le diamètre est  $<$  19 mm. Les souches de sensibilité intermédiaire, ont été considérées comme résistantes.

**Résultats :** Parmi les 30 souches incluses dans l'étude, 60 % provenaient de la réanimation. L'isolement de ces souches a été effectué à partir de divers produits pathologiques, dont plus de la moitié (52 % des cas) provenaient des prélèvements urinaires suivi des prélèvements divers de pus (dont les infections de paroi postopératoire), des prélèvements pulmonaires distaux protégés et des drains et cathéter (respectivement 19, 16 et 8 %). Les 5 % restant provenaient d'autres sources. L'activité de la tigécycline vis-à-vis de ces souches était de 84 %. Concernant les autres molécules testées, Le taux de sensibilité à l'imipénème, à la colistine, à l'amikacine, à la gentamycine, à la ciprofloxacine, à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la tétracycline était respectivement de 100, 100, 96, 26,7, 10, 10 et 13,3 %.

**Conclusion :** la tigécycline pourrait représenter une alternative thérapeutique aux carbapénèmes en fonction des indications thérapeutiques. Son utilisation permettrait de limiter la prescription de l'imipénème et de prévenir l'émergence des carbapénémases.

#### SP230

##### Bactéries productrices de bétalactamases à spectre étendu (BLSE) : pensons aux bétalactamines autres que les carbapénèmes

E. Canoui<sup>1</sup>, J. Tankovic<sup>2</sup>, H. Ait-Oufella<sup>1</sup>, M. Alves<sup>1</sup>, J.L. Baudel<sup>1</sup>,

A. Galbois<sup>1</sup>, D. Margetis<sup>1</sup>, G. Offenstadt<sup>1</sup>, B. Guidet<sup>1</sup>, E. Maury<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU Saint-Antoine, Paris, France

<sup>2</sup>Service de bactériologie, CHU Saint-Antoine, Paris, France

**Introduction :** L'incidence des BMR et en particulier celle des bactéries productrices de BLSE augmente lors des infections liées aux soins. Cette situation s'accompagne d'une augmentation de la prescription de carbapénèmes, d'une augmentation de la pression de sélection et du risque de voir apparaître et se propager la résistance à cette classe d'anti-infectieux. Au laboratoire, la détection de la production d'une BLSE conduisait jusqu'à présent à rendre une lecture interprétative de l'antibiogramme. En particulier, il était recommandé de rendre intermédiaires aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (céfotaxime [CTX] et céftazidime [CTZ]) les bactéries produisant une BLSE même si leur diamètre d'inhibition était supérieur aux diamètres critiques. Les dernières recommandations de la Société française de microbiologie ne recommandent plus cette interprétation. L'objectif de ce travail était d'évaluer, à la lumière de ces nouvelles recommandations, si des bactéries produisant une BLSE isolées de prélèvements cliniques et ayant été traitées par un carbapénème aurait pu être traitées par une autre bétalactamine et en particulier par une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération.

**Patients et méthodes :** Analyse rétrospective des souches de bactéries produisant une BLSE isolées d'un prélèvement clinique chez les patients de réanimation médicale entre janvier 2010 et mai 2011 et ayant été traités par un carbapénème. La production d'une BLSE était affirmée par l'observation d'une synergie entre l'acide clavulanique et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (aspect en « bouchon de champagne »). La sensibilité des souches au CTX, CTZ, et aux associations pipéracilline-tazobactam (PTZ) et amoxicilline-acide clavulanique (AMC) a été déterminée par E-test (sur milieu de Mueller-Hinton). Les concentrations critiques inférieures et supérieures (mg/l) étaient de : 1 et 4 (CTX), 1 et 8 (CTZ), 8 et 32 (PTZ) et 4 et 16 (AMC). La sensibilité était retenue pour une CMI moindre que la concentration critique inférieure. Les résultats sont exprimés en médiane et 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> interquartiles.

