

## Modalités d'administration des antibiotiques

### Antibiotics: modalities of administration

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

#### SO121

#### Daptomycine en pratique clinique, expérience française : résultats de EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience)

F. Saliba<sup>1</sup>, L. Legout<sup>2</sup>, C. Floriot<sup>3</sup>, F. Camou<sup>4</sup>, E. Senneville<sup>2</sup>, P. Pinton<sup>5</sup>, Au Nom des Investigateurs Eucore<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>Service de réanimation hépatique, CHU Paul-Brousse, Villejuif, France  
<sup>2</sup>Infectiologie, CHG de Tourcoing, Tourcoing, France  
<sup>3</sup>Service de réanimation polyvalente, CHI de la Haute-Saône, Vesoul, France  
<sup>4</sup>Réanimation, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France  
<sup>5</sup>Médical, Novartis, Rueil-Malmaison, France

**Introduction :** La daptomycine (DAP) est autorisée en Europe pour le traitement (tt) de la bactériémie à *Staphylococcus aureus* (SA) associée à une endocardite infectieuse du cœur droit (EID) ou à une infection compliquée de la peau et des tissus mous (IcPTM). L'objectif de ce registre est de décrire l'expérience clinique avec DAP.

Les données ont été recueillies dans EUCORE, étude multicentrique non interventionnelle entre janvier 2008 et avril 2012. Les pts, ayant reçu au moins une dose de DAP, ont été inclus. Les résultats sont évalués (guérison et amélioration = succès, échec, non évaluable) à la fin du tt et la sécurité d'emploi jusqu'à 30 j après la fin du tt. On regardera plus précisément les données des pts français.

**Résultats :** Au total 326 pts ont été inclus en France, 50 % avaient un âge  $\geq 65$  ans (homme : 63 %). Parmi eux 28 % étaient traités pour une bactériémie, 20 % pour infection sur matériel étranger/prothèse, 18 % pour une endocardite infectieuse, 15 % pour une ostéomyélite et 8 % pour une IcPTM. Les pts (96 %) présentaient des comorbidités cardiovasculaires (65 %). Les principaux germes sont des *S. aureus* (29 %, 53 % de SARM). Dans cette cohorte, 36 % des pts ont reçu DAP en tt empirique. La dose moyenne de DAP était de 6 mg/kg (39 %), 36 % des pts ont reçu  $> 6$  mg/kg et la durée médiane de tt de 18 j (1-183 j). Le taux de succès clinique a été de 71 % (76 % bactériémies, 71 % endocardites, 66 % matériel étranger/prothèse, 78 % ostéomyélites et 65 % IcPTM). DAP a été bien tolérée : des événements indésirables (EI) et des EI graves pouvant être liés à DAP rapportés dans 4 % et 3 % des cas, une élévation des CPK possiblement liées à DAP chez 1 % des pts et 19 pts (6 %) ont arrêté le traitement pour EI.

**Conclusion :** DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace comme tt des infections graves à Gram positif.

#### SO122

#### Évaluation des facteurs de risque de sous-dosage en amikacine en réanimation

E. de Montmollin<sup>1</sup>, N. Gault<sup>2</sup>, L. Bouadma<sup>1</sup>, B. Mourvillier<sup>1</sup>, E. Mariotte<sup>1</sup>, S. Chemam<sup>1</sup>, L. Massias<sup>3</sup>, E. Papy<sup>4</sup>, M. Wolff<sup>3</sup>, R. Sonnevile<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale et infectieuse, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

<sup>2</sup>Unité de recherche clinique, Paris-Nord, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

<sup>3</sup>Laboratoire de toxicologie, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

<sup>4</sup>Pharmacie, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

**Introduction :** L'amikacine est fréquemment utilisée dans l'antibiothérapie probabiliste des sepsis sévères et chez les patients de réanimation. L'effet bactéricide étant concentration dépendant, un pic élevé doit être obtenu dès la 1<sup>ère</sup> dose. Il devrait être de 8-10 fois la concentration minimale inhibitrice, soit 64-80 mg/L pour les bactéries les moins sensibles comme *Pseudomonas aeruginosa*. Une cible de 60 mg/L est considérée comme tout autant pertinente et a été retenue dans les recommandations 2011 de la Haute Autorité de santé. Malgré des posologies de 25 à 30 mg/kg, 30 % des patients de réanimation n'atteignent pas cet objectif. Le but de cette étude était d'identifier des facteurs prédictifs de concentration au pic d'amikacine  $< 60$  mg/L chez les patients de réanimation.

