

Infections sévères

Severe infections

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

EP102

Description démographique et facteurs pronostiques des dermohypodermes bactériennes nécrosantes en réanimation

C. Welsch¹, O. Pajot¹, P. Montravers², J.-M. Coudray³, M. Thirion¹, H. Mentec¹, G. Plantefève¹

¹Service de réanimation polyvalente, CH d'Argenteuil, Argenteuil, France

²Département d'anesthésie et réanimation, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

³Service de réanimation polyvalente, CH de Longjumeau, Longjumeau, France

Introduction : Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) sont rares mais sévères, grevées d'une mortalité d'environ 25 % avec des extrêmes allant de 9 à 73 %. Peu d'études ont décrit les patients avec des défaillances d'organe admis en réanimation. L'objectif de cette étude est de préciser les caractéristiques démographiques et de rechercher des facteurs pronostiques chez des patients atteints de DHBN admis en réanimation.

Patients et méthodes : Menée entre 2002 et 2012, cette étude rétrospective sur dossier, multicentrique dans 3 réanimations, a inclus 47 patients adultes admis en réanimation pour une DHBN. Les données démographiques, clinico-biologiques, microbiologiques et évolutives étaient colligées. Des tests non-paramétriques étaient utilisés pour rechercher les facteurs pronostiques dans cette population. Une analyse multivariée était réalisée afin de déterminer les facteurs de risque indépendants associés à la mortalité. Les données sont rapportées en médiane [écart interquartile].

Résultats : L'âge médian était de 65 [22] ans et 57 % des patients étaient des hommes. L'IGS II était de 49,5 [26]. Il s'agissait de DHBN des extrémités (62 %) et abdominopérinéales (38 %). La mortalité en réanimation était de 46,8 %. Aucun patient n'est décédé au cours de l'hospitalisation après la sortie de réanimation. La majorité (89,4 %) des patients avait une défaillance hémodynamique à l'admission. La dose maximale de catécholamines était de 3,5 [7,9] mg/h, pour une durée de 4 [4,5] jours. La ventilation mécanique, nécessaire pour tous les patients, était poursuivie 8 [15] jours. Une technique d'épuration extra-rénale était nécessaire pour 23 % des patients. Le délai de prise en charge chirurgicale était de 4 heures et 15 minutes [4,62], et l'antibiothérapie, débutée 30 [243] minutes après le moment du diagnostic, était adaptée dans 94 % des cas aux pathogènes isolés. En analyse multivariée, seules la bactériémie et l'hyperlactatémie à l'admission étaient significativement associées à une surmortalité.

Conclusion : La mortalité des patients de réanimation atteints de DHBN est élevée, justifiant la recherche de facteurs permettant d'améliorer leur prise en charge. Les facteurs liés à la mortalité semblent ici secondaires à la pathologie infectieuse et à son retentissement systémique. Ils incitent à entreprendre une réanimation

plus rapide et agressive visant à améliorer l'hémodynamique de ces patients. La rapidité de prise en charge et le taux élevé d'adaptation de l'antibiothérapie sont probablement liés à la gravité des patients, et la prise en charge paraît difficile à améliorer de façon notable. De ce fait, dans cette population de patients ayant un pourcentage de mortalité élevé, des recherches visant à évaluer l'intérêt de thérapeutiques ciblées nous paraissent une piste intéressante, notamment pour les DHBN à streptocoque du groupe A pour lesquelles un facteur génétique a été mis en évidence.

Bibliographie

1. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al (2009) Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 35:847-53

EP103

L'ensemencement de flacons d'hémoculture améliore la documentation microbiologique des infections de liquide d'ascite et des pleurésies purulentes en réanimation médicale

J.-L. Baudel¹, J. Tankovic², A. Galbois³, R. Dahoumane², H. Ait-Oufella³, G. Offenstadt³, E. Maury³, B. Guidet³