**Résultats :** Cinquante souches ont été identifiées sur la période de l'étude dont *K. pneumoniae* (12), *K. oxytoca* (4), *E. coli* (19),

*C. freundii* (3) ; *E. cloacae* (10), *C. sakazakii* (1), *E. amnigenus* (1). Ces souches avaient été isolées principalement à partir des hémocultures (16), des urines (14) ou d'un prélèvement pulmonaire distal (11). La CMI médiane à l'imipénème est de 0,19 mg/l [0,125–0,25]. En se basant sur les nouvelles recommandations de la Société française de microbiologie, une souche devient sensible au CTX, et 11 souches au CTZ. De façon intéressante 30 souches sont considérées comme sensibles au PTZ et 6 à AMC.

**Conclusion :** Les nouvelles recommandations de lecture de l'antibiogramme chez les bactéries productrices de BLSE permettent de considérer comme sensible aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et surtout au CTZ un nombre non négligeable de ces souches. Le nombre élevé de souches apparaissant sensibles aux associations d'une pénicilline et d'un inhibiteur (PTZ et AMC) doit faire reconsidérer la place de ces molécules pour le traitement des infections impliquant une bactérie produisant une BLSE.

### SP231

#### Évaluation des pratiques d'utilisation de la caspofungine dans un service de réanimation viscérale

J. Coquin<sup>1</sup>, C. Morgat<sup>2</sup>, A. Berroneau<sup>2</sup>, A. Dewitte<sup>1</sup>, C. Fleureau<sup>1</sup>, D. Breilh<sup>2</sup>, A. Ouattara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'anesthésie et réanimation 2, CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France

<sup>2</sup>Pharmacocinétique et pharmacie clinique, CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France

**Introduction :** Les infections fongiques sont responsables d'une morbi-mortalité importante en réanimation. Une prise en charge thérapeutique précoce et efficace permet de diminuer celle-ci [1]. Depuis 2009, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) préconise le fluconazole ou les échinocandines en 1<sup>re</sup> intention pour le traitement probabiliste des infections fongiques en réanimation en fonction de la gravité clinique [2]. Cette étude avait pour objectif d'évaluer les pratiques de prescriptions de la caspofungine dans notre unité de réanimation viscérale, et d'étudier leur conformité avec les recommandations de l'IDSA.

**Matériels et méthodes :** Étude rétrospective des prescriptions de caspofungine entre juillet 2009 et décembre 2010 sur une cohorte de patients hospitalisés dans notre unité de 12 lits de réanimation viscérale médico-chirurgicale. Les données démographiques, cliniques et microbiologiques ont été analysées (variables exprimées en moyenne  $\pm$  DS ou médiane [DIQ] selon leur distribution). L'analyse statistique a comporté un test t de Student et un test de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

**Résultats :** Sur une période de 18 mois, 88 patients ont reçu un traitement antifongique. Quatre patients, porteurs d'une hémopathie maligne et déjà traités par caspofungine avant l'admission en réanimation ont été exclus de l'analyse. Parmi les 84 patients restants, 54 (64 %) ont reçu du fluconazole, 25 (30 %) de la caspofungine et 5 (6 %) un autre antifongique. Comparés à ceux ayant reçu du fluconazole, les patients traités par caspofungine étaient significativement plus jeunes ( $54 \pm 15$  vs  $65 \pm 13$  ans ;  $p = 0,004$ ) et avaient un score SOFA plus élevé ( $9 [7-13]$  vs  $6 [3-10]$  ;  $p = 0,005$ ). La durée de séjour en réanimation était également supérieure ( $24 [12-34]$  vs  $14 [8-22]$  ;  $p = 0,015$ ). Il n'y avait pas de différence de mortalité en réanimation (24 vs 26 %, NS). Sur 25 patients traités par caspofungine, 17 (68 %) étaient en choc septique et 8 (32 %) en sepsis sévère. Le traitement par caspofungine était probabiliste dans 76 % des cas (notion de colonisation chez 42 % de ces patients) et microbiologiquement documenté dans 24 % des cas. Il a été identifié 24 espèces fongiques chez 19 des 25 patients traités par

caspofungine dont 11 *C. albicans*, 3 *C. glabrata* et 2 *C. krusei*. Seules 7/24 souches ont bénéficié d'un antifongogramme (dont 5 *C. albicans*). La durée de traitement par caspofungine variait de 2 à 32 jours selon l'identification ou non d'une espèce fongique et selon la sensibilité ou non au fluconazole. La désescalade par fluconazole n'a cependant été effective que 2 fois, alors qu'elle aurait pu l'être à 10 reprises.