**Patients et méthodes :** Étude monocentrique observationnelle prospective de patients hospitalisés en réanimation et pour lesquels était initiée une antibiothérapie comprenant de l'amikacine. Les critères d'exclusion étaient : une précédente injection d'amikacine dans les 7 jours, une dose incorrecte ( $< 22,5$  ou  $> 27,5$  mg/kg), une durée d'administration incorrecte ( $\pm 5$  minutes), un prélèvement sanguin à  $\pm 15$  minutes de l'horaire prévu, ou une absence de prélèvement de pic. L'amikacine était administrée par voie intraveineuse continue à la dose de 25 mg/kg de poids réel sur 30 minutes. Le pic était prélevé 30 minutes après la fin de la perfusion. Les variables catégorielles sont représentées en nombre et pourcentage, et les variables continues en médiane et interquartiles. Les facteurs indépendants prédictifs d'une concentration d'amikacine au pic  $< 60$  mg/L ont été identifiés par analyse multivariée. Une analyse de sensibilité après imputations multiples a été réalisée.

**Résultats :** Entre décembre 2011 et janvier 2013, 181 épisodes (IGS II : 51 [41-68]) ont été inclus. Les patients étaient des hommes (72,4 %), d'âge médian 62 [50-70] ans. Les principales comorbidités étaient l'insuffisance cardiaque chronique (38 %), le diabète (22 %), et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (10,5 %). La durée entre l'admission en réanimation et l'inclusion était de 4 jours [1-13]. A l'inclusion, le SOFA était de 8 [6-12], 66 % des patients étaient sous catécholamines, 83 % sous ventilation mécanique, 55 % sous épuration extra-rénale, et 15 % étaient sous ECMO. La mortalité en réanimation était de 48 %. La médiane de concentration au pic d'amikacine était de 69 [54,9-84,4] mg/L. Au total, 60 (33%) patients avaient une concentration d'amikacine au pic  $< 60$  mg/L. En analyse multivariée, les variables associées à un pic d'amikacine  $< 60$  mg/L étaient l'indice de masse corporelle ( $< 25$  mg/kg ; odds ratio : 15,95 ; IC 95 % : [3,70-69,20] ;  $p < 0,001$ ) et un bilan entrée-sorties des 24 heures positif

(par incrément de 250 mL ; odds ratio : 1,06 ; IC 95 % : [1,01-1,11] ;  $p = 0,018$ ). La présence d'une cirrhose tendait à être associée à un pic d'amikacine < 60 mg/L, (odds ratio : 4,15 ; IC 95 % : [0,92-18,80] ;  $p = 0,065$ ).

**Conclusion :** Malgré une dose de 25 mg/kg, 33 % des patients avaient une concentration d'amikacine au pic < 60 mg/L. Les patients avec indice de masse corporelle < 25 mg/kg, et avec un bilan entrées-sorties des 24 h positif sont particulièrement à risque d'être potentiellement sous dosés. Une étude prospective randomisée est nécessaire chez le patient de réanimation pour évaluer une majoration des doses d'amikacine sur les paramètres pharmacodynamiques, le contrôle de l'infection et la survie.

## SO123

### Posologies et formules d'adaptation pour l'obèse en sepsis sévère ou choc septique traité par AMIKACINE (OBAMIK) : validation ?