¹Service de réanimation médicale, AP-HP, CHU Saint-Antoine, Paris, France

²Microbiologie, hôpital Saint-Antoine, Paris, France

³Service de réanimation médicale, CHU Saint-Antoine, Paris, France

Introduction : Comparer dans un service de réanimation médicale le rendement de la culture classique d'un liquide d'ascite ou pleural (gélases + bouillon) par rapport à celui de l'ensemencement direct dans un flacon d'hémoculture au lit du malade.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé tous les cas de cultures et d'ensemencement dans un flacon d'hémoculture positifs de liquides d'ascite et pleural dans notre service de Janvier 2008 à Juillet 2013 (ascite, n = 29 ; liquide pleural, n = 10). L'infection d'ascite était définie par le critère cytologique classique : au moins 250 polynucléaires neutrophiles par mm³. Les liquides pleuraux jugés positifs reposaient sur des critères clinico-radiologiques et la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés à la cytologie.

Résultats : 1/ Liquides d'ascite : 18 des 29 cas (62 %) correspondaient à des infections de liquide d'ascite. L'examen direct était fréquemment positif en cas d'infection : 67 % (12/18). Les deux techniques de culture étaient positives dans 14 de ces 18 cas (78 %). Un différentiel de positivité de la culture s'observait dans 3 cas (flacon plus rapide de 1 ou 2 jours : 2 cas ; culture classique plus rapide de 4 jours : 1 cas). Seule la culture classique était positive dans 2 cas et seule la culture dans les flacons d'hémoculture était positive dans 2 cas. Les

germes retrouvés dans ces 18 infections étaient le plus souvent (83 %) des bacilles à Gram négatif aérobies : *Escherichia coli* (8), *Enterobacter* (3), *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Staphylococcus aureus* (2), *Acinetobacter baumannii* (1), *Streptococcus pneumoniae* (1). 11 cas sur 29 correspondaient à des bactériascities (sans infection). L'examen direct était rarement positif : 27 % (3/11). La positivité des deux types de cultures se retrouvait dans 9 cas (82 %) et la positivité seulement dans l'ensemencement de flacon d'hémoculture dans 2 cas (18 %). En l'absence d'infection (11 cas), les germes retrouvés étaient beaucoup plus variés : entérocoque (3), *E. Coli* (2), staphylocoque à coagulase négative (2), *Enterobacter* (1), *P. Aeruginosa* (1), *S. Aureus* (1), *Bacteroides* (1), lactobacille (1), coque Gram moins anaérobie (1) dont 2 bactériascities bimicrobiennes. 2/ Liquides pleuraux : Dans 5 cas, les 2 cultures étaient positives. Les germes retrouvés étaient les suivants : *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, streptocoque non groupable, coque Gram plus anaérobie. Dans 5 cas, seule l'hémoculture était positive avec les germes suivants : *E. Coli*, *Enterobacter*, *S. Aureus*, streptocoque G, *Bacteroides*. L'examen direct était positif dans 3 cas sur 5 quand la culture classique était positive, mais toujours négatif dans le cas contraire.

Conclusion : Sous réserve d'un effectif réduit, l'ensemencement au lit du malade de flacons d'hémoculture améliorerait (environ 10 %) faiblement la documentation microbiologique des infections d'ascite mais significativement (50 %) celles des infections pleurales.

EP104

Intérêt du dosage plasmatique de la présepsine (sCD14) dans le diagnostic précoce du sepsis sévère et du choc septique : comparaison avec la procalcitonine (PCT)

V. Gilles¹, J. Devin², A.-M. Dupuy², N. Besnard³, L. Amigues³, L. Landreau³, V. Moulairé¹, C. Pelle¹, P. Corne¹, O. Jonquet⁴, J.-P. Cristol², K. Klouche³

¹Service de réanimation médicale, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier, France

²Département de biochimie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

³Service de réanimation médicale, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

⁴Service de réanimation médicale, CHU Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier, France

Introduction : L'amélioration du pronostic du choc septique est liée, pour une large part, à une prise en charge plus précoce et mieux adaptée. La contribution de l'utilisation de biomarqueurs y a été probablement substantielle mais reste perfectible. Depuis quelques années, la PCT sert en effet comme marqueur du sepsis mais sa spécificité n'est pas optimale. La présepsine, fragment N-terminal du CD14, est une protéine de 13kDa dont le taux plasmatique s'élève de façon spécifique chez les animaux septiques. Des études préliminaires rapportent des résultats prometteurs chez les patients septiques. Le but de cette étude est d'évaluer l'apport diagnostique, en réanimation, du sCD14 dans le sepsis sévère et le choc septique et de le comparer à celui de la PCT.