**Conclusion :** Les pratiques de prescriptions dans notre unité correspondaient aux recommandations de l'IDSA (la caspofungine était prescrite en probabiliste lors d'états septiques graves). En revanche, on constate que malgré l'identification de l'espèce, la désescalade a rarement été effectuée, probablement en raison de l'amélioration clinique sous caspofungine. La réalisation systématique d'un antifongogramme (trop anecdotique dans notre unité) pourrait être un argument supplémentaire pour inciter les cliniciens à la désescalade par le fluconazole lorsqu'elle est possible, permettant ainsi une économie financière conséquente.

### Références

- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3640–5
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:503–35

### SP232

#### Impact d'un traitement antifongique empirique par échinocandine chez les patients de réanimation à haut risque de candidose invasive

R. Bruyère<sup>1</sup>, C. Vigneron<sup>1</sup>, J.P. Quenot<sup>1</sup>, S.D. Barbar<sup>1</sup>, M. Hamet<sup>1</sup>, A. Pavon<sup>1</sup>, F. Dalle<sup>2</sup>, P.E. Charles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Dijon, complexe du Bocage, Dijon, France

<sup>2</sup>Laboratoire de parasitologie mycologie, plateau technique de biologie, CHU de Dijon, Dijon, France

**Introduction :** Les candidoses invasives sont des pathologies graves et redoutées en réanimation. Le but de notre étude est d'évaluer l'impact d'un traitement antifongique par échinocandine chez les patients présentant une candidose prouvée ou fortement suspectée.

**Matériels et méthodes :** Étude rétrospective, monocentrique, service de réanimation médicale du CHU de Dijon durant la période 2008–2011. **Critères d'inclusion :** 1) groupe « Candidémie » définie par la positivité d'au moins une hémoculture à *Candida* sp. ; 2) groupe « Candidose invasive suspectée » ; 3) Candida score > 3 avec colonisation multifocale (+ de 2 sites), sepsis d'évolution défavorable malgré une antibiothérapie de plus de 48 heures. **Critères d'exclusion :** Traitement par échinocandine < 48 heures, présence d'un sepsis bactérien documenté avec antibiothérapie initiale inadaptée. **Paramètres recueillis :** Température, leucocytes, procalcitonine, score SOFA le jour du sepsis, la veille (ATF-1) et le jour d'instauration de l'antifongique (ATF) puis les 7 jours suivants (ATF+1, ATF+2..., ATF+7).

**Résultats :** 51 patients inclus : 21 dans le groupe candidémie/30 patients dans le groupe candidose invasive non prouvée. Les caractéristiques des 2 groupes sont comparables à l'admission comme le premier jour du sepsis. Le délai entre le début du sepsis et l'instauration du traitement antifongique est plus long dans le groupe « candidose suspectée » :  $6,03$  jours  $\pm 5,8$  contre  $2,33 \pm 1,85$  dans le groupe candidémie ( $p = 0,007$ ). Les patients du groupe « candidose suspectée » ont

un score SOFA plus élevé que l'autre groupe, le jour de l'instauration du traitement ( $6,6 \pm 3,5$  vs  $8,3 \pm 3,0$ ;  $p = 0,07$ ) et jusqu'à j3. Dans le groupe à risque, le traitement antifongique est associé à une baisse du score SOFA entre j0 et j5. Le nombre de jours sous catécholamines, pendant les 7 jours de traitement par échinocandine, était de  $2,6 \pm 3,1$  dans le groupe candidémie et de  $4,1 \pm 2,5$  dans le groupe contrôle ( $p = 0,06$ ). La mortalité en réanimation est de 47,6 % dans le groupe candidémie et de 53,3 % dans le groupe à risque ( $p = 0,90$ ). Le délai entre le début du sepsis et l'instauration de l'antifongique, l'IGSII, la PCT le jour du sepsis, le nombre de jour sous catécholamines et la colonisation multifocale sont des variables associées au devenir des patients. En analyse multivariée, seule la durée du traitement par échinocandine est retrouvée comme un facteur protecteur ( $p = 0,03$ ). Le score SOFA le jour du sepsis est un facteur indépendant de mortalité.