C. Lu<sup>1</sup>, A.S. Baptiste<sup>2</sup>, N. Van Grunderbeeck<sup>3</sup>, E. Parmentier-Decrucq<sup>4</sup>, J. Gois<sup>5</sup>, M. Boyer-Besseyre<sup>6</sup>, M. Nyunga<sup>7</sup>, J. Mallat<sup>8</sup>, D. Thévenin<sup>8</sup>, B. Frimat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacie, centre hospitalier Dr-Schaffner, Lens, France

<sup>2</sup>Anesthésie, centre hospitalier Dr-Schaffner, Lens, France

<sup>3</sup>Usc & réanimation polyvalente, centre hospitalier Dr-Schaffner, Lens, France

<sup>4</sup>Réanimation médicale, CHRU, Lille, France

<sup>5</sup>Réanimation et maladies infectieuses, CH Dron, Tourcoing, France

<sup>6</sup>Réanimation chirurgicale, CHRU, Lille, France

<sup>7</sup>Réanimation, centre hospitalier V-Provo, Roubaix, France

<sup>8</sup>Réanimation polyvalente, centre hospitalier Dr-Schaffner, Lens, France

**Introduction :** L'obésité est un problème croissant de santé publique. En réanimation, l'obésité expose à des risques de sous- et surdosages médicamenteux, notamment pour les antibiotiques. L'optimisation des doses injectées est d'autant plus importante que les molécules ont une fenêtre thérapeutique étroite et que le site infectieux et/ou les pathogènes sont difficiles à traiter. Pour le traitement probabiliste des sepsis nosocomiaux, l'amikacine est fréquemment utilisée. Le but de notre travail était de valider les posologies établies par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé en 2011, et les formules d'adaptation des doses d'aminoglycosides chez l'obèse retrouvées dans la littérature (formule du poids corrigé), par confrontation aux dosages sériques au premier jour de traitement (Cmax).

**Patients et méthodes :** Étude observationnelle, prospective et multicentrique. Un calculateur sous la forme d'un fichier Excel™ regroupant formules d'adaptation posologiques et doses exprimées en mg/kg a été élaboré. Critères d'inclusion : les patients inclus étaient adultes, hospitalisés en réanimation ou soins intensifs, et traités par amikacine. Une dose était proposée par le calculateur à l'aide de la formule du poids corrigé. La dose injectée en mg/kg était calculée d'après la dose prescrite par les cliniciens. Le pic sérique (Cmax) était mesuré à H1 selon les recommandations. L'atteinte des objectifs pharmacodynamiques était considérée appropriée : pour les traitements documentés si  $C_{max}/CMI \geq 8$  (CMI = Concentration Minimale Inhibitrice), et pour les traitements probabilistes non documentés si Cmax entre 60 et 80 mg/l. La corrélation entre Cmax et posologie en mg/kg, Cmax et indice de masse corporelle, et Cmax et score SOFA a été recherchée par test de corrélation de Pearson. Une différence a été recherchée entre patients recevant une dose < 30 mg/kg et une dose entre 30 et 35 mg/kg sur l'obtention d'une Cmax > 64 mg/l (test de Fisher exact).

**Résultats :** 30 patients ont été inclus (13 femmes, 17 hommes), l'âge moyen étant de 63,4 ans (min : 23, max : 82), l'indice de masse corporelle moyen de 36,8 kg/m<sup>2</sup> (min : 30,5 ; max : 45). Le score SOFA moyen était de 6,7 (1-17). Les foyers infectieux principaux étaient pulmonaires, urinaires ou digestifs. La dose moyenne injectée était de 30,2 mg/kg. 90 % des patients recevaient une dose supérieure à 25 mg/kg. La Cmax moyenne était de 66,4 mg/l. Pour 18 patients le traitement était secondairement documenté. 73,3 % des patients avaient reçu une dose jugée appropriée. Pour les traitements non documentés, 26,7 % des patients ont une Cmax entre 60 et 80 mg/l ; 46,6 % une Cmax < 60 mg/l ; et 26,7 % une Cmax > 80 mg/l. La valeur de Cmax était corrélée à la posologie injectée en mg/kg, et non à l'indice de Masse Corporelle ou au score SOFA. Il existe une tendance, non significative sur l'effectif, entre une dose < 30 mg/kg et une dose entre 30 et 35 mg/kg pour l'obtention d'une Cmax > 64 mg/l ( $p = 0,057$ ).