Patients et méthodes : Étude prospective observationnelle : patients admis dans 2 unités de réanimation (depuis 12-2012) sur 4 mois. À l'admission, les données épidémiologiques, clinicobiologiques et les scores de sévérité ont été colligés. Un dosage plasmatique de la PCT (analyse par chimiluminescence, ThermoFisher, Agnieres, France) et du sCD14 (enzymatique par chimiluminescence, Mitsubishi Chemical Medicine, Japon) a été réalisé à l'admission. Deux groupes de patients ont été individualisés : 1. Syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SRIS) non infectieux. 2. SRIS infectieux : sepsis

sévère ou choc septique ; et ceux admis pour une défaillance respiratoire aiguë (DRA) ont été distingués selon sa nature infectieuse ou pas.

Résultats : Population : 144 patients, 87 H, âge : 58 ± 17,5 ans, scores IGS₂ : 47 (33-62), SOFA : 8 (6-11). Un diagnostic de sepsis a été retenu chez 100 patients, et un diagnostic de pneumonie infectieuse chez 58/73 patients présentant une DRA. En analyse univariée, les patients septiques et ceux atteints d'une pneumonie infectieuse avaient un score SOFA, des taux plasmatiques de PCT et de sCD14 significativement plus élevés par rapport aux non-septiques. La spécificité et la sensibilité du sCD14 (seuil : 500 pg/ml) sont supérieures à celles de la PCT (seuil : 0,5 ng/ml) pour le diagnostic du sepsis et de la pneumonie infectieuse. La courbe ROC donnait cependant une AUC de 0,75, 0,80, et 0,64 pour le diagnostic d'un sepsis alors qu'elle donnait 0,86, 0,79, et 0,78 pour la pneumonie infectieuse ; pour le sCD14, la PCT, et le SOFA respectivement.

Conclusion : Un taux plasmatique élevé de sCD14 est, certes, un marqueur précoce de la présence d'un sepsis mais il est moins discriminant que la PCT. Il est, par contre, plus discriminant dans le diagnostic d'une pneumonie infectieuse. Des études plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats et pour étudier l'intérêt d'une combinaison PCT-sCD14 comme biomarqueur du sepsis.

EP105

Taux de succès élevés avec daptomycine (DAP) dans le traitement (tt) des endocardites infectieuses en France : résultats de EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience)

F. Saliba¹, S. Hénard², L. Legout³, P. Colson⁴, Y. Hansmann⁵, C. Floriot⁶, P. Pinton⁷, Au Nom des Investigateurs Eucore⁸

¹Service de réanimation médicale, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

²Infectiologie, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

³Maladies infectieuses, CHG de Tourcoing, Tourcoing, France

⁴Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier, France

⁵Infectiologie, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

⁶Service de réanimation polyvalente, CHI de la Haute-Saône, Vesoul, France

⁷Médical, Novartis, Rueil-Malmaison, France

Introduction : La prise en charge clinique de l'EIG reste associée à une morbidité élevée. Les récentes recommandations incluent DAP, lipopeptide cyclique ayant une activité anti Gram positif (G+), dans le tt d'EI du cœur droit. L'efficacité et la sécurité d'emploi ont été évaluées chez les patients (pts) ayant une EI à G+. Les données ont été recueillies dans EUCORE, étude multicentrique non-interventionnelle entre janvier 2006 et avril 2012. Les pts avec une EI, 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 : Parmi les 326 pts inclus 58 avaient une EI, 50 % avaient un âge ≥ 65 ans (homme : 55 %). Des EI droites, gauches et bilatérales ont été reportées chez respectivement 76 %, 17 % et 7 % des pts. Les pts (93 %) présentaient des comorbidités : cardiovasculaires (72 %) ou rénales (29 %). Les principaux germes sont des S. à coagulase négative (SCN) puis des *S. Aureus* (29 %, 45 % de SARM). Dans cette cohorte, 33 % des pts ont reçu DAP en tt empirique. La dose moyenne de DAP