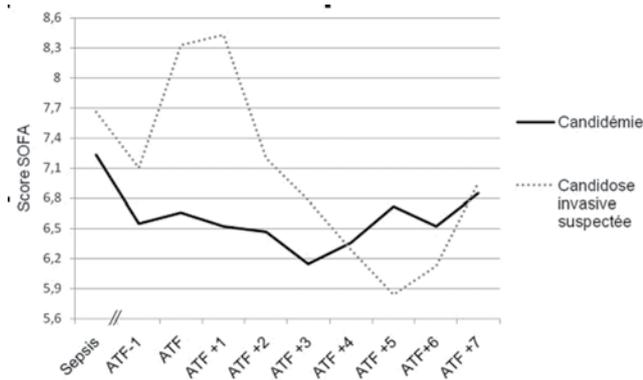


Fig. 1.

**Conclusion :** Un traitement empirique par échinocandine, chez les patients de réanimation avec une candidose invasive prouvée ou fortement suspectée, est associé à une résolution des défaillances, notamment hémodynamique. La durée du traitement par échinocandine est un facteur indépendant de survie en réanimation.

### SP233

#### Impact de l'implémentation d'une règle de prescription des traitements antifongiques empiriques par échinocandines chez les patients de réanimation

P.E. Charles<sup>1</sup>, C. Malbranche<sup>2</sup>, J. Tavernier<sup>2</sup>, P. Fagnoni<sup>3</sup>, F. Dalle<sup>4</sup>, S. Prin<sup>1</sup>, J.P. Quenot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Dijon, complexe du Bocage, Dijon, France

<sup>2</sup>Pharmacie centrale, CHU de Dijon, complexe du Bocage, Dijon, France

<sup>3</sup>Pharmacie centrale, CHU de Dijon, Dijon, France

<sup>4</sup>Laboratoire de mycologie, plateau technique de biologie, CHU de Dijon, Dijon, France

**Introduction :** La précocité du traitement antifongique conditionne le devenir des patients présentant une candidose invasive. C'est pourquoi il est désormais recommandé d'administrer empiriquement une candine aux patients sévères suspects d'infection invasive, en raison du spectre large et de l'efficacité de cette classe d'antifongique. Néanmoins, la sélection des patients les plus à risque et donc susceptibles de bénéficier des candines est difficile. L'application de règles cliniques incluant la colonisation multifocale telle que le Candida score pourrait permettre d'éviter des traitements inutiles en raison de leur forte valeur prédictive négative. Il est cependant indispensable de contenir

la consommation des candines en raison de leur coût, de leur toxicité et de leur impact potentiel sur l'écologie fongique.

On se propose d'évaluer un référentiel dérivé du Candida score dans notre unité.

**Patients et méthodes :** Étude « avant-après » dans un service de réanimation médicale d'un hôpital universitaire. **Critère d'inclusion :** administration empirique d'une candine pendant au moins 1 jour. **Intervention :** implémentation d'un protocole de prescription des candines en empirique. Le traitement par candine doit être considéré chez les seuls patients septiques répondant aux critères suivants : (règle 1) réanimation depuis plus de 7 jours et Candida score > 3 points ; (règle 2) absence d'amélioration clinique malgré 48 heures d'antibiothérapie ; (règle 3) colonisation multifocale par *Candida* sp. ; (règle 4) choc septique ou exposition préalable aux azolés. **Critère de jugement principal :** nombre de jours de traitement évitables selon le protocole. **Critère de jugement secondaire :** incidence des candidoses invasives.

**Résultats :** 84 patients ont reçu une candine ( $n = 47$ , « avant » ;  $n = 37$ , « après »). Pas de différence en termes de caractéristiques à l'admission en dehors du sexe. Après implémentation du protocole, la compliance à la règle 1 atteignait 64,9 % (vs 44,7 %,  $p = 0,06$ ), 91,9 % à la règle 2 (vs 97,9 %, NS) ; 81,1 % à la règle 3 (vs 42,5 %,  $p < 0,01$ ) et 94,6 % à la règle 4 (vs 83 %, NS). Le nombre moyen de jours de traitement évitables d'après le protocole était de 3,9 (5,1) « avant » et 2,1 (3,2) « après » ( $p = 0,02$ ). L'incidence des candidémies était stable entre les deux périodes (1,45 vs 1,37/1 000 jours d'hospitalisation, NS).