**Discussion :** Seul le pic sérique était évalué, les concentrations résiduelles n'ont pas été prises en compte. Les heures d'administration et de prélèvement n'étant pas notifiées, des erreurs de délais de mesure ont pu fausser certains résultats. Les pics sériques ne sont pas corrélés au degré d'obésité mais à la dose injectée en mg/kg, ce qui appuie la validité de la formule d'adaptation. Les défaillances d'organes n'étaient pas associées à un risque de sous-dosage. Il persiste un risque de sous-dosage en utilisant les posologies et formules établies. Devant l'augmentation du volume de distribution et la difficulté de l'estimer chez les patients de réanimation, les doses d'amikacine devraient probablement être augmentées pour diminuer les risques de sous-dosage. Le test de Fisher exact n'a pas montré de différence significative mais une tendance : une dose entre 30 et 35 mg/kg pourrait permettre d'atteindre une Cmax > 64 mg/l en diminuant le risque de sous-dosage.

**Conclusion :** Il est difficile de valider l'utilisation de la formule du poids corrigé pour les aminosides chez les patients obèses septiques pour lesquels de nombreuses fluctuations pharmacocinétiques sont observées. L'utilisation de cette formule avec une posologie supérieure à 30 mg/kg pourrait permettre d'atteindre des objectifs de pic sérique supérieur à 64 mg/l.

## Bibliographie

1. Mise au point sur les bons usages des aminosides : Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement. AFSSAPS, mars 2011
2. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care 14:R53

## SO124

### Évaluation de l'utilisation des aminosides et de leur monitoring dans un service de réanimation

G. Pradel<sup>1</sup>, B. Louart<sup>2</sup>, P. Courant<sup>1</sup>, L. Delapierre<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Service de réanimation polyvalente, CH de la Durance, Avignon, France

<sup>2</sup>Département d'anesthésie et réanimation, CHU de Nîmes-hôpital Carêmeau, Nîmes, France

**Introduction :** Suite à la mise au point de l'AFSSAPS de 2011 concernant les modalités d'utilisation des aminosides, nous avons voulu évaluer l'adéquation des pratiques de notre service à ces recommandations, notamment en termes de doses d'aminosides et de monitoring biologique. L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer le rapport de la concentration maximale d'aminoside sur la concentration minimale inhibitrice de l'agent infectieux (Cmax/CMI).

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique prospective portant sur toutes les administrations d'aminosides dans un service de réanimation polyvalente pendant 1 an, du 2/5/2012 au 1/5/2013. Il n'y a pas de critères d'exclusion. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux et du serveur de biologie Cyberlab®, puis reportées sur un tableau Excel. Les comparaisons de moyennes sont effectuées par tests de Mann-Whitney.

**Résultats :** L'inclusion concerne 86 sujets et 212 injections d'aminosides (doses uniques journalières), soit 2,47 injections par traitement en moyenne. L'âge moyen est de 63,4 ans, le sex-ratio de 2,31, le score IGS2 médian de 45,5. 51,2 % des sujets sont en choc septique. 77,9 % des infections sont nosocomiales, leur site est souvent pulmonaire (58,1 %), abdominal (19,8 %), urinaire (7,0 %) ou cutané (4,7 %) — autres et indéterminés (10,5 %). L'indice de masse corporelle moyen est de 27,9 kg/m<sup>2</sup>. La créatinine moyenne est de 118,6 µmol/L avec épuration extra-rénale dans 25,6 % des cas. Les aminosides utilisés sont l'amikacine (84,9 %) et la gentamicine (15,1 %). Les antibiotiques le plus souvent associés sont la pipéacilline-tazobactam (60,5 %), la vancomycine (32,6 %) et l'imipénème (26,7 %). Les doses médianes sont de 20,3 mg/kg pour l'amikacine et de 5,2 mg/kg pour la gentamicine. Un dosage de Cmax est effectué dans 77,9 % des cas à J1, à 79 minutes de l'injection en moyenne, sa valeur médiane est de 48 mg/L pour l'amikacine et de 10,2 mg/L pour la gentamicine. Respectivement, 75,4 % et 100 % des valeurs sont inférieures aux cibles d'amikacinémie (60 mg/L) et de gentamicinémie (30 mg/L). Un dosage du taux résiduel est effectué dans 91,9 % des cas avant la 2<sup>e</sup> injection. Le délai moyen taux résiduel cible-réinjection est de 263 minutes. La médiane du délai entre 2 injections est de 29,0 heures (moyenne : 34,7 heures). Les dosages sériques permettent d'adapter le délai de réinjection dans 51,0 % des cas et la dose injectée dans 26,9 % des cas. 89,5 % des patients guérissent de leur épisode septique, mais 34,9 % décèdent pendant le séjour en réanimation. La moyenne des pics sériques à J1 n'est pas statistiquement différente entre les sujets qui décèdent et ceux qui survivent (respectivement 47,5 versus 54,6 mg/L pour l'amikacinémie,  $p = 0,35$  ; et 9,4 versus 11,3 mg/L pour la gentamicinémie,  $p = 0,71$ ). Le pathogène est identifié dans 66,3 % des infections : entérobactéries (47,2 %), *P. aeruginosa* (23,6 %), staphylocoques (12,5 %), anaérobies (6,9 %), entérocoques (4,2 %), autres (5,6 %). La CMI est connue dans 58,1 % des cas. Le rapport Cmax/CMI est alors supérieur à 8 dans 94,7 % des cas. La valeur médiane de ce rapport est de 44,2 (moyenne : 97,0).