était de 6 mg/kg (57 %), 21 % des pts ont reçu > 6 mg/kg et la durée médiane de tt de 21 j (1-98 j). Le taux de succès clinique a été de 70 % (70 % EI gauche ou EI droite et 75 % EI bilatérale). DAP a été bien tolérée : des événements indésirables (EI) et des EI graves pouvant être liés à DAP rapportés dans 5 % et 3 % des cas et une élévation des CPK possiblement liées à DAP chez 2 % des pts.

Conclusion : DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace comme tt des EI avec des données encourageantes dans le tt des EI gauche.

EP106

Étude rétrospective des facteurs de risque de mortalité des endocardites infectieuses opérées

S. Patrat-Delon¹, A. Rouxel², A. Gacouin¹, E. Flecher³, O. Fouquet⁴, Y. Le Tulzo¹, N. Lerolle², P. Tattevin¹, J.-M. Tadié¹

¹Service de réanimation médicale et infectieuse, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France

²Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

³Département de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France

⁴Département de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, CHU d'Angers, Angers, France

Introduction : L'endocardite infectieuse (EI) reste une maladie grave avec une mortalité et une morbidité élevées. Plusieurs études récentes ont démontré un intérêt à un recours précoce à la chirurgie dans le traitement des endocardites infectieuses [1]. Alors que de nombreuses études ont retrouvé des facteurs de mortalité et de morbidité augmentées pour les EI, peu d'études ce sont intéressées aux facteurs pronostics des endocardites traitées chirurgicalement. Le but de cette étude rétrospective était d'étudier les facteurs pronostics de mortalité et de morbidité des EI opérées et hospitalisées en réanimation en postopératoire.

Patients et méthodes : Étude rétrospective bicentrique (CHU Rennes et Angers). Ont été étudiés tous les patients hospitalisés en réanimation après prise en charge chirurgicale d'une EI entre 2003 et 2013. Le diagnostic d'EI était confirmé par les données peropératoires et par l'analyse anatomo-pathologique. Seules les endocardites valvulaires ont été prises en compte.

Résultats : 149 patients ont été pris en charge en réanimation après chirurgie d'EI entre 2003 et 2013. Tous ces patients présentaient une indication opératoire [2]. Les principales données préopératoires étaient les suivantes : âge 64 ans [52-73], sur valve native dans 78 % des cas, 85 % infections communautaires, 33 % des patients avaient présenté un épisode embolique cérébral et 28 % dans un autre territoire. 24 % présentaient un choc septique avant la chirurgie. Données per et postopératoires : la durée de CEC était de 118 min [89-157], la durée de ventilation mécanique était de 2 jours [1-10], la durée de traitement par catécholamines de 3 jours [1-6]. Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient de 6 jours [4-15] et de 36 jours [23-50] respectivement. 29 % des patients ont présenté au moins une des complications postopératoires suivantes : infection nosocomiale, SDR ou nécessité d'épuration extra-rénale. La mortalité intra-hospitalière était de 22 %. Les facteurs préopératoires associés à une mortalité plus élevée étaient l'obésité, la présence d'un abcès, la présence d'un choc septique, une EI sur valve mécanique, une atteinte plurivalvulaire et une EI à *S. Aureus*. Les résultats de l'analyse multivariée retrouvait comme facteurs de risque de mortalité : l'obésité (OR = 3,67 ; IC 95 % : 1,10-12,19 ; p = 0,03), la taille végétation > 15 mm (OR = 6,72 ; IC 95 % : 1,46-30,98 ; p = 0,01), le choc septique (OR = 4,87 ; IC 95 % : 1,67-14,28 ; p = 0,004) et la survenue