**Conclusion :** Il est possible de réduire le nombre de jours d'exposition aux candines des patients de réanimation grâce à l'implémentation d'un protocole destiné à cibler ceux ayant le plus haut risque de développer une candidose invasive, sans augmenter l'incidence de cette infection.

### Bibliographie

- Charles PE, Dalle F, Aube H, et al (2005) *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 31:393–400
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al (2009) Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 37:1624–33

### SP234

#### Évaluation de l'adéquation des posologies d'aminosides administrés en réanimation pédiatrique et néonatale

A. Crucis<sup>1</sup>, J.R. Zahar<sup>2</sup>, L. Dupic<sup>1</sup>, M. Oualha<sup>1</sup>, R. Clément<sup>3</sup>, P. Hubert<sup>1</sup>, J.M. Tréluyer<sup>4</sup>, F. Lesage<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation pédiatrique, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

<sup>2</sup>Laboratoire de bactériologie, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

<sup>3</sup>Pharmacie, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

<sup>4</sup>URC, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

**Introduction :** Les aminosides sont des antibiotiques à large spectre utilisés en bithérapie dans de nombreuses infections graves. Leur efficacité est dépendante de leur concentration au pic (Cmax) et plus précisément du rapport entre la Cmax et la concentration minimale inhibitrice (CMI) des germes traités. Un rapport Cmax/CMI supérieur à 8 est habituellement préconisé [1]. Nous nous proposons de vérifier si les posologies usuelles d'aminosides permettent en réanimation pédiatrique et néonatale d'atteindre les Cmax recommandées pour être efficace.

**Patients et méthodes :** Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des enfants admis en 2010 en réanimation pédiatrique et néonatale et pour lesquels au moins un dosage d'aminosides a été réalisé. Le protocole du service préconisait conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) une posologie de 3 mg/kg/j pour la gentamycine et de 15 mg/kg/j pour l'amikacine. Toutefois, le prescripteur restait libre de prescrire une posologie différente, de son propre chef ou après conseil des infectiologues. La prescription de dosages était au libre choix du clinicien. Les CMI des germes responsables d'infections n'ayant pas été mesurée, c'est la CMI modale de l'espèce qui a été prise en compte.

**Résultats :** Dix-neuf dosages au pic et 60 dosages résiduels ont été réalisés chez 20 enfants entre 1 et 14 ans (médiane : 3 ans) et 5 nouveau-nés dont 3 prématurés (33, 35 et 36 SA). La posologie d'amikacine variait de 7,5 à 25 mg/kg/injection (médiane : 15 mg/kg), celle de gentamycine de 1,5 à 7 mg/kg/injection (médiane : 5 mg/kg). La Cmax était proportionnelle à la posologie administrée. La Cmax n'atteignait la concentration thérapeutique minimale préconisée par le laboratoire (45 mg/l pour l'amikacine, 12 mg/l pour la gentamycine) que chez 1/8 patients pour l'amikacine et chez 0/11 pour la gentamycine. Dix des 19 Cmax mesurées ont pu être comparées aux CMI modales des germes responsables de l'infection. Les rapports Cmax/CMI étaient tous inférieurs à 8, variant de 1,6 à 5,8 (médiane 3,7). Chez les 8/25 patients ayant une insuffisance rénale préexistante, celle-ci ne s'est pas aggravée sous aminosides et a complètement régressé chez les 6 survivants. Chez les 17 patients sans insuffisance rénale préexistante, aucun n'a aggravé sa fonction rénale et les concentrations résiduelles d'aminosides après 24 heures chez ces patients étaient toutes  $\leq 0,9$  mg/l pour la gentamycine et toutes  $\leq 2,7$  mg/l pour l'amikacine.

**Discussion :** Comme cela a été décrit en réanimation adulte, des posologies usuelles d'aminosides ne permettent pas dans notre étude d'atteindre ni les Cmax ni les rapports Cmax/CMI souhaités.

**Conclusion :** À la lumière de nos résultats, il paraît souhaitable d'utiliser en réanimation pédiatrique et néonatale des posologies d'aminosides plus élevées que celles préconisées par l'AMM, tout en surveillant étroitement les concentrations et le risque de toxicité rénale et auditive.