**Discussion :** Les doses d'aminosides sont plus basses que celles recommandées, spécialement à J1, ce qui n'engendre que très rarement des pics plasmatiques dans les cibles. Le monitoring des taux d'aminosides est effectué dans des proportions élevées, que ce soit pour les Cmax ou les taux résiduels (taux importants de choc septique et d'insuffisance rénale). La réinjection est différée en fonction des taux résiduels dans plus d'1 cas sur 2 ; par contre, il existe un défaut d'adaptation des doses injectées au pic sérique précédent. Cependant, les CMI des germes isolés sont relativement basses, permettant d'obtenir presque constamment des ratio Cmax/CMI dans les cibles.

**Conclusion :** Cette évaluation des pratiques met en évidence des inadéquations par rapport aux recommandations actuelles, spécialement concernant les doses administrées, rendant nécessaire la mise en place d'actions correctrices. Toutefois, le ratio Cmax/CMI restent presque constamment dans les objectifs, ce qui prouve l'importance de surveiller l'épidémiologie des résistances bactériennes de chaque service afin d'adapter si nécessaire les recommandations aux spécificités écologiques locales.

#### Bibliographie

- Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. AFSSAPS. Mise au point — mars 2011

#### SO125

#### Administration d'aminosides et épuration extrarénale : étude descriptive multicentrique française AMINELVIS

M. Penna<sup>1</sup>, D. Gruson<sup>1</sup>, J.F. Timsit<sup>2</sup>, K. Klouche<sup>3</sup>, A. Lautrette<sup>4</sup>, E. Canet<sup>5</sup>, T.N. Phan<sup>6</sup>, J. Bohe<sup>6</sup>, B. Souweine<sup>4</sup>, A. Boyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU Pellegrin-Tripode, Bordeaux, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, hôpital Couple-Enfant, La Tronche, France

<sup>3</sup>Service de réanimation médicale, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

<sup>4</sup>Service de réanimation médicale, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France

<sup>5</sup>Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France

<sup>6</sup>Service de réanimation médicale, CHU Lyon-Sud, Lyon, France

**Introduction :** Peu de données décrivent l'administration d'aminosides (A) chez les patients septiques graves en réanimation, nécessitant une épuration extrarénale (EER). L'objectif de cette étude est de connaître la fréquence et les déterminants du choix du traitement aminoside (versus un autre antibiotique) dans l'indication du sepsis sévère ou du choc septique compliqué d'IRA nécessitant une EER. D'autre part, dans les cas où l'aminoside a été choisi, l'objectif est de décrire la pharmacocinétique des aminosides selon le mode d'EER.