d'une EI sur valve mécanique (OR = 4,99 ; IC 95 % : 1,72-28,57 ; p = 0,007). Données bactériologiques : aucune donnée bactériologique n'était disponible dans 6 % des cas. Le staphylococoque doré était à l'origine de 35 % des EI. La culture de valve était positive dans 29 % des EI. Les EI à *S. Aureus* présentaient en préopératoire plus de signes neurologiques et plus d'abcès. La durée de CEC était plus longue avec un postopératoire marqué par une durée de ventilation plus longue et la survenue de plus de complications post opératoires. Les patients décédés ou ayant présenté une complication postopératoire avait un score SOFA, un IGS2 et un Euroscore 2 plus élevés que les patients vivants ou ceux n'ayant pas présenté de complication postopératoire.

Conclusion : L'EI traitée chirurgicalement reste une maladie avec une mortalité élevée, surtout si celle-ci est causée par un *S. Aureus*.

Références

1. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al (2012) Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 366:2466-73
2. Hoen B, Duval X (2013) Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 368:1425-33

EP107

Évaluation de l'antibiothérapie probabiliste pour le traitement des péritonites secondaires graves en réanimation. Étude rétrospective sur 71 cas

A. Lesourd¹, E. Blondel², S. Gelinotte¹, J.-P. Eraldi¹, F. Bougerol¹, J.-P. Rigaud¹, P.-L. Declercq

¹Service de réanimation polyvalente, CH de Dieppe, Dieppe, France

²Laboratoire de microbiologie, CH de Dieppe, Dieppe, France

Introduction : Les péritonites graves restent une cause importante de mortalité en réanimation, avec un taux variant de 9 à 39 % [1]. Il a été montré qu'une antibiothérapie probabiliste inadaptée était associée à un taux de complications plus important et à une mortalité supérieure [2]. Néanmoins, le choix de l'antibiothérapie reste large et dépend de l'écologie bactérienne locale, de l'origine et de la sévérité de l'infection. L'objectif de notre étude était d'évaluer le choix de l'antibiothérapie probabiliste (ATBP) des péritonites secondaires graves en réanimation.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, effectuée sur les dossiers des péritonites secondaires graves, admises de janvier 2010 à décembre 2012 dans le service de réanimation polyvalente d'un centre hospitalier général. Seuls les dossiers documentés microbiologiquement ont été retenus. Les péritonites ont été regroupées en infections communautaires ou hospitalières (nosocomiales ou post-opératoires). Le critère principal de jugement était le taux d'ATBP adaptée en fonction de l'origine de la péritonite. Une ATBP était considérée comme adaptée, si tous les germes retrouvés à la culture étaient sensibles à au moins un des antibiotiques dispensés.

Résultats : Soixante et onze péritonites secondaires ont été incluses (29 communautaires, 11 nosocomiales et 31 post-opératoires). Le taux global d'ATBP adaptée est de 73,2 %, avec un taux de 65,5 % pour les péritonites communautaires et de 78,6 % pour les péritonites hospitalières (p = 0,222). Le nombre médian de bactéries isolées par patient est de 3 [1-5]. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp. Et *Bacteroides fragilis* sont les germes les plus fréquemment isolés. Une proportion plus importante de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Enterococcus faecium* est retrouvée dans les péritonites nosocomiales. L'ATBP la plus utilisée est l'association ticarcilline-acide clavulanique-aminoside pour les péritonites communautaires (70 %)

et l'association pipéracilline-tazobactam-aminoside pour les péritonites hospitalières (88 %). La durée médiane d'antibiothérapie totale est de 9 jours [8-10]. Le caractère inadapté de l'ATBP est principalement dû à *Enterococcus spp* (amoxicilline sensible) pour les péritonites communautaires et à *Enterococcus spp* (amoxicilline résistant) et aux entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi pour les péritonites hospitalières. La mortalité à J28 est de 25 %. Seuls le SOFA et l'IGS II à l'admission en réanimation sont associés de façon significative à la mortalité. Une ATBP inadaptée n'est pas prédictive du taux de reprise chirurgicale, des durées de séjour et de ventilation mécanique ni d'un taux de mortalité supérieur.