#### Référence

1. Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, et al (2003) Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 52:668–74

#### SP235

##### Posologie de la ceftazidime chez le grand brûlé : recommandations basées sur une étude de cinétique de population

T. Seguin<sup>1</sup>, S. Ruiz<sup>1</sup>, J.M. Conil<sup>1</sup>, B. Georges<sup>1</sup>, F. Ravat<sup>2</sup>, O. Fourcade<sup>3</sup>, S. Saivin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation polyvalente, CHU de Toulouse, hôpital Rangueil, Toulouse, France

<sup>2</sup>Brûlés, centre hospitalier Saint-Joseph-Saint-Luc, Lyon, France

<sup>3</sup>Anesthésie-réanimation, CHU de Toulouse, Toulouse, France

<sup>4</sup>Laboratoire pharmacocinétique, IFB, CHU de Toulouse, Toulouse, France

**Objectif :** L'objectif de ce travail est de proposer a priori chez le grand brûlé une posologie de ceftazidime en perfusion continue permettant d'atteindre la zone thérapeutique (40 à 100 mg/l) en prenant en compte les covariables influençant son comportement pharmacocinétique (PK).

**Patients et méthodes :** 70 brûlés présentant une infection à *Pseudomonas aeruginosa* ont reçu de la ceftazidime à raison de 6 g/j en mode discontinu ou continu. Des dosages HPLC ont été réalisés en vue de modéliser la PK de la ceftazidime dans cette population à l'aide de Monolix. Après validation du modèle, des simulations de Monte-Carlo ( $n = 1\ 000$ ) ont été réalisées pour chaque combinaison de covariables afin d'explorer différents schémas posologiques et de définir ceux permettant d'atteindre la cible proposée.

**Résultats :** La PK de la ceftazidime est décrite par un modèle bi compartimental. La créatinine sérique (Créat) et l'âge ont été identifiés comme des covariables influençant la clairance de la ceftazidime. L'âge influence également son volume de distribution. Les simulations réalisées montrent que la dose usuellement recommandée de 6 g/j est insuffisante pour atteindre la zone thérapeutique chez les patients les plus jeunes. Cet objectif requiert alors des posologies allant de 8 à 16 g/j. Quels que soient la dose, l'âge et la créatininémie, la zone thérapeutique est au mieux atteinte dans 76,43  $\pm$  2,13 % (65,1–80,1 %).

**Tableau 1** Posologies requises pour une concentration à l'équilibre de 40 à 100 mg/l

Créat ( $\mu\text{mol/l}$ )	20 ans	30 ans	40 ans	50 ans	60 ans	70 ans	80 ans	90 ans
30	16 g	16 g	16 g	16 g	14 g	12 g	12 g	10 g
40	16 g	16 g	16 g	14 g	12 g	12 g	10 g	10 g
50	16 g	16 g	16 g	12 g	12 g	10 g	10 g	8 g
60	16 g	16 g	14 g	12 g	12 g	10 g	8 g	8 g
70	16 g	14 g	12 g	12 g	10 g	10 g	8 g	8 g
80	14 g	14 g	12 g	10 g	10 g	8 g	8 g	8 g
90	14 g	14 g	12 g	10 g	10 g	8 g	8 g	6 g
100	14 g	12 g	10 g	10 g	8 g	8 g	8 g	6 g
120	12 g	10 g	10 g	8 g	8 g	6 g	6 g	6 g
140	10 g	10 g	8 g	8 g	6 g	6 g	6 g	4 g
160	10 g	8 g	8 g	6 g	6 g	6 g	4 g	4 g

**Conclusion :** Notre étude souligne la grande variabilité interindividuelle de la PK de la ceftazidime chez le brûlé. L'âge et la créatininémie influencent cette PK et doivent être pris en compte lors de la prescription de la dose initiale. Nos résultats justifient l'utilisation de doses plus élevées que celles usuellement préconisées chez le patient de réanimation.