**Matériels et méthodes :** L'étude AMINELVIS est une étude ancillaire du PHRC multicentrique ELVIS et a permis l'inclusion de 289 patients dans 6 centres (Bordeaux (112), Grenoble (65), Clermont Ferrand (42), Lyon Sud (38), Montpellier (24), St Louis (8)). Le critère d'inclusion était tout nouveau sepsis nécessitant une antibiothérapie alors que le patient, inclus dans ELVIS, recevait donc une technique continue ou discontinuée d'EER. Des données sur le risque néphrotoxique (NT), la technique d'EER et l'administration d'A (raisons de leur non prescription, dosages...) ont été recueillies prospectivement. Le suivi était de 5 jours à partir du début du traitement ATB.

**Résultats :** 341 épisodes de sepsis (289 patients) ont été inclus. L'IGS II est de  $74 \pm 19$ , le SOFA  $15 \pm 5$  et au moins un facteur NT était relevé chez 35 % des patients. Aucune différence n'existait entre les 206 patients avec A (63 %) et les 122 sans en dehors du site infectieux (classé selon la pénétration théorique du site infecté) : 41 % recevaient des A en cas de bonne pénétration théorique et 21 % n'en recevaient pas,  $p < 0,01$ . Les deux principales raisons de non prescription des A étaient : synergie non nécessaire (41 %) et risque NT (39 %). Le nombre d'injections était de  $2,1 \pm 1,7$  et  $2,1 \pm 1,4$  j respectivement pour la gentamicine (32 % des prescriptions) et l'amikacine (68 %). Le délai entre 2 injections était de  $1,6 \pm 0,8$  j. Vingt-sept pour cent des patients ont eu plusieurs techniques d'EER pendant le traitement A. Une EER discontinuée (EERDc) a été pratiquée chez 90 patients (débit sang  $246 \pm 48$  ml/mn ; débit dialysat  $582 \pm 362$  ml/mn) et 50 couples A-EERDc ont été analysés. Par rapport à la séance d'EERDc, l'A a été prescrit avant (40 %), pendant (6 %), après (24 %), entre 2 séances (30 %). L'EERC était soit une hémofiltration ( $n = 108$  ; préD  $1286 \pm 565$  ml ; postD  $2015 \pm 625$  ; débit sang  $250 \pm 40$  ml/mn), soit une hemodiafiltration ( $n = 43$  ; préD  $100$  [100-2 000] ml ; post D  $0$  [0-1 650] ml ; débit sang  $239 \pm 45$  ml/mn, débit dialysat  $1 000$  [500-2 000] ml/mn). Dans 45 couples A/EERC, la vallée correcte a été obtenue avec un délai moyen par rapport à l'injection d'A de  $29,8 \pm 10,5$  h alors que chez 65 un délai moyen de  $24,5 \pm 9,5$  h conduisait à une vallée trop haute ( $p < 0,01$ ). Dans 17 % des cas, une injection d'A a pourtant été réalisée.

**Conclusion :** La prescription d'A concerne 2/3 des patients sous EER. Le timing de l'administration des A est variable par rapport aux séances d'EER discontinuée. En EER continue, le délai moyen permettant d'injecter de nouveau un A est  $> 24$  h et nécessite un monitoring.

**SO126****Amikacine nébulisée à forte dose : étude clinique de pharmacocinétique évaluant l'effet de l'humidification du circuit de ventilation artificielle**

S. Ehrmann<sup>1</sup>, F. Darrouzain<sup>2</sup>, T. Boulain<sup>3</sup>, D. Garot<sup>1</sup>, E. Masseret<sup>1</sup>, A. Petitcollin<sup>2</sup>, A. Legras<sup>1</sup>, E. Mercier<sup>1</sup>, J. Badin<sup>1</sup>, A. Guillon<sup>1</sup>, D. Ternant<sup>2</sup>, L. Vecellio<sup>4</sup>, D. Perrotin<sup>1</sup>, G. Paintaud<sup>2</sup>, P.F. Dequin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Réanimation polyvalente, CHRU de Tours, Tours, France