Conclusion : Le taux d'ATBP inadaptée (26,8 %) est comparable à celui d'autres études. L'absence d'impact d'une ATBP inadaptée sur l'évolution des patients peut être expliquée en partie par la faiblesse des effectifs. Ce taux est associé à la définition stricte du caractère adapté de l'ATBP. Une stratégie de traitement maximaliste visant à couvrir l'intégralité des germes présents dans les prélèvements péritonéaux, notamment *Enterococcus spp*, semble justifiée par la sévérité et la mortalité associées aux péritonites. Ces résultats permettent d'envisager la protocolisation locale de l'ATBP des péritonites graves.

Références

1. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, et al (2001) The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 33:1513-9
2. Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al (1996) Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 23:486-94

EP108

Évaluation des modalités d'administration de l'association pipéracilline/tazobactam en réanimation polyvalente et en centre de traitement des brûlés

N. Sanmartin¹, C. Garcia-Hejl¹, V. Peigne², T. Leclerc³, E. Dedome¹, D. Chianea¹, P. Vest¹

¹Laboratoire de biochimie, HIA Percy, Clamart, France

²Département d'anesthésie et réanimation, HIA Percy, Clamart, France

³Centre de traitement des brûlés, HIA Percy, Clamart, France

Introduction : L'objectif de notre étude est de tester l'efficacité du protocole d'administration de l'association pipéracilline/tazobactam en perfusion intermittente chez des patients de réanimation polyvalente et du centre de traitement des brûlés (CTB) de l'HIA Percy.

Patients et méthodes : Sont inclus dans l'étude 12 patients de réanimation polyvalente recevant 4 g/500 mg de cette association 3 fois par jour en perfusion de 1 heure et 8 patients du CTB recevant cette même dose 4 fois par jour en perfusion de 30 minutes. La pipéracilline et le tazobactam plasmatiques sont dosés par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Les dosages sont réalisés à l'état d'équilibre en « résiduel » : juste avant la 4^{ème} perfusion. Nous comparons ensuite les concentrations plasmatiques obtenues aux CMI des bactéries isolées et, pour les antibiothérapies probabilistes, aux CMI des bacilles à gram négatifs isolés les mois précédents. L'objectif pharmacocinétique est considéré comme atteint lorsque la concentration plasmatique résiduelle de l'antibiotique est supérieure à 5 fois la CMI.

Résultats : Il n'y a pas de différence significative entre les patients de réanimation et ceux du CTB en termes de fonction rénale, d'IMC ou d'IGSII. Notre étude confirme la dispersion importante des concentrations plasmatiques de pipéracilline (0,75 à 248 mg/L⁻¹) et de tazobactam (< 0,5 à 30 mg/L⁻¹). Pour les infections documentées 7 des 8 patients de

réanimation et 1 des 3 patients du CTB atteignent l'objectif pour la pipéracilline. L'étude des CMI des bacilles Gram négatifs, isolés les mois précédents, a montré que les objectifs à atteindre pour les antibiothérapies probabilistes sont de 7,5 mg/L⁻¹, pour les patients de réanimation et de 32,5 mg/L⁻¹ pour les patients du CTB. Ainsi 3 des 4 patients en réanimation atteignent l'objectif et 2 des 5 patients du CTB. Par ailleurs, le ratio des concentrations de pipéracilline et de tazobactam est très variable d'un patient à l'autre (0,5 à 12). Ceci pose la question de l'efficacité de cette association pour les ratios extrêmement bas.

Conclusion : Malgré notre faible effectif de patients, le protocole d'administration de l'association pipéracilline/tazobactam semble être adapté au couple patient/bactérie de la réanimation polyvalente, alors qu'il pourrait être optimisé au CTB. Pour ce service, des perfusions prolongées sur 4 heures pourraient permettre d'atteindre les objectifs définis.

EP109

Modélisation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de la vancomycine dans les médiastinites postopératoires

à Staphylocoque résistant à la méticilline

O Mangin¹ ; S Urien² ; JL Mainardi³ ; C Faisy⁴

¹Réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris

²Centre d'investigation clinique-0991 Inserm, CHU Cochin & Amp ; Université Paris Descartes, Paris

³Service de microbiologie, hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris

⁴Service de réanimation médicale,

hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris

Introduction : La vancomycine est largement employée dans les infections sévères à staphylocoque, en particulier les médiastinites postopératoires. Cependant, la pharmacodynamique de la vancomycine demeure inconnue chez les malades les plus graves, quand bien même des protocoles d'administration optimisant la pharmacocinétique de cet antibiotique ont été largement développés en réanimation. Le but de cette étude était donc d'étudier les facteurs susceptibles d'influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la vancomycine au cours du traitement des médiastinites postopératoires chez des patients opérés initialement pour pontage-aortocoronaire \pm remplacement valvulaire.

Patients et méthodes : Nous avons mené une enquête rétrospective sur 103 dossiers (dix ans) de patients admis dans notre service pour infection documentée à Staphylocoque résistant à la méticilline. Parmi ces dossiers, 34 correspondaient à une médiastinite postopératoire primaire traitée chirurgicalement par drainage (drains de Redon) à thorax fermé. Quatre dossiers étaient incomplets et 30 patients ont été retenus pour l'analyse. Le traitement antibiotique consistait en l'association de vancomycine (deux injections IV par jour, taux résiduel cible 25-35 mg/l) à un aminoside pendant sept jours puis à un autre antistaphylococcique jusqu'à l'ablation de tous les drains. La mobilisation des drains était standardisée sur des critères stricts de négativation de l'inoculum et de quantité maximale de liquide de drainage recueilli quotidiennement par chaque drain de Redon. A partir des données disponibles dans les dossiers (doses administrées, horaires d'administration, horaires des dosages de vancomycinémie), une modélisation de la pharmacocinétique et de l'effet de la vancomycine sur la vitesse d'ablation des drains a été effectuée à l'aide du programme MONOLIX (version 4,14s). Nous avons retenu une cinétique à deux compartiments : plasma et compartiment-effet, c'est-à-dire la cavité médiastinale résiduelle drainée après réintervention chirurgicale. Nous avons étudié ensuite l'impact des covariables (caractéristiques

démographiques, chirurgie initiale, variables biologiques et co-prescriptions) sur les modèles pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Résultats : Trois cent cinquante-neuf dosages de vancomycine étaient disponibles et le taux résiduel moyen était 34 ± 14 mg/l. Les covariables ayant un impact significatif ($p < 0.001$) sur la clearance (CL) de la vancomycine étaient le SAPS II à l'admission, le poids (BW) et la créatinine plasmatique (Scr) le jour de l'administration : $CL = 27.2 \times (BW/70)^{0.75} \times (SAPS\ II/50)^{-1.00} \times (Scr/100)^{-0.68}$. A partir de cette relation il est possible de déterminer avec une excellente précision la concentration plateau de vancomycine après une administration : $C_{plateau} = [Dose] / CL$. Le modèle pharmacodynamique final décrivant l'effet de la vancomycine sur la vitesse d'ablation des drains était exprimé en probabilité (P) d'avoir 0 drain (malade considéré

comme guéri) à un instant t : $P = 1 / (1 + e^{-\text{logit}})$ où logit dépendait de la dose cumulée de vancomycine, de la cinétique de transfert de la vancomycine entre compartiment plasmatique et cavité médiastinale et d'éventuelles covariables. Avec ce modèle, des concentrations médiastinales de vancomycine > 25 mg/l étaient nécessaires pour avoir une probabilité $> 50\%$ d'être guéri (0 drain) à un instant t . Aucune covariable d'intérêt (y compris les traitements antistaphylococciques associés) n'influait significativement l'effet de la vancomycine sur la vitesse d'ablation des drains.

Conclusion : Ce modèle montre que peu de facteurs influence la cinétique et l'efficacité de la vancomycine dans le traitement des médiastinites postopératoires à staphylocoque résistant à la méticilline. Des taux plasmatiques résiduels > 30 mg/l semblent recommandés.