#### SP236

##### Thrombopénie associée au linézolide : étude rétrospective en réanimation

J.S. Faure<sup>1</sup>, R. Chabanne<sup>1</sup>, N. Ait Ben Said<sup>1</sup>, S. Colomb<sup>1</sup>, T. Gillart<sup>1</sup>, D. Guelon<sup>1</sup>, J.M. Constantin<sup>2</sup>, P. Schoeffler<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médico-chirurgicale,

CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup>Service de réanimation adultes AMP, USC, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup>Pôle anesthésie et réanimation, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France

**Introduction :** Le linézolide est une alternative aux glycopeptides notamment pour le traitement des pneumonies à SARM [1]. Non néphrotoxique, il présente un intérêt en réanimation où la fonction rénale est souvent précaire. Le linézolide est responsable d'effets indésirables, en particulier de thrombopénies dont l'incidence est évaluée à 2,4 % d'après les études de phase III pré commercialisation. Les

thrombopénies semblent beaucoup plus fréquentes dans certaines populations de patients pouvant atteindre 40 % [2]. Peu d'étude existe en réanimation. Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique concernant la survenue de thrombopénie de tous les patients exposés au linézolide au sein de 3 services de réanimation (54 lits) de juillet 2007 à février 2011.

**Résultats :** La thrombopénie était définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 giga/l. Une enquête d'imputabilité a été menée selon la méthode de pharmacovigilance française. 77 patients ont été inclus, l'âge moyen était de  $58 \pm 17$  ans, la durée moyenne de séjour de  $43,2 \pm 28,9$  jours, le score SOFA d'entrée médian de 8 [4–11] et le taux de mortalité de 29,9 %. La principale indication du linézolide était une pneumonie nosocomiale pour 65,7 % des cas. La durée médiane d'une cure était de 9 [6–15] jours. 49 patients ont présenté une ou plusieurs thrombopénies durant leur séjour. La prévalence de thrombopénie à l'admission était de 39 % et l'incidence globale en réanimation de 24,7 %. Sur les 66 épisodes de thrombopénie, 44 étaient jugées non imputable et 22 d'imputabilité « douteuse ». Après analyse de chaque dossier, seul 2 thrombopénies étaient retenues pouvant être en rapport avec le linézolide.

**Conclusion :** L'incidence de la thrombopénie potentiellement induite par le linézolide dans notre étude était estimée à 2,6 % et se rapproche de celle observée dans les études cliniques de phase III. Les malades de réanimation ne semblent donc pas surexposés à la thrombopénie induite par le linézolide. Le risque de thrombopénie sous linézolide ne semble pas être une limitation à sa prescription en réanimation. Ces résultats doivent être validés par une étude prospective.

#### Bibliographie

1. Kunkel M, et al (2010) IDSA abstract
2. Wu VC, Wang YT, Wang CY, et al (2006) High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis* 42:66–72

#### SP237

##### Évaluation du délai de mise en route d'une antibiothérapie après prescription, en milieu de réanimation

J.Y. Mootien<sup>1</sup>, K. Kuteifan<sup>1</sup>, A. Poidevin<sup>1</sup>, C. Berg<sup>2</sup>, C. Ionescu<sup>1</sup>, L. Pinto<sup>1</sup>, P. Guiot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, hôpital Émile-Muller, Mulhouse, France

<sup>2</sup>Pharmacie, hôpital Émile-Muller, Mulhouse, France

**Introduction :** Le délai de mise en route d'une antibiothérapie dans le cadre d'une infection sévère a un impact direct sur la survie des patients [1]. Lors de la prise en charge en réanimation le conditionnement des patients par des dispositifs invasifs peut majorer ce délai. Nous évaluons ici ce délai dans un service de réanimation médicale, non informatisé, de 15 lits.

**Patients et méthodes :** Cette évaluation a été réalisée au cours d'une phase observationnelle. Le personnel médical et paramédical du service a été sensibilisé par l'impact de ce paramètre depuis des années mais à ce jour aucune évaluation n'avait été réalisée. L'heure de prescription et l'heure d'administration ont été notées et consignées dans des urnes de façon indépendante. Le recueil des données s'est réalisé sur une période de six mois.

**Résultats :** 152 prescriptions d'antibiotiques ont été retrouvées et l'exploitation des données a pu être réalisée dans 42 % des cas uniquement. Seule l'heure d'administration était toujours notifiée.

Le délai moyen pour toutes les pathologies confondues se situait à 1,4 heures après l'admission (minimum 5 minutes–maximum 9 heures 30 minutes). Le tableau ci-dessous résume les délais en fonction des pathologies :

**Tableau 1**

	Moyen (± écart type)	Minimum	Maximum
Choc septique	2 h 08 (± 1,5)	0 h 15	9 h 30
Pneumopathie aiguë communautaire	1 h 11 (± 0,4)	0 h 30	2 h 30
Pneumopathie nosocomiale	1 h 11 (± 0,5)	0 h 30	2 h 00
Pneumopathie d'inhalation	1 h 22 (± 0,3)	0 h 30	3 h 00

**Conclusion :** Le délai de mise en route d'une antibiothérapie est un élément déterminant dans la prise en charge d'une infection sévère en réanimation. Le conditionnement des patients, l'organisation des soins, l'effectif présent ainsi que la sensibilisation du personnel médical peuvent contribuer à la variabilité de ce paramètre.

#### Référence

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–96

#### SP238

##### Quelles mesures peuvent faire diminuer les infections sur cathéters centraux dans un service de réanimation ?

C. Neulier<sup>1</sup>, G. Troche<sup>2</sup>, A. Lang<sup>2</sup>, A. Audry-Blanchard<sup>1</sup>, N. Bazire<sup>2</sup>, C. Montel<sup>2</sup>, J.P. Bedos<sup>2</sup>, J. Merrer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de prévention du risque infectieux, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

<sup>2</sup>Service de réanimation, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

**Introduction :** Une diminution significative des colonisations et bactériémies sur cathéters veineux centraux est observée dans notre service de réanimation entre 2008 et 2011. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact des différentes mesures mises en place au cours de cette période.

**Patients et méthodes :** Les données concernant les colonisations et les bactériémies sur cathéters veineux centraux sont extraites du réseau de surveillance REA-RAISIN sur la période 2008–2011 (méthodologie identique). Les différentes interventions pouvant avoir contribué à la diminution des infections observée sont : la mise à jour du protocole antiseptiques (remplacement de la gamme polyvidone iodée par la chlorhexidine alcoolique, quantités évaluées en 1/1 000 journées patients), la mise à jour du protocole de pose et de maintenance des cathéters veineux centraux, les variations de consommation de solution hydro-alcoolique (en 1/1 000 j patient). La gravité des patients (IGS 2) et le ratio infirmières/patients au cours de la période (% de conformité au décret de 2002) sont également rapportés.

**Résultats :** La comparaison des densités d'incidence des colonisations entre la période 2008–1<sup>er</sup> semestre 2009 (12,4 [7,8–17,1]) et la période 2010–1<sup>er</sup> semestre 2011 (4,9 [2,5–7,3]) par une régression de Poisson est significative à 1 %. De même, la comparaison des densités d'incidence des bactériémies pour les mêmes périodes (2,6 [1–4,3]/0,4 [0–0,8]) est significative à 5 %.

	<b>Année 2008</b>	<b>1<sup>er</sup> semestre 2009</b>		<b>2<sup>e</sup> semestre 2009</b>		<b>1<sup>er</sup> semestre 2010</b>	<b>2<sup>e</sup> semestre 2010</b>	<b>1<sup>er</sup> semestre 2011</b>
Densité incidence colonisations	11,7	12,8	<b>Campagne SHA et protocole anti-septiques</b>	7,2	<b>Protocole cathéter veineux central</b>	4,5	6,0	4,3
Densité incidence bactériémies	2,3	3		0,7		0	0	1,1
Solution hydro-alcoolique	113	117		148		124	112	113
Polyvidone iodée dermique	13	6		0		0	0	0
Polyvidone iodée alcoolique	33	27		0		0	0	0
Chlorhexidine alcoolique	1	4		41		39	41	36
IGS 2	44,5	50,3		49,1		47,7	45,5	45,7
% effectif infirmier	86	89	89	97	99	97		

**Conclusion :** Parmi les différentes interventions réalisées pour la prévention des infections sur cathéter veineux central entre 2008 et 2011 ayant pu contribuer à la diminution significative observée, le remplacement de

la gamme polyvidone iodée par la chlorhexidine alcoolique semble le facteur essentiel. L'introduction du protocole pose/maintenance et l'augmentation de l'effectif infirmier peuvent avoir amplifié ce phénomène.