<sup>2</sup>Pharmacologie-toxicologie, CHRU de Tours, Tours, France

<sup>3</sup>Réanimation polyvalente, CHR-Hôpital de la Source, Orléans, France

<sup>4</sup>Centre d'étude des pathologies respiratoires-Inserm U1100/Ea6305, université François-Rabelais-faculté de médecine de Tours, Tours, France

**Introduction :** La nébulisation d'antibiotiques, en complément d'un traitement intraveineux, est susceptible d'augmenter leur concentration au site de l'infection pulmonaire et donc potentiellement d'améliorer le devenir des patients. Chez le patient de réanimation, la dose de 25 mg/kg d'amikacine nébulisée a été bien tolérée [1] ; des doses de 50-60 mg/kg ont été nébulisées avec succès à des animaux ou des volontaires sains [2]. Ces doses plus élevées, bien que potentiellement gages d'une efficacité supérieure, sont associées à des durées de nébulisation longues, source de difficultés techniques et de complications potentielles. L'objectif de l'étude était d'évaluer la faisabilité et la sécurité de la nébulisation de 60 mg/kg d'amikacine chez le patient de réanimation atteint de pneumonie nosocomiale et soumis à la ventilation artificielle invasive, en présence ou non d'un humidificateur chauffant.

**Matériels et méthodes :** Les patients, sous ventilation artificielle invasive, étaient inclus en cas de suspicion de pneumonie nosocomiale. En plus d'une antibiothérapie intraveineuse par bêta-lactamine, les patients recevaient 20 mg/kg d'amikacine intraveineuse à l'inclusion puis 60 mg/kg nébulisés quotidiennement durant 3 jours (solution à 250 mg/mL dans un prototype de nébuliseur pneumatique n'interférant pas avec la ventilation artificielle/circuit non humidifié durant une première phase d'étude puis humidifié). Les concentrations sériques d'amikacine ont été mesurées dans 10 échantillons prélevés au cours des 24 h suivant chaque administration pour analyse

pharmacocinétique non compartimentale. Les données de sécurité et d'efficacité ont été relevées jusqu'au 10<sup>e</sup> jour y compris en cas d'exclusion de l'étude (effet indésirable ou pneumonie non confirmée par un prélèvement bactériologique).

**Résultats :** Vingt-deux patients ont été inclus après consentement éclairé écrit. 6 patients ont été exclus (5 non confirmations bactériologiques ; 1 insuffisance rénale aiguë). 16 patients avec au moins 2 administrations d'amikacine ont été analysés (âge médian de 59 ans [25<sup>ème</sup>-75<sup>e</sup> percentile : 51-72], 2 femmes, poids 75 kg [63-78], indice de masse corporelle 26 kg/m<sup>2</sup> [24-28] ; créatininémie 62 µmol/L [51-73]). 32 nébulisations ont été analysés (4,5 g [4,1-4,9] nébulisées en 2 h 15 [1 h 31-2 h 48]) : l'aire sous la courbe des concentrations sériques d'amikacine était de 27 mg.h/L (13-46), nettement inférieure à celle observée après la perfusion intraveineuse (396 mg.h/L [225-447]) :  $p < 0,01$  apparié. La biodisponibilité était de 2,8 % [2,1-4,8], non significativement différente entre les phases avec et sans humidification du circuit de ventilation. En l'absence d'humidification, deux patients ont présenté une obstruction de sonde d'intubation, possiblement en rapport avec la nébulisation.

**Discussion :** Les faibles concentrations sériques observées, témoignant possiblement de concentrations alvéolaires relativement faibles mettent à l'abri d'une potentielle toxicité systémique et laissent donc ouverte la possibilité d'une augmentation de dose avec le système de nébulisation utilisé. Contrairement aux données de la littérature, l'humidification ne réduisait pas le dépôt de l'amikacine nébulisée en solution fortement concentrée dans cette étude.

**Conclusion :** La nébulisation de 60 mg/kg d'amikacine est techniquement réalisable chez le patient intubé. L'humidification active peut être envisagée compte tenu des durées de nébulisation longues car elle ne modifie pas la biodisponibilité dans les conditions de l'étude.

**Références**

1. Lu Q, Yang J, Liu Z, et al (2011) Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 184:106-15
2. Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, et al (2008) Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med* 34:755